VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

INED
Institut national d'études démographiques

Registre Français de la Mucoviscidose

Bilan des données 2006

Registre Français de la Mucoviscidose

Bilan des données 2006

2009

Vaincre la Mucoviscidose
181, rue de Tolbiac – Paris 13e
Téléphone : 01 40 78 91 91 – Télécopie : 01 45 80 86 44 – http://www.vaincrelamuco.org

Institut National d'Études Démographiques
133, boulevard Davout – Paris 20e
Téléphone : 01 56 06 20 00 – Télécopie : 01 56 06 21 99 – http://www.ined.fr

Référence suggérée :
Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2006
Vaincre la Mucoviscidose et Ined
Paris, 2009

Auteurs :

Gil BELLIS (Institut National d'Études Démographiques),
Marie-Hélène CAZES (Institut National d'Études Démographiques),
Claire FUHRMAN (Institut de Veille Sanitaire),
Lydie LEMONNIER (Association Vaincre la Mucoviscidose),
Thierry MOREAU (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U780, Villejuif),
Gilles RAULT (Coordinateur Centre de Référence CHU de Nantes),
Sophie RAVILLY (Association Vaincre la Mucoviscidose),
Virginie SCOTET (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U613, Brest).

Les auteurs remercient :

Les médecins des centres et leurs équipes.

Le service des éditions de l'Institut National d'Études Démographiques :
Isabelle BRIANCHON.

Sommaire

Notes liminaires 1

1 – Centres participant au registre – Patients vus dans l'année 3

2 – Caractéristiques démographiques 4

3 – Diagnostic 7

4 – Anthropométrie 11

5 – Spirométrie 12

6 – Microbiologie 13

7 – Éléments de morbidité – Transplantations 14

8 – Consultations et hospitalisations – Prise en charge thérapeutique 16

Liste des encadrés

La mucoviscidose IV

Le Registre Français de la Mucoviscidose V

La mucoviscidose

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, l'autre de la mère – sont atteints.

Le gène responsable de la maladie a été identifié en 1989 ; il est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR, une protéine intervenant dans la régulation du transport des ions chlore au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 1 600 mutations ont été identifiées à ce jour, la plus fréquente (rencontrée chez près de 80 % des malades) est la mutation F508del.

Avant la mise en place du dépistage néonatal systématique, le contexte le plus fréquent du diagnostic était le suivant : alerté par des signes d'appel cliniques (diarrhée graisseuse, encombrement des bronches, infections récidivantes des voies respiratoires), le médecin faisait pratiquer le test de la sueur ; la présence d'un taux élevé d'ions chlore dans la sueur confirmait le diagnostic clinique ; celui-ci était complété par l'examen moléculaire du gène *CFTR* et la recherche des mutations en cause.

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) explique 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 conduira à une consultation dans un centre spécialisé pour évaluation complémentaire (test sudoral).

Au plan pathologique, l'anomalie de fonctionnement s'exprime chez les sujets atteints au niveau du tube digestif, des voies respiratoires, des glandes sudoripares et du tractus génital. À la diversité de ces atteintes est associée une diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour la sévérité de l'évolution, la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionnant le pronostic vital dans la majorité des cas.

Les traitements – longs, contraignants et à visée symptomatique – reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire (kinésithérapie, antibiothérapie, oxygénothérapie, greffe pulmonaire) et la prise en charge digestive et nutritionnelle (apports d'extraits pancréatiques et régime alimentaire hypercalorique).

Le Registre Français de la Mucoviscidose

Le Conseil médical de l'association Vaincre la Mucoviscidose a mis en place en 1992 un Observatoire national de la mucoviscidose (ONM) ayant les objectifs suivants :
– améliorer la connaissance des caractéristiques médicales et sociales de la population atteinte de mucoviscidose et de l'impact des interventions thérapeutiques ;
– mieux appréhender le coût socio-économique de cette affection pour tenter d'obtenir une adéquation des ressources aux besoins en constante évolution ;
– améliorer l'information pour éclairer, d'une part, les parents et les patients dans leurs choix personnels, d'autre part, les associations et les autres partenaires institutionnels dans leurs choix stratégiques.

À ces objectifs initiaux s'est ajouté celui de l'exhaustivité de la population malade. L'association a ainsi œuvré pour transformer l'ONM en un Registre Français de la Mucoviscidose. En juillet 2006, ce traitement a reçu l'avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) ainsi que celui de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) en mars 2007. Le registre a obtenu, fin 2008 (date d'effet au 1er janvier 2009), sa qualification par le Comité National des Registres Maladies Rares, comité composé par l'Institut de Veille Sanitaire et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

La population est composée des personnes atteintes de mucoviscidose et suivies en France (métropole et île de la Réunion) dans des centres de soins participant au registre. Le recueil des données est effectué une fois par an à partir d'un questionnaire transmis soit via internet sécurisé, soit à partir de logiciels patients, soit sous forme d'un document papier. Les informations demandées font référence à l'année échue et concernent l'identification semi-anonyme du patient, le diagnostic, le suivi médical, les thérapeutiques utilisées, les données anthropométriques, fonctionnelles respiratoires, bactériologiques, évolutives et socio-familiales. L'exploitation statistique porte sur les données rendues anonymes.

Les résultats présentés ci-après portent sur la population vue dans le courant de l'année 2006 ; ils procèdent d'une analyse transversale des données. Les patients vus en cours d'année dans au moins deux centres ont fait l'objet d'un traitement spécifique : un patient entrant dans cette catégorie (dite des comptes multiples) n'a été compté qu'une seule fois et affecté au centre l'ayant vu le plus grand nombre de fois dans l'année.

Notes liminaires

L'édition de ce bilan des données 2006 est marquée par quelques changements qu'il convient de signaler.

– Certaines caractéristiques antérieures à l'année 1999 ont été corrigées du fait d'une mise à jour et d'un apurement de toutes les bases de données existant depuis la création de la base, soit 1992. Ces corrections ont porté sur le nombre total de patients vus chaque année, le nombre de grossesses déclarées à chaque début d'année et le nombre annuel de transplantations.

– La transformation radicale de la structure par âge de la population du registre, elle-même liée à l'inclusion massive des patients dépistés à la naissance, a conduit à une évolution de l'espérance de vie à la naissance extrêmement soutenue et, de fait, irréaliste. Cette évolution, qui se traduisait en moyenne par deux années de gain d'espérance de vie par an depuis 1994-1996, reflétait bien plus une transformation du fonctionnement du registre que des améliorations de la durée de vie des patients. Aussi avons-nous été amenés à ne plus calculer les indicateurs habituels d'espérance de vie à la naissance et de vie médiane pour proposer une analyse de survie classiquement utilisée en épidémiologie. En procédant ainsi, nous restons proches des données telles qu'elles sont observées et donnons la possibilité d'effectuer des comparaisons avec les résultats publiés en matière de survie par les autres pays disposant de registres. Le recours à cette méthode d'analyse a été approuvé par le Conseil médical de l'association Vaincre la Mucoviscidose en date du 22 janvier 2009.

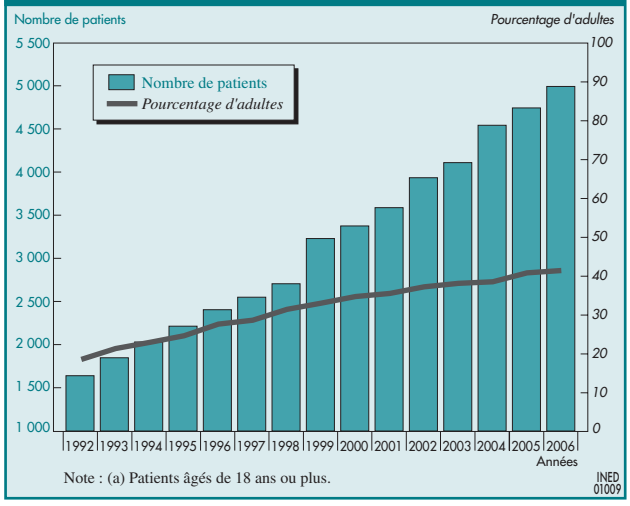
1 – Centres participant au registre Patients vus dans l'année

Au total, 4 994 patients ont été vus par les centres qui ont participé au registre en 2006 [1]. Ce rapport s'appuie sur les données de ces patients, décrits de façon complète par les centres pour l'ensemble de leurs caractéristiques démographiques et cliniques. En plus de cet effectif, il est à noter que les centres participants ont renseigné le registre sur la situation de 19 patients supplémentaires, non vus dans leurs structures dans le courant de l'année mais dont ils connaissaient le statut vital au 31 décembre (11 étaient vivants et 8 étaient décédés). Potentiellement le registre comptabilise ainsi 5 013 patients en 2006, ce qui représente, selon nos estimations, près de 90 % de la population atteinte de mucoviscidose en France [2]

En quasi totalité (95,9 %), les patients du registre ont été suivis par les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), la proportion de ceux suivis par les centres relais étant de 4,0 % (tableau 1). Le nombre moyen de patients par type de centre est très inégal : il est supérieur à 91 dans les CRCM, ne dépasse pas 12 dans les centres relais, est de moins de 2 dans les autres centres (centres hors du réseau des CRCM ou centres de transplantation).

