

points de repere



PRISE EN CHARGE DE LA MUCOVISCIDOSE EN AFFECTION DE LONGUE DURÉE

La Haute Autorité de santé élabore des recommandations sur les actes et prestations nécessités pour la prise en charge de chacune des affections de longue durée (ALD). Ces recommandations se traduisent par un guide à destination des médecins traitants dont l'objectif est d'explicitier la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade admis en ALD, une liste des actes et prestations *a priori* en rapport avec la prise en charge médicale de l'affection concernée et un guide patient remis par les médecins traitants.

L'assurance maladie participe à une évaluation médico-économique préalable pour chaque ALD qui doit faire l'objet de recommandations. La publication des données de l'assurance maladie sur la mucoviscidose est la première d'une série sur les ALD qui concernera le diabète, le cancer, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, l'asthme sévère....

La mucoviscidose est une maladie génétique grave dont les traitements quotidiens ont largement amélioré le pronostic dans les 40 dernières années. Près de 4 500 malades, d'âge moyen de 17 ans sont en ALD pour mucoviscidose. Le coût annuel moyen des montants remboursés par l'assurance maladie est de 21 500 euros par patient, soit plus de 110 millions d'euros pour l'ensemble des patients. Le médicament est le premier poste de dépense (37%), devant l'hospitalisation (34%), les dispositifs médicaux (11%) et la kinésithérapie (10%).

La mucoviscidose est la deuxième maladie génétique grave la plus fréquente en France¹. La maladie s'exprime le plus souvent dès la petite enfance ; elle est caractérisée par la production de sécrétions muqueuses trop épaisses (Encadré 1). Les manifestations principales concernent l'appareil respiratoire (obstruction et surinfection bronchique), le pancréas et plus rarement l'intestin ou le foie. L'atteinte broncho-pulmonaire domine les signes de la maladie et les causes de mortalité. Les traitements -longs et contraignants- principalement la prise en charge respiratoire (kinésithérapie, antibiothérapie, oxygénothérapie) et la prise en charge digestive et nutritionnelle (apports d'extraits pancréatiques et régime alimentaire hypercalorique) ont largement amélioré le pronostic. Une greffe pulmonaire peut être proposée dans les formes avancées de la maladie. La médiane de survie est ainsi passée de cinq ans dans les années 60 à plus de 30 ans actuellement.

1 En France, la maladie génétique grave la plus fréquente est la drépanocytose dans sa forme « syndrome drépanocytaire majeur ». La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'âge pédiatrique dans les populations blanches.

● Aurélie Boutrelle, Nathalie Vallier, Francis Gaspari, Sophie Pépin, Alain Weill (CNAMTS).

La mucoviscidose concerne environ 5 000 personnes en France et fait donc partie des maladies rares² pour lesquelles la France a pris de nombreuses initiatives en lien avec les associations de malades³ dont le rôle essentiel doit être souligné. Le plan national maladies rares 2005-2008⁴, inscrit dans la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004, est venu développer, renforcer et donner une cohérence aux différentes initiatives. Il fixe comme priorité d'« assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge » des personnes souffrant d'une maladie rare.

La mucoviscidose est inscrite depuis 1987 dans le dispositif des affections de longue durée⁵ (ALD n°18) afin de permettre une meilleure prise en charge de la thérapeutique. La dernière évaluation publiée sur des données françaises sur le coût direct de la mucoviscidose portait sur 65 malades de la région Rhône-Alpes durant la période 2000-2001⁶. Elle concluait à un coût moyen annuel de 16 200 euros par patient. Plusieurs éléments justifient la nécessité d'une évaluation médico-économique actualisée de la prise en charge de la mucoviscidose, afin de disposer d'un état des lieux chiffré sur les soins délivrés et le montant du financement collectif.

Tout d'abord, la Haute Autorité de santé (HAS) a publié en novembre 2006 un guide ALD également appelé protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur la mucoviscidose⁷. Il s'agit de la première recommandation ALD portant sur une maladie rare. Selon la HAS, l'objectif de ce guide est d'être un « outil pragma-

Encadré 1

DIAGNOSTIC ET SYMPTÔMES

La mucoviscidose (ou fibrose kystique du pancréas) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive. Seuls les sujets ayant hérité de deux mutations – l'une provenant du père et l'autre de la mère – sont atteints. Le gène responsable a été localisé sur le chromosome 7. Plus d'un millier de mutations sont identifiées à ce jour ; la plus fréquente rencontrée chez 70 % des malades est la mutation deltaF508.

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, les circonstances du diagnostic étaient l'apparition de signes (diarrhée grasseuse, encombrement des bronches et infections répétées des voies respiratoires). Ces signes conduisaient le médecin à pratiquer le test de la sueur ; la présence d'une quantité élevée de sel, essentiellement le chlore, confirmait le diagnostic ; celui-ci était complété par l'examen moléculaire du gène CFTR et par la recherche des mutations.

Depuis 2002, après décision par le ministère de la Santé, la France procède au dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose. Ce dépistage consiste à doser la trypsine immuno-réactive (TIR) sur sang séché sur papier buvard, dans les premiers jours de la vie, puis à rechercher des mutations du gène CFTR sur ce même papier buvard si la TIR est élevée. Le dosage de la TIR permet de repérer 95% des nouveaux atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité insuffisante du dosage, qui sélectionne également des enfants qui ne sont pas atteints par la mucoviscidose, impose également une analyse couplée moléculaire.

La mucoviscidose est une maladie chronique grave. Au plan pathologique, elle s'exprime au niveau des voies respiratoires (obstruction et surinfection bronchiques chroniques), du tube digestif (diarrhée grasseuse, constipation, retard pondéral), du pancréas (insuffisance pancréatique, malabsorption, diabète, pancréatite), plus rarement du foie ; mais la presque totalité des viscères peuvent être atteints. L'âge d'apparition des premiers symptômes et la sévérité de l'évolution sont variables ; c'est la sévérité de l'atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas. Les traitements destinés à soigner les symptômes sont quotidiens et contraignants. Ils consistent essentiellement en une prise en charge respiratoire (kinésithérapie, antibiothérapie, oxygénothérapie, et parfois greffe pulmonaire) et une prise en charge digestive et nutritionnelle (apports d'extraits pancréatiques et régime alimentaire hypercalorique adapté).

Pour en savoir plus, consulter notamment www.orphanet.fr.

tique auquel le médecin traitant puisse se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée ». Il présente les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus disponibles^{8,9}, complétées par des avis d'experts.

