

Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : évaluation d'une mesure de santé publique

GIL BELLIS, MARIE-HÉLÈNE CAZES, ALAIN PARANT

Institut national d'études démographiques (Ined), Paris

Maladie héréditaire à transmission autosomique récessive¹, la mucoviscidose est une maladie rare² qui bénéficie en France d'une politique de santé très active :

– depuis 1987, en tant que maladie chronique requérant des soins prolongés et coûteux, elle est inscrite dans le dispositif des affections de longue durée (ALD). Aux patients atteints d'une des 30 ALD reconnues à ce jour, le dispositif garantit une prise en charge intégrale pour l'ensemble des soins en rapport direct avec leur maladie ;

– depuis 1993, à l'initiative de l'Association française de lutte contre la mucoviscidose (AFLM, rebaptisée en 2000 Vaincre la mucoviscidose, VLM), existe un système d'information destiné à améliorer la connaissance de la population malade et à éclairer les décisions des parents et des patients, des associations et des partenaires institutionnels ;

– en 2002, un dépistage a été instauré, effectué auprès de tous les nouveau-nés de France métropolitaine et de La Réunion (et non plus auprès des seuls nouveau-nés des départements pionniers des régions Basse-Normandie, Haute-Normandie, Bretagne et Centre), le système de soins étant, quant à lui, réorganisé et structuré en 49 centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) répartis sur tout le territoire.

Alors que le dépistage néonatal systématique, dix ans après son instauration, fonctionne en routine, cette communication propose d'en évaluer quelques effets : effets directs, sur la taille de la population malade et sa structure par sexe et par âge ; effets plus indirects, sur la distribution par grandes classes de mutations et sur l'incidence à la naissance, deux effets dont on ne peut exclure que, dans un environnement de maîtrise renforcée des dépenses publiques de santé, ils induisent à terme une couverture moins étendue ou généreuse du dispositif ALD 30 actuel.

Historique du recueil des données

La source utilisée pour les besoins de la présente communication a évolué au fil du temps, la mucoviscidose étant de plus en plus perçue comme un enjeu de société et les

¹ Les personnes atteintes ont hérité de deux mutations du gène impliqué, une provenant de la mère et l'autre du père.

² Une maladie rare est une maladie dont la prévalence est inférieure à 50 pour 100 000 habitants.

pouvoirs publics, interpellés par les malades et leurs familles et éclairés par diverses recherches, ayant traduit dans les faits une certaine volonté de changer la donne.

Lorsque l'AFLM crée l'*Observatoire national de la mucoviscidose* (ONM), elle reproduit en grande partie le fonctionnement du registre nord-américain : disposer de données épidémiologiques en effectuant une enquête répétée au moyen d'un questionnaire adressé une fois par an aux centres de soins spécialisés dans la prise en charge de la maladie.

Les sujets inclus dans l'ONM sont ceux qui ont donné leur consentement et pour lesquels a été établi un diagnostic de mucoviscidose associant des aspects cliniques (signe évocateur de la mucoviscidose ou test de dépistage néonatal positif dans les quatre régions pionnières le pratiquant déjà) et des aspects biologiques (deux tests positifs de la sueur¹ ou deux mutations identifiées du gène *CFTR*² ou une différence de potentiel nasal positive). Le recueil des données porte sur l'année échue et concerne l'ensemble des patients vus au moins une fois dans l'année par les centres participant à l'enquête, les informations relevées par le questionnaire provenant des dossiers médicaux et étant fournies par les médecins responsables des centres. Ces informations ont trait à l'identification – indirectement nominative – des patients, aux circonstances et éléments de confirmation du diagnostic, aux modalités du suivi dans le centre, aux événements médicaux et éléments de morbidité survenus pendant l'année, aux paramètres anthropométriques et respiratoires, aux données bactériologiques, aux modalités de la prise en charge thérapeutique, au statut vital déterminé en fin d'année et à quelques données socio-familiales. Les centres de soins destinataires du questionnaire couvrent la métropole et l'île de La Réunion. Outre leur spécialisation dans la prise en charge de la mucoviscidose (consultations, hospitalisations et soins à domicile), ils sont subventionnés par l'AFLM et signataires d'une charte incluant l'engagement de transmettre les formulaires renseignés à un gestionnaire des données.

La connaissance de la population malade de la mucoviscidose est intégralement dépendante de cette organisation en centres de soins, le nombre total de malades évoluant annuellement en fonction du nombre de ceux successivement vus et de l'intensité des flux annuels d'entrées et de sorties.

Une année T donnée, ces derniers se décomposent comme suit :

– un flux des entrées, constitué par les patients diagnostiqués en T et les patients dont le diagnostic de mucoviscidose a été porté antérieurement à T mais qui n'ont pas été vus dans les centres en $T-1$ ou avant ;

¹ Le test de la sueur est un examen donnant la preuve d'une anomalie liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR ; il est considéré comme positif lorsque la valeur de la concentration sudorale en chlore est égale ou supérieure à 60 mmol/L avec la technique de référence (méthode de Gibson-Cooke).

² *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*.

– un flux des sorties, formé par les patients pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose a été éliminé¹, les patients décédés ayant préalablement consulté dans leur centre au moins une fois dans l'année et les patients perdus de vue, c'est-à-dire absents de l'ONM durant l'année considérée alors qu'ils étaient présents en consultation ou étaient hospitalisés l'année précédente dans un des centres participants.

Alors qu'elle avait confié depuis 1992 la gestion des données de l'Observatoire à l'unité Inserm 155 « Génétique épidémiologique », l'AFLM modifia son cahier des charges en 1998, souhaitant collaborer avec une structure pouvant mener des analyses approfondies et contribuer au développement de l'ONM : contrôle strict des comptes multiples, caractérisation des patients perdus de vue, identification des données manquantes ou aberrantes... ; expertise du questionnaire et valorisation de l'ONM auprès des pouvoirs publics ; amélioration du recensement des patients ; rapprochement de la base de données de l'ONM avec d'autres fichiers spécifiques à la maladie². En 1999, l'Institut national d'études démographiques (Ined) devint ainsi le nouveau gestionnaire de l'ONM.