L'effectif des patients enregistrés chaque année, qu'ils soient nouveaux ou déjà présents dans le registre, est en hausse régulière depuis 1992 (figure 1), le nombre de malades de l'année 2006 représentant, par rapport à celui de 2005 (4 745 patients), un taux de croissance de 5,2 %. La part des adultes (patients âgés de 18 ans ou plus) est également orientée à la hausse : ces derniers constituaient 40,7 % de l'effectif total en 2005, ils représentent 41,3 % de la population de 2006. Parmi eux, les patients âgés de 40 ans et plus représentent 3,9 % de la population. Dix d'entre eux ont entre 70 et 76 ans.

Figure 1 – Nombre de patients vus dans l'année et pourcentage d'adultes (a) : évolution depuis 1992



Note : (a) Patients âgés de 18 ans ou plus.

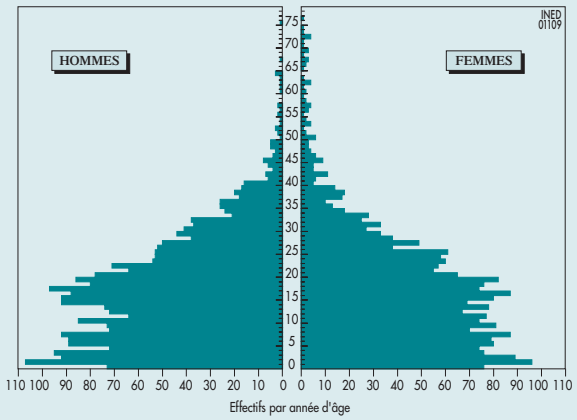
Tableau 1 – Registre « Muco 2006 ». Caractéristiques des centres

TYPES DE CENTRES	CARACTÉRISTIQUES						
	Nombre de centres	Caractéristiques des patients dans les centres				Âge des patients	
	Total	Total	Proportion (%)	Nombre moyen	Extrêmes	Moyenne (années)	Extrêmes (années)
CRCM Enfant	19	2 035	40,7	107,1	26 – 296	9,4	0 – 46
CRCM Adulte	12	1 197	24,0	99,8	36 – 277	28,6	7 – 74
CRCM Mixte	17	1 556	31,2	91,5	35 – 194	16,5	0 – 76
Relais Enfant	14	167 (a)	3,3	11,9	1 – 40	13,1	0 – 58
Relais Adulte	1	12 (b)	0,2	12,0	12 – 12	22,6	19 – 31
Relais Mixte	2	21 (c)	0,4	10,5	4 – 17	15,2	4 – 32
Autres	4	6 (d)	0,1	1,5	1 – 2	19,8	7 – 32
TOTAL	69	4 994	100,0 (e)	72,4	1 – 296	16,4	0 – 76

Notes :
(a) Dont 35 patients vus également par un CRCM.
(b) Dont 4 patients vus également par un CRCM.
(c) Dont 1 patient vu également par un CRCM.
(d) Dont 3 patients vus également par un CRCM.
(e) Le pourcentage ne somme pas exactement à 100 du fait des arrondis.

(1) Statistique établie après contrôle des patients entrant dans la catégorie des comptes multiples. Cette catégorie regroupe les patients vus en cours d'année dans au moins deux centres, les patients étant affectés au centre les ayant vus le plus grand nombre de fois. Du fait de cette procédure, 69 centres ont été pris en compte parmi les 75 qui, au total, ont participé au registre en 2006.
(2) Ce chiffre est à rapprocher du nombre de patients déclarés en ALD 18 par la CNAM (Point de repère n° 9 : sept 2007). Au 31/12/2006, le régime général qui couvre 56,5 millions de personnes, recensait 4 811 patients atteints de mucoviscidose.

Figure 2 – Registre « Muco 2006 ».
Pyramide des âges des patients vus dans l'année



Note : Pour la première année de vie, il y a un retard à l'enregistrement dans le registre, un certain nombre d'enfants diagnostiqués par dépistage néonatal n'étant enregistrés que l'année suivante.

2 – Caractéristiques démographiques

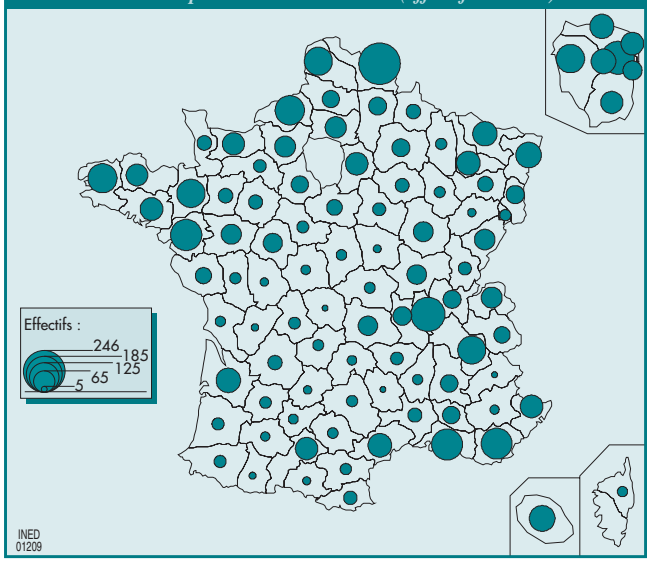
La population du registre est structurellement jeune (figure 2 et tableau 2) : l'âge moyen est égal à 16,4 ans, l'âge médian à 15,0 ans ; le nombre de patients âgés de moins de 18 ans s'élève à 2 932, soit 58,7 % de l'ensemble. Le nombre total d'hommes excède celui des femmes : le rapport de masculinité (nombre d'hommes pour 100 femmes) est égal à 108 ; cette donnée est assez stable au fil des années, ce rapport s'élevant en effet à 111 en 2003, 109 en 2004, 111 en 2005.

Tableau 2 – Registre « Muco 2006 ». Principales caractéristiques de la population

CARACTÉRISTIQUES	RFM 2006
ENSEMBLE	
Nombre de patients	4 994
Nombre d'hommes pour 100 femmes	108
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	2 932 – 58,7
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	2 062 – 41,3
Âge moyen (en années)	16,4
Âge médian (en années)	15,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 76
HOMMES	
Nombre de patients	2 595
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	1 518 – 58,5
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	1 077 – 41,5
Âge moyen (en années)	16,3
Âge médian (en années)	15,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 75
FEMMES	
Nombre de patientes	2 399
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	1 414 – 58,9
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	985 – 41,1
Âge moyen (en années)	16,5
Âge médian (en années)	15,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 76

La répartition géographique des patients observée en 2006 (carte 1) ne présente pas de changements notables par rapport aux données relevées les années précédentes. La disparité entre les départements métropolitains est forte, la majorité des malades (plus de 55 %) étant concentrée, en premier lieu, sur un arc nord-ouest (régions Nord-Pas-de-Calais, Haute et Basse-Normandie, Bretagne, Pays de la Loire), en second lieu, sur un arc est (régions Lorraine, Alsace, Franche-Comté, Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur). La prévalence, qui est en moyenne de 7,5 malades pour 100 000 habitants sur l'ensemble du territoire (métropole et île de la Réunion), présente également de fortes variations selon les départements (carte 2), les plus fortes densités étant notamment observées dans le Var, le Finistère, le Territoire de Belfort et l'Ille-et-Vilaine (12 malades ou plus pour 100 000) ainsi qu'à la Réunion, en Côtes d'Armor, Doubs, Loire-Atlantique et Meurthe-et-Moselle (11 malades pour 100 000).

Carte 1 – Registre « Muco 2006 ». Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus)



Carte 2 – Registre« Muco 2006 ». Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants)

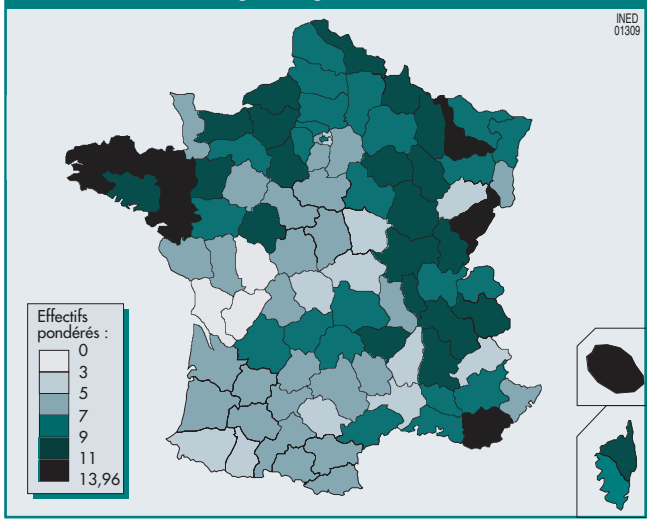
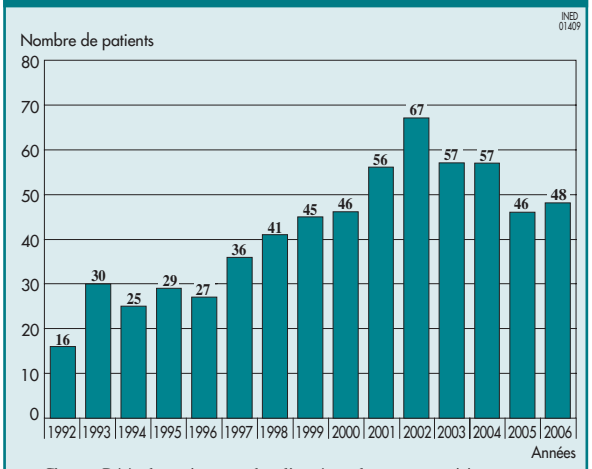
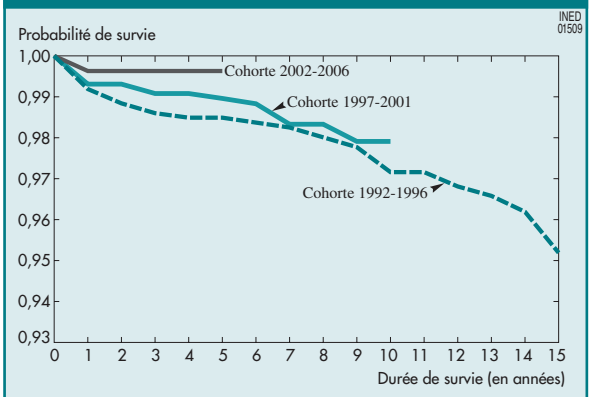


