

# Mucoviscidose et procréation

---

**Gil BELLIS, Alain PARANT**

Institut national d'études démographiques (INED)

La mucoviscidose est une maladie génétique rare et, bien que sa prévalence soit faible, présente sur tous les continents, principalement en Europe et en Amérique du Nord. Au cours des dernières décennies, la durée de vie moyenne des malades s'est substantiellement accrue, à la faveur d'une amélioration de la prise en charge des patients, de la mise en place de protocoles thérapeutiques standardisés et d'une transformation de l'offre de soins.

En France, l'espérance de vie à la naissance qui était de l'ordre d'une dizaine d'années dans les années 1960 est aujourd'hui supérieure à 40 ans. Cette survie plus longue a induit un vieillissement de la population malade et la mucoviscidose, qui a longtemps été une maladie de l'enfant exclusivement, est progressivement devenue une pathologie affectant de plus en plus de sujets adultes : aujourd'hui, près de 40 % des malades suivis en France ont 18 ans ou plus. La survie, en moyenne, plus longue des malades se traduit également par une modification de leurs attentes et de leur demande sociale. Alors qu'il n'a longtemps été question que de projets portés par les seuls parents des malades (sur les aspects de la scolarité, de la participation à la vie sociale, des loisirs,...), une évolution se dessine : de plus en plus de projets émanent directement des malades, plus particulièrement dans le domaine de la sexualité et de la reproduction.

À partir des données collectées dans le cadre de l'Observatoire national de la mucoviscidose (ONM)<sup>1</sup>, on se propose, dans cette communication, de comparer l'état de santé par âge de deux groupes de femmes malades de la mucoviscidose : celles qui ont eu une (ou plusieurs) grossesse(s) et celles qui n'en ont eu aucune<sup>2</sup>. L'hypothèse testée est que les principaux indicateurs d'état de santé des premières sont globalement meilleurs que ceux des secondes.

## 1. Caractéristiques de la mucoviscidose

La mucoviscidose se transmet sur le mode de l'hérédité autosomique récessive : indépendamment du sexe, un sujet est atteint s'il a reçu la mutation<sup>3</sup> à la fois de son père et de sa mère. Son incidence est généralement estimée à 1 sujet atteint pour 3 500 nouveau-nés dans les populations caucasiennes, ce qui en fait la plus fréquente des maladies génétiques graves dès l'âge pédiatrique (Strausbaugh et al., 2007). Les données épidémiologiques varient cependant d'un pays à l'autre : en France, l'incidence à la naissance est de 1/4 600 (Sarles et al., 1999, Munck et al., 2005). Sur cette base, la prévalence est estimée à 6 400 malades (Bellis et al., 2007) et le nombre de porteurs sains (les sujets n'ayant reçu qu'une seule mutation) à 3 % de la population française, soit près de 2 millions de personnes.

---

<sup>1</sup> Si l'ONM a vocation à se transformer en Registre français de la mucoviscidose, il ne fonctionne pas encore comme tel à ce jour, tous les malades français de la mucoviscidose n'étant pas suivis par l'ONM. Cf. : « L'observatoire national de la mucoviscidose : quelle couverture de la population malade ? » (Maryse Gaimard, Gil Bellis, Alain Parant), communication publiée par ailleurs dans cet ouvrage.