Le contenu du protocole a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Le guide précise également la liste des actes et prestations¹⁰ qui peuvent apparaître justifiés pour la prise en charge d'un malade en ALD pour muco-

² Une maladie est dite rare si moins d'une personne sur 2 000 est atteinte de cette maladie. Dans un pays comme la France, cela représente moins de 30 000 personnes concernées pour une maladie donnée.

³ Associations de patients et familles concernées par la mucoviscidose (www.orphanet.fr) : Vaincre la Mucoviscidose (www.vaincrelamuco.org), SOS Mucoviscidose (www.sosmucoviscidose.asso.fr), Mucoviscidose : ABCF 2 (<http://membres.lycos.fr/abcf>).

⁴ Plan national maladies rares 2005-2008. « Assurer l'équité pour l'accès au diagnostic, au traitement et à la prise en charge ». Ministère de la santé et des solidarités. (www.sante.gouv.fr).

⁵ La participation financière à la charge des assurés sociaux (ticket modérateur) est supprimée lorsque les soins prodigués sont en rapport avec une des trente affections de longue durée inscrites sur une liste fixée par voie réglementaire (art. L.322-3-3 et D.322-1 du code de la sécurité sociale). Cette liste des affections comportant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse comprend notamment les tumeurs malignes, le diabète, les maladies psychiatriques de longue durée, les maladies coronaires, les infections à VIH.

⁶ Horvais V, Touzet S, Francois S, Bourdy S, Bellon G, Colin C, Durieu I. Cost of home and hospital care for patients with cystic fibrosis followed up in two reference medical centers in France. *Int J Technol Assess Health Car* 2006;22:525-31.

⁷ ALD 18 - mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Haute Autorité de santé – novembre 2006. (www.has.sante.fr).

⁸ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Société française de pédiatrie. Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme ; nov 2002. Paris : Anaes ; 2002.

⁹ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Société française de pédiatrie. Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Pneumologie et infectiologie ; nov 2002. Paris : Anaes ; 2002.

¹⁰ ALD 18 - mucoviscidose - Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Haute Autorité de santé : liste des actes et prestations – novembre 2006. 39-53. (www.has.sante.fr).

viscidi. Elle doit servir de base au protocole de soins établi lors de la demande de prise en charge à 100% de l'ALD.

Par ailleurs, la loi de financement de la sécurité sociale 2007 prévoit une procédure dérogatoire¹¹ permettant la prise en charge de produits hors autorisation de mise sur le marché (AMM) ou de produits non inscrits au remboursement pour les patients atteints de maladies rares.

Un troisième élément structurant pour la mucoviscidose est la mise en place progressive d'une organisation des soins qui repose sur la labellisation en juillet 2006 de deux centres nationaux de référence de la mucoviscidose¹². Les 49 Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) issus de la circulaire ministérielle d'octobre 2001 restent les maillons essentiels de la prise en charge des patients et ont vocation à se transformer en centres de compétences. Enfin, le dépistage systématique de la mucoviscidose à la période néonatale a été généralisé en France, en 2002, permettant à partir de cette date une prise en charge plus précoce de la maladie et diminuant ainsi les errances diagnostiques.

Dans ce cadre en forte évolution, cette étude fait le point sur le nombre de patients pris en charge, les caractéristiques d'âge et de sexe et leur répartition sur le territoire. Elle précise le taux de recours par type de soins, les montants remboursés, la répartition par grand poste (hospitalisation, kinésithérapie, médicaments...) ainsi que les classes médicamenteuses prescrites et remboursées. Les données utilisées sont celles de l'enquête « fréquence et

coût des ALD »^{13,14,15} et celles du SNIIR-AM¹⁶ (Erasmus V1 national) pour les données de consommation médicamenteuse de 2006.

4 425 patients en ALD pour mucoviscidose, dont 43% d'adultes

A la fin 2004, 4 425 patients¹⁷ du régime général de l'assurance maladie étaient en ALD pour mucoviscidose, soit une prévalence¹⁸ de 8,0 pour 100 000 personnes¹⁹. Ce taux est très proche de celui rapporté, pour la même année, par l'observatoire national de la mucoviscidose (7,2 pour 100 000 personnes)²⁰. L'âge moyen des patients en ALD pour mucoviscidose est de 17,4 ans et les 18 ans et plus représentent maintenant 42,8% des patients pour cette maladie qui n'est plus traitée, comme auparavant par les seuls pédiatres. La répartition selon le sexe est équilibrée avec 52% d'hommes et 48% de femmes.

La prévalence de la mucoviscidose atteint 16 pour 100 000 dès les premières années de vie pour croître jusqu'à 20 ans (18 pour 100 000), ce qui reflète les quelques formes plus modérées de la maladie révélée tardivement. Le dépistage de la mucoviscidose chez tous les nouveau-nés n'est en effet généralisé, en France, que depuis 2002. La prévalence décroît après 20 ans en lien direct avec la mortalité prématurée pour passer sous le seuil des 5 pour 100 000 après 35 ans (Graphique 1). Au cours de l'année 2005, 47 décès sont survenus soit un taux annuel de mortalité de 1,1%, l'âge moyen au décès se situant à 27 ans.

Des disparités géographiques : la Bretagne région de plus forte prévalence

Les taux régionaux de mucoviscidose varient en France, la prévalence régionale la plus élevée étant observée en Bretagne (Tableau 1). Cette région est caractérisée par une fréquence élevée (81%) du taux de mutation du gène allèle deltaF508, connue pour être la mutation la plus fréquente à l'origine de la mucoviscidose²¹. Les taux départementaux présentent d'importantes variations (Figure 1) : une première zone de forte prévalence recouvre le nord-ouest du territoire : Finistère (20,2 pour 100 000), Côtes-d'Armor (15,5), Loire-Atlantique (11,7), Morbihan (11,2) et Ille-et-Vilaine (11,1) ; une seconde zone avec des taux élevés s'étend sur la partie sud-est et centre-est du pays : Var (16,5 pour 100 000), Hautes-Alpes (14,8), Yonne (12,7), Côte-d'Or (12,6), Jura (12,2), Alpes-de-Haute-Provence (11,5), Saône-et-Loire (11,1), Doubs (11,1), Vosges (10,9) et Savoie (10,6). À l'opposé, les départements français d'Amérique : Guadeloupe (1,2), Martinique (2,5) ainsi que la Guyane (1,9) ont une prévalence très faible en raison même de l'origine des populations.

Un traitement lourd et permanent avec un coût annuel moyen de prise en charge pour l'assurance maladie de 21 500 euros par personne, soit plus de 110 millions d'euros

La mucoviscidose étant une maladie qui touche différents organes, l'approche

¹¹ Cette procédure dérogatoire doit être prévue par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur la base d'une recommandation ou d'un avis de la Haute Autorité de santé pris après avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). La prise en charge individuelle de ces produits sera subordonnée à la mention explicite du produit dans le protocole de soins.