Dans un souci premier d'estimation du taux de couverture de la population malade par l'ONM, une opération d'apurement de ce dernier fut entreprise, plusieurs limites liées à son fonctionnement pouvant en effet concourir à une incertitude sur l'effectif de la population malade :

– la participation des services hospitaliers spécialisés en tant que centres adhérents à l'ONM était [elle l'est toujours] volontaire et, de ce fait, leur permanence au dispositif de l'Observatoire n'était en rien assurée. Ainsi le nombre de centres a-t-il varié de 46 en 1992 à 72 en 1997, puis 71 en 1998, à la suite du retrait d'un centre pédiatrique, et 90 en 1999 (sans retour du centre pédiatrique s'étant précédemment retiré) ;

– les formes atypiques de mucoviscidose peuvent être une cause de suivi différentiel des malades dans les centres. Des atteintes monosymptomatiques avec un test de la sueur à la limite de la normale sont cependant associées à la pathologie du gène *CFTR* ; ces atteintes se révèlent alors tardivement et peuvent n'être diagnostiquées que chez l'adulte, dans un contexte clinique non évocateur de mucoviscidose de prime abord. L'une des formes les plus représentatives de ces situations est la stérilité masculine par absence bilatérale des canaux déférents. En dépit de l'attention déjà portée en 1999 à la mucoviscidose et de l'offre de soins existante, certains de ces malades pouvaient donc ne pas être pris en charge par des

¹ Ces éliminations de diagnostic tiennent à des faux positifs du dépistage néonatal ou à des situations pathologiques ayant conduit à une élévation de la concentration de chlore dans la sueur (en cas de malnutrition, par exemple) sans détection subséquente de mutations du gène *CFTR*.

² Quatre fichiers existaient en 1998, issus d'enquêtes thématiques dédiées : aux génotypes (caractéristiques moléculaires du gène *CFTR*) ; aux grossesses (patientes ayant eu un test de grossesse positif) ; au germe *Burkholderia* (patients infectés par les espèces du complexe *cepacia* et des bactéries apparentées) ; aux patients de Bretagne et Loire-Atlantique (connaissance approfondie des données familiales et socio-économiques au niveau régional).

établissements hospitaliers au sein de services spécialisés, mais suivis de manière plus ou moins régulière et isolée par divers représentants du corps médical et paramédical ;

– le moment du diagnostic de mucoviscidose et la date d’inclusion dans l’ONM peuvent sensiblement différer. De telles situations sont observées lorsque la prise en charge effective dans un centre n’est pas synchrone au diagnostic ; cela peut concerner les formes modérées de la maladie où les patients retardent l’entrée dans la filière de soins ; cela peut également concerner les patients (ou les familles, dans le cas des patients les plus jeunes) consultant successivement dans plusieurs centres pour avoir une confirmation du diagnostic.

Ces limites étant cernées, des analyses ont été menées pour évaluer la représentativité de l’ONM (Bellis *et al.*, 2002). Dans les conditions de fonctionnement prévalant sur la période 1999-2005, celui-ci est apparu comme un échantillon recouvrant – selon les hypothèses relatives aux paramètres permettant d’estimer la population totale – environ 55 % à 86 % des cas, les sujets manquants étant très inégalement répartis selon l’âge.

Dans le contexte de l’instauration du dépistage néonatal national de la maladie, il devenait possible de passer d’un observatoire, dans lequel l’enregistrement des patients était incomplet, à un registre, dans lequel les modalités d’inclusion et de suivi des malades devaient permettre à terme leur dénombrement exhaustif.

Reprenant assez largement les recommandations de l’Ined (Bellis *et al.*, 2007 ; Bellis et Parant, 2008), Vaincre la mucoviscidose effectua une demande de qualification au Comité national des registres-maladies rares et obtint la qualification en tant que *Registre français de la mucoviscidose* (RFM) fin 2008.

Dans le dispositif de l’enquête, le fonctionnement en mode registre a *de facto* été appliqué à compter du recueil des données de 2006, avec adoption des dispositions suivantes :

– modification de la forme du questionnaire, celui-ci comportant désormais trois volets : un bulletin d’inclusion ; un bulletin de mise à jour annuelle ; un bulletin de modification ou d’arrêt du suivi ;

– modification du support de l’enquête, par adoption d’un processus de saisie des données en ligne ;

– information multi-sources pour l’identification des cas : les CRCM et centres-relais pour les patients diagnostiqués et suivis dans la filière des centres de soins ; un service de transplantation pour la déclaration des malades de la mucoviscidose spécifiquement pris en charge pour une greffe d’organe¹ ; l’Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l’enfant (AFDPHE) pour la déclaration des nouveau-nés dépistés avec une mucoviscidose.

La modification du questionnaire RFM s’est également accompagnée d’un allègement de la rubrique socio-économique, dont le contenu s’est limité à quelques questions clés

¹ Il s’agit de l’hôpital européen Georges Pompidou (HEGP), qui ne fait pas partie des CRCM.

(niveau de scolarité, situation professionnelle et matrimoniale, nombre d'enfants). Ce choix d'un nombre limité d'items a été consenti en contrepartie de la mise en place d'une enquête complète sur les aspects familiaux et sociaux de la mucoviscidose¹.

La transformation de l'Observatoire en Registre avec les critères validés par le Comité national des registres est résumée dans le tableau 1.

Effets directs du dépistage néonatal systématique

Effectifs reconstitués de patients, par année d'enquête

La détermination des effets du dépistage néonatal de la mucoviscidose instauré en France impose au préalable de bien connaître la façon dont le diagnostic de mucoviscidose a été posé pour chaque patient (Tableau 1)

Les trois types de diagnostic

Disposant d'un recul de vingt années sur les données du Registre, de 1992 à 2011 (dernières données disponibles lors de la rédaction de cette communication), nous avons pu travailler sur le mode longitudinal en reconstituant les cohortes de patients, selon leur année de naissance et la modalité du diagnostic de leur maladie.

Avant la découverte (en 1989) du gène *CFTR* impliqué dans la mucoviscidose, le diagnostic de la maladie se faisait essentiellement sur la base des *symptômes* manifestés par les individus. Depuis la découverte du gène, des tests génétiques ont été développés. Dans quelques régions caractérisées par une forte incidence de la mucoviscidose (Bretagne, Normandie et Centre), se sont mis en place, dès les années 1990, des tests de dépistage néonataux pratiqués dans des centres *historiques* ou pionniers. Par la suite, ce dépistage néonatal (DNN) s'est développé dans d'autres centres, non pionniers, avant d'être systématisé sur tout le territoire français métropolitain et réunionnais, à partir de 2003 (voir encadré 1).