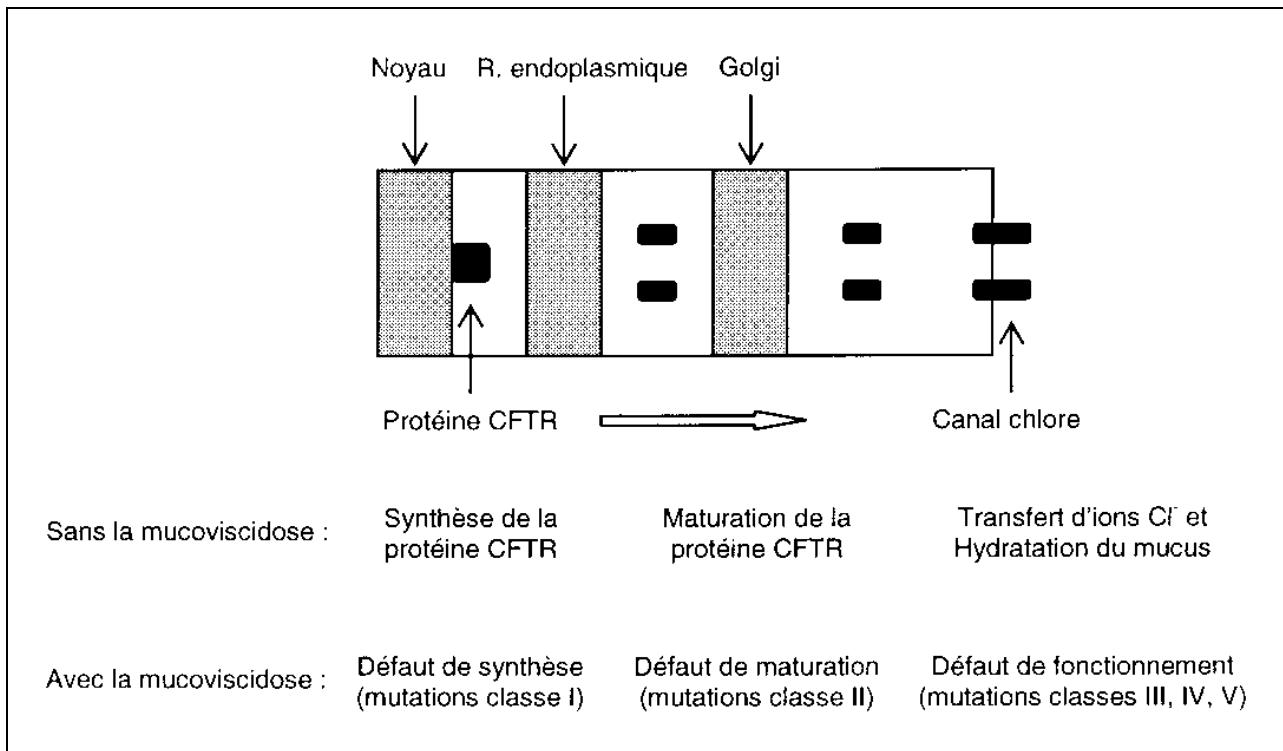
<sup>2</sup> L'analyse ne porte que sur la fécondité féminine : si les femmes atteintes de mucoviscidose présentent une hypofertilité, les hommes atteints sont stériles en raison d'une agénésie des canaux déférents.

<sup>3</sup> Le gène responsable de la maladie a été localisé en 1989 ; il est situé sur le chromosome 7 (position 7q31) et code pour la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Plus de 1 500 mutations de ce gène ont été identifiées à ce jour, regroupées en cinq classes.

Du fait de sa gravité, la mucoviscidose est considérée en France comme un enjeu de santé publique et fait l'objet d'un dépistage néonatal systématique depuis 2002<sup>4</sup>.

Cette maladie génétique est à la fois multiviscérale, chronique et létale (Knowles et *al.*, 2002, Ratjen et *al.*, 2003). Au plan physiopathologique, l'absence de protéine CFTR fonctionnelle au niveau d'une membrane tapissant certains organes<sup>5</sup> est à l'origine de sécrétions muqueuses anormalement visqueuses. L'expression de la maladie dépend du degré d'absence de cette protéine<sup>6</sup> : perte quasi totale de fonction en présence des mutations CFTR de classes I, II et, parfois, III qui caractérisent les formes sévères de la maladie (McKone et *al.*, 2006) ; perte partielle de fonction en présence des mutations de classes IV et V qui caractérisent les formes modérées de la maladie (figure 1).

FIGURE 1 : REPRÉSENTATION SCHEMATIQUE DE LA CELLULE ÉPITHÉLIALE ET DE LA PROTÉINE CFTR



Hors les effets directement liés aux mutations CFTR, l'expression de la maladie peut être altérée par des gènes modificateurs (autres que CFTR) et par des caractéristiques environnementales (Drumm et *al.*, 2005). D'un point de vue clinique, les sujets atteints présentent des symptômes respiratoires (bronchite chronique, infections bronchiques récurrentes), digestifs (ileus méconial, stéatorrhée par insuffisance pancréatique exocrine, diabète, cirrhose), génitaux (retard pubertaire, stérilité masculine, hypofertilité féminine). L'expression la plus fréquente de la maladie associe les signes respiratoires et digestifs, la stérilité masculine étant presque constante ; l'âge des premiers symptômes est variable, mais c'est la sévérité de l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.

<sup>4</sup> Outre la mucoviscidose, quatre autres maladies génétiques sont dépistées à la naissance en France : l'hypothyroïdie congénitale, la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales et la drépanocytose.

<sup>5</sup> Il s'agit de la membrane comportant des cellules spécialisées dans des fonctions de sécrétion et présentes à la surface des muqueuses des organes tels que les sinus et le poumon, le foie, le pancréas, l'intestin, la vésicule biliaire et les canaux hépatiques, l'épididyme, les canaux déférents et l'utérus.

<sup>6</sup> L'altération de la fonction de la protéine CFTR a pour effet de diminuer la sécrétion d'ions chlorure et d'eau, et d'augmenter l'absorption d'ions sodium au niveau transmembranaire.