¹² Arrêté du 12 juillet 2006 portant labellisation des centres de référence des maladies rares. (JO du 3 août 2006).

¹³ Weill A, Vallier N, Salanave B, Bourrel R, Cayla M, Suarez C *et al.* Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie en 2004. *Prat Organ Soins* 2006;37,3:173-88. (www.ameli.fr).

¹⁴ Vallier N, Salanave B, Weill A. Coûts des trente affections de longue durée. Points de repère, n°3, octobre 2006, Cnamts. (www.ameli.fr).

¹⁵ Vallier N, Weill A, Salanave B, Bourrel R, Cayla M, Suarez C *et al.* Coût des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie en 2004. *Prat Organ Soins* 2006;37,4:267-83. (www.ameli.fr).

¹⁶ Lenormand F. Le Système d'information de l'assurance maladie, le SNIIR-AM et les échantillons de bénéficiaires. *Le Journal de la Société Française de Statistique*, vol. 146 n°3, 2005.

¹⁷ À ces 4 425 patients du régime général, on peut ajouter environ 300 patients de la mutualité sociale agricole et du régime social des indépendants, soit un peu plus de 4 700 patients en ALD pour mucoviscidose pour les trois grands régimes d'assurance maladie.

¹⁸ La prévalence d'une maladie est le nombre de cas observés dans une population rapporté au nombre total d'individus de cette population. Sa valeur intègre deux dimensions différentes, la durée de la maladie et la vitesse d'apparition des nouveaux cas (taux d'incidence).

¹⁹ Le taux standardisé par la population mondiale est de 10,9 pour 100 000 personnes.

²⁰ Observatoire National de la Mucoviscidose - Bilan des données 2004. *Vaincre la Mucoviscidose et Ined*. Paris, 2006. (www.vaincrelamuco.org).

²¹ Sermet-Gaudelus I, Lenoir G, Berche P, Ricour C, Lacaille F, Bonnefont JP *et al.* Mucoviscidose : physiopathologie, génétique, aspects cliniques et thérapeutiques. *Encycl Méd Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Pédiatrie*, 4-060-P-10, 2002, 23 p.

thérapeutique se doit d'être multidisciplinaire. Les 49 centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose²² (CRCM) pédiatrique, adulte ou parfois mixte sont les mieux placés pour coordonner les soins (Encadré 2). Les traitements de cette maladie restent uniquement symptomatiques avec en particulier drainage bronchique et antibiotiques pour l'atteinte respiratoire, extraits pancréatiques, vitamines et suppléments caloriques pour les troubles digestifs et nutritionnels ; l'oxygénothé-

rapie de longue durée est prescrite devant l'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique grave. Quand l'atteinte pulmonaire est évolutive, ne permettant plus une activité correcte et mettant en jeu le pronostic vital, la transplantation pulmonaire est proposée. L'ensemble des traitements a ainsi largement amélioré le pronostic au prix de traitements quotidiens et lourds.

Le remboursement annuel moyen par patient en ALD pour mucoviscidose est de 21 500 euros (Tableau 2). La part la

plus élevée est consacrée au médicament avec un peu plus de 8 000 euros, puis à l'hospitalisation (7 300 euros). Les dispositifs médicaux avec 2 300 euros concernent surtout les appareils générateurs d'aérosols, l'oxygénothérapie, le matériel de perfusion et certains nutriments. Les auxiliaires médicaux sont particulièrement concernés par les soins aux patients atteints de mucoviscidose. La prise en charge de l'assurance maladie atteint en moyenne 2 200 euros pour la kinésithérapie et 900 euros pour les soins infirmiers.

Tableau 1

Nombre de personnes en affection longue durée pour mucoviscidose et taux de prévalence standardisés par région (données 2004)

Région	Effectifs	Age moyen (ans)	Taux de prévalence standardisés population régime général (taux pour 100 000)	Taux de prévalence standardisés population monde (taux pour 100 000)
Alsace	119	17,0	7,3	9,9
Aquitaine	146	16,2	6,4	8,8
Auvergne	87	16,4	8,7	12,5
Basse-Normandie	113	16,2	9,4	13,0
Bourgogne	143	16,6	11,4	15,7
Bretagne	346	17,3	14,3	19,4
Centre	183	17,1	9,1	12,2
Champagne-Ardenne	109	16,0	9,8	13,6
Corse	17	20,8	8,8	10,8
Franche-Comté	100	16,5	10,2	13,8
Haute-Normandie	173	17,9	10,4	13,6
Île-de-France	671	18,0	5,9	8,0
Languedoc-Roussillon	127	16,5	6,5	8,7
Limousin	43	16,6	8,6	12,3
Lorraine	172	16,0	8,5	12,0
Midi-Pyrénées	123	17,3	5,7	7,7
Nord-Pas-de-Calais	347	16,8	8,7	11,7
Pays de la Loire	269	17,6	9,0	11,9
Picardie	140	16,6	8,3	11,4
Poitou-Charentes	78	17,5	6,2	8,2
Provence-Alpes-Côte d'Azur	381	21,8	9,5	12,0
Rhône-Alpes	433	17,3	8,1	10,8
Guadeloupe	<10	ns ^a	1,2	1,6
Guyane	<10	ns ^a	1,9	2,5
Martinique	<10	ns ^a	2,5	2,9
La Réunion	88	10,9	8,9	13,9

^a ns : non significatif (effectif faible).

Source : Cnamts

²² La liste des 49 centres de ressources et de compétences et des deux centres nationaux de compétence pour la mucoviscidose figure notamment sur le site orphanet (www.orphanet.fr) et sur le site vaincre la mucoviscidose (www.vaincrelamuco.org).

Le coût global pour l'assurance maladie des soins pour les patients atteints de mucoviscidose est estimé, pour l'ensemble des régimes d'assurance maladie, à plus de 110 millions d'euros.

