

MUCOVISCIDOSE AU MAROC :

QUE VALENT LES MOTS SANS LES ACTES ?

AMENZOUI N (1), BOUSFIHA A (1), BAUWENS N (2), LIBIOULLE C (3), THIMMESCH M (2), LEBECQUE P (2)

RÉSUMÉ : Dans les pays les plus médicalisés, l'espérance de vie médiane de la plupart des nouveau-nés atteints de mucoviscidose excède aujourd'hui 70 ans et se rapproche de celle de la population générale. Ailleurs, en Europe de l'Est comme en Afrique, en Inde ou en Amérique du Sud, les disparités socio-économiques des pays continuent à impacter très durement le pronostic des patients. Au Maroc, des données génétiques très fragmentaires suggèrent que la prévalence de la mucoviscidose est au moins du même ordre qu'en Belgique. Mais la maladie n'y est pas réellement reconnue par le système de santé, de telle sorte que même le traitement symptomatique reste inaccessible aux patients et leur pronostic est tragique, similaire à ce qu'il était il y a 60 ans dans les pays les plus médicalisés. À Casablanca, le projet pilote d'un premier Centre pédiatrique de Référence est en train de se mettre en place. S'il bénéficie d'un support adéquat, ce projet ne peut être qu'un succès et doit constituer un tout premier pas sur le chemin vers une prise en charge des patients dans ce pays. Très modestement, plusieurs intervenants belges tentent d'y apporter leur soutien.

MOTS-CLÉS : *Mucoviscidose - Pays à revenus faibles ou moyens - Disparités - Traitement - Éthique*

CYSTIC FIBROSIS IN MORROCO :

WHAT DO WORDS MEAN WITHOUT ACTION ?

SUMMARY : It is estimated that in highly medicalised countries, median life expectancy for most newborns with cystic fibrosis now exceeds 70 years, approaching that of the general population. However, socio-economic disparities between countries continue to have a devastating impact on the prognosis of patients in Eastern Europe, Africa, India and South America. In Morocco, very limited genetic data suggest that the prevalence of this disease is at least of the same order as in Belgium. But as it is not really recognised by the national health system, patients are denied access even to symptomatic treatment. As a result, their outcome is tragic, similar to what it was 60 years ago in the most medicalised countries. A pilot project for a first paediatric reference centre in Casablanca is currently being set up. If properly resourced, this project can only be a success and should be the first step on the road towards cystic fibrosis care in this country. In a very humble way, several Belgian stakeholders are trying to support this project.

KEYWORDS : *Cystic fibrosis - Low-middle-income countries - Disparity - Treatment - Ethics*

INTRODUCTION

Transmise sur le mode autosomique récessif, la mucoviscidose est l'affection génétique grave la plus fréquente dans les populations d'origine caucasienne. Le gène CFTR («Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator») impliqué est situé sur le bras long du chromosome 7. Plus de 2.000 variants putatifs en sont aujourd'hui répertoriés. La maladie affecte en Belgique près d'un nouveau-né sur 3.500. Sa prise en charge symptomatique est très coûteuse. Pendant plus de 60 ans, des progrès ont permis une augmentation régulière de l'espérance de vie médiane, d'environ 6 ans par décennie. La récente commercialisation, à prix d'or, d'un traitement plus fondamental conditionné par le génotype CFTR, et dont, à terme, bénéficieront la plupart des patients des pays occidentaux, devrait rapprocher substantiellement cette espérance de vie de celle de la population générale. Ce succès a pu être

considéré comme une sorte de triomphe de la médecine (1). Sans surprise cependant, la limitation des ressources dans certains pays européens se traduit en disparités majeures du pronostic des patients (2). L'expérience de pays plus démunis encore, comme l'Inde, le Brésil, l'Argentine ou l'Afrique du Sud amplifie ce constat (3-5). Décrit dans la littérature médicale comme un droit humain, un accès plus équitable aux soins des personnes atteintes de mucoviscidose apparaît bien nécessaire (6), mais que valent les mots sans les actes ?

Au Maroc, le taux de consanguinité avoisine 25 %. Des données génétiques très fragmentaires font penser que la prévalence de la maladie doit y être du même ordre qu'en Belgique (7, 8). Le revenu moyen par habitant y est 13 fois moindre. Le Tableau I récapitule, de manière abrupte, quelques éléments-clés de la situation des patients dans les deux pays (9, 10). Au Maroc, la mucoviscidose n'est pas reconnue comme l'affection génétique grave qu'elle est. En conséquence, les soins adéquats sont inaccessibles aux patients et le pronostic de la maladie dans ce pays est désastreux, similaire aujourd'hui à ce qu'il était il y a 60 ans dans les pays les plus médicalisés : la plupart des patients décèdent nécessairement en très bas âge, avec ou, le plus souvent, sans diagnostic, dans un tableau de malnutrition et/ou d'insuffisance respiratoire. Parmi les parents les

(1) Service d'Infectiologie et d'Immunologie clinique, Hôpital mère-enfants Harouchi, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.