## 2. Les données de l'Observatoire national de la mucoviscidose

Les données médico-sociales de cette maladie font l'objet, en France, d'un recueil annuel dans le cadre d'un Observatoire national de la mucoviscidose (ONM). Celui-ci a été créé à l'initiative d'une association de parents de malades, Vaincre la Mucoviscidose. La gestion en est assurée depuis 1999 par l'Institut national d'études démographiques (INED).

Chaque année, un questionnaire d'enquête est adressé aux centres de soins (services hospitaliers de pédiatrie, de pneumologie ou de gastro-entérologie) assurant la prise en charge des malades en métropole et à l'île de la Réunion ; près de 80 centres de soins participent ainsi à l'ONM. Les informations recueillies sont relatives à l'année échue et concernent l'identification des patients, les éléments du diagnostic, les événements démographiques survenus pendant l'année, le mode de suivi médical et les modalités de la prise en charge thérapeutique, les paramètres anthropométriques, spirométriques, bactériologiques et quelques données sociales.

Les déclarations faites à l'ONM par les centres de soins concernent :

- Des malades pour lesquels un diagnostic de mucoviscidose a été porté ; les signes cliniques évocateurs sont principalement de type respiratoires chroniques ou bien des anomalies gastro-intestinales et nutritionnelles, en association éventuelle avec un syndrome de perte de sel et des anomalies urogénitales masculines (Rosenstein et al., 1998).
- Des patients qui ne présentent pas les manifestations phénotypiques de la maladie : des nouveau-nés ayant un test de dépistage néonatal positif ou des sujets ayant des antécédents familiaux.

Dans tous les cas, le diagnostic de mucoviscidose est confirmé par le test de la sueur (concentration de chlore dans la sueur supérieure à 60 mmol/L) et par la recherche des mutations du gène CFTR.

En supplément des informations collectées par l'ONM, un autre recueil d'informations est réalisé au travers d'un questionnaire thématique pour toute patiente déclarant un test de grossesse positif dans l'année. Outre les données d'identification, les informations, relatives à l'année échue, concernent l'évolution de la grossesse, les circonstances de l'accouchement, les paramètres anthropométriques et spirométriques en post-partum précoce (inférieur à un mois). Les informations issues du questionnaire ONM sont appariées à celles du questionnaire thématique via les données d'identification.

À l'issue de chaque enquête, une base de données est constituée, à des fins d'analyses transversales (permettant l'établissement de bilans annuels sur la maladie) et longitudinales (données de suivi sur des cohortes de patients).

Centrée sur la seule population féminine en âge de procréer sur la période 1999-2004, cette communication concerne des groupes de générations qui comptaient, au total, environ 3000 individus à la naissance, sur la base d'une incidence de 1/4 600 (tableau 1).

Le nombre de patientes âgées de 15 à 49 ans révolus effectivement en observation dans l'ONM s'avère quant à lui, pour chacune des années considérées, très nettement inférieur à 3 000, même s'il augmente progressivement pour passer de 636 en 1999 (21% de l'effectif initial théorique) à 1029 en 2004 (34,3%). Nonobstant une émigration (vraisemblablement très faible, sinon nulle) de malades vers l'étranger, la faiblesse des nombres de patientes suivies par l'ONM relativement aux effectifs théoriques initiaux des groupes correspondants de générations s'explique par un risque de décès élevé entre la naissance et les âges de fécondité et par une insuffisante couverture de la population malade par l'ONM. La réduction constatée des écarts tient pour une part à la baisse des risques de décès par âge, mais elle s'explique également par l'amélioration, depuis 1999, du taux de couverture de l'ONM, grandement

favorisée par l'instauration du dépistage néonatal systématique et par la restructuration de l'offre de soins.

Parmi les patientes de l'ONM, très largement minoritaires sont celles qui ont déclaré une grossesse<sup>7</sup>. Non seulement elles sont très peu nombreuses, mais encore leurs effectifs varient fortement d'une année à l'autre. On note cependant, chez elles, à année d'observation donnée, une tendance à la survie jusqu'au 31 décembre 2004 plus importante que pour les autres patientes, l'exception concernant les femmes ayant déclaré une grossesse en 2001.