Figure 3 – Nombre de décès dans l'année : évolution depuis 1992



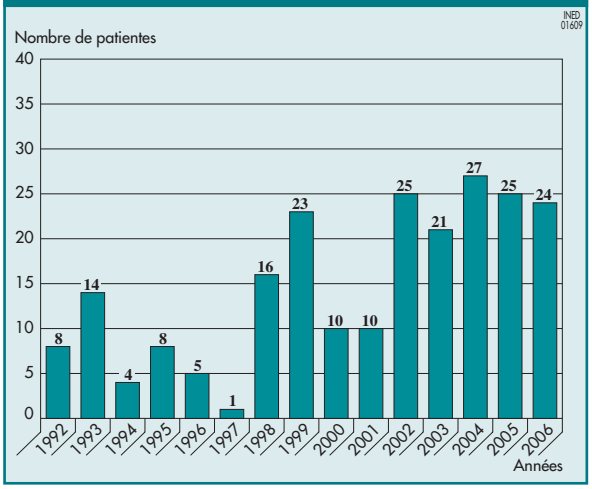
Champ : Décès des patients vus dans l'année par les centres participants.

Figure 4 – Courbes de survie selon la cohorte. Méthode actuarielle



Champ : Décès des patients vus par les centres participants et des patients perdus de vue.

Figure 5 – Nombre de patientes ayant déclaré un début de grossesse dans l'année : évolution depuis 1992



Au cours de l'année 2006, 48 décès ont été enregistrés ; cet effectif se situe au niveau de celui observé en 2005, la tendance de ces quatre dernières années étant marquée par une légère baisse après une hausse continue depuis 1996 et le pic de l'année 2002 (figure 3). Pour ces 48 décès, l'âge moyen des patients était de 24,3 ans, le plus jeune étant âgé de 4 ans et le plus âgé, de 68 ans.

La synthèse des durées de vie entre la naissance et le décès a été réalisée au moyen d'une analyse de survie. Pour ce faire, trois cohortes ont été constituées en fonction de l'année de naissance : patients déclarés dans le registre et nés entre 1992 et 1996, entre 1997 et 2001, ou entre 2002 et 2006, les durées d'observation jusqu'au 31 décembre 2006 étant variables selon l'ancienneté des cohortes mais ne dépassant pas 15 années de suivi au maximum. L'analyse adoptée, la méthode actuarielle, a permis de prendre en compte les décès qui sont survenus dans chacune de ces trois cohortes et ainsi d'estimer les probabilités de survie après 5 ans, 10 ans ou 15 ans d'observation. Au total, 2 610 patients ont été intégrés dans cette analyse, avec un nombre de 46 décès. Il apparaît (figure 4) que la probabilité de survie à 5 ans est de 98,4 % pour la cohorte 1992-1996, de 98,9 % pour la cohorte 1997-2001 et de 99,6 % pour la cohorte 2002-2006. Cette probabilité à 10 ans est de 97,1 % pour la cohorte 1992-1996 et de 97,9 % pour la cohorte 1997-2001. À 15 ans, la probabilité de survie des patients de la cohorte 1992-1996 est encore de 95,1 %.

Autre caractéristique démographique, 24 débuts de grossesse ont été déclarés au registre en 2006 ; le niveau atteint est comparable à celui de ces cinq dernières années (figure 5), l'événement considéré étant toutefois marqué par de très fortes variations annuelles.

3 – Diagnostic

Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués en 2006 (tableau 3) a été de 234 (soit 4,7 % de l'ensemble de la population) ; à titre de comparaison, les effectifs de nouveaux cas de 2004 et 2005 étaient respectivement de 269 (5,9 % de l'ensemble) et 245 (5,2 %).

Les patients dépistés à la naissance, au nombre de 172, représentent 73,5 % des nouveaux cas de 2006 ; en 2004 et 2005, les effectifs de patients dépistés étaient respectivement de 156 (58,0 % des nouveaux cas) et 149 (60,8 %). L'effectif observé de 172 patients dépistés en 2006 est, par ailleurs, à comparer à celui attendu théoriquement : avec une incidence de 1/4 348 [3] et un nombre de naissances de 809 809 [4], cet effectif attendu serait de 186 [5].

Tableau 3 – Registre « Muco 2006 ». Principales caractéristiques du diagnostic

CARACTÉRISTIQUES	RFM 2006
NOUVEAUX PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS DANS L'ANNÉE	
Ensemble des nouveaux patients (tous signes d'appel du diagnostic) (a)	
Nombre de patients	234
Âge moyen au diagnostic (en mois)	56,1
Âge médian au diagnostic (en mois)	2,0
Âges extrêmes au diagnostic (en années)	0 – 74
Nouveaux patients dépistés à la naissance	
Nombre de patients	172
Nouveaux patients diagnostiqués sur ileus méconial [IM]	
Nombre de patients	21 (b)
Nouveaux patients diagnostiqués sur symptômes [autres que IM]	
Nombre de patients	45
ENSEMBLE DES PATIENTS	
Nombre de patients pour lesquels l'âge au diagnostic est connu	4 800
Âge moyen au diagnostic (en mois)	36,1
Âge médian au diagnostic (en mois)	2,0
Âges extrêmes au diagnostic (en années)	0 – 74

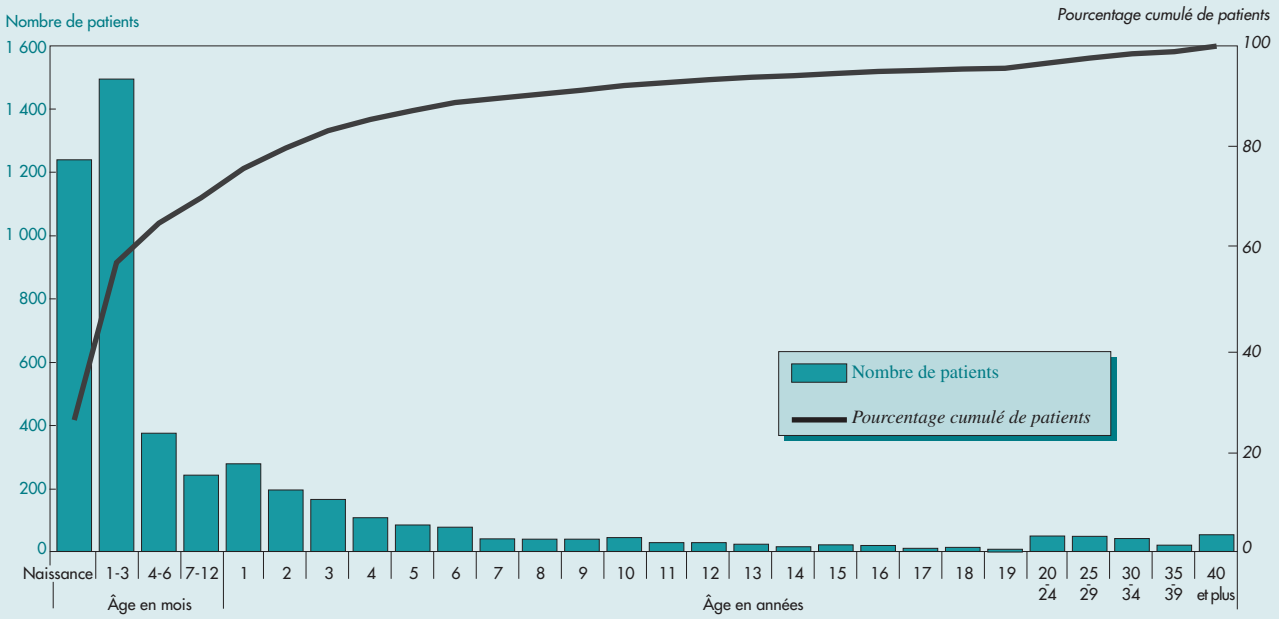
Notes : (a) Y compris antécédents familiaux et diagnostic anténatal.
(b) Dont 19 patients ayant également bénéficié du dépistage néonatal.