Avec 34% des montants consacrés à l'hospitalisation et une prépondérance des coûts en médecine de ville, la situation française semble spécifique. Cette situation pourrait résulter en partie du développement de prescriptions médicamenteuses coûteuses en médecine de ville (antibiothérapie intraveineuse, tobramycine inhalée, rhDNase, ...), une part de ces traitements étant administrée à l'hôpital dans d'autres pays. Les données disponibles dans la littérature internationale montrent une variabilité des coûts moyens par patient traité pour mucoviscidose. Les coûts moyens observés par les différents auteurs sont le plus souvent compris entre 15 000 et 25 000 euros. Une valorisation en euros constants 2004 a été effectuée :

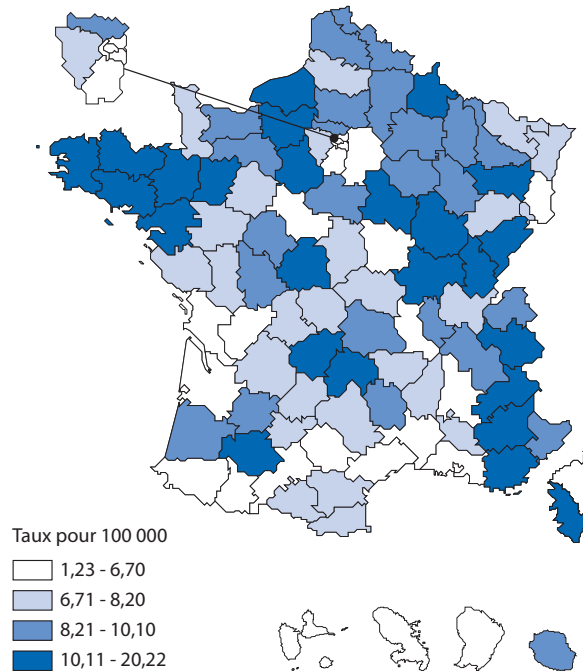
- 17 500 euros en région Rhône-Alpes²³ pour la période 2000-2001 ;
- 20 000 euros aux Pays-Bas²⁴ en 1991 ;
- 15 400 euros pour des enfants aux USA²⁵ en 1993 ;
- 27 000 euros pour des enfants en Allemagne²⁶ en 1996 ;
- entre 14 000 euros (enfants de 0 à 9 ans) et 58 500 euros (adulte 30 à 39 ans) au Danemark en 1998²⁷.

Ces études étant anciennes, les coûts observés en France, en 2004, soit 21 500 euros se situent dans la fourchette inférieure des différents constats.

L'augmentation modeste du coût en France constatée par l'assurance maladie, soit +2,0% par an sur les dix dernières années²⁸, suggère trois types d'explication ; une phase plus longue de la maladie avec un traitement initial moins coûteux lié au dépistage précoce, une utilisation raisonnée des molécules coûteuses et un recours à l'hospitalisation limité privilégiant les soins de ville.

Figure 1

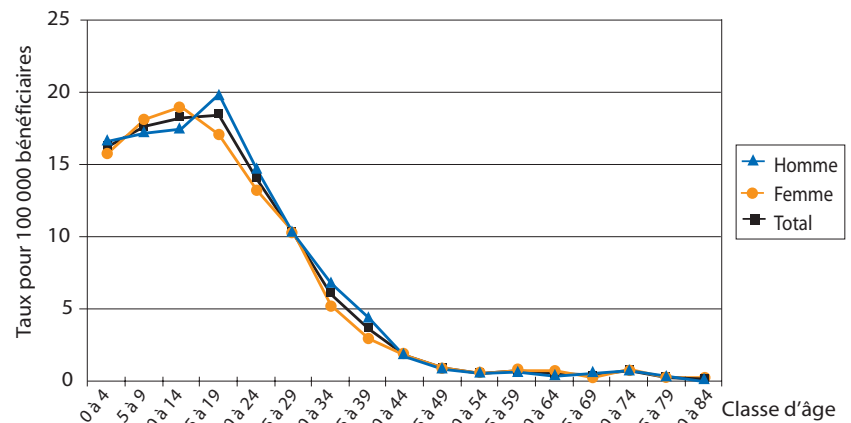
Taux départementaux de prévalence de la mucoviscidose (standardisation sur la population régime général - données 2004)



Source : Cnamts

Graphique 1

Taux de prévalence de la mucoviscidose par sexe et par classe d'âge (données 2004)



Source : Cnamts

²³ Horvais V *et al.* 2006, *op.cit.*

²⁴ Wildhagen MF, Verheij JB, Verzijl JG, Hilderink HB, Kooij L, Tijmstra T *et al.* Cost of care of patients with cystic fibrosis in The Netherlands in 1990-1. *Thorax*. 1996 Mar;51(3):298-301. Erratum in: *Thorax* 1997 Feb;52(2):204. Habbema F [corrected to Habbema JD].

²⁵ Ireys HT, Anderson GF, Shaffer TJ, Neff JM. Expenditures for care of children with chronic illnesses enrolled in the Washington State Medicaid program, fiscal year 1993. *Pediatrics* 1997 Aug;100(2 Pt 1):197-204.

²⁶ Baumann U, Stocklossa C, Greiner W, von der Schulenburg JM, von der Hardt H. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003 Jun;2(2):84-90.

²⁷ Nielsen R, Gyrd-Hansen D. Prenatal screening for cystic fibrosis: an economic analysis. *Health Econ*. 2002 Jun;11(4):285-99.

²⁸ Vallier N *et al.* Coûts des trente affections de longue durée. 2004, *op.cit.*

Tableau 2

Taux de recours aux soins, répartition des remboursements en fonction des principaux postes des personnes du régime général en affection de longue durée pour mucoviscidose (données 2004)

Poste	Taux de recours annuel	Remboursement annuel moyen par personne ^a (en euros)	Estimation du montant total des remboursements tous régimes ^b (en milliers d'euros)	Pourcentage du poste
Hospitalisation publique	70,8%	7 144	37 486	33,2%
Hospitalisation privée	7,3%	152	800	0,7%
Médicaments de ville	95,7%	8 018	42 071	37,2%
Dispositifs médicaux	84,4%	2 345	12 302	10,9%
Soins de Kiné	73,7%	2 192	11 501	10,2%
Soins infirmiers	36,4%	904	4 742	4,2%
Transports	33,9%	466	2 448	2,2%
Honoraires généralistes libéraux	77,7%	98	515	0,5%
Honoraires spécialistes libéraux	58,0%	71	375	0,3%
Biologie	45,9%	69	364	0,3%
Autres	67,7%	84	439	0,4%
Total des soins	100,0%	21 543	113 043^c	100,0%

^a Données régime général *stricto sensu* hors sections locales mutualistes (SLM).

^b Estimation des montants tous régimes à partir des montants du régime général *stricto sensu*.

^c Le montant avait été estimé à 118 millions d'euros dans la publication « coûts des trente affections de longue durée, 2004 »²⁹, l'écart correspond à une réaffectation des montants des affections de longue durée dont la cause médicale n'était pas connue.