TABLEAU 1 : MUCOVISCIDOSE ET DÉCLARATIONS DE GROSSESSE, ANNÉES 1999 À 2004

	1999	2000	2001	2002	2003	2004
<i>France</i>						
Génération de femmes en âge de procréer (15-49 ans)	1950-1984	1951-1985	1952-1986	1953-1987	1954-1988	1955-1989
Effectif total à la naissance	13927127	13880931	13857275	13831214	13814946	13794094
dont effectif estimé de malades de la mucoviscidose (1)	3028	3018	3012	3006	3003	2998
<i>ONM</i>						
Effectif total de femmes en âge de procréer (2)	636	683	758	860	898	1029
Rapport (2) / (1) (en %)	21,0	22,6	25,2	28,6	29,9	34,3
Femmes n'ayant pas déclaré de grossesse (3)	613	673	748	835	877	1002
Femmes n'ayant pas déclaré de grossesse, non perdues de vue et survivantes au 31/12/2004 (4)	393	447	522	638	726	911
Rapport (4) / (3) (en %)	64,1	66,4	69,8	76,4	82,8	90,9
Femmes ayant déclaré une grossesse (5)	23	10	10	25	21	27
Femmes ayant déclaré une grossesse, non perdues de vue et survivantes au 31/12/2004 (6)	21	9	5	21	21	27
Rapport (6) / (5) (en %)	91,3	90,0	50,0	84,0	100,0	100,0

Sources : Insee (évolution de la population française) et Observatoire national de la mucoviscidose.

Pour dégager des tendances plus significatives sur des effectifs suffisamment nombreux, ont été finalement distingués deux groupes de femmes, âgées de 15 à 49 ans à un moment donné de la période considérée et encore en observation (toujours survivantes) dans l'ONM au 31 décembre 2004, chaque femme n'étant comptabilisée qu'une seule fois dans l'un ou l'autre groupe indépendamment du nombre d'années de présence :

- Le premier compte 916 patientes n'ayant jamais déclaré de grossesse, 60,8% d'entre elles ayant été présentes sans aucune discontinuité sur toute la période d'observation. Ce groupe est noté « Ens. F » par la suite.
- Le second est composé des 93 patientes qui ont déclaré au moins une grossesse de 1999 à 2004, 63,4% d'entre elles ayant été vues dans l'ONM chacune des six années considérées. Ce groupe est noté « Ens. G » par la suite.

<sup>7</sup> Ont été considérées dans cette série, les patientes de l'ONM pour lesquelles était indiqué un test de grossesse positif dans l'année, lors de chacune des enquêtes de la période 1999-2004.

### 3. Analyse des données et résultats

L'essai d'appréciation de l'état de santé relatif de ces deux groupes de femmes a mis en jeu plusieurs variables :

- La situation génétique, décrite par le génotype CFTR (figures 2A et 2B). Selon que les deux mutations sont renseignées (et que l'appartenance à une classe donnée est connue) ou ne le sont pas, les génotypes ont été décrits en modérés (en présence de deux mutations de classes IV ou V, ou en présence d'une mutation de classe I, II ou III et d'une mutation de classe IV ou V), sévères (en présence de deux mutation de classes I, II ou III) ou indéterminés (en présence d'au moins une mutation non renseignée ou de classe inconnue).
- Le tableau clinique. Ont été retenus comme éléments du tableau clinique : l'âge au diagnostic de la maladie (exprimé en mois), la sévérité de la pathologie digestive (patientes présentant une suffisance pancréatique ou une insuffisance pancréatique), le degré d'atteinte de la fonction respiratoire (mesuré en volume expiré maximal par seconde – VEMS – et exprimé en pourcentage de la valeur théorique), le fait d'être porteur d'un transplant (tous organes greffés confondus).