Nous avons donc distingué trois types de diagnostic :

- dépistage néonatal mené dans des centres historiques (DNN-hist) ;
- dépistage néonatal mené dans d'autres centres (DNN-autres), incluant le dépistage national ;
- diagnostic sur symptômes (DGSS).

¹ C'est, en parallèle de l'analyse des données du RFM, le projet que développe actuellement l'équipe de l'Ined signataire de cette communication, qui consiste à réaliser une enquête « Mucoviscidose, famille et société » destinée à reconstituer les parcours familiaux, scolaires, professionnels et résidentiels des patients, accompagnés de quelques éléments de qualité de vie. À terme, sous contrainte d'être actualisée à intervalles réguliers, cette enquête pourrait constituer une des enquêtes thématiques du Registre.

TABLEAU 1 : CRITÈRES DE FONCTIONNEMENT DE L'ONM ET DU RFM

Critères	Observatoire national de la mucoviscidose (ONM)	Registre français de la mucoviscidose (RFM) qualifié Maladie rare
Période de fonctionnement	De 1992 à 2005 (a)	Depuis 2006 (a)
Unités géographiques Couvertes	– France métropolitaine (22 régions), = Île de La Réunion.	– France métropolitaine (22 régions), – Île de La Réunion.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Consentement : = patient, ou = parents/tuteurs légaux. • Circonstances du diagnostic : – au moins un des symptômes évocateurs, ou – un cas dans la fratrie, ou – un test de dépistage néonatal positif (b). • Éléments de preuve : – deux tests de la sueur positifs, ou – deux mutations <i>CFTR</i> identifiées, ou – une différence de potentiel nasale positive. 	<ul style="list-style-type: none"> • Consentement : – patient, ou – parents/tuteurs légaux. • Circonstances du diagnostic : – au moins un des symptômes évocateurs, ou – un cas dans la fratrie, ou – un test de dépistage néonatal positif. • Éléments de preuve : – deux tests de la sueur positifs, ou – deux mutations <i>CFTR</i> identifiées, ou – une différence de potentiel nasale positive.
Sources d'identification des cas	– Service hospitaliers : N = 83 en 2001, qualifiés en CRCM à partir de 2002-2003.	– CRCM : N = 49, – Centres relais : N = 23, – Service de transplantation : N = 1, – AFDPHE : N = 1.
Support de l'enquête	– Questionnaire unique, sur papier.	– Bulletin d'inclusion, – Bulletin de mise à jour annuelle, – Bulletin de modification ou d'arrêt du suivi, saisi en ligne.
(a) Dates du recueil effectif des données.		
(b) Dans quatre régions jusqu'en 2001 ; sur l'ensemble de la France (métropole et La Réunion) depuis 2002.		

Source : auteurs.

Encadré 1 : le dépistage néonatal de la mucoviscidose

Depuis 2002, la France procède au dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose ; cette décision a été prise par le ministère de la Santé, qui en a confié la prise en charge à l'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). La technique de dépistage fait appel au dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) et à la recherche des mutations *CFTR*. La TIR est une protéine dont la présence est plus abondante en cas d'anomalie pancréatique pendant la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son dosage permet de repérer de 95 à 98 % des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité insuffisante du dosage de la TIR (il sélectionne également des enfants qui ne sont pas, dans les faits, atteints par la mucoviscidose) impose le couplage avec une analyse moléculaire.

Après recherche des principales mutations *CFTR* (F508del et une trentaine d'autres), trois cas de figure peuvent se présenter :

– deux mutations sont identifiées. Le nouveau-né et ses parents sont convoqués dans un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) pour une confirmation du

diagnostic reposant sur l'évaluation clinique et un test de la sueur positif, ainsi que pour la mise en place du traitement et du suivi ;

– une seule mutation est identifiée (le risque est d'environ 15 % qu'une deuxième mutation ne soit pas identifiée). Le test de la sueur doit être réalisé dans un centre spécialisé. Si le test est positif, l'enfant est pris en charge comme ceux du groupe précédent. Si le test se révèle négatif, l'information sur l'hétérozygotie du nouveau-né sera donnée aux parents lors d'une consultation de conseil génétique ;

– la TIR est élevée et aucune mutation n'est retrouvée. Le risque que l'enfant soit atteint de la mucoviscidose est, en ce cas, inférieur à 1 %. Un contrôle d'un prélèvement sur buvard à 21 jours de vie est cependant effectué. La persistance d'une TIR élevée à J21 amènera à une consultation dans un centre spécialisé pour évaluation complémentaire (test sudoral).

Les effectifs reconstitués de malades

L'une des difficultés associées au RFM est qu'il fonctionne sous la forme d'une enquête ouverte et dynamique, dont l'effectif n'est pas stable d'une année sur l'autre : inclusions de patients nouvellement diagnostiqués ou dépistés ; sorties de patients décédés ou pour lesquels le diagnostic de maladie a été éliminé ; va-et-vient de patients déjà enregistrés mais n'étant pas vus de façon régulière par les centres et, de ce fait, perdus de vue plus ou moins temporairement.

Pour limiter l'ampleur des fluctuations aléatoires annuelles, nous avons posé qu'un patient vu et enregistré une première fois dans l'ONM/RFM au cours d'une des vingt années d'enquête (1992 à 2011), mais perdu de vue depuis x années et pour lequel on ne disposait d'aucune information sur l'éventuel décès, était toujours vivant en 2011. Cette hypothèse a pour conséquence de majorer la survie des patients enregistrés et les effectifs de patients de l'ONM/RFM à chaque 31 décembre, mais elle n'est pas pour autant outrancière, la non-consultation étant généralement le fait de malades en meilleure santé que les autres.

Au 31 décembre 2011 (dernières données disponibles), le RFM comptabilisait 5 933 patients survivants, vus au moins une fois dans un CRCM durant l'année écoulée (contre 1 625 totalisés par l'ONM au 31 décembre 1992, soit une progression de 265 % en dix-neuf ans). La réintégration des patients perdus de vue, selon la procédure décrite ci-dessus, a fait croître cet effectif à 6 977 patients ; un effectif reconstitué vraisemblablement plus proche de la réalité.