Source : Cnamts

Le traitement médicamenteux : antibiothérapie, une thérapeutique incontournable

Les données détaillées de remboursement des médicaments de 4 167 patients en ALD pour mucoviscidose (source : SNIIR-AM - Erasme V1 national - 2006) montrent un remboursement de près de 42 millions en année pleine (28 millions d'euros des médicaments délivrés en ville et 14 millions de rétrocession hospitalière³⁰). Trois classes thérapeutiques, les médicaments fluidifiants bronchiques, les antibiotiques et les enzymes digestives concentrent 22 millions d'euros de remboursement (Tableau 3). 86,5% des patients en ALD pour mucoviscidose ont consommé au cours du semestre un antibiotique. 10% des patients sont traités par

antidiabétique (8,1% par insuline) et 6 % par immunosuppresseur (traitement anti-rejet après une transplantation). Les trois produits particulièrement coûteux sont la rhDNase (Encadré 3), les antibiotiques (tobramycine, azithromycine, colistine et ciprofloxacine) et les multienzymes (lipases, protéases).

La disparité des coûts est importante selon le stade de la maladie...

Une forte concentration des dépenses est observée au sein de l'ALD mucoviscidose. 50% des malades ont une dépense inférieure à 12 356 € par an et ne concentrent que 10,8% des dépenses (Graphique 2). À l'opposé, les 10% de patients ayant

les remboursements les plus élevés dépassent chacun 51 200 € sur l'année 2004. À ces 10% de patients correspondent 40,4% des remboursements. Ceci traduit la grande hétérogénéité des situations et des stades de gravité des patients en ALD pour mucoviscidose.

... et l'âge des patients

Le remboursement annuel moyen par patient en affection de longue durée pour mucoviscidose est plus élevé à partir de l'âge de 10 ans (Tableau 4). Cette différence tient essentiellement au traitement médicamenteux pulmonaire : (antibiotiques, rhDNase) et aux hospitalisations. *A contrario*, les soins de kinésithérapie sont importants chez les plus jeunes (0 -19 ans).

²⁹ Vallier N *et al.* Coûts des trente affections de longue durée. 2004, *op.cit.*

³⁰ La rétrocession hospitalière désigne la dispensation de médicaments à des patients ambulatoires par les pharmacies hospitalières. Cette vente au public fait l'objet d'un remboursement sur le poste des soins de ville. Le codage des médicaments rétrocédés n'est pas encore opérationnel et les données de remboursement ne comportent pas le détail de médicaments délivrés par l'hôpital. Dans l'objectif de faciliter l'accès des patients non hospitalisés aux médicaments, la liste des médicaments qui peuvent être rétrocédés est régulièrement revue. Ainsi, depuis le 12 juillet 2005 la rhDNase (Pulmozyme®) et le 15 février 2006 la tobramycine inhalée (Tobi®) sont délivrées par des officines de ville et sont donc directement identifiées dans les bases de remboursement de l'assurance maladie.

Encadré 2

PLAN MALADIES RARES, LES CENTRES DE RÉFÉRENCE ET LES CENTRES DE COMPÉTENCES – UNE FILIÈRE DE SOINS STRUCTURÉE

Le plan national maladies rares prévoit, dans son annexe 6, pour chaque maladie ou groupe de maladies rares un ou des centres nationaux de référence labellisés. Pour la mucoviscidose, par arrêté du ministre de la santé et des solidarités en date du 12 juillet 2006, ont été désignés en qualité de centres de référence labellisés pour une durée de cinq ans les centres suivants : *Centre de référence de la mucoviscidose*, Coordonnateur : Pr Gabriel Bellon, service de pneumologie pédiatrique, hôpital Debrousse, hospices civils de Lyon, *Centre de référence de la mucoviscidose*, Coordonnateur : Dr Gilles Rault, service de pédiatrie médicale, centre hospitalier universitaire de Nantes.

Les centres de référence labellisés n'ont pas vocation à prendre en charge tous les malades atteints de maladies rares, mais doivent organiser le maillage territorial avec les structures de prise en charge, contribuer à la définition des référentiels et des protocoles thérapeutiques, participer à la surveillance épidémiologique et coordonner les activités de recherche.

Les 49 Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) issus de la circulaire ministérielle d'octobre 2001, restent les maillons essentiels de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose. Les CRCM étaient définis comme des structures hospitalières qui assurent une permanence à l'aide d'une équipe pluridisciplinaire, répondent aux besoins des familles et des malades 24 h/24, disposent d'un plateau technique défini par un cahier des charges et possèdent une file active d'au moins 50 patients par an. Les CRCM animent et coordonnent le réseau régional de prise en charge qui comprend des professionnels libéraux et hospitaliers et des représentants d'associations. Les CRCM sont regroupés au sein de la Fédération Française des CRCM. Les CRCM ont vocation à se transformer en centre de compétences et à travailler en lien étroit avec les centres de références nationaux notamment pour la définition de recommandations de pratiques cliniques, le développement des protocoles de recherche clinique et la surveillance épidémiologique de ces pathologies.

La liste des CRCM peut être consultée sur le site www.orphanet.fr - Une circulaire portant sur l'organisation de la filière de soins et les centres de compétences sera prochainement publiée et précisera le cahier des charges des centres de compétences.

Source (www.sante.gouv.fr) rubrique maladies rares consultée le 20/12/2006.

Encadré 3

LA rhDNase

La « recombinant human DNase » rhDNase, commercialisée en France sous le nom de Pulmozyme®, est un médicament par voie inhalée de la mucoviscidose. Ce médicament est administré avec un nébulisateur. Il diminue la viscosité du mucus, permet une amélioration de la fonction respiratoire et une diminution du nombre d'exacerbations nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Il est recommandé de précéder l'aérosol de rhDNase d'un drainage bronchique. La nébulisation doit être suivie d'une séance de kinésithérapie respiratoire 30 minutes après.

L'effet de la rhDNase disparaît rapidement à l'arrêt du traitement. L'action clinique et fonctionnelle la rhDNase est variable d'un patient à l'autre et il n'existe pas de facteur prédictif à cette réponse. Selon les experts, environ 30% des patients seraient répondeurs au traitement, et ce d'autant plus qu'il est commencé tôt dans l'évolution de la maladie.