(2) Centre de Référence liégeois de la Mucoviscidose, site CHC MontLégia, 4000 Liège.

(3) Centre de Génétique Humaine, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Mucoviscidose au Maroc et en Belgique (9, 10) : réalités structurelles

	Maroc	Belgique
Reconnaissance officielle par l'État	-	oui
Soutien du système de santé	(-)	+++
- Soutien des Centres de Référence	-	+++
- Remboursement du traitement symptomatique	(-)	+++
- Transplantations pulmonaires	-	+++
- Remboursement des modulateurs	-	+++
- Dépistage néonatal	-	oui
- Registre national	-	oui

Tableau II. Mucoviscidose au Maroc et en Belgique (9) : quelques repères cliniques

	Maroc - Hôpital pédiatrique académique Harouchi - 2023	Belgique 2019
n	40	1.362
Âge médian (années)	3,5	23,6
Adultes (18+)	Non applicable	64,7 %
Patients transplantés	0	15 %
Allèles génotypés (%)	52	2.724 (100 %)
Allèles génotypés avec variant identifié	88,4 %	98,7 %
F508del/F508del	19,2 %	45,8 %
F508del/ ...	38,4 %	87,1 %
Ileus méconial traité chirurgicalement	10 %	14 %
ENFANTS (<18)		
Insuffisance pancréatique exocrine	75 %	84 %
Prévalence de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Toutes cultures de la dernière année	57,5 %	22 %
Colonisation chronique par <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22,5 %	8 %
Patients avec z-score d'IMC < -1,28 (P10) (2 - < 18, CDC)	32,5 %	12 %
VEMS moyen à la dernière consultation de l'année (% pr - GLI)	Absence de spirométries	92,2 %

IMC : indice de masse corporelle; % pr : en % de la valeur prédictive; GLI (pour Global Lung Initiative) : valeurs de référence utilisées pour la spirométrie; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde.

plus privilégiés d'enfants marocains atteints de mucoviscidose, certains ont émigré vers des pays très médicalisés pour que leurs enfants y bénéficient d'un suivi approprié, d'un traitement symptomatique adéquat et, plus récemment, d'une trithérapie révolutionnaire mais dont le prix exorbitant excède plus de 15 fois le coût de production (11, 12). Ces parents tentent d'aider ceux du Maroc par divers moyens dont un mécé-

nat et l'envoi au pays de médicaments de base du traitement symptomatique. Faute d'une prise en charge structurelle dans ce pays, cela reste fatallement fort insuffisant. L'objectif de l'Association qui regroupe aujourd'hui des parents d'enfants marocains atteints par la mucoviscidose est donc d'obtenir une reconnaissance officielle de cette maladie au Maroc, préalable

à la mise en place de structures de suivi et de traitements appropriés.

L'IDÉE D'UN PROJET PILOTE DE CENTRE DE RÉFÉRENCE DE LA MUCOVISCIDOSE AU MAROC

La mucoviscidose est une maladie complexe, multi-systémique. Une centralisation des soins en améliore le pronostic (13, 14). Avec la promesse d'un support de l'Etat, l'idée est, aujourd'hui, sur le point d'être entérinée d'un projet pilote de Centre de Référence de la mucoviscidose au Maroc, basé à Casablanca, dans l'hôpital académique mère-enfants Harouchi (380 lits). Dans cet hôpital, une pédiatre infectiologue suit actuellement, avec fort peu de moyens, quelques dizaines de patients (**Tableau II**). Parmi 26 patients génotypés, dix (38,4 %) sont porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del, quatre (15 %) d'au moins une copie de la mutation E1104X (qui n'est pourtant à ce jour rapportée que chez 17 patients dans la base de données CFTR2), deux d'au moins une copie de R1162X. En Belgique, les trois mutations les plus fréquentes sont F508del, G542X et N1303K et concernent, respectivement, 89,7 %, 5,3 % et 4,9 % des patients. Bien que l'âge médian des enfants marocains suivis soit très bas (3,5 ans), plus d'un sur cinq est déjà chroniquement colonisé par *Pseudomonas aeruginosa*.