(3) Source : Munck A., Dhondt J-L., Houssin E. et M. Roussey, « Dépistage néonatal de la mucoviscidose, mise en place, implication des laboratoires et résultats nationaux », *Revue Francophone des Laboratoires*, n° 397, décembre 2007, pp. 67-72.
(4) Source : Insee
(5) Sur la base des données du tableau 3, on peut cependant considérer que 2 patients (21 – 19) diagnostiqués sur ileus méconial auraient pu l'être par le dépistage néonatal ; en 2006, l'effectif des patients dépistés aurait donc pu s'élever à 172 + 2 = 174.

Si l'on considère l'ensemble des patients du registre (4 800 malades pour lesquels l'âge au diagnostic est connu), le diagnostic de mucoviscidose a été porté pour la moitié d'entre eux avant l'âge de 2 mois (figure 6).

Les signes d'appel du diagnostic sont illustrés sur la figure 7. Les plus fréquents d'entre eux sont, pour l'ensemble des patients : les symptômes respiratoires (36,3 %), le dépistage néonatal (28,3 %), la diarrhée chronique/la stéatorrhée/la malabsorption (20,5 %), le retard de croissance/la malnutrition (15,8 %) et l'ileus méconial (11,9 %). Chez les nouveaux patients de l'année, le dépistage néonatal occupe le premier rang (73,5 %), suivi par les symptômes respiratoires (15,4 %), puis l'ileus méconial (9 %).

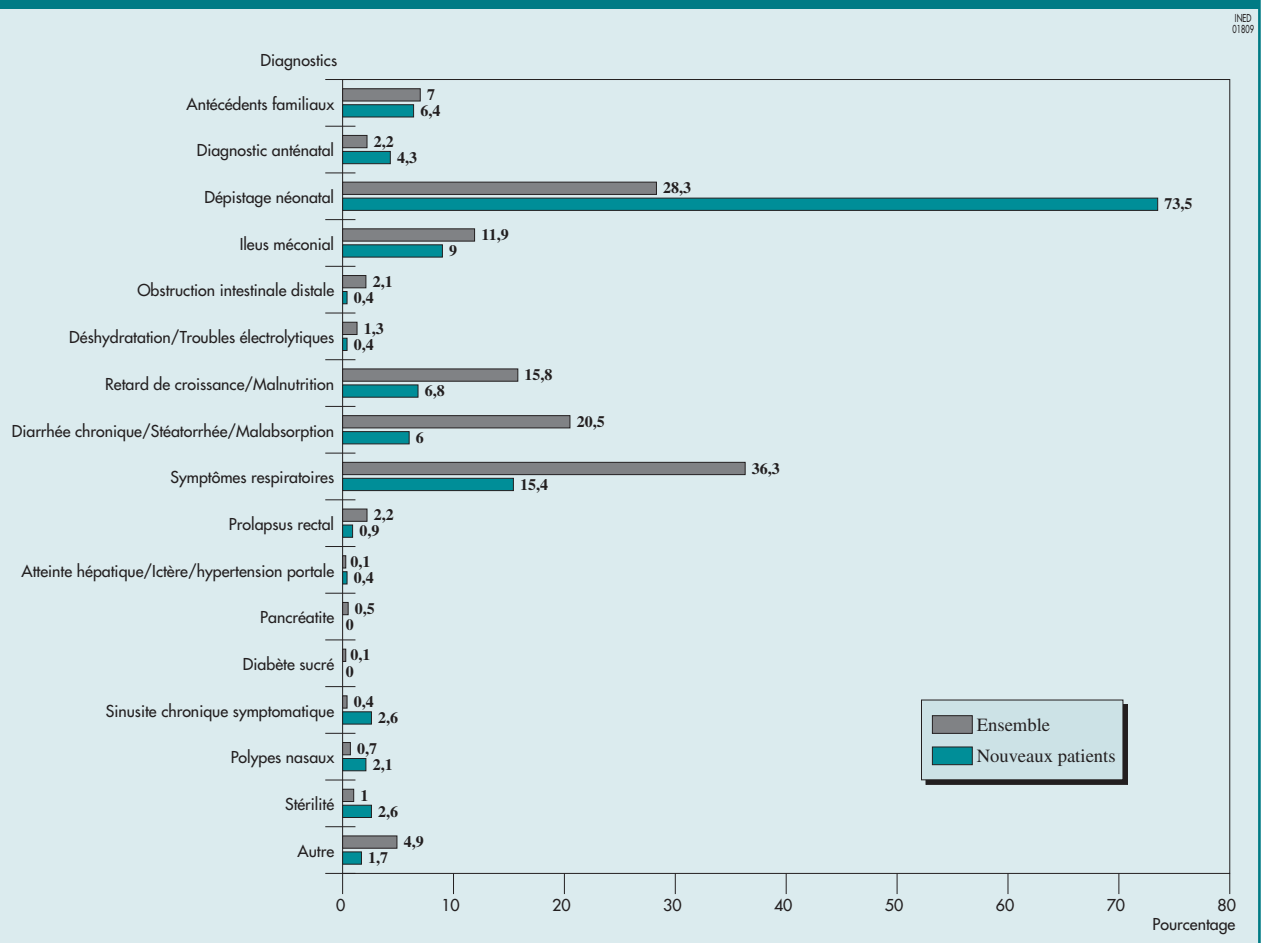
Figure 6 – Registre « Muco 2006 ». Nombre de patients et pourcentage cumulé de patients selon l'âge au diagnostic



Note : n = 4 800 (effectif des patients pour lesquels l'âge au diagnostic est connu).

INED 01709

Figure 7 – Registre « Muco 2006 ». Signes d'appel du diagnostic (en pourcentage du total de chaque population)



Note : La somme des pourcentages est supérieure à 100 puisqu'il peut y avoir plusieurs signes d'appel.

S'agissant du gène *CFTR*, les génotypes ont été identifiés chez 4 478 patients du registre en 2006, ce qui représente 89,7 % de la population ; les autres patients (10,3 %) n'ont pas eu d'analyse génotypique ou ont un génotype constitué d'une ou de deux mutations non recherchées ou recherchées mais non encore identifiées.

Le génotype le plus fréquent (tableau 4) est F508del/F508del (48,9 % des génotypes identifiés), la proportion des génotypes F508del/Autre étant de 38,9 %. On peut noter l'effet du dépistage néonatal systématique sur la fréquence de génotypes particuliers, comme F508del/R117H : la fréquence de ce dernier dans la population totale, qui était de 0,6 % en 2002 puis de 0,9 % en 2003, 1,2 % en 2004 et 2005, est passée à 1,6 % en 2006 (dont 6,3 % parmi les nouveaux patients diagnostiqués dans l'année).

Le tableau 5 détaille les caractéristiques de l'âge des patients selon que le génotype comporte ou non la mutation F508del. Il n'apparaît pas de différence significative de l'âge des patients selon leur génotype (p = 0,13).

Tableau 4 – Registre « Muco 2006 ». Nombres et proportions des génotypes ordonnés par fréquence décroissante (pour les génotypes constitués de deux mutations CFTR identifiées)

GÉNOTYPES	Nombre de patients	Proportion (en %)
F508del / F508del	2 190	48,9
F508del / G542X	158	3,5
F508del / N1303K	118	2,6
F508del / 1717-1G->A	86	1,9
F508del / R117H	70	1,6
F508del / 2789+5G->A	64	1,4
F508del / R553X	50	1,1
F508del / G551D	48	1,1
F508del / Y122X	37	0,8
F508del / W1282X	36	0,8
F508del / 3272-26A->G	32	0,7
F508del / 3849+10kbC->T	32	0,7
F508del / R347P	27	0,6
F508del / 2183AA->G	25	0,6
F508del / 1078delT	23	0,5
F508del / 3659delC	21	0,5
F508del / L206W	21	0,5
F508del / R1162X	21	0,5
F508del / I507del	18	0,4
F508del / 711+1G->T	17	0,4
F508del / E60X	17	0,4
N1303K / N1303K	17	0,4
F508del / 1811+1.6kbA->G	16	0,4
F508del / A455E	16	0,4
F508del / 3120+1G->A	15	0,3
F508del / G85E	15	0,3
F508del / S1251N	15	0,3
F508del / Y1092X	15	0,3
F508del / 394delTT	14	0,3
F508del / W846X	14	0,3
Y122X / Y122X	14	0,3
F508del / R334W	12	0,3
G542X / G542X	12	0,3
F508del / 621+1G->T	10	0,2
711+1G->T / 711+1G->T	7	0,2
G542X / 2789+5G->A	7	0,2
R117H / R117H	6	0,1
SOUS TOTAL	3 316	74,1
Autres génotypes	1 162	25,9
TOTAL	4 478	100,0

Tableau 5 – Registre « Muco 2006 ». Âge des patients selon le génotype : synthèse (pour les génotypes constitués de deux mutations CFTR identifiées)

GÉNOTYPES	ÂGE DES PATIENTS				
	Nombre	Proportion (en %)	Moyenne (en années)	Médiane (en années)	Âge maximum (en années)
F508del / F508del	2 190	48,9	15,4	15,0	52
F508del / Autre	1 743	38,9	16,1	14,0	72
Autre / Autre	545	12,2	15,6	14,0	73

4 – Anthropométrie

Avertissement : dans les analyses qui suivent (chapitres consacrés à l'anthropométrie, la spirométrie, la microbiologie, la morbidité, les consultations et hospitalisations, la prise en charge thérapeutique) les figures ne représentent pas des données évolutives mais traduisent, de façon transversale, les caractéristiques de différents groupes de patients à des âges différents.