L'intérêt de la prescription de la rhDNase devra donc être apprécié pour chaque patient et réévalué tous les 6 mois. Une mauvaise observance de la rhDNase doit conduire à un arrêt de prescription. La rhDNase n'est indiquée qu'après l'âge de cinq ans et après des tests pulmonaires (capacité vitale forcée supérieure de 40% de la valeur attendue). L'efficacité de la rhDNase peut être qualifiée de modeste en termes d'amélioration de la fonction respiratoire à court terme, d'une moindre dégradation de la fonction respiratoire à plus long terme et d'une diminution des exacerbations respiratoires (amélioration du service médical rendu de niveau III). Comme toute protéine recombinante, son coût est particulièrement élevé avec un coût du traitement journalier de 30 euros, soit 10 900 euros par an avec une posologie minimale d'une ampoule par jour. Ce coût élevé est davantage lié à la performance technologique que nécessite la synthèse de ce médicament qu'à l'importance du bénéfice qu'il apporte aux malades.

Pour en savoir plus sur la rhDNase : Avis de la commission de transparence sur le pulmozyme® (www.afssaps.fr) et Conférence de consensus - prise en charge de patient atteint de la mucoviscidose - pneumologie et infectiologie. Anaes et SFP. Paris Nov 2002.

Tableau 3

**Répartition des principales classes thérapeutiques remboursées (régime général)
des personnes en affection longue durée pour mucoviscidose
(à partir des données de la période de mars à août 2006, extrapolation des montants à l'année 2006)**

Classes thérapeutiques des médicaments délivrés en ville	Montants remboursés en base annuelle (en euros)	Part des montants (%)	Nombre de patients	Taux de recours (%)
Médicaments fluidifiants bronchiques ^a (R05)	10 336 032	24,6%	1 864	44,7%
<i>dont rhDNase</i>	10 323 080		1 554	37,3%
Antibiotiques ^b (J01) non compris antibiothérapie intra veineuse	8 562 430	20,4%	3 605	86,5%
<i>dont tobramycine</i>	6 146 411		976	23,4%
<i>azithromycine</i>	998 096		1 458	35,0%
<i>colistine</i>	590 922		1 022	24,5%
<i>ciprofloxacine</i>	226 534		876	21,0%
Multienzymes (lipases, protéases) ^c (A09)	2 859 456	6,8%	3 269	78,4%
Immunosuppresseurs (L04)	1 801 890	4,3%	251	6,0%
<i>dont tacrolimus</i>	924 442		175	4,2%
<i>mycophénolique acide</i>	443 080		157	3,8%
<i>ciclosporine</i>	377 901		78	1,9%
Syndrome obstructif des voies aériennes (R03)	1 009 782	2,4%	2 565	61,6%
Troubles de l'acidité (A02)	410 351	1,0%	1 542	37,0%
Thérapeutiques hépatiques et biliaires (A05)	375 751	0,9%	1 052	25,2%
Antiviraux à usage systémique (J05)	363 634	0,9%	142	3,4%
Soluté de perfusion (B05)	329 612	0,8%	930	22,3%
Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues (H01)	251 659	0,6%	38	0,9%
Médicaments du diabète (A10)	167 752	0,4%	418	10,0%
<i>dont insuline</i>	151 702		341	8,1%
Vitamines (A11)	102 669	0,2%	2 587	62,1%
Autres classes thérapeutiques	1 564 628	3,7%	-	-
Rétrocession hospitalière dont antibiothérapie intra veineuse	13 864 354	33,0%	-	-
Total médicaments de ville	42 000 000	100,0%	-	-

^a Le libellé exact de la classe est « médicament du rhume et de la toux », mais correspond en pratique pour la mucoviscidose à des expectorants bronchiques.

^b Le libellé exact de la classe est « antibiotiques à usage systémique », mais la tobramycine et la colistine sont utilisées en aérosol.

^c Le libellé exact de la classe est « médicament de la digestion, enzymes incluses », mais correspond en pratique pour la mucoviscidose à des multienzymes.

Source : Cnamts

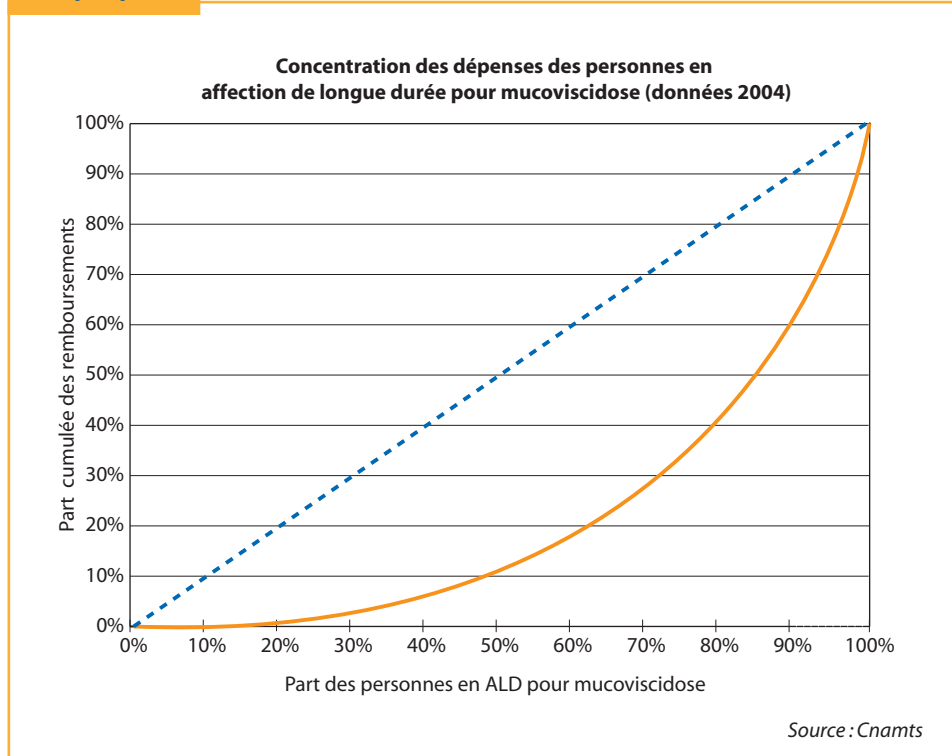
Tableau 4

**Répartition des remboursements annuels moyens (en euros) par personne
en affection de longue durée pour mucoviscidose en fonction des principaux postes et des classes d'âge
(données 2004)**

	Soins de kiné	Soins infirmiers	Médicaments	Hospitalisation	Total des soins
0 - 9 ans	2 982	258	4 617	5 792	15 401
10 - 19 ans	2 595	1 129	10 237	7 689	25 231
20 - 29 ans	1 320	1 494	9 173	7 829	24 137
30 - 39 ans	922	1 221	10 430	10 066	26 686
40 ans et plus	685	513	5 543	6 475	15 580

Source : Cnamts

Graphique 2



Encadré Méthodologique

Étude sur la fréquence et le coût des ALD

Étude transversale, rétrospective, au sein des bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie. Le principe général de l'étude a consisté à croiser les données spécifiques du Service du contrôle médical (diagnostics des affections de longue durée) et les données des bases de remboursement (Erasmé), à partir de requêtes informatiques, sans interroger les patients ni les médecins. L'enquête a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (autorisation n°05-1107 du 10 octobre 2005).