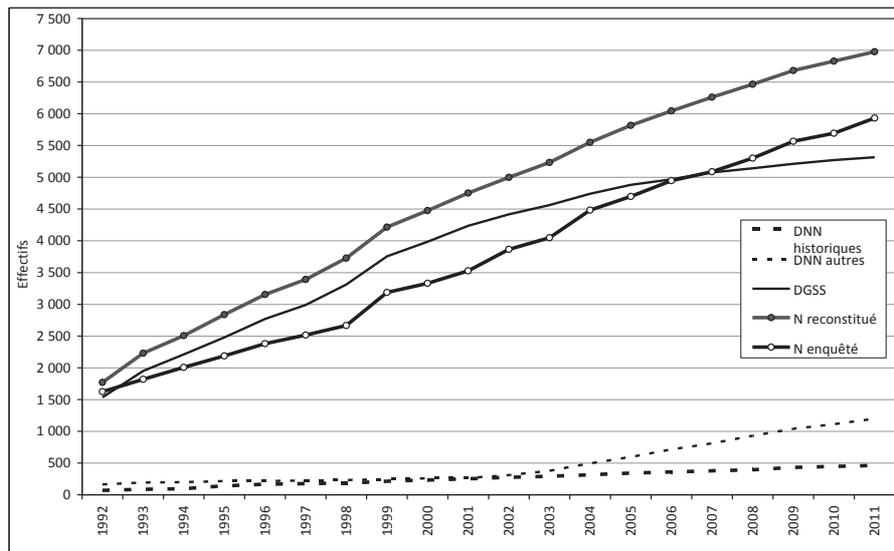
Résultats

La figure 1 présente les effectifs reconstitués des patients survivants au 31 décembre de chaque année, selon le type de diagnostic.

On note la présence d'un faible nombre de DNN dès l'année 1992, dans les centres historiques aussi bien que dans les autres. Le fait de relever, dès 1992, un nombre (certes extrêmement faible) de patients déclarés dépistés à la naissance, mais dont certains ont vingt ans ou plus, attire l'attention sur les limites de l'information alors liée au diagnostic. Car, dans

le principe, un diagnostic néonatal sur la base d'un test moléculaire était impossible avant 1989, le gène impliqué n'étant pas encore connu. Il s'agit donc ici, vraisemblablement, d'un dépistage néonatal d'une autre nature, faisant appel au test de la sueur (qui, sous cette forme, existe depuis quarante ans) et qui pouvait être pratiqué dans les familles où existaient des antécédents familiaux.

FIGURE 1 : EFFECTIFS DÉNOMBRÉS PAR L'ONM/RFM ET RECONSTITUÉS SELON LE TYPE DE DIAGNOSTIC, AU 31 DÉCEMBRE DE CHAQUE ANNÉE



N reconstitué en 2011 = 6 977 ; N enquêté en 2011 = 5 933.

Source : Registre français de la mucoviscidose (RFM).

À partir de 2002 et surtout 2003, la forte augmentation du nombre de DNN réalisés dans les centres autres que les centres historiques est manifestement liée à l'instauration du dépistage néonatal à l'échelle nationale.

L'accroissement continu du nombre de patients diagnostiqués sur symptômes tient, quant à lui, à l'amélioration de l'enregistrement des patients, liée au dispositif institutionnalisé par la mise en œuvre du dépistage néonatal, puis du fonctionnement en Registre (notamment, meilleur enregistrement de patients adultes antérieurement non intégrés).

Les effectifs comptabilisés par le RFM dans ses enquêtes annuelles se révèlent logiquement plus faibles que les effectifs reconstitués. Le déficit du nombre de malades enregistrés par le RFM – qui évolue dans une fourchette de 12 à 16 % – résulte de l'irrégularité avec laquelle, d'une année sur l'autre, les patients consultent dans les centres de référence ; les patients plus ou moins temporairement perdus de vue étant ici, sauf information contraire, considérés comme vivants.

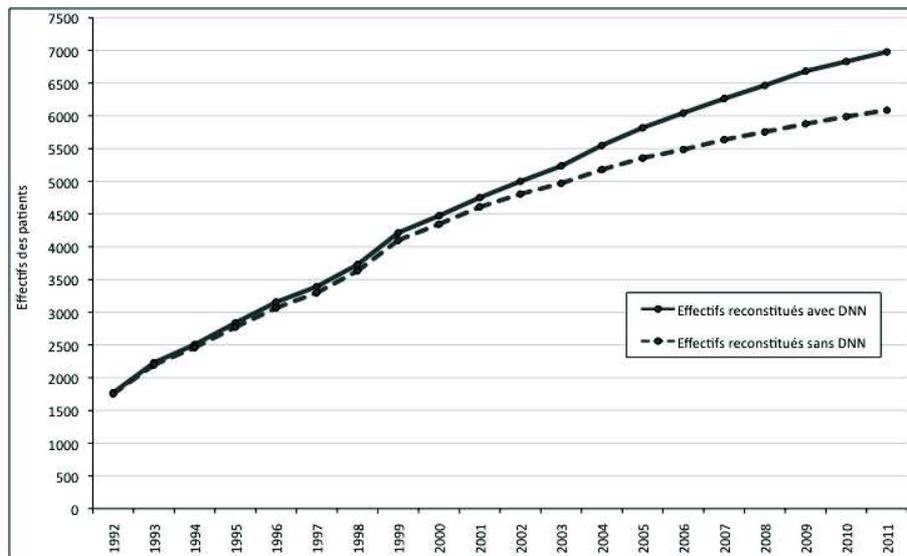
Effet du dépistage néonatal sur la taille de la population malade

Pour évaluer l'effet de l'instauration du dépistage néonatal systématique sur les effectifs reconstitués de patients, tous les patients dépistés à la naissance ont été retranchés des

effectifs de l'ONM/RFM avant d'être réintroduits selon un rythme identique à celui des patients incorporés après manifestation de symptômes, en leur appliquant le même calendrier de mortalité. Le résultat de la simulation est illustré par la figure 2.

