

Bilan des données 2009

Registre Français de la Mucoviscidose

Bilan des données 2009

2011

Vaincre la Mucoviscidose

181, rue de Tolbiac – Paris 13^e

Téléphone : 01 40 78 91 95 – Télécopie : 01 45 80 86 44 – <http://www.vaincrelamuco.org>

Institut National d'Études Démographiques

133, boulevard Davout – Paris 20^e

Téléphone : 01 56 06 20 00 – Télécopie : 01 56 06 21 00 – <http://www.ined.fr>

Référence suggérée :

Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2009

Vaincre la Mucoviscidose et Ined

Paris, 2011

Auteurs :

Gil BELLIS (Institut National d'Études Démographiques),
Marie-Hélène CAZES (Institut National d'Études Démographiques),
Lydie LEMONNIER (Association Vaincre la Mucoviscidose),
Thierry MOREAU (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1018, Villejuif),
Gilles RAULT (Coordinateur du Centre de référence maladies rares-Mucoviscidose, CHU de Nantes),
Sophie RAVILLY (Association Vaincre la Mucoviscidose),
Virginie SCOTET (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U613, Brest),
Marie SPONGA (Association Vaincre la Mucoviscidose).

Les auteurs remercient :

Les médecins des centres et leurs équipes.

Le Comité de pilotage du Registre Français de la Mucoviscidose.

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

Sommaire

1 – Patients vus dans l'année – Centres participant au registre	1
2 – Caractéristiques démographiques	2
3 – Diagnostic	5
4 – Anthropométrie	9
5 – Spirométrie	10
6 – Microbiologie	11
7 – Éléments de morbidité – Transplantations	13
8 – Consultations et hospitalisations – Prise en charge thérapeutique	15
9 – Annexes	
9.1 – Compléments sur la spirométrie	17
9.2 – Compléments sur l'analyse de survie	18
9.3 – Synthèse des données	19

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 grasseuse, 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 sanguin 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 et évolutives. L'exploitation statistique porte sur les données rendues anonymes.

Sauf indication contraire, les résultats présentés ci-après portent sur la population vue dans le courant de l'année 2009 ; 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.

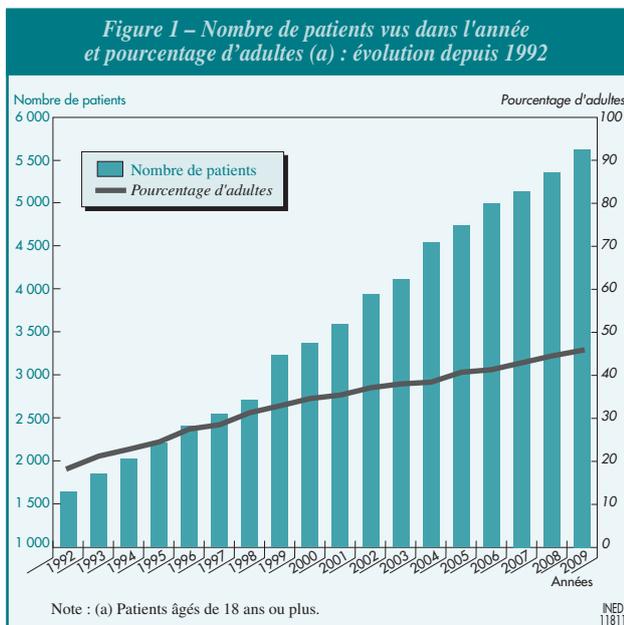
1 – Patients vus dans l'année Centres participant au registre

Au total, 5 628 patients ont été vus par les centres qui ont participé au registre en 2009⁽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 22 patients supplémentaires, non vus dans leurs structures dans le courant de l'année mais dont ils connaissaient le statut vital au 31 décembre (10 étaient vivants et 12 étaient décédés). Potentiellement le registre comptabilise ainsi 5 650 patients en 2009, ce qui représente selon nos estimations 90 % environ de la population atteinte de mucoviscidose en France.