Une coopération internationale peut aider ce type de projet (3). C'est dans ce contexte qu'une première visite d'une semaine de soignants marocains au Centre de Référence liégeois de la Mucoviscidose (site du CHC - MontLégia) a eu lieu en décembre 2023. Les objectifs en ont été : i) de parcourir ensemble les modalités de suivi et de traitement recommandées pour cette affection, en rassemblant les articles médicaux de référence et privilégiant, pragmatiquement, les options les plus contributives dans le contexte (15-18); ii) de partager, de manière pratique et détaillée, les étapes du test à la sueur, les aspects qualitatifs de la spirométrie, les techniques de kinésithérapie; iii) de nouer des contacts et recueillir de l'aide de la part d'autres intervenants (**Tableau III**); et iv) de hiérarchiser les priorités et de définir le support institutionnel nécessaire à la réussite du projet (**Tableau IV**). Quelques éléments de ces deux tableaux sont commentés ci-dessous.

- Dès le début du projet, il est nécessaire de faire connaître au Maroc cette maladie délais-

sée, par des campagnes de sensibilisation et d'information auprès des médecins, pharmaciens et kinésithérapeutes (conférences, rapports du projet-pilote, publications) et de la population (médias). Même en l'absence de tout dépistage néonatal, cette stratégie de communication aura, notamment, le potentiel de favoriser un diagnostic plus précoce, avant le développement trop avancé d'irréversibles atteintes pulmonaires et, par ce biais, d'améliorer le pronostic des enfants atteints.

- Un diagnostic correct reste le premier prérequis. Au niveau individuel, l'élément clinique du diagnostic consistera en une histoire familiale (que la consanguinité favorise grandement) et/ou des manifestations évocatrices. Dans un pays soumis à des canicules et sécheresses récurrentes, on peut s'attendre à une incidence plus élevée de déshydratations comme circonstance de ce diagnostic. Les symptômes respiratoires de la mucoviscidose sont, au départ, peu spécifiques. À un stade plus avancé, une infection comme la tuberculose pulmonaire, qui reste assez fréquente, peut parfois donner le change. Les causes de malnutrition sont *a priori* plus variées au Maroc qu'en Belgique. Quant au volet paraclinique du diagnostic, il restera presque toujours (dans plus de 97 % des cas) lié à la documentation par deux tests d'un taux de chlorure dans la sueur anormal, c'est-à-dire égal ou supérieur à 60 mmol/L. La place de ce test accompagné des aspects qualitatifs l'entourant, est donc centrale. Le matériel que s'apprête à fournir l'Association Belge de lutte contre la mucoviscidose correspond à une méthode de référence et doit permettre de minimiser les risques d'erreur technique.

- La version la plus récente d'une base de données spécifique à la mucoviscidose (19) a été partagée. Elle constitue un précieux outil clinique au quotidien et certaines de ses fonctionnalités permettent de l'utiliser comme un embryon de Registre.

- Un partenariat a pu être établi avec le Centre de Génétique Humaine du CHU de Liège. Dans un premier temps, le génotype CFTR de 100 patients sera élucidé, au prix si nécessaire d'une étude exhaustive du gène. Combinés aux rares données existantes, les résultats de ces analyses mèneront à l'identification des variants pathogènes les plus courants dans ce pays et à la conception d'un kit moins coûteux permettant de les rechercher.

- L'accès aux médicaments de base du traitement symptomatique est une absolue nécessité. Il est impossible d'aider des enfants atteints de mucoviscidose sans pouvoir leur fournir des

Tableau III. Collaborations prévues

Intervenant	Objet	Statut
1. Association Belge de lutte contre la mucoviscidose	Achat d'un matériel de référence pour le test à la sueur (Macroduct & Chlorocheck)	En cours
2. Centre de Génétique humaine du CHU de Liège	Génotypage CFTR de 100 patients, publication conjointe (± autres collaborations)	Acquis
3. Centre de Référence liégeois de la mucoviscidose – site du CHC MontLégia	Support clinique et théorique (médecine et physiothérapie) Base de données Publications conjointes	Acquis
	Ressource théorique pour la microbiologie	Acquis
	Ressource théorique pour le test à la sueur	Acquis