Le dépistage néonatal a introduit dans l'ONM/RFM, dès la naissance, un certain nombre de patients qui, sans lui, auraient été incorporés plus tard, voire beaucoup plus tard (après l'âge de 20 ans pour les formes les plus modérées de la maladie) et accru *de facto* le nombre total de patients enregistrés. En 2011, par rapport à un effectif reconstitué de 6 977 patients, le surcroît a atteint 891, soit quelque 13 %.

FIGURE 2 : EFFECTIFS RECONSTITUÉS DE MALADES DE LA MUCOVISCIDOSE AVEC ET SANS DÉPISTAGE NÉONATAL



Source : Registre français de la mucoviscidose (RFM).

L'effet du dépistage sur la structure par âge de la population malade

L'augmentation des effectifs de malades inhérente au dépistage néonatal s'est accompagnée d'une très significative modification de la structure par âge.

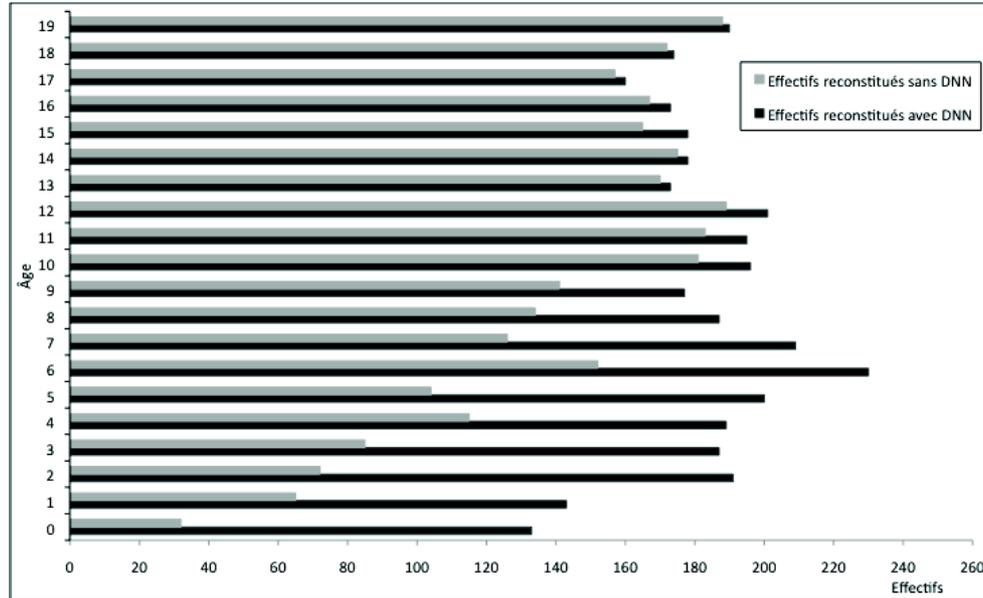
En 2011, alors que le dépistage néonatal compte neuf années pleines d'instauration en France métropolitaine et sur l'île de La Réunion, les âges 0 à 9 ans apparaissent nettement plus représentés que dans la situation qui aurait prévalu sans dépistage (figure 3).

L'instauration du dépistage néonatal, en France métropolitaine et sur l'île de La Réunion, a ainsi modifié sensiblement la structure par âge de la population des malades en gonflant surtout les plus jeunes classes d'âge, s'étendant de 0 à 9 ans.

La superposition, au 31 décembre 2011, des populations reconstituées de malades avec et sans DNN met en évidence un gain de patients dans les premiers âges de la vie et un repli concomitant dans les classes d'âge adulte (figure 4).

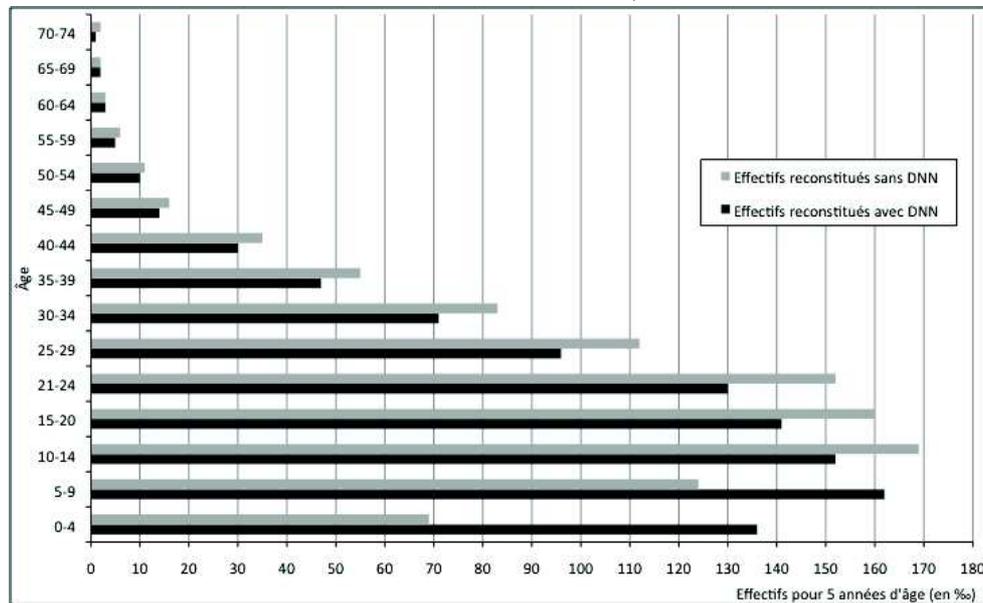
Avec l'instauration du DNN, on assiste à un rééquilibrage de la distribution par âge qui adopte une forme plus classique.

FIGURE 3 : MALADES DE LA MUCOVISCIDOSE ÂGÉS DE MOINS DE 20 ANS. EFFECTIFS RECONSTITUÉS AU 31 DÉCEMBRE 2011 AVEC ET SANS DÉPISTAGE NÉONATAL



Source : Registre français de la mucoviscidose (RFM).

FIGURE 4 : DISTRIBUTION PAR ÂGE AU 31 DÉCEMBRE 2011 DES POPULATIONS RECONSTITUÉES DE MALADES AVEC ET SANS DÉPISTAGE NÉONATAL (POUR 1 000 PERSONNES AU TOTAL DANS CHAQUE POPULATION)



Source : Registre français de la mucoviscidose (RFM).