Les patients pour lesquels le statut au regard de l'ALD 18 est connu (Affection de Longue Durée Mucoviscidose) sont sous-déclarés puisque cette donnée n'est renseignée que pour 1 865 patients (soit 33,1 % du total), ceci étant dû à l'introduction très récente de cette variable dans le questionnaire du registre. Parmi les patients dont le statut ALD est connu, le nombre de ceux qui bénéficient de l'ALD 18 est de 1 614, ce qui représente 86,5 % de l'ensemble concerné. Ces données, ainsi que le nombre total de patients du registre, sont à rapprocher du nombre de malades déclarés en ALD par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés : au 31 décembre 2009, le Régime général – qui couvrait 89 % de la population française⁽²⁾ – recensait 5 536 personnes en ALD 18⁽³⁾.

En quasi totalité (97,3 %), les patients du registre ont été suivis par les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), la proportion de ceux suivis le plus fréquemment par les centres relais étant de 2,5 % (tableau 1). Le nombre moyen de patients par type de centre est très inégal : il est supérieur à 100 dans les CRCM, ne dépasse pas 17 dans les centres relais, est de 3 dans les autres centres (centres hors du réseau de CRCM ou centres de transplantation). Concernant l'âge, on peut noter la persistance de patients adultes dans les CRCM Enfants (où l'âge maximum observé est de 49 ans) et la présence de jeunes patients dans les CRCM Adultes (âge minimum observé de 13 ans).

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 2009 représentant, par rapport à celui de 2008 (5 357 patients), un taux de croissance de 5,1 %. La part des adultes (patients âgés de 18 ans ou plus) est également orientée à la hausse : ces derniers constituaient 44,5 % de l'effectif total en 2008, ils représentent 45,8 % de la population de 2009. Parmi eux, les patients âgés de 40 ans ou plus sont au nombre de 329 et représentent 5,8 % de la population. Dix-sept d'entre eux ont entre 70 et 79 ans.



(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, 64 centres ont été pris en compte parmi les 71 qui, au total, ont participé au registre en 2009.

(2) En ligne sur le site Web de la Sécurité sociale : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/2010_chiffres_cles.pdf

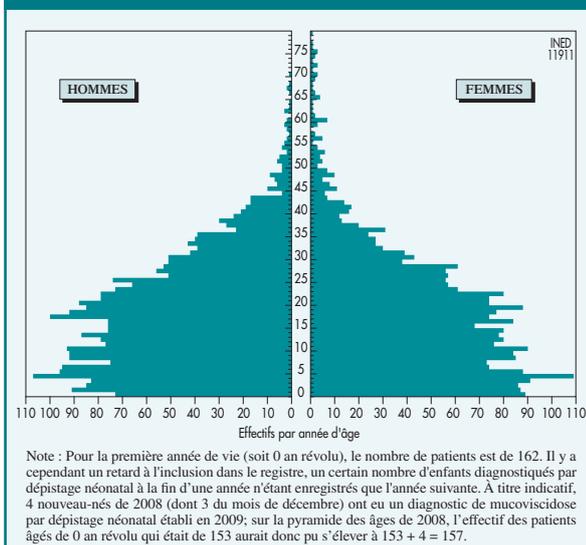
(3) En ligne sur le site Web de l'Assurance maladie : <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/index.php>

Tableau 1 – Registre Muco 2009. Caractéristiques des centres

TYPES DE CENTRES	CARACTERISTIQUES						
	Nombre de centres (a)	Caractéristiques des patients dans les centres				Âge des patients	
		Total	Total	Proportion (%)	Nombre moyen	Extrêmes	Moyenne (années)
CRCM Enfant	19	2 124	37,7	111,8	23 – 297	9,4	0 – 49
CRCM Adulte	12	1 546	27,5	128,8	42 – 327	29,8	13 – 77
CRCM Mixte	18	1 808	32,1	100,4	35 – 203	17,3	0 – 79
Relais Enfant	10	121 (b)	2,1	12,1	2 – 41	14,2	0 – 61
Relais Mixte	1	17 (c)	0,3	17,0	17 – 17	18,9	7 – 35
Autres	4	12 (d)	0,2	3,0	1 – 8	15,1	5 – 35
TOTAL	64	5 628	99,9 (e)	87,9	1 – 327	17,7	0 – 79

Notes :
 (a) Après contrôle des patients entrant dans la catégorie des comptes multiples.
 (b) Dont 28 patients vus également par un CRCM.
 (c) Dont 6 patients vus également par un CRCM.
 (d) Dont 2 patients vus également par un CRCM.
 (e) Le pourcentage ne somme pas exactement à 100 du fait des arrondis.