FIGURE 2A : MODE DE TRANSMISSION DE LA MUCOVISCIDOSE

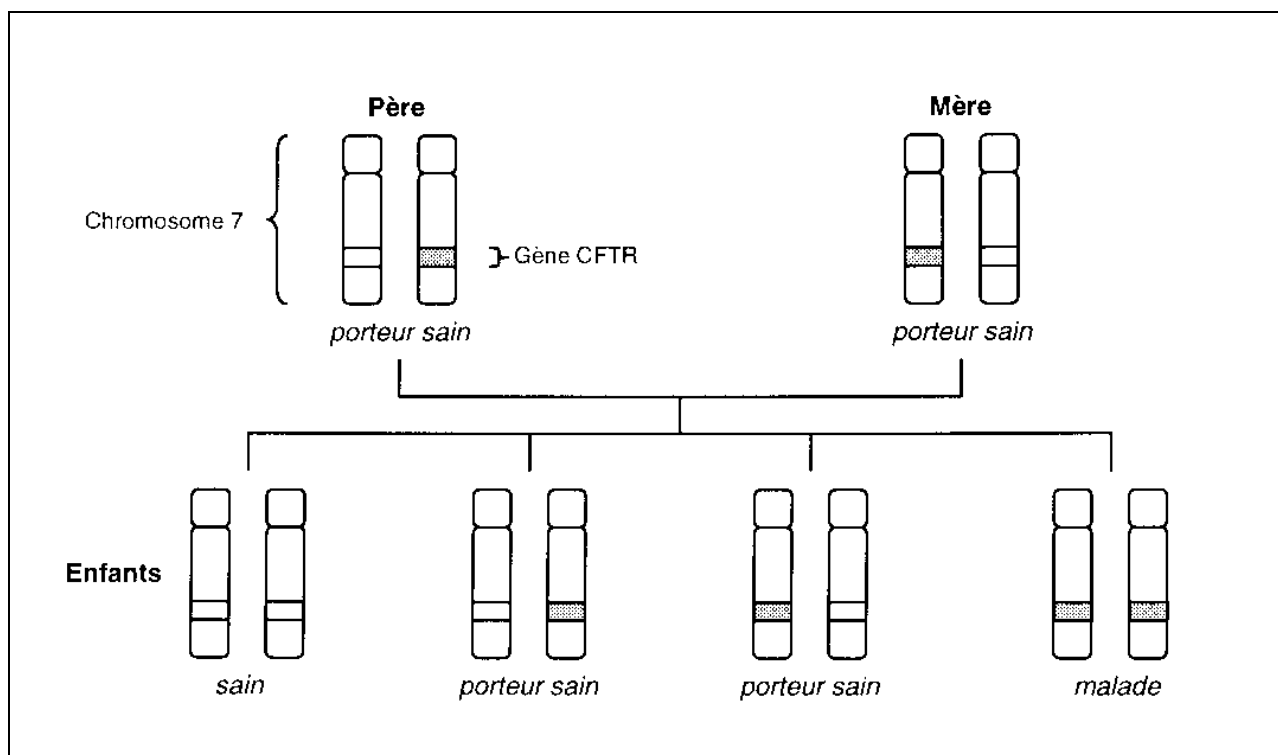
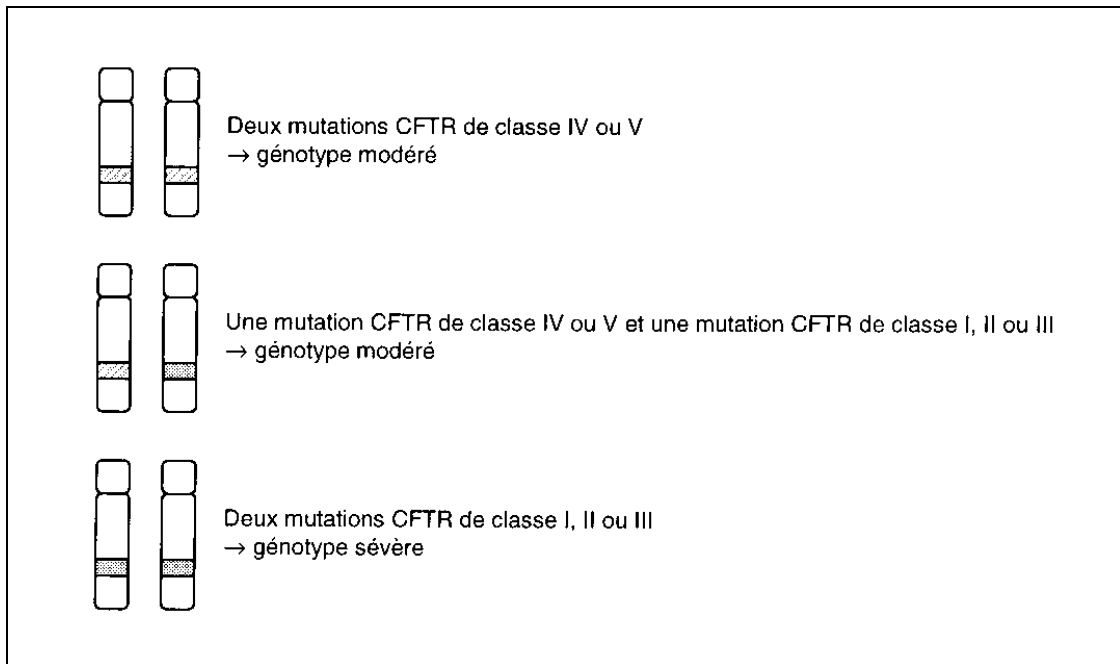
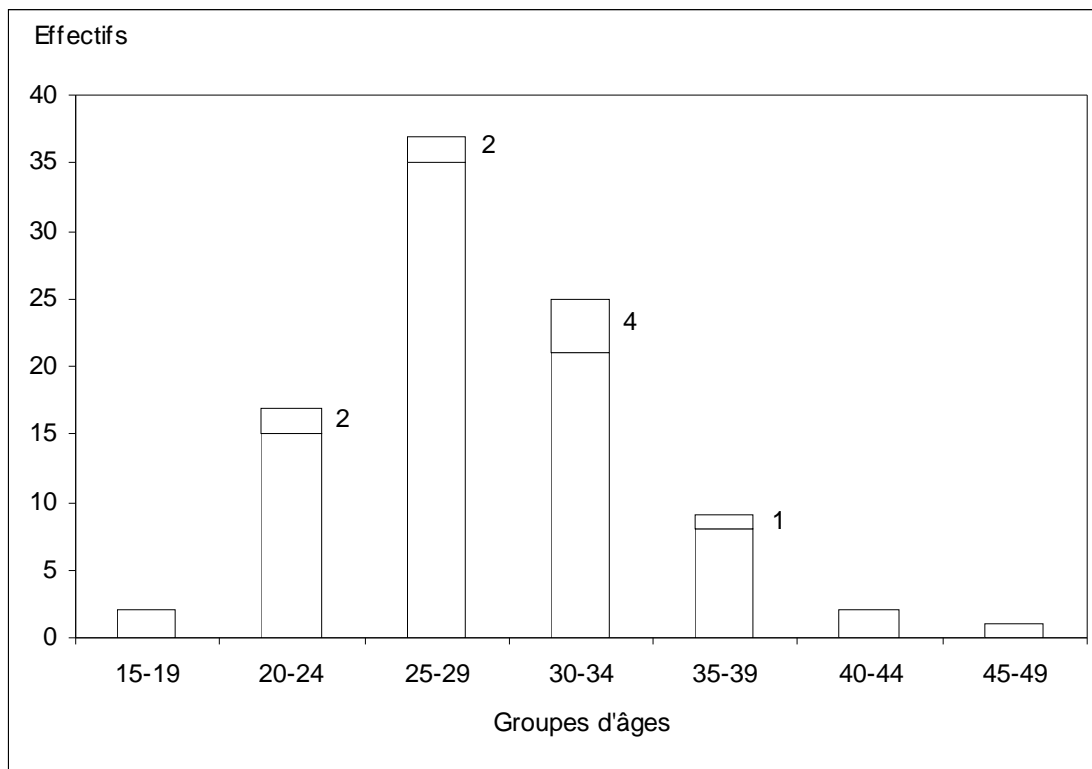