Effets indirects du dépistage néonatal systématique

Effet du dépistage néonatal sur la distribution par grandes classes de mutations

Le gène de la mucoviscidose code pour la protéine CFTR, constituée de 1 480 acides aminés intervenant dans la régulation du transport des ions chlorure au niveau de la

membrane de plusieurs organes : poumon, sphère ORL, tube digestif, foie, voies biliaires, pancréas, organes reproducteurs.

Plus de 1 900 mutations ont été identifiées dans ce gène, dont la plus fréquente est la mutation F508del (classe II). Les mutations ont été classées selon le mécanisme occasionnant une perte de fonction totale ou partielle de la protéine CFTR : les mutations de classes I, II et III sont en général associées à une forme sévère de la mucoviscidose, tandis que celles de classes IV et V sont associées à des formes modérées de la maladie. Du point de vue phénotypique, une mutation de classe IV ou V a un effet dominant quand elle est en présence d'une mutation de classe I à III ; il faut donc être en présence de deux mutations sévères pour observer un phénotype sévère.

Ces corrélations génotype/phénotype ont été établies à partir de cohortes de patients provenant généralement de registres. On observe cependant une grande variabilité à l'échelle individuelle :

– un patient porteur de deux mutations sévères peut présenter un phénotype relativement peu sévère pendant de nombreuses années et, à l'inverse, la présence d'une mutation modérée chez un patient peut s'accompagner d'une évolution rapide vers l'insuffisance respiratoire terminale ;

– la variabilité de l'expression de la maladie peut être influencée par des facteurs environnementaux (tabagisme, pollution, compliance au traitement...) et par d'autres facteurs génétiques (gènes modificateurs impliqués dans la réponse immunitaire, l'inflammation...).

Après la généralisation du dépistage néonatal, l'identification des mutations *CFTR* dans la population des malades s'est améliorée¹. Dans l'ONM en fin d'année 2001, les mutations du gène *CFTR* avaient été identifiées pour 88,1 % des chromosomes porteurs de la mucoviscidose, les mutations non recherchées ou non identifiées par l'analyse génétique représentant 11,9 % des chromosomes restants ; dans le RFM en fin d'année 2011, ces proportions étaient respectivement égales à 95,9 % et 4,1 %.

Parallèlement à cette amélioration des connaissances biomoléculaires, la structure génétique de la population de l'ONM-RFM s'est modifiée. Les fréquences selon l'âge et le niveau de sévérité des mutations *CFTR* identifiées par analyse génétique en 2001 et 2011 sont présentées dans le tableau 2.

¹ Il s'agit ici de la procédure – l'analyse génétique – visant à identifier les deux mutations responsables de la maladie, sans que soient considérées les classes auxquelles elles appartiennent.

TABLEAU 2 : RÉPARTITION DES CLASSES DE MUTATIONS DANS L'ONM/RFM SELON L'ÂGE EN 2001 ET 2011 (EN %)

Âge	2001									2011								
	Classes de mutations CFTR									Classes de mutations CFTR								
	Sévères			Sous-total	Modérées		Sous-total	Non définies (a)	Total	Sévères			Sous-total	Modérées		Sous-total	Non définies (a)	Total
	I	II	III		IV	V				I	II	III		IV	V			
0-4 ans	13,3	77,3	1,5	92,1	1,5	0,7	2,2	5,7	100,0	12,9	67,4	1,8	82,1	4,8	2,7	7,5	10,4	100,0
5-9 ans	10,7	78,9	1,5	91,1	1,3	1,7	3,0	5,9	100,0	12,7	68,1	1,0	81,8	5,9	1,8	7,7	10,6	100,0
10-19 ans	13,2	76,7	1,1	91,0	2,2	1,6	3,8	5,2	100,0	13,0	71,2	1,7	85,9	2,2	2,2	4,4	9,7	100,0
20 ans ou +	10,2	74,4	1,7	86,3	2,8	4,2	7,0	6,7	100,0	11,0	69,6	1,5	82,1	4,1	3,4	7,5	10,5	100,0
Tous âges	11,9	76,6	1,4	89,9	2,1	2,2	4,3	5,8	100,0	12,1	69,5	1,5	83,1	3,9	2,7	6,6	10,3	100,0

(a) Mutations pour lesquelles le niveau de sévérité n'a pas été validé.
 Note : Les pourcentages ne somment pas exactement à 100 du fait des arrondis.
 Champ : Fréquences alléliques calculées sur le total des mutations identifiées en 2001 (6 194 chromosomes) et en 2011 (11 373 chromosomes).
 Source : Banque de données Universal Mutation Database pour les classes de mutations (UMD-CFTR).

À la suite du dépistage néonatal, deux aspects caractérisent l'évolution de la structure génétique des malades :

– le *corpus* des mutations s'est nettement diversifié. Le nombre de mutations identifiées du gène *CFTR* est passé de 271 en 2001 à 594 en 2011. Cette plus grande diversité allélique s'est accompagnée d'une augmentation de la fréquence des classes modérées de la mucoviscidose : les classes IV et V, qui comptaient pour 4,3 % des mutations en 2001, en ont représenté 6,6 % en 2011 ; cependant, la fréquence des mutations dont le niveau de sévérité n'a pas été validé est passée de 5,8 % à 10,3 %, cette augmentation s'expliquant par l'élargissement du *corpus* de mutations au sein duquel subsiste une part d'indétermination quant aux corrélations génotype/phénotype ;

– la distribution des classes de mutations dans les groupes d'âges s'est modifiée. En 2001, les mutations modérées se rencontraient surtout chez les patients âgés de 10 ans ou plus : 10,8 % d'entre eux étaient porteurs de mutations de classes IV et V, ces dernières n'étant présentes que chez 5,2 % des patients les plus jeunes (0-9 ans). En 2011, 11,9 % des patients âgés de 10 ans ou plus sont porteurs de mutations modérées, celles-ci étant représentées chez 15,2 % des plus jeunes patients.