Figure 2 – Registre Muco 2009. Pyramide des âges des patients vus dans l'année



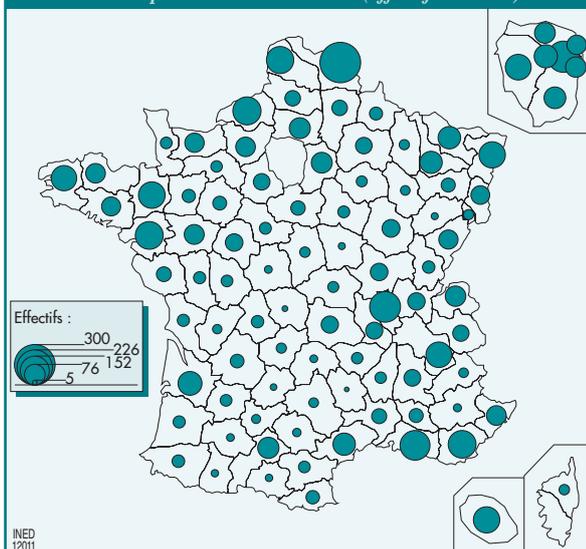
2 – Caractéristiques démographiques

La population du registre est structurellement jeune (figure 2 et tableau 2) : l'âge moyen est égal à 17,7 ans, l'âge médian à 16,0 ans ; le nombre de patients âgés de moins de 18 ans s'élève à 3 049, soit 54,2 % 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 108 en 2006, 110 en 2007, 108 en 2008.

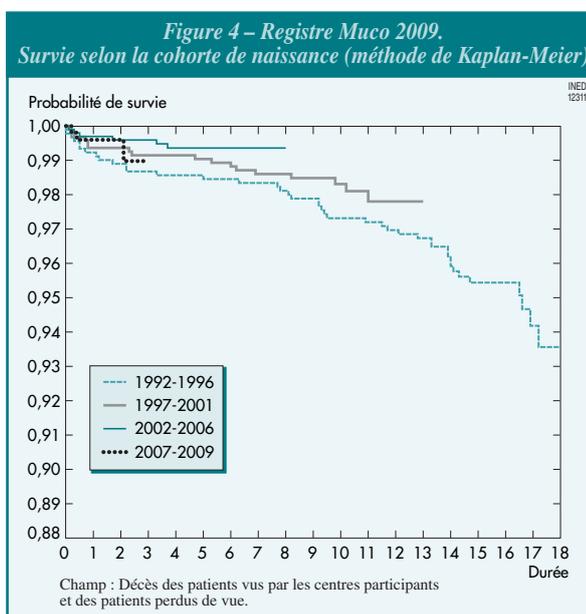
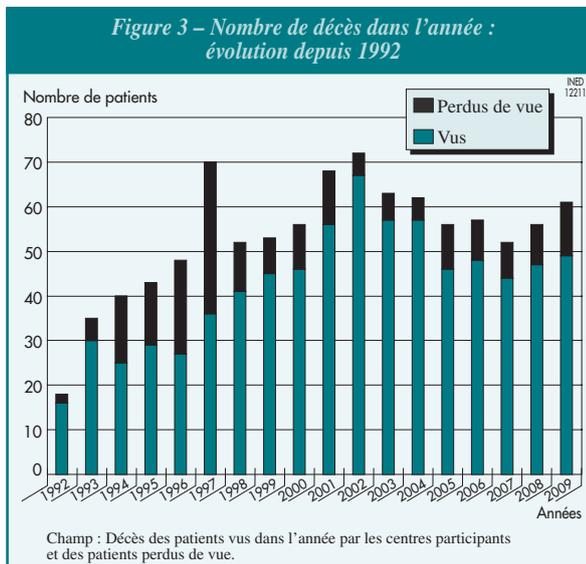
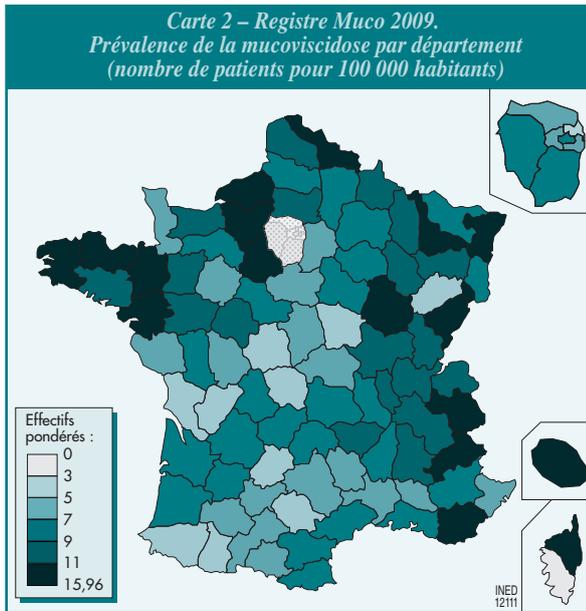
Tableau 2 – Registre Muco 2009. Principales caractéristiques de la population