Tableau IV. Hiérarchisation des priorités

	Indispensables	Nécessaires	Réellement souhaitables
	Campagnes de sensibilisation et d'information auprès des soignants et de la population		
1. Staff	1 médecin, 1 infirmière polyvalente, 1 kinésithérapeute (tous trois à temps plein)		
2. Médicaments	- Enzymes pancréatiques - Antibiotiques : per os : amoxiclav, sulfaméthoxazole, ciprofloxacine, azithromycine inhalés (solutions) : tobramycine, colimycine (+ nébuliseurs Pari Boy) - Macrogol - Salbutamol	Vitamines liposolubles Inhibiteurs de pompe à protons (IPP)	Dornase α Salin 6-7% Stéroïdes nasaux Stéroïdes inhalés Antibiotiques inhalés : poudres
3. Diagnostic	Test de la sueur fiable		
4. Partenariat	- Génétique CFTR - Base de données - «bonne pratique» (clinique, microbiologie ...)		
5. Suivi	- Spiromètre et disposables (filtres, embouts ...), traces écrites		
6. Infrastructures	Locaux ventilés et moyens permettant de limiter les risques d'infections croisées, en ambulatoire comme en milieu hospitalier		

enzymes pancréatiques (environ 85 % d'entre eux présentent une insuffisance pancréatique) et des antibiotiques appropriés (formes orales et inhalées, formulations adéquates pour chaque âge : sirops puis comprimés/gélules). Plusieurs de ces médicaments (dont les enzymes pancréatiques) ne sont tout simplement pas disponibles dans les pharmacies marocaines. Seules les instances politiques peuvent garantir cet approvisionnement et permettre de fournir aux parents, à leur sortie de consultation, les médicaments du traitement symptomatique nécessaires jusqu'au contrôle suivant.

- En ambulatoire comme en milieu hospitalier, des mesures permettant une limitation du

risque d'infections croisées dans le Centre de Référence constituent un autre aspect important. Les quelques parents d'enfants venus du Maroc en Europe de l'Ouest pour avis sont très au courant de ce risque. Ils renoncent, dans leur pays, aux spirométries et même à un suivi dans un hôpital rassemblant plusieurs patients atteints de mucoviscidose en raison de ce danger bien établi d'infections croisées. Numériquement, c'est surtout *Pseudomonas aeruginosa* qui est craint, parce qu'une colonisation des voies aériennes par ce pathogène fréquent est clairement associée à un déclin accéléré de la fonction respiratoire (20). Aussi, l'éviter ou la postposer est un objectif de base d'un bon

Centre. Mais d'autres pathogènes redoutés sont aussi concernés (*BCC cenocepacia* et *multivora*, *M abscessus*, *Achromobacter*, *MRSA*...). Rassembler dans un Centre un nombre important de patients sans prendre en considération ce risque peut déboucher sur un résultat inverse de celui recherché. Dans ce contexte, un paradoxe auquel il serait médicalement et financièrement utile de remédier a été relevé. Il concerne les essais d'éradication précoce de *Pseudomonas aeruginosa* dès l'isolement de ce germe à partir des sécrétions respiratoires. Ces essais d'éradication précoce sont effectivement indiqués. Le détail des modalités optimales pour ce faire n'est pas consensuel, mais ces modalités incluent presque toujours le recours à des nébulisations d'antibiotiques et à de la ciprofloxacine par voie orale. Une antibiothérapie intraveineuse prolongée (au moins 2 semaines) ne constitue pas le meilleur choix. Or, aujourd'hui, le système de santé marocain ne permet que ce traitement intraveineux : ces hospitalisations ne coûtent rien aux patients démunis tandis que la préférable alternative en ambulatoire n'est pas disponible. Les enfants atteints de mucoviscidose sont hospitalisés en salle commune, quelle que soit la raison de leur admission, ce qui devrait être évité parce que favorisant les infections croisées. Le coût élevé de ces hospitalisations pour antibiothérapie intraveineuse sur une année sera chiffré et il sera fait valoir à quel point il se révélerait à la fois préférable pour les patients et moins coûteux pour le système de santé de pouvoir proposer l'alternative à domicile évoquée plus haut.

LE DÉBUT D'UNE TRÈS LONGUE ROUTE

Si le support de l'État marocain à ce projet pilote est à la hauteur du nécessaire, son succès ne fait aucun doute. Il devrait, dans un premier temps, se marquer essentiellement par un critère quantitatif (accroissement rapide du nombre d'enfants suivis dans une ville de plus de 3.000.000 d'habitants) et des marqueurs qualitatifs, surtout nutritionnels au départ (amélioration du z-score de l'indice de masse corporelle). Ce ne serait encore qu'une toute première étape.