Les données anthropométriques sont exprimées en Z-scores[6], en référence à la moyenne de la population française et sont complétées par l'indice de corpulence, calculé par le rapport du poids (en kg) à la taille (en m) portée au carré.

Les données staturales selon l'âge sont assez proches chez les hommes et les femmes (figure 8) ; le Z-score, qui est voisin de 0 aux âges de 0-4 ans, devient progressivement négatif à la période de l'adolescence (– 0,74 à 15-19 ans) ; quoique meilleures ensuite, les moyennes du Z-score à l'âge adulte restent malgré tout négatives et se situent entre – 0,55 et – 0,38.

Pour ce qui concerne les données pondérales, les écarts entre hommes et femmes aux différents âges sont assez marqués, et à l'avantage des femmes (figure 9). Dès les premières années de vie, le retard pondéral est important, avec un Z-score aux environs de – 0,38 aux âges de 0-4 ans ; comme pour la taille, on observe une chute du Z-score durant l'adolescence, tendance plus accusée chez les hommes (– 1,04 en moyenne à 15-19 ans) que chez les femmes (– 0,64 en moyenne aux mêmes âges). La situation pondérale s'améliore ensuite nettement, surtout chez les hommes, les données des patients adultes étant sans doute entachées d'un biais de sélection du fait d'une surmortalité des malades les plus sévèrement atteints.

L'infléchissement pondéral des patients est également objectivé sur les courbes d'indices de corpulence (IC) selon l'âge (figure 10). Les écarts avec les populations de référence se manifestent surtout à partir de l'âge de 12 ans et ont tendance ensuite à s'accentuer chez les hommes. Chez les femmes, ces écarts se réduisent vers l'âge de 16 ans pour reprendre ensuite.

Figure 8 – Registre « Muco 2006 ». Z-score de la taille (en moyenne selon le sexe et l'âge)

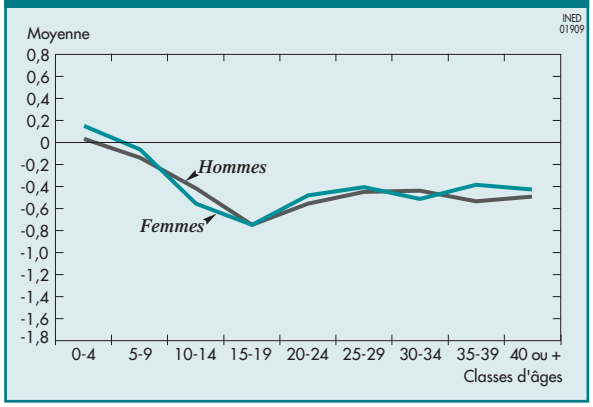


Figure 9 – Registre « Muco 2006 ». Z-score du poids (en moyenne selon le sexe et l'âge)

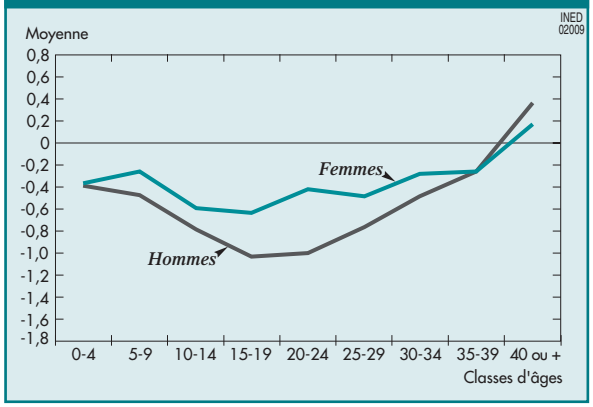
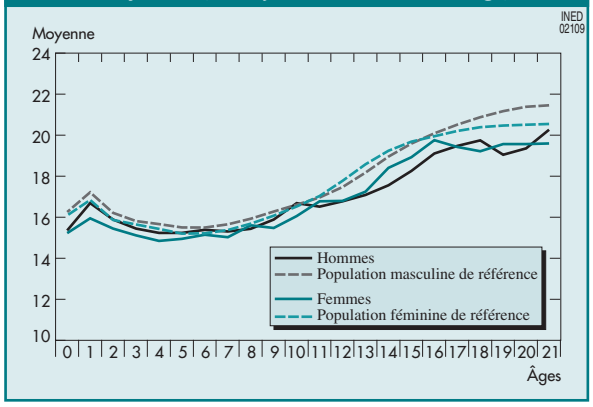


Figure 10 – Registre « Muco 2006 ». Indices de corpulence (IC) comparés aux IC des populations masculines et féminines de référence (en moyenne selon le sexe et l'âge)



(6) Le Z-score correspond à la variable anthropométrique centrée et réduite ($Z = \frac{mesure - moyenne}{écart\text{-}type}$), rendue indépendante du sexe et de l'âge, la moyenne et l'écart-type étant issus ici de la population française de référence de même sexe et âge que le sujet. Cet indice caractérise l'écart à la norme et tout retard staturo-pondéral se traduit par un score négatif.

5 – Spirométrie

En 2006, 87,2 % des patients âgés de 6 ans ou plus ont eu au moins une spirométrie (la réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires nécessite une participation qui n'est pas toujours acquise avant cet âge), proportion abaissée par rapport aux années précédentes (90,9 % en 2004 et 91,4 % en 2005).

La capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS), exprimés en pourcentage de la valeur théorique [7] (figures 11 et 12) diminuent progressivement jusqu'aux âges de 30-34 ans (la CVF se situe en moyenne à ces âges aux environs de 69,9 % et le VEMS aux environs de 53,8 % de la valeur théorique) ; une légère amélioration se manifeste ensuite chez les femmes comme chez les hommes ; cet effet, comme cela a déjà été noté pour l'anthropométrie, est très vraisemblablement dû au biais de sélection lié au décès des patients ayant une atteinte sévère de la mucoviscidose.

Les valeurs du VEMS ont été distribuées en quatre classes « fonctionnelles » correspondant à différents degrés d'obstruction bronchique (figure 13). La grande majorité (61,3 %) de la population pédiatrique (patients âgés de moins de 18 ans) a un VEMS de 80 % ou plus de la valeur théorique ; les adultes (patients âgés de 18 ans ou plus) sont à peu près également répartis entre ces quatre classes, un peu plus de 27 % d'entre eux ayant tout de même un VEMS à moins de 40 % de la valeur théorique.

À titre de comparaison, les moyennes aux différents âges du VEMS en 2006 ont été situées par rapport à celles de 1999 (figure 14). Les deux courbes ont des profils pratiquement identiques mais les moyennes de 2006 sont toujours supérieures à celles de 1999, les écarts étant, dans l'ensemble, de l'ordre de 7 points de pourcentage, sauf pour les plus de 35 ans où l'amélioration est encore plus importante. Cette amélioration est à rapprocher de la proportion importante de patients transplantés parmi les patients de 35 ans et plus.

Figure 11 – Registre « Muco 2006 ». CVF % théorique (en moyenne selon le sexe et l'âge)

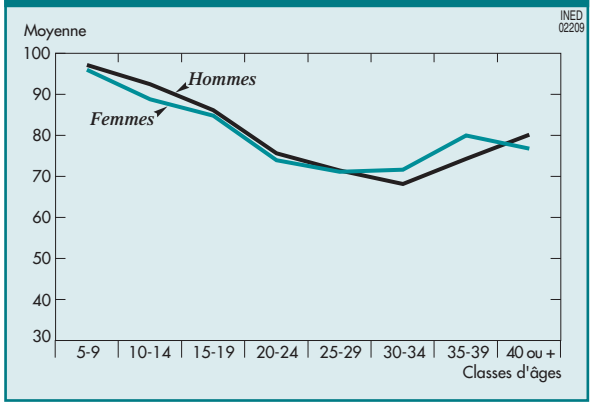


Figure 12 – Registre « Muco 2006 ». VEMS % théorique (en moyenne selon le sexe et l'âge)

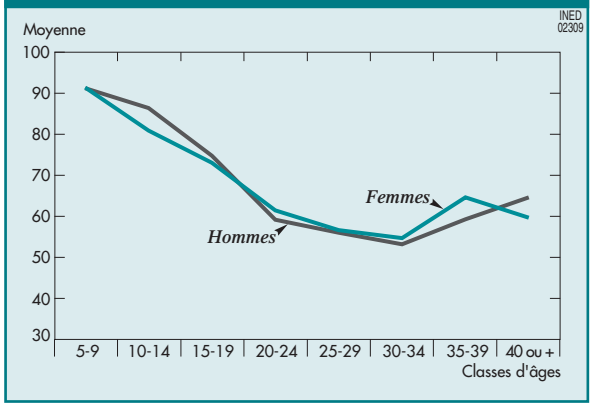


Figure 13 – Registre « Muco 2006 ». Classes de VEMS % théorique (en pourcentage du total de chaque population)