CARACTÉRISTIQUES	REGISTRE 2009
ENSEMBLE	
Nombre de patients	5 628
Nombre d'hommes pour 100 femmes	108
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	3 049 – 54,2
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	2 579 – 45,8
Âge moyen (en années)	17,7
Âge médian (en années)	16,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 79
HOMMES	
Nombre de patients	2 916
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	1 553 – 53,3
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	1 363 – 46,7
Âge moyen (en années)	17,8
Âge médian (en années)	17,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 70
FEMMES	
Nombre de patientes	2 712
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	1 496 – 55,2
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	1 216 – 44,8
Âge moyen (en années)	17,6
Âge médian (en années)	16,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 79

Carte 1 – Registre Muco 2009. Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus)



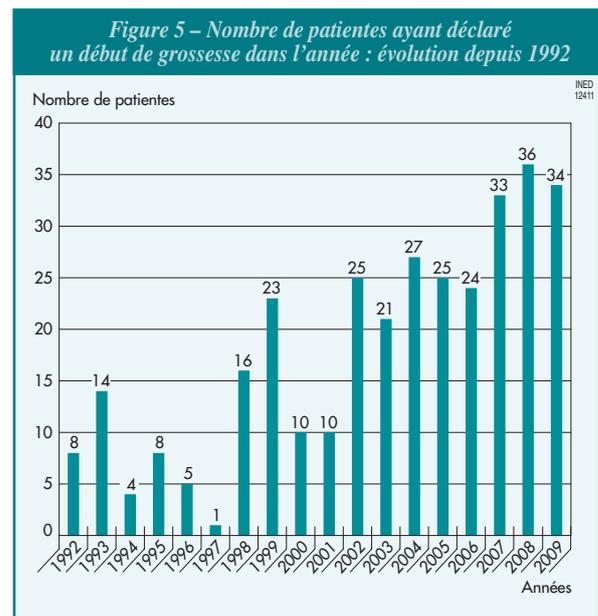
Le lieu de résidence est renseigné pour 5 497 patients du registre en 2009, ce qui représente 97,7 % de la population. La disparité entre les départements métropolitains est forte (carte 1), la majorité des malades (plus de 57 %) étant concentrée, en premier lieu, sur un arc nord-ouest (régions Nord-Pas-de-Calais, 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 8,4 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 observées dans le Finistère, l'Ille-et-Vilaine, le Territoire de Belfort, le Var et la Réunion (13 malades ou plus pour 100 000 habitants dans ces départements).



Au cours de l'année 2009, 61 décès ont été enregistrés (soit un taux brut de mortalité de 11,2‰) : 49 proviennent des centres participants, auxquels s'ajoutent 12 décès de patients perdus de vue par les centres (figure 3). Pour les 61 décès de 2009, dont 24 (39,3 %) étaient porteurs d'un transplant, l'âge moyen des patients était de 25,5 ans, le plus jeune étant âgé de 0 an révolu⁽⁴⁾ et le plus âgé de 73 ans.