FIGURE 2B : MUCOVISCIDOSE ET GÉNOTYPES CFTR



Préalablement à un examen plus approfondi des différences existant entre les deux groupes de malades étudiés, on peut noter qu'en 2004 les femmes n'ayant déclaré aucune grossesse sur l'ensemble de la période étudiée étaient, en moyenne, âgées de 23,7 ans tandis que les femmes ayant déclaré au moins une grossesse étaient presque 5 ans plus âgées (28,5 ans). Parmi les 93 femmes constituant ce dernier groupe (Ens. G), 84 avaient déclaré une grossesse et 9 en avaient déclaré deux, leur distribution selon l'âge étant illustrée sur la figure 3.

FIGURE 3 : DISTRIBUTION DES FEMMES QUI ONT DÉCLARÉ UNE GROSSESSE EN 2004, SELON L'ÂGE



Note : Les effectifs en regard des histogrammes indiquent le nombre de femmes qui ont déclaré une grossesse en 2004 et qui en avaient déjà déclaré une entre 1999 et 2004.

Sur la période 1999-2004, les circonstances et les issues des grossesses ne sont documentées au travers du questionnaire thématique que pour 50 patientes du groupe Ens. G<sup>8</sup>. Il apparaît que près de 68% des femmes ont eu recours au conseil génétique<sup>9</sup> et qu'un quart des grossesses ont résulté d'une procréation médicalement assistée. On note, par ailleurs, que près de 10% des patientes ont fait réaliser un diagnostic anténatal (la quasi-totalité d'entre elles avait eu recours au conseil génétique) et qu'aucune grossesse n'a été volontairement interrompue (IVG), mais deux avortements spontanés (fausses couches) ont été enregistrés. Pour les 48 patientes ayant poursuivi leur grossesse, on relève comme issue des accouchements, un enfant mort-né et un taux de prématurité (accouchement avant 37 semaines de gestation) de près de 19%. Aucun enfant né vivant n'était atteint de mucoviscidose.