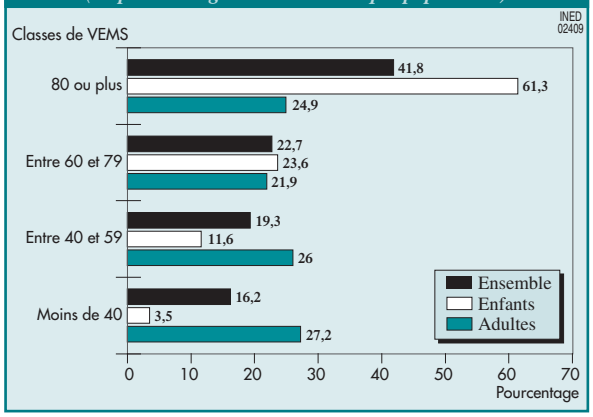
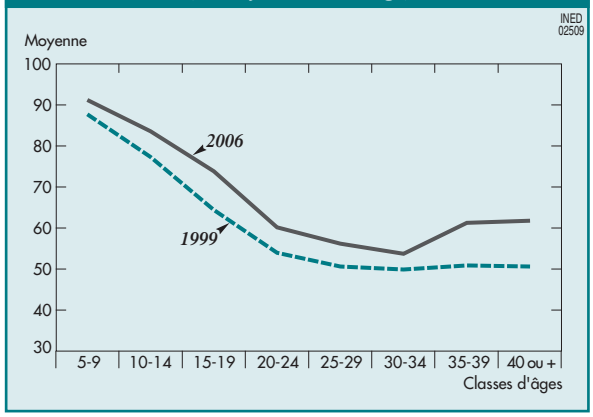


Figure 14 – VEMS % théorique en 2006 comparés aux VEMS % théorique en 1999 (en moyenne selon l'âge)



(7) La valeur prédite correspond à la valeur observée dans une population normale de référence de même sexe, âge et taille. La détermination de ces valeurs s'appuie sur les normes proposées par : Knudson R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J., Burrows B., « Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging », *Am Rev Respir Dis.*, 1983, 127, pp. 725-734.

6 – Microbiologie

En 2006, 93,5 % des patients ont eu au moins un examen cytobactériologique des crachats (ECBC, tableau 6) ; cette proportion reste très stable puisqu'elle était également de 93,5 % en 2004 et de 93,2 % en 2005.

La figure 15 donne la répartition selon l'âge de cinq bactéries considérées comme importantes d'un point de vue clinique, le *Staphylococcus aureus* ayant été réparti en méti S et méti R.

Le profil de distribution de ces germes par âge reste globalement le même que celui observé l'année précédente (données 2005). Certains de ces germes atteignent des fréquences élevées dès les plus jeunes âges : entre 0 et 4 ans, l'*Haemophilus influenzae* est présent chez 44,2 % des patients (ce qui représente cependant une baisse par rapport à 2005 et 2004 où cette même proportion atteignait ou dépassait 50 %) et le *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline est présent chez 50,1 % d'entre eux. Le *Pseudomonas aeruginosa*, présent chez 23,4 % des patients âgés de 0 à 4 ans, atteint sa fréquence la plus élevée (74 %) chez les malades de 30-34 ans. On peut noter que la proportion de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline présent chez 4,4 % des 0-4 ans atteint 14,6 % chez les 15-19 ans puis diminue légèrement tout en restant au-dessus de 9,8 % jusqu'à 34 ans inclus. Ces proportions sont inférieures, à tout âge, à celles observées en 2005, les différences atteignant entre 4 et 5 points de pourcentage entre 10 et 24 ans.

La figure 16 illustre les variations observées pour les germes documentés par le registre en 2006 par comparaison à 1999, où quelques évolutions importantes peuvent être notées. À la baisse : les Streptocoques qui passent de 15,0 % chez l'ensemble des patients ayant eu un ECBC en 1999 à 6,1 % chez l'ensemble des patients ayant eu un ECBC en 2006 ($p < 10^{-9}$), l'*Haemophilus influenzae* qui passe de 36,5 % en 1999 à 27,5 % en 2006 ($p < 10^{-9}$), le *Staphylococcus aureus* méti S qui passe de 57,6 % en 1999 à 51,4 % en 2006 ($p < 10^{-8}$) et enfin le *Pseudomonas aeruginosa* (49,1 % à 46,3 %) et le *Burkholderia cepacia* (3,2 % à 2,3 %) et dont les différences restent significatives avec $p \leq 10^{-2}$. À la hausse : l'*Aspergillus* (de 13,8 % à 19,5 %, $p < 10^{-7}$) et le *Stenotrophomonas maltophilia* (de 4,7 % à 7,2 %, $p < 10^{-3}$).

Par ailleurs, sur les 2 163 patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, on observe une colonisation chronique [8] dans 54,8 % des cas (qu'elle soit multirésistante ou non) ; les patients présentant des souches multirésistantes [9] (chroniques ou non chroniques) représentant 21,6 % des cas. Enfin, 16,9 % d'entre eux ne sont pas renseignés sur le type de la colonisation.

Figure 15 – Registre « Muco 2006 ». Bactéries cliniquement importantes (en pourcentage selon l'âge)

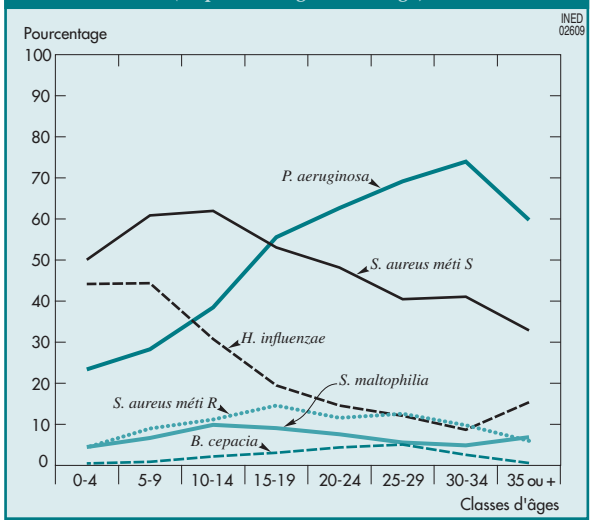


Figure 16 – Germes en 2006 comparés aux germes en 1999 (en pourcentage selon l'année)

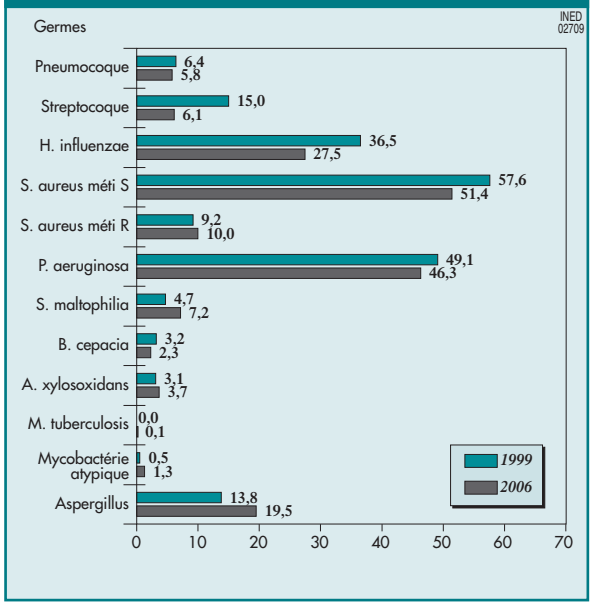


Tableau 6 – Registre « Muco 2006 ». ECBC (cumul de l'année)

Patients ayant eu au moins un ECBC dans l'année	Nombre	Proportion (%)
Ensemble	4 669	93,5
Enfants (moins de 18 ans)	2 782	94,9
Adultes (18 ans ou plus)	1 887	91,5

[8] Colonisation chronique : plus de 50 % des prélèvements positifs lors des 12 derniers mois (avec au moins 4 prélèvements pendant cette période) et/ou augmentation significative des anticorps anti PA (selon le laboratoire).
[9] Colonisation multirésistante : résistant à tous les antibiotiques dans au moins deux classes d'antibiotiques.

Figure 17 – Registre « Muco 2006 ». Événements présents dans l'année : 1 – Pathologies respiratoires (en pourcentage selon l'âge)