L'étude sur la fréquence des patients en ALD au 31 octobre 2004 a été réalisée en prenant en compte les critères d'inclusion suivants :

- personne ayant une ALD en cours au 31 octobre 2004,
- personne non décédée au 31 octobre 2004,
- personne ayant eu au moins 10 euros remboursés pour des soins effectués au cours des 12 derniers mois (1^{er} novembre 2003 au 31 octobre 2004),

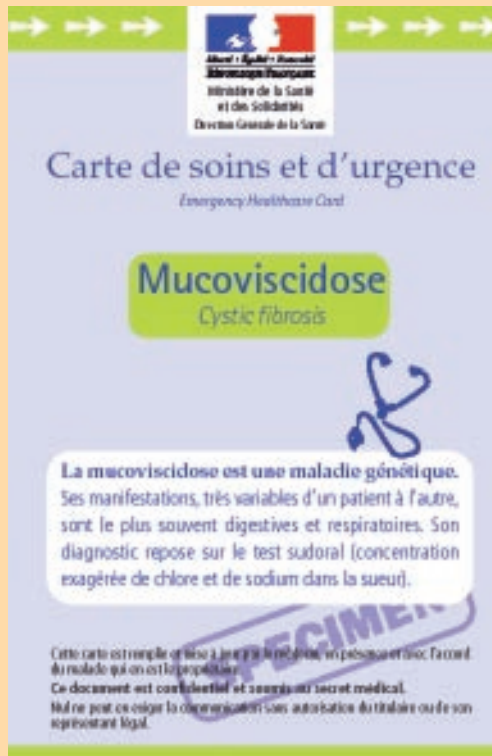
Les critères d'inclusion pour l'étude des coûts sont identiques à ceux de l'étude sur la fréquence à l'exception des patients décédés au cours de la période étudiée qui sont inclus.

L'étude sur la fréquence porte sur les données du régime général y compris les sections locales mutualistes (SLM), alors que le calcul des coûts moyens porte sur les données du régime *stricto sensu* (hors SLM).

Étude sur les médicaments

Étude réalisée à partir des données de remboursements SNIR-AM - Erasmé V1 national sur la période d'étude de mars à août 2006 pour les patients ayant une affection de longue durée active au 31 mars 2006 pour mucoviscidose.

Mise en place des cartes de soins et d'informations pour les personnes atteintes de maladies rares



Ministère de la Santé
et des Solidarités
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

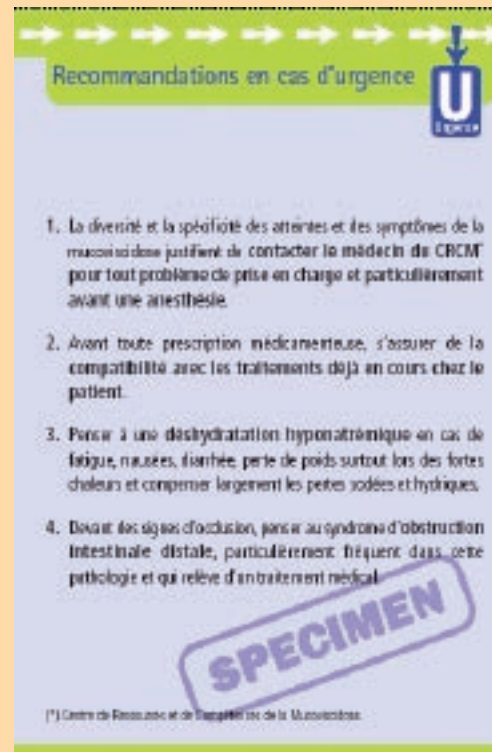
Mucoviscidose

Cystic fibrosis

La mucoviscidose est une maladie génétique. Ses manifestations, très variables d'un patient à l'autre, sont le plus souvent digestives et respiratoires. Son diagnostic repose sur le test sudoral (concentration exagérée de chlore et de sodium dans la sueur).

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin en présence et/ou l'accord du malade qui en est le responsable.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en divulguer la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal.

SPECIMEN

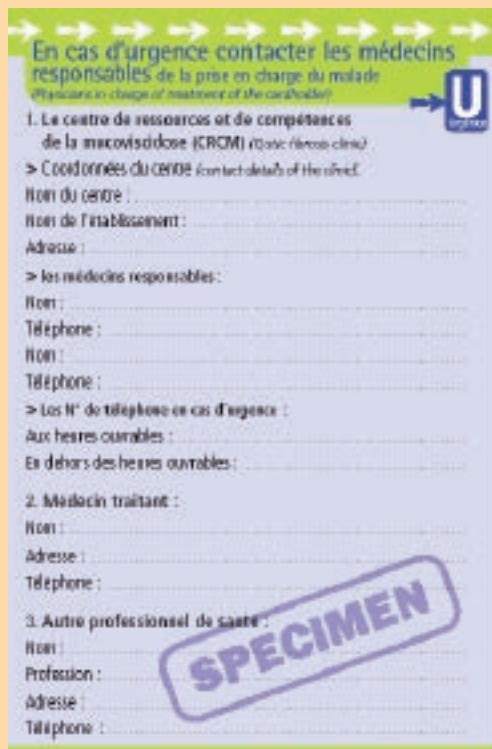


Recommandations en cas d'urgence

1. La diversité et la spécificité des atteintes et des symptômes de la mucoviscidose justifient de contacter le médecin du CRCM pour tout problème de prise en charge et particulièrement avant une anesthésie.
2. Avant toute prescription médicamenteuse, s'assurer de la compatibilité avec les traitements déjà en cours chez le patient.
3. Pensir à une déshydratation hyponatémique en cas de fatigue, nausées, diarrhée, perte de poids surtout lors des fortes chaleurs et compenser largement les pertes sodées et hydriques.
4. Devant des signes d'occlusion, penser au syndrome d'obstruction intestinale distale, particulièrement fréquent dans cette pathologie et qui relève d'un traitement médical.