Les différences d'états de santé entre les groupes Ens. F et Ens. G (916 et 93 patientes respectivement) faisant l'objet de cette étude sont résumées dans le tableau 2 qui met notamment en évidence :

- Une plus forte proportion de génotypes modérés parmi les femmes ayant déclaré des grossesses (12,9% contre 6%) ; de même, ces dernières ont moins souvent des génotypes sévères que les femmes de l'autre groupe (38,7% contre 55,8%). Sans doute, ces résultats ne sont-ils que provisoires, en raison de la proportion très élevée de génotypes encore indéterminés subsistant dans les deux groupes. En l'état actuel cependant, et pour l'ensemble des classes de génotypes, le résultat du Chi-2 est significatif ( $p < 0,01$ ).
- Un âge moyen au diagnostic plus élevé pour les patientes du groupe Ens. G (109,9 mois, soit un peu plus de 9 ans) que pour celles du groupe Ens. F. (58,6 mois, soit un peu moins de 5 ans), la différence entre ces moyennes étant significative (test t de Student avec  $p < 0,01$ ).
- Une insuffisance pancréatique plus fréquente pour les patientes du groupe Ens. G (31,2%) que pour celles du groupe Ens. F (14,6%, ce qui est pour ce groupe dans la norme des données internationales). Pour l'ensemble des classes considérées, le résultat du Chi-2 est significatif ( $P < 0,01$ ). Il convient de noter que les trois catégories de variables analysées jusqu'à présent sont en cohérence. En effet, il est bien établi que les formes de la mucoviscidose avec insuffisance pancréatique sont le plus souvent associées à des mutations de classes I, II et III, caractérisant les formes sévères de la maladie, avec âge d'apparition précoce des premiers symptômes.
- Une atteinte respiratoire, mesurée par le VEMS moyen en 2004, relativement voisine pour les deux groupes de femmes : 62,15% de la valeur théorique en moyenne pour le groupe Ens. G et 62,07% de la valeur théorique en moyenne pour le groupe Ens. F (différence non significative). En revanche, si l'on tient compte des mesures du VEMS réalisées chaque année, on observe une dynamique différente (figure 4) : de 1999 à 2004, les patientes du groupe Ens. G se sont moins dégradées au plan respiratoire que les patientes du groupe Ens. F : les premières ont perdu 2,4 points de pourcentage de VEMS en 6 ans, contre 6 points pour les secondes.
- Une proportion de patientes vivant en 2004 avec un transplant plus faible dans le groupe Ens. G (3,2%) que dans le groupe Ens. F (7,8%) ; cependant, le résultat du Chi-2 n'est pas significatif.

---

<sup>8</sup> Le taux de réponse de l'enquête thématique sur les grossesses est systématiquement inférieur à celui de l'enquête ONM. Il est partiellement remédié à cette situation par des relances qu'effectue le gestionnaire de l'ONM à l'adresse des centres de soins.

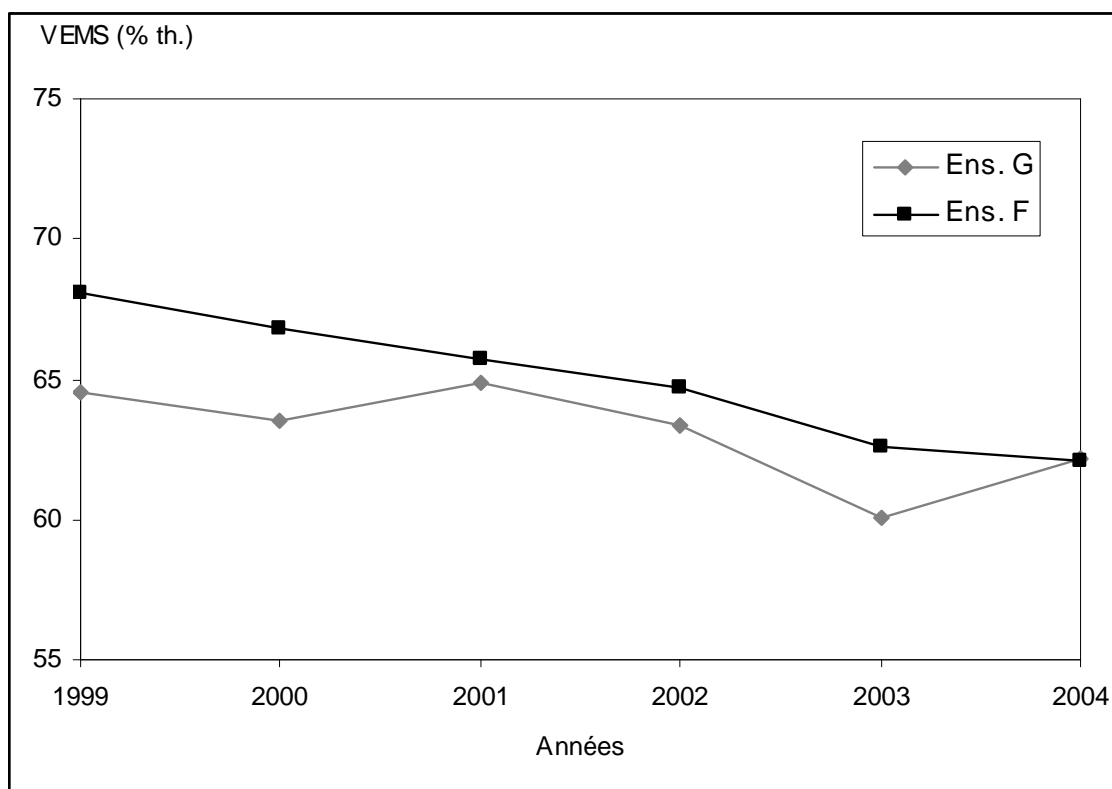
<sup>9</sup> Le conseil génétique est une démarche effectuée par un médecin spécialisé en génétique médicale. Elle s'adresse au couple qui, à l'occasion d'une grossesse, encoure un risque de survenue ou de récurrence d'une maladie génétique ou d'une malformation dans sa descendance. Les informations données sur le pronostic de la maladie, la nature des handicaps et les perspectives thérapeutiques doivent conduire le couple à décider de la poursuite ou de l'interruption de la grossesse.