Ce projet pilote fera connaître la maladie et devrait déboucher sur : i) une reconnaissance claire et généralisée de la mucoviscidose au Maroc; ii) la nécessaire création d'autres Centres de Référence dans le pays; iii) la mise à disposition pour tous les patients du pays, y

compris les enfants de parents démunis, d'un traitement symptomatique raisonnable dont on sait qu'il peut améliorer considérablement le pronostic. À terme, ces trois points constituent bien le sens de la démarche et récapitulent ce dont ont réellement besoin les patients marocains. L'établissement d'un Registre national de la maladie constituera rapidement un outil précieux. Et l'espoir persiste, encore lointain, d'un accès aux modulateurs à un prix abordable par le biais d'une licence volontaire (concédée par les firmes), voire obligatoire, tant le choix actuel de la firme Vertex de maximiser le profit en ne vendant la trithérapie qu'à un prix exorbitant et aux seuls quelques pays les plus riches est éthiquement dénoncé (21-22).

CONCLUSION

Dans tous les pays du monde, un accès équitable aux soins est un idéal difficile à rencontrer, plus problématique encore dès lors que les soins sont coûteux et les ressources limitées. Le constat que les inégalités en ce domaine sont un reflet du monde n'implique en rien de s'y résigner. Dans le cas de la mucoviscidose dans des pays démunis, le courage de parents, de patients et de soignants a déjà porté ses fruits et leur long combat vaut assurément la peine d'être soutenu.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ramsey B, Bush A. Cystic fibrosis: from tragedy to triumph. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;**208**:9-11.
2. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros* 2010;**9**(Suppl 2):S5-S21.
3. Kabra SK, Kabra M, Shastri S, Lodha R. Diagnosing and managing cystic fibrosis in the developing world. *Paediatr Respir Rev* 2006;**7**(Suppl 1):S147-50.
4. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;**8**:65-124.
5. Zampoli M, Kassarjee R, Verstraete J, et al. Trends in cystic fibrosis survival over 40 years in South Africa: An observational cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2022;**57**:908-18.
6. De Boeck K, Kerem E. Equitable CF care as a basic human right. *J Cyst Fibros* 2016;**15**:703-4.
7. Lakeman P, Gille JJ, Dankert-Roelse JE, et al. CFTR mutations in Turkish and North African cystic fibrosis patients in Europe: implications for screening. *Genet Test* 2008;**12**:25-35.
8. Ratbi I, Génin E, Legendre M, et al. Cystic fibrosis carrier frequency and estimated prevalence of the disease in Morocco. *J Cyst Fibros* 2008;**7**:440-3.
9. Sciensano. Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR 2019). Annual Report. Brussels, Belgium. Dernière consultation 12/01/24. Disponible sur: <https://www.sciensano.be/sites/default/files/rapport-bcfr-2019-public.pdf>

10. Lebecque P, Bauraind O, Thimmesch M. Mucoviscidose : un regard sur la situation en Belgique en 2022. *Rev Med Liege* 2022;**77**:532-7.
11. Guo J, Wang J, Zhang J et al. Current prices versus minimum costs of production for CFTR modulators. *J Cyst Fibros* 2022;**21**:866-72.
12. Lebecque P, Thimmesch M. Modulateurs et pronostic de la mucoviscidose en Europe : chronique d'un dilemme annoncé. *Rev Med Liege* 2021;**76**:202-7.
13. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;**316**:1771-5.
14. Lebecque P, Leonard A, De Boeck K, et al. Early referral to cystic fibrosis specialist centre impacts on respiratory outcome. *J Cyst Fibros* 2009;**8**:26-30.
15. Cohen-Cymberknob M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis: strategies that increase life expectancy and improve quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;**183**:1463-71.
16. The South African Cystic Fibrosis Consensus Guidelines. 5th ed.2017. Accessed 12-21-22. Available from: http://www.sacfa.org.za/wp-content/uploads/2017_09_14_CF_Consensus_Guidelines_2017.pdf
17. Cohen-Cymberknob M, Shoseyov D, Breuer O, et al. Treatment of cystic fibrosis in low-income countries. *Lancet Respir Med* 2016;**4**:91-2.
18. da Silva Filho LV, Zampoli M, Cohen-Cymberknob M, Kabra SK. Cystic fibrosis in low and middle-income countries (LMIC): A view from four different regions of the world. *Paediatr Respir Rev* 2021;**38**:37-44.
19. Leal T, Reyhler G, Mailleux P, et al. A specific database for providing local and national level of integration of clinical data in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;**6**:187-93.
20. Kosorok MR, Zeng L, West SE, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001;**32**:277-87.
21. McGarry ME, Gibb ER, Laguna TA, et al. How many billions is enough? Prioritizing profits over patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2023;**58**:1595-7.
22. Zampoli M, Morrow BM, Paul G. Real-world disparities and ethical considerations with access to CFTR modulator drugs: mind the gap! *Front Pharmacol* 2023;**14**:1163391.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lebecque P, Centre de Référence liégeois de la Mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

Email : Patrick_Lebecque@hotmail.com