(*) Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

SPECIMEN



En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)

1. Le centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) (liste annexée ci-joint)
 - > Coordonnées du CRIDE (contact details of the clinic)
 - Nom du centre :
 - Nom de l'établissement :
 - Adresse :
 - > les médecins responsables :
 - Nom :
 - Téléphone :
 - Nom :
 - Téléphone :
 - > Les N° de téléphone en cas d'urgence :
 - Aux heures ouvrables :
 - En dehors des heures ouvrables :
2. Médecin traitant :
 - Nom :
 - Adresse :
 - Téléphone :
3. Autre professionnel de santé :
 - Nom :
 - Profession :
 - Adresse :
 - Téléphone :

SPECIMEN



Pour toute information concernant la maladie, consulter :

(For further information on this disease)

- > le site « **Orphanet** » : www.orphanet.fr
- rubrique « **mucoviscidose** »
- rubrique « **URGENCE** »



SOS MUCOVISCIDOSE
Centre de la terre rue verte
Toute nuit - semaine
77013 Quiy-lez-lez
tél : +33 (0)3 71 11 54



ABCF
Association française
de la mucoviscidose
140 rue de Sévres
75017 Paris



Hôpital de la Croix-Rouge
hôpital de la Croix-Rouge
93011 Joinville-le-Pont



MUCOVISCIDOSE
Centre de la terre rue verte
tél : +33 (0)3 71 11 54

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.
(If the card is lost, please return it to its cardholder.)

Il est recommandé de conserver cette carte avec soi, avec la carte de groupe sanguin, afin de faciliter le soin en d'urgence.

Ce document a été établi par le Ministère de la Santé et des Solidarités, en consultation avec des professionnels de la mucoviscidose et les associations de malades.

Mars 2008

SPECIMEN

Dans le cadre de la mise en œuvre du plan national stratégique « maladies rares 2005-2008, assurer l'équité au diagnostic, au traitement et à la prise en charge », la Direction Générale de la Santé a élaboré, en 2006, avec la collaboration étroite des professionnels de santé et des associations de patients concernés, « *des cartes personnelles de soins et d'information de maladies rares* » afin d'améliorer la coordination des soins, notamment en situation d'urgence de six maladies rares : la mucoviscidose, la drépanocytose, l'hémophilie, l'ostéogénèse imparfaite, le syndrome de Marfan et les maladies neuromusculaires.

Ces cartes sont conçues en format portefeuille avec un étui plastique afin d'être d'utilisation facile. Confidentielles et soumises au secret médical, elles sont la propriété du malade. Elles comportent un volet « soins », destiné aux professionnels de santé et un volet « informations et conseils », destiné aux patients et leur entourage et contiennent des informations sur la personne malade, la maladie et les modalités de prise en charge. La personne malade est invitée à présenter sa carte au professionnel de santé pour toute consultation ou soins urgents ou non afin de mieux coordonner ses soins.

Elles sont distribuées à tous les malades concernés par les médecins assurant le suivi spécialisé, via les associations de patients ; ces cartes constituent un outil de coordination de la prise en charge entre les médecins spécialistes de la maladie rare assurant le suivi, les autres professionnels de santé et le patient lui-même, en tant qu'acteur de sa santé. À terme, les informations contenues dans les cartes devront s'intégrer dans le dossier médical personnel.

Source : *Mission des médicaments orphelins et Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Direction générale de la santé (www.sante.gouv.fr).*



CONCLUSION

La mucoviscidose, qui concerne un peu moins de 5 000 personnes en France, est une maladie pour laquelle des progrès considérables ont été réalisés. L'ensemble des traitements a largement amélioré l'espérance et la qualité de vie des patients, même si c'est au prix de contraintes souvent importantes pour ces derniers.

Le dépistage néonatal systématique et l'organisation d'une filière de soins spécifique dédiée à la maladie (49 centres

de ressources et de compétences pour la mucoviscidose) constituent un modèle thérapeutique innovant, favorisant une prise en charge multidisciplinaire de qualité. Comme pour d'autres maladies rares, l'action des associations de malades a joué un rôle déterminant dans ces évolutions.

La mucoviscidose fournit aussi, comme les autres maladies rares³¹, une illustration du rôle de mutualisation du risque que joue l'assurance maladie. Les patients atteints

de cette affection sont en effet confrontés à des coûts de traitement très élevés : plus de 20 000 € en moyenne par patient, soit presque le revenu annuel d'un ménage moyen. Pour 10% des malades, ce coût dépasse 50 000 €. En faisant supporter solidairement ce coût par l'ensemble de la collectivité, l'assurance maladie permet, et c'est son objectif même, de garantir l'accès des patients aux soins nécessaires, dès lors que leur efficacité et leur efficacité sont démontrées.

³¹ Séminaire du 6 décembre 2006 à Dauphine par l'association Dauphine Economie Santé Social Entente et Idées Nouvelles « Les maladies rares, de l'ignorance au modèle ? » *Actes du séminaire à paraître.*

Nous tenons à remercier pour la lecture critique de ce travail le Professeur Gabriel Bellon, coordonnateur du Centre de référence de la mucoviscidose, service de pneumologie pédiatrique, hôpital Debrousse, hospices civils de Lyon, le Docteur Sophie Ravilly, directrice médicale, association Vaincre la Mucoviscidose, le Docteur Juliette Bloch, responsable du département des maladies chroniques et des traumatismes à l'Institut de veille sanitaire, le Docteur Alexandra Fourcade chargée de mission Plan National Maladies Rares, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, monsieur Guillaume Huart, directeur d'hôpital chargé de mission, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins, Ministère de la Santé et des Solidarités et madame Natacha Lemaire, responsable du département pathologies lourdes, Caisse nationale d'assurance maladie.

Contact : alain.weill@cnamts.fr

Vient de paraître :

Pratiques et Organisation des Soins

Numéro 1 de janvier-mars 2007

ÉTUDES ORIGINALES

Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ?

Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, Ricordeau P, Allemand H

Évaluation du dispositif expérimental de prévention des complications du pied diabétique en région Centre

Fehr A, Féat C, Deprez PH

Prise en charge ambulatoire de la douleur chronique

Allaria-Lapierre V, Blanc V, Jacquème B, Horte C, Chanut C

Étude des traitements à visée curative du cancer de la prostate

Cros L, Germanaud J, Rigaud J, Charlon R

État de santé, comportements et environnement social de 105 901 jeunes en insertion professionnelle

Labbe E, Moulin JJ, Sass C, Chatain C, Guéguen R, Gerbaud L

SYNTHÈSE

Dossier médical partagé ou personnel : situation internationale

Bourquard K

Place de l'erreur médicale dans le système de soins

Latil F

La revue Pratiques et Organisation des Soins est une revue scientifique à comité de lecture. Ses articles sont disponibles en texte intégral sur le site www.ameli.fr. Sur l'espace éditorial, vous pouvez vous inscrire pour recevoir le sommaire de la revue, par messagerie, dès la mise en ligne des articles.