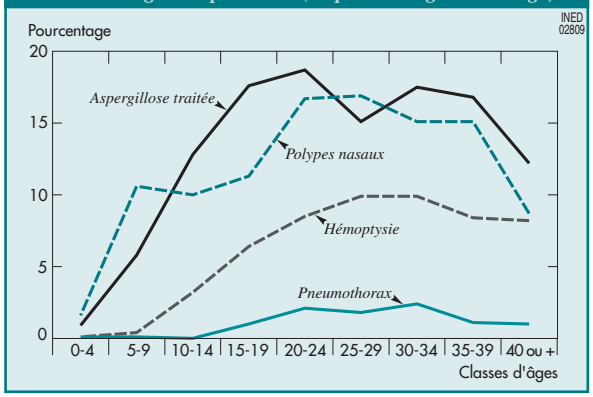
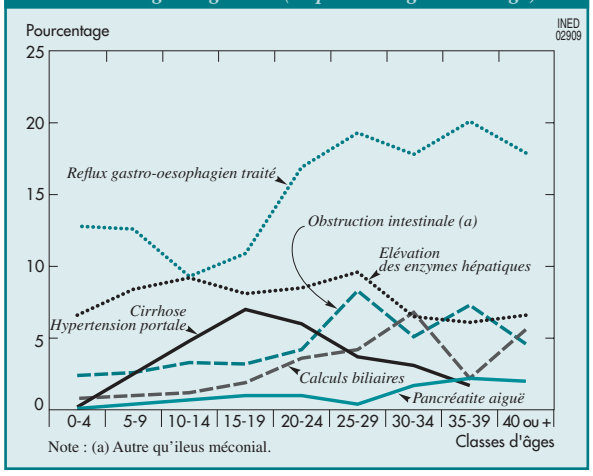
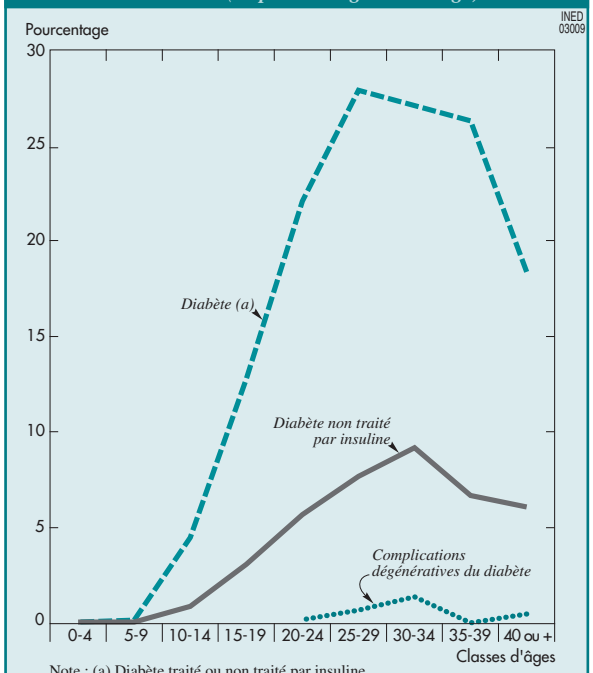


Figure 18 – Registre « Muco 2006 ». Événements présents dans l'année : 2 – Pathlogies digestives (en pourcentage selon l'âge)



Note : (a) Autre qu'ileus méconial.

Figure 19 – Registre « Muco 2006 ». Événements présents dans l'année : 3 – Diabète (en pourcentage selon l'âge)



Note : (a) Diabète traité ou non traité par insuline.

7 – Éléments de morbidité Transplantations

Les patients pour lesquels aucun élément de morbidité n'est déclaré représentent 8,2 % de l'ensemble.

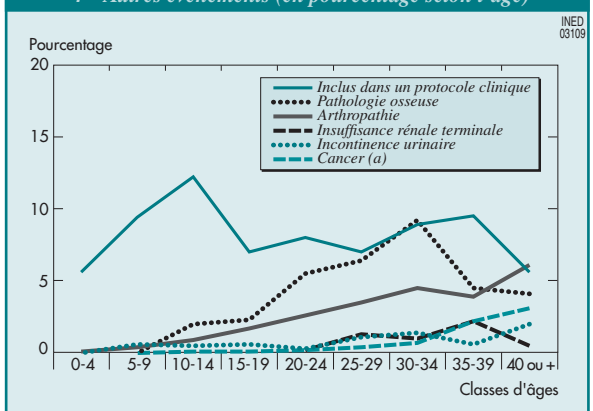
Les principaux événements relevés dans le courant de l'année 2006 ont été regroupés par grandes catégories, représentées en fonction de l'âge sur les figures 17 à 20.

Pour l'essentiel, on peut noter que, chez les patients les plus jeunes, les pathologies les plus fréquentes sont l'aspergillose traitée et les polypes nasaux (12,8 et 10 % respectivement aux âges de 10-14 ans par exemple), le reflux gastro-œsophagien traité et l'élévation des enzymes hépatiques (12,6 et 8,4 % respectivement aux âges de 5-9 ans). La cirrhose/l'hypertension portale et le diabète (qu'il soit traité ou non traité par insuline) atteignent également des fréquences relativement élevées (4,8 et 4,5 % respectivement à 10-14 ans).

Chez les patients adultes, où l'ensemble de la morbidité s'est accentuée, l'aspergillose traitée et les polypes nasaux sont toujours très fréquents (17,5 et 15,1 % respectivement à 30-34 ans par exemple), le reflux gastro-œsophagien traité atteint 20,1 % chez les 35-39 ans, le diabète a quant à lui très sensiblement augmenté (27 à 28 % entre 25 et 34 ans) ; à noter également que chez les adultes, les pathologies osseuses et l'arthropathie atteignent des fréquences non négligeables (9,2 et 4,5 % respectivement à 30-34 ans).

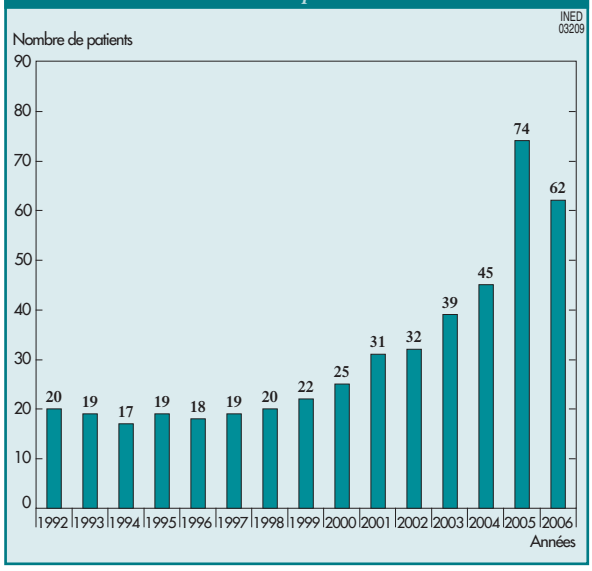
Pour des raisons graphiques, la fonction pancréatique exocrine anormale n'a pas été représentée ; on peut cependant indiquer que 81,6 % des patients sont insuffisants pancréatiques ; cette proportion reste assez stable selon l'âge : 81,3 % à 0-4 ans, 77,4 % à 20-24 ans, moins de 73 % après 35 ans.

Figure 20 – Registre « Muco 2006 ». Événements présents dans l'année : 4 – Autres événements (en pourcentage selon l'âge)



Note : (a) Tous âges confondus, 17 patients ont un cancer (ou un antécédent de cancer) ; parmi eux, 9 sont porteurs d'un transplant.

Figure 21 – Transplantations :
2 – Nombre de patients transplantés dans l'année :
évolution depuis 1992



En 2006, 252 patients étaient porteurs d'un transplant (tableau 7), soit 5 % de la population, les greffes bi-pulmonaires représentant près de 80 % des transplantations réalisées. Le nombre de transplantations effectuées durant la seule année 2006 s'est élevé à 62 (soit 1,2 % de l'ensemble de la population), les greffes bi-pulmonaires étant, comme précédemment, très majoritaires. Au total en 2006, 105 malades étaient inscrits en liste d'attente de greffe (2,1 % de la population), dont 57 patients inscrits pour la seule année 2006. Les patients en attente de greffe et décédés en 2006 sont au nombre de 15, ce qui représente 31 % des décès de l'année.

Le nombre de transplantations réalisées en 2006 est inférieur à celui de l'année 2005 qui fut caractérisée par un très fort nombre de greffes (n = 74), de loin le plus élevé depuis 1992. On note donc une pause de la progression continue du nombre de transplantations observée sur la période 1996-2005 (figure 21).

Tableau 7 – Registre « Muco 2006 ». Transplantations :
1 – Principales caractéristiques des transplantations

CARACTÉRISTIQUES	RFM 2006	
PATIENTS PORTEURS D'UN TRANSPLANT	ENSEMBLE DES PATIENTS (a)	TRANSPLANTÉS EN 2006 (b)
Nombre de patients	252	62
Âge moyen (en années)	28,3	25,6
Âges extrêmes (en années)	5 – 51	8 – 45
Greffes bi-pulmonaires (en nombre et en %)	198 – 78,6	54 – 87
Greffes cardio-pulmonaires (en nombre et en %)	29 – 11,5	1 – 1,6
Greffes hépatiques (en nombre et en %)	18 – 7,1	5 – 8,1
Autres greffes (en nombre et en %)	28 – 11,1	6 – 9,7
Greffes non renseignées (en nombre et en %)	3 – 1,2	1 – 1,6
Patients décédés en 2006	14	4
PATIENTS INSCRITS EN LISTE D'ATTENTE DE GREFFE (c)		
Nombre de patients	105	
Âge moyen (en années)	26	
Âges extrêmes (en années)	7 – 45	
Patients inscrits en liste d'attente de greffe en 2006 (en nombre et en %)	57 – 54,3	
Patients décédés en attente de greffe en 2006	15	

Notes : (a) Ensemble des patients transplantés en 2006 ou avant.
(b) Patients transplantés durant l'année 2006 seulement.
(c) Ensemble des patients inscrits en liste d'attente de greffe en 2006 ou avant.