Effet du dépistage néonatal sur l'incidence à la naissance

Jusqu'à l'instauration du dépistage néonatal, il n'était pas exceptionnel que des parents apprennent à la naissance d'un enfant malade, et à l'issue de tests alors réalisés sur leurs premiers enfants, qu'un ou plusieurs d'entre eux souffraient de la mucoviscidose. Théoriquement, une telle situation ne peut plus se produire. Dès la naissance d'un premier

enfant malade et que le statut de porteur sain est en conséquence établi pour chacun d'eux, les parents bénéficient désormais d'un conseil génétique, un processus par lequel ils sont informés de la probabilité de donner à nouveau naissance à un enfant malade et des options qui se présentent à eux en matière de projets de vie et de planification familiale. Dans l'hypothèse d'un diagnostic de mucoviscidose posé sur le nouvel embryon, les parents ont toute latitude de recourir à un avortement thérapeutique.

Les données collectées par le RFM n'autorisant qu'une mesure très approchée et incomplète des comportements féconds des malades de la mucoviscidose ou de leurs parents (Bellis *et al.*, 2010), c'est à l'aide d'informations extraites de l'enquête pilote *Mucoviscidose, famille et société* (voir encadré 2) que l'on a apprécié la fréquence de la mucoviscidose dans les fratries (tableau 3) et que l'on a simulé le devenir de cette fréquence dans l'hypothèse d'un recours systématique des parents au conseil génétique et à l'avortement dès la naissance d'un premier enfant malade (tableau 4).

TABLEAU 3 : COMPOSITION DES FRATRIES ET RÉPARTITION DES CAS DE MUCOVISCIDOSE.
DONNÉES OBSERVÉES

Nombre d'enfants malades de la mucoviscidose dans la fratrie	Taille de la fratrie						
	1	2	3	4	5	6	7
1	40	66	31	5	1	0	1
2	-	11	8	2	0	0	0
3	-	-	3	0	0	1	0
4	-	-	-	0	0	1	0
Nombre total d'enfants malades	40	88	56	9	1	7	1
Nombre total d'enfants	40	154	126	28	5	12	7

Note : Fréquence de la mucoviscidose dans les fratries : 202/372 = 0,54.
Champ : Patients enquêtés déclarant le nombre de leurs frères ou sœurs issus des deux mêmes parents, atteints ou non de mucoviscidose, y compris les décédés. Les fratries comportant plusieurs patients enquêtés ne sont comptées qu'une seule fois.
Source : Enquête pilote Mucoviscidose, famille et société (octobre 2010-janvier 2011).

TABLEAU 4 : RECONFIGURATION DES FRATRIES ET RÉPARTITION DES CAS DE MUCOVISCIDOSE
SOUS L'HYPOTHÈSE D'UN RECOURS SYSTÉMATIQUE À L'AVORTEMENT

Nombre d'enfants atteints de la mucoviscidose limité à 1 dans la fratrie reconfigurée	Taille de la fratrie reconfigurée						
	1	2	3	4	5	6	7
54	74	34	6	1	0	1	
Nombre total d'enfants	54	148	102	24	5	0	7

Note : Fréquence de la mucoviscidose dans les fratries : 170/340 = 0,50.
Champ : Patients enquêtés déclarant le nombre de leurs frères ou sœurs issus des deux mêmes parents, atteints ou non de mucoviscidose, y compris les décédés. Les fratries comportant plusieurs patients enquêtés ne sont comptées qu'une seule fois.
Source : Enquête pilote Mucoviscidose, famille et société (octobre 2010-janvier 2011).

Quand, sur 372 individus possiblement concernés (enquêtés et frères ou sœurs vivants ou décédés, chaque fratrie n'étant comptabilisée qu'une fois), l'enquête pilote permet de chiffrer à 202 le nombre total des malades, soit une fréquence de 54,3 %, l'hypothèse qui consiste à poser qu'une naissance d'enfant malade n'est suivie d'aucune autre naissance d'enfant malade a pour effet, dans une population abaissée à 340 unités, de réduire ce nombre à 170, soit une fréquence de 50 %.

Encadré 2 : l'enquête « Mucoviscidose, famille et société »

L'enquête « Mucoviscidose, famille et société » (EMFS) vise à enrichir et compléter les données du RFM par une seconde source de données, à caractère sociodémographique. Plus précisément, elle poursuit trois objectifs :

- reconstituer, pour la population du RFM, les biographies individuelles portant sur les parcours familiaux, résidentiels, scolaires et professionnels des patients depuis leur naissance ;
- établir des correspondances entre les données biomédicales du RFM transmises par les cliniciens et les données sociodémographiques d'EMFS transmises par les malades. Ces correspondances permettront de mesurer la nature et l'intensité des interactions entre la mucoviscidose et les parcours de vie : 1) les conséquences de la maladie sur les trajectoires individuelles des patients ; 2) la contribution des facteurs démographiques, économiques, culturels et sociaux dans le recours plus ou moins systématique aux soins et à l'observance des traitements ;
- comparer les parcours, scolaires et professionnels notamment, des patients atteints de mucoviscidose avec ceux de la population générale ou de populations présentant certaines formes de handicap.

EMFS a fait l'objet d'une enquête pilote de faisabilité fin 2010-début 2011, effectuée auprès de trois CRCM (Bretagne et Alsace), soit 362 patients. Le test a permis d'éprouver le questionnaire de l'enquête (51 % de taux de réponse), de vérifier son acceptabilité, de préciser la conduite et la procédure d'enquête auto-administrée, d'apparier sans erreur les patients provenant des bases de données RFM et de l'échantillon EMFS.

Ces résultats demanderaient, bien évidemment, confirmation à plus grande échelle, sinon à l'échelle de l'ensemble des patients figurant dans le RFM, mais ils apparaissent comme une conséquence prévisible de l'amélioration sur longue période de l'action menée en faveur des malades de la mucoviscidose et, plus particulièrement, du dépistage néonatal systématique et des mesures qui ont accompagné son instauration en France ; c'est une conclusion à laquelle semblent également aboutir certains travaux récents conduits en Bretagne (Scotet *et al.*, 2012).

Conclusion

Cette étude fournit quelques premiers résultats de l'impact qu'a pu avoir la mise en œuvre, en 2002, d'un dépistage systématique de la mucoviscidose instauré à l'échelle nationale sur tous les nouveau-nés de France métropolitaine et de La Réunion.