TABLEAU 2 : ÉTATS DE SANTÉ COMPARÉS, EN 2004, DE DEUX GROUPES DE FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER, MALADES DE LA MUCOVISCIDOSE

Variables	Ens. F (n=916)	Ens. G (n=93)	Test statistique	Décision ( $\alpha=0,05$ )
<i>Génétiques</i>				
Génotype CFTR			Chi-2*	P<0,01
Modéré (en %)	6,0	12,9		
Sévère (en %)	55,8	38,7		
Indéterminé (en %)	38,2	48,4		
<i>Cliniques</i>				
Age moyen au diagnostic (en mois)	58,6	109,9	Student**	P<0,01
Atteinte digestive			Chi-2*	P<0,01
Suffisance pancréatique (en %)	14,6	31,2		
Insuffisance pancréatique (en %)	85,4	68,8		
VEMS moyen en 2004 (en % de la valeur théorique)	62,07	62,15	Student**	ns
Transplantations en 2004			Chi-2*	ns
Patientes ayant un transplant (en %)	7,8	3,2		
Patientes n'ayant pas de transplant (en %)	92,2	96,8		

Notes : \* Test du Chi-2 de Pearson. \*\* Test du t de Student sur échantillons indépendants.

FIGURE 4 : ÉVOLUTION DU VEMS DE 1999 À 2004 DE DEUX GROUPES DE FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER, MALADES DE LA MUCOVISCIDOSE.





## Conclusion provisoire

Au sein de la population de femmes considérée dans cette étude, celles qui ont déclaré au moins une grossesse apparaissent - globalement - en meilleur état de santé que leurs congénères.

Ces résultats sont en conformité avec ceux d'une étude rétrospective menée en France sur les grossesses enregistrées de 1980 à 1999 par l'ONM (Gillet et *al.*, 2002), où il apparaissait que les patientes qui avaient mené à terme une grossesse présentaient non seulement un état clinique plus satisfaisant que la population adulte servant de groupe contrôle, mais ne manifestaient en outre aucune dégradation significative de leur état clinique après la grossesse.

## BIBLIOGRAPHIE

- BELLIS G., CAZES M.-H., PARANT A. et *al.*, 2007, Cystic fibrosis mortality trends in France. *J Cyst Fibros*, 6, pp. 179-186.
- DRUMM M.L., KONSTAN M.W., SCHLUCHTER M.D. et *al.*, 2005, Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 353, 14, pp. 1443-1453.
- GILLET D., DE BRAEKELEER M., BELLIS G., DURIEU I., 2002, Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980-1999). *Br J Obstet Gynaecol*, 109, pp. 912-918.
- KNOWLES M.R., DURIE P.R., 2002, What is cystic fibrosis? *N Engl J Med*, 347, 6, pp. 439-442.
- MCKONE E.F., GOSS C.H., AITKEN M.L., 2006, CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*, 130, pp. 1441-1447.
- MUNCK A., SAHLER C., BRIARD M., VIDAILHET M., FARRIAUX J.-P., 2005, Cystic fibrosis: the French neonatal screening organization, preliminary results. *Arch Pediatr*, 12, pp. 646-649.
- RATJEN F., DÖRING G., 2003, Cystic fibrosis. *Lancet*, 361, pp. 681-689.
- ROSENSTEIN B.J., CUTTING G.R., 1998, The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr*, 132, pp. 589-595.
- SARLES J., BARTHELLEMY S., FÉREC C. et *al.*, 1999, Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 80, pp. 118-22.
- STRAUSBAUGH S.D., DAVIS P.B., 2007, Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*, 28, pp. 279-288.

## Remerciements

Association Vaincre la Mucoviscidose (Paris), promoteur de l'Observatoire national de la mucoviscidose.

Pr. Isabelle Durieu (Centre Hospitalier Lyon Sud), responsable scientifique de l'Observatoire thématique sur les grossesses.