8 – Consultations et hospitalisations Prise en charge thérapeutique

Figure 22 – Registre « Muco 2006 ». Consultations et hospitalisations (selon l'âge)

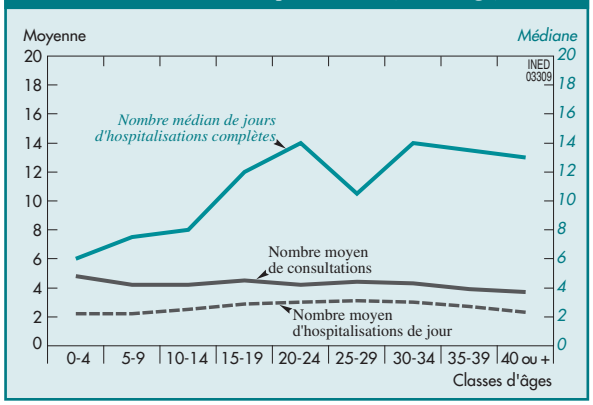


Figure 23 – Registre « Muco 2006 ». Cures d'antibiotiques IV : 1 – Patients ayant eu au moins une cure ; patients porteurs d'une chambre implantable (selon l'âge)

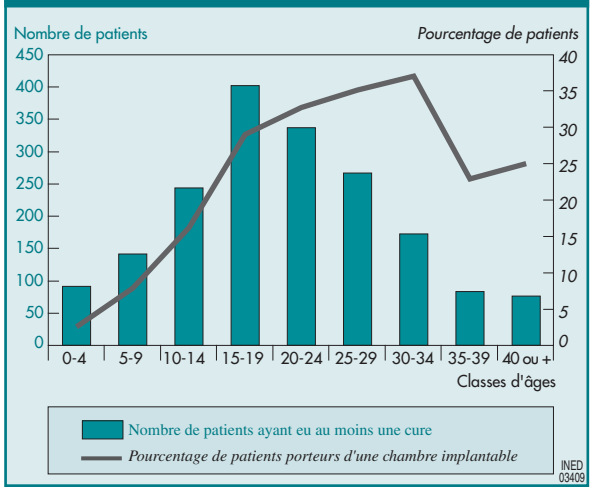


Figure 24 – Registre « Muco 2006 ». Cures d'antibiotiques IV : 2 – Nombre de cures (selon l'âge)

Pour l'ensemble de la population, le nombre moyen de consultations dans l'année est de 4,3 et celui des hospitalisations de jour de 2,6 ; ces valeurs ne présentent que de très faibles variations aux différents âges (figure 22).

Le nombre de jours d'hospitalisations complètes est une variable du registre dont les valeurs individuelles présentent une très forte dispersion ; pour cette raison, elle est résumée par la médiane plutôt que par la moyenne sur la figure 22. Le nombre médian de jours d'hospitalisations complètes, qui est de 10,0 pour l'ensemble de la population, reste moins important chez les enfants (de 6,0 à 8,0 jours chez les patients de moins de 15 ans) et plus diversifié chez les adultes (de 12,0 à 14,0 jours dans l'année, excepté chez les patients âgés de 25 à 29 ans pour lesquels la médiane est de 10,0 jours dans l'année).

Le nombre de patients ayant eu au moins une cure d'antibiothérapie intraveineuse (IV) en 2006 a été de 1 809 (soit 36,2 % de l'ensemble de la population), les effectifs les plus nombreux étant observés dans les classes d'âges 15-19 et 20-24 ans : 737 patients au total à ces âges, soit 40,7 % des patients ayant des cures (figure 23).

Dans l'ensemble, 20,2 % des patients sont porteurs d'une chambre implantable ; cette proportion va en augmentant jusqu'à l'âge de 35 ans, comme l'illustre la courbe de la figure 23. La diminution observée ensuite est très probablement liée au biais de sélection déjà mentionné (surmortalité des malades les plus atteints).

Les patients qui ont recours à ces cures IV en font en moyenne 2,5 dans l'année, cette moyenne annuelle étant moindre chez les plus jeunes : de 1,3 à 2,1 chez les malades âgés de moins de 10 ans (figure 24).

Figure 25 – Registre « Muco 2006 ». Prise en charge thérapeutique : 1 – Thérapeutiques à visée respiratoire (en pourcentage selon l'âge)

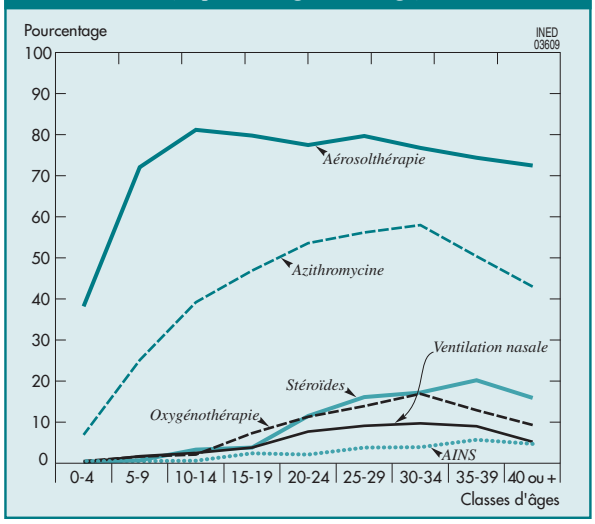


Figure 26 – Registre « Muco 2006 ». Prise en charge thérapeutique : 2 – Produits administrés en aérosolthérapie (en pourcentage selon l'âge)

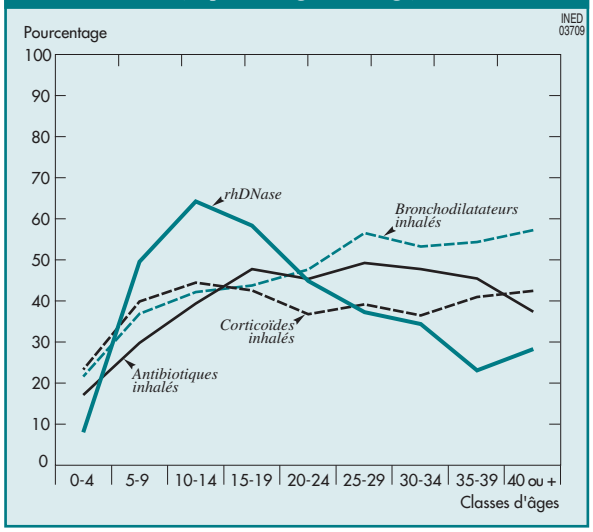
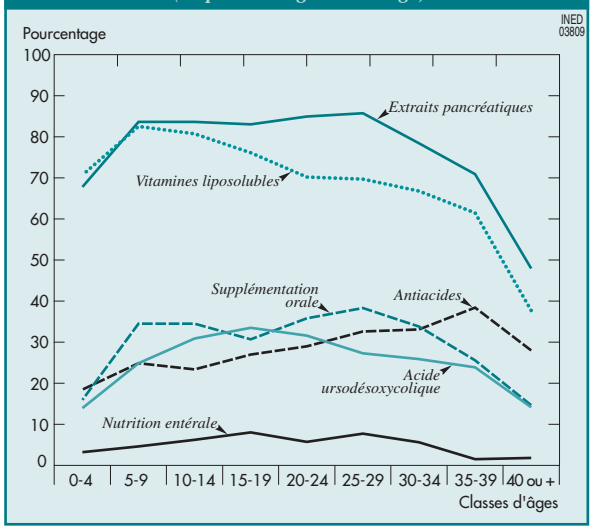


Figure 27 – Registre « Muco 2006 ». Prise en charge thérapeutique : 3 – Thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle (en pourcentage selon l'âge)



Les principales caractéristiques de la prise en charge thérapeutique, hors cures IV, ont été regroupées par catégories et représentées en fonction de l'âge sur les figures 25 à 27.

Pour les thérapeutiques à visée respiratoire, l'oxygénothérapie, la ventilation nasale et les anti-inflammatoires (AINS et stéroïdes) sont, chacun, administrés à moins de 6,5 % de l'ensemble des patients. Les fréquences sont beaucoup plus élevées pour l'azithromycine (37,6 % dans l'ensemble ; 47 à 58 % chez les patients âgés de 15 à 39 ans) et l'aérosolthérapie au long cours (70,6 % dans l'ensemble et plus de 76 % chez les patients âgés de 10 à 34 ans).

Les produits administrés en aérosolthérapie sont le plus souvent la rhDNase et les bronchodilatateurs inhalés (41,6 % dans l'ensemble). Les antibiotiques et les corticoïdes inhalés sont administrés à 37,5 % des patients.

Le mode d'administration de l'aérosolthérapie se fait dans 52 % des cas sous forme de nébulisation. Pour près de 30 % des malades, il associe nébulisation et spray ou poudre ; pour moins de 16 % des malades, il se fait sous la seule forme de spray ou poudre (moins de 3 % n'ont pas précisé le mode d'administration).

Pour les thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle, les extraits pancréatiques sont, dans l'ensemble, donnés à 79 % des patients, la nette diminution de malades recevant ces extraits après l'âge de 40 ans résultant d'un biais de sélection dû à la surmortalité des malades les plus sévèrement atteints. Dans l'ensemble, 30,2 % des patients reçoivent une supplémentation orale au long cours, 5,6 % reçoivent une nutrition entérale au long cours. Cette dernière est administrée dans 70,3 % des cas par gastrostomie et dans 27,1 % des cas par sonde naso-gastrique. Par ailleurs, 26,2 % des patients prennent de l'acide ursodésoxycolique, 26,3 % des antiacides (anti H2/IPP) et 73 % des vitamines liposolubles.

Imprimerie Jouve - 2009