Cette procédure, qui a favorisé une prise en charge plus précoce et un suivi mieux adapté des enfants en anticipant l'apparition de formes plus classiques de la mucoviscidose et en retardant notamment l'apparition de symptômes nécessitant des traitements assez lourds :

- s'est traduite par une croissance d'environ 13 % en dix ans du nombre de patients ;
- a modifié assez profondément la structure par âge de la population en gonflant les classes d'âge jeunes et en réduisant du même coup la part des classes adultes ;
- a substantiellement affecté la distribution par grandes classes de mutations de la population malade ;
- pourrait induire, à terme plus ou moins rapproché, une baisse de l'incidence de la mucoviscidose à la naissance.

Nonobstant ici les avantages divers retirés, par chaque patient, du dépistage néonatal de la mucoviscidose, il est possible que l'élévation de l'espérance de vie et l'amélioration de la qualité de vie qu'il a facilitées soient telles que la balance coûts-bénéfices liée à son instauration soit positive (A. Munck *et al.*, 2007), mais on ne pourra véritablement en juger qu'à long terme. Le dépistage néonatal systématique et le dispositif de suivi des patients n'en représentent pas moins une dépense non négligeable pour la collectivité française (encadré 3), tout particulièrement dans un environnement de croissance économique durablement ralentie et de capacités financières limitées.

Encadré 3 : le coût du dépistage et de la prise en charge de la mucoviscidose

La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) a estimé le montant des dépenses attribuables à la prise en charge de la mucoviscidose en 2013, la population considérée étant constituée des personnes ayant une affection de longue durée (ALD) au cours de l'année *N* avec code CIM-10 de mucoviscidose ou hospitalisées au cours des années *N* à *N-4* pour mucoviscidose (notion de diagnostic principal ou de diagnostic relié) ou hospitalisées au cours de l'année *N* pour tout autre motif, avec une mucoviscidose comme complication ou une morbidité associée (notion de diagnostic associé).

En 2013, ce sont 7 400 personnes qui ont été prises en charge pour mucoviscidose et les dépenses pour l'Assurance maladie (tous régimes confondus) se sont élevées à 172 millions d'euros, dont 140 millions d'euros pour les soins de ville, 31 millions d'euros pour les dépenses hospitalières, 1 million d'euros pour les prestations en espèce. La dépense annuelle moyenne remboursée a été estimée à 19 350 euros par patient (régime général et sections locales mutualistes). Alors que les effectifs de personnes prises en charge se sont accrus au rythme annuel moyen de 1,8 % entre 2011 et 2013, les dépenses ont augmenté, sur la même période, de 6,6 % par an.

L'Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE), qui a dépisté 152 cas de mucoviscidose sur 814 587 nouveau-nés testés en 2011, a estimé le coût du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose à 1,91 million d'euros cette année-là, le programme du dépistage étant entièrement financé par la Cnamts.

Si l'assurance maladie devait davantage réduire la progression de ses dépenses, la substantielle augmentation du nombre total de patients suivis résultant, pour une large part, de l'inclusion de jeunes malades exprimant une forme modérée de la mucoviscidose (des malades qui, sans instauration du dépistage, ne seraient entrés que plus tardivement en observation) et, à un moindre degré, la baisse de l'incidence à la naissance, sont deux facteurs qui pourraient être opportunément saisis pour procéder à d'indispensables arbitrages : diminution générale des prestations et avantages divers actuellement servis aux bénéficiaires de l'ALD 30 ou resserrement sur les patients souffrant des formes les plus sévères.

Remerciements

Les auteurs remercient l'association Vaincre la mucoviscidose pour son aimable autorisation d'exploiter les données du RFM.

Références bibliographiques

BELLIS G., DE BRAEKELEER M., CAZES M.-H., GAIMARD M. et PARANT A., 2001, *Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 1999*, Paris, Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques.

BELLIS G., DE BRAEKELEER M., CAZES M.-H., HUET F., PARANT A. et TRAVERS C., 2002, *Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2000*, Paris, Vaincre la mucoviscidose et Institut national d'études démographiques.

BELLIS G., CAZES M.-H., PARANT A., GAIMARD M., TRAVERS C., LE ROUX E., RAVILLY S. et RAULT G., 2007, "Cystic Fibrosis Mortality Trends in France", *Journal of Cystic Fibrosis*, 6, p. 179-186.

BELLIS G. et PARANT A., 2008, « Bien-fondé d'un registre français de la mucoviscidose », in Ch. Blayo, M. Dion, A. Dittgen et J.-P. Sardon (dir.), *Collecte des données et connaissance des populations*, Paris-Bordeaux, Cudep, Actes du XII^e colloque national de démographie, p. 95-108.

BELLIS G., CAZES M.-H. et PARANT A., 2010, « L'analyse des comportements féconds dans un contexte de maladie rare : l'exemple de la mucoviscidose », communication au XV^e colloque national de démographie : *Fécondité. Représentation, causalité, prospective* (Strasbourg, 25-28 mai 2010).

BOUTRELLE A., VALLIER N., GASPARI F., PÉPIN S. et WEILL A., 2007, « Prise en charge de la mucoviscidose en affection de longue durée », Paris, CNAMTS, *Points de repère*, n° 7, mars.

GAILLARD D., CLAVEL C., BESSACI-KABOUYA K. et ABÉLY M., 2009, « Les formes atténuées de la mucoviscidose : génétique - suivi prolongé nécessaire », *Archives de pédiatrie*, 16, p. 387-390.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (HAS), 2009, *État des lieux en santé publique. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : état des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement*, Service évaluation économique et santé publique.

MUNCK A., DHONDT J.-L., HOUSSIN É. et ROUSSEY M., 2007, « Dépistage néonatal de la mucoviscidose, mise en place, implication des laboratoires et résultats nationaux », *Revue francophone des laboratoires*, n° 397, p. 67-72.

SCOTET V., DUGUÉPÉROUX I., SALIOU PH., RAULT G., ROUSSEY M., AUDRÉZET M.-P. et FÉREC C., 2012, “Evidence for Decline in the Incidence of Cystic Fibrosis: A 35-Year Observational Study in Brittany, France”, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, vol. 7.

VALLIER N., WEILL A., SALANAVE B., BOURREL R., CAYLA M., SUAREZ C., RICORDEAU PH. et ALLEMAND H., 2006, « Coût des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie en 2004 », *Pratiques et organisation des soins*, vol. 37, n° 4, octobre-décembre, p. 267-283.