La synthèse des durées de vie⁽⁵⁾ a été réalisée par une analyse **longitudinale** (méthode de Kaplan-Meier) de quatre cohortes différenciées selon l'année de naissance (figure 4) : patients nés entre 1992 et 1996 (en 2009 cette cohorte a donc été suivie pendant 18 ans au maximum), entre 1997 et 2001 (13 ans de suivi au maximum), entre 2002 et 2006 (8 ans de suivi au maximum), entre 2007 et 2009 (3 ans de suivi au maximum). Au total, 3 356 patients ont été intégrés dans cette analyse, le nombre de décès survenus dans ces différentes cohortes étant de 68. À durée d'observation comparable, il ressort que la probabilité de survie est d'autant plus élevée que les patients appartiennent à des cohortes récentes, aucune différence significative n'étant cependant observée.

Autre caractéristique démographique, 34 débuts de grossesse ont été déclarés en 2009 (le taux de conception est de 25,8‰ chez les patientes âgées de 15 à 49 ans), l'âge moyen des patientes concernées étant de 28,4 ans (dans la population française, les femmes ayant accouché en 2009 avaient 29,9 ans en moyenne). L'effectif des grossesses de cette année semble confirmer la hausse très sensible observée depuis 2007, l'événement considéré étant toutefois marqué par de très fortes variations annuelles (figure 5).



(4) Le décès étant imputé à un gliome.

(5) Voir également en annexe les compléments sur l'analyse de survie.

3 – Diagnostic

Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués en 2009 (tableau 3) a été de 230, soit 4,1 % de l'ensemble de la population ; à titre de comparaison, les effectifs de nouveaux cas de 2007 et 2008 étaient respectivement de 205 (4,0 % de l'ensemble) et 235 (4,4 %) ⁽⁶⁾.

Les patients diagnostiqués dans le cadre du dépistage néonatal sont au nombre de 146 et représentent 63,5 % des nouveaux cas de 2009 ; en 2007 et 2008, les effectifs de patients diagnostiqués après dépistage étaient respectivement de 118 (57,6 % des nouveaux cas) et 144 (61,3 %).

Il convient de préciser que le nombre de dépistés (146) donné dans ce rapport n'est pas le nombre réel de dépistés en France. Il s'agit du nombre de patients pour lesquels le dépistage a été à l'origine du diagnostic. Les patients pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose a été porté avant le résultat du dépistage, notamment en cas d'ileus méconial, ne sont pas comptés parmi les dépistés.

Tableau 3 – Registre Muco 2009. Principales caractéristiques du diagnostic

CARACTERISTIQUES	REGISTRE 2009
NOUVEAUX PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS DANS L'ANNÉE	
Ensemble des nouveaux patients (tous signes d'appel du diagnostic) (a)	
Nouveaux patients (en nombre et en %)	230 – 4,1
Âge moyen au diagnostic (en mois)	73,9
Âge médian au diagnostic (en mois)	1,0
Âges extrêmes au diagnostic (en années)	0 – 72
Contexte du diagnostic	
Diagnostiques anténatals (en nombre et en %)	4 – 1,7
Patients diagnostiqués sur ileus méconial [IM] (en nombre et en %)	12 – 5,2
Patients diagnostiqués grâce au dépistage néonatal [les patients pour lesquels le diagnostic a été porté avant le résultat du dépistage sont exclus] (en nombre et en %)	146 – 63,5
Patients diagnostiqués sur symptômes [autres que IM] (en nombre et en %)	61 – 26,5
Âge moyen au diagnostic (en années) des patients diagnostiqués sur symptômes (autres que IM)	21,8
ENSEMBLE DES PATIENTS	
Patients pour lesquels l'âge au diagnostic est connu (en nombre et en %)	5 355 – 95,1
Âge moyen au diagnostic (en mois)	41,2
Âge médian au diagnostic (en mois)	2,0
Âges extrêmes au diagnostic (en années)	0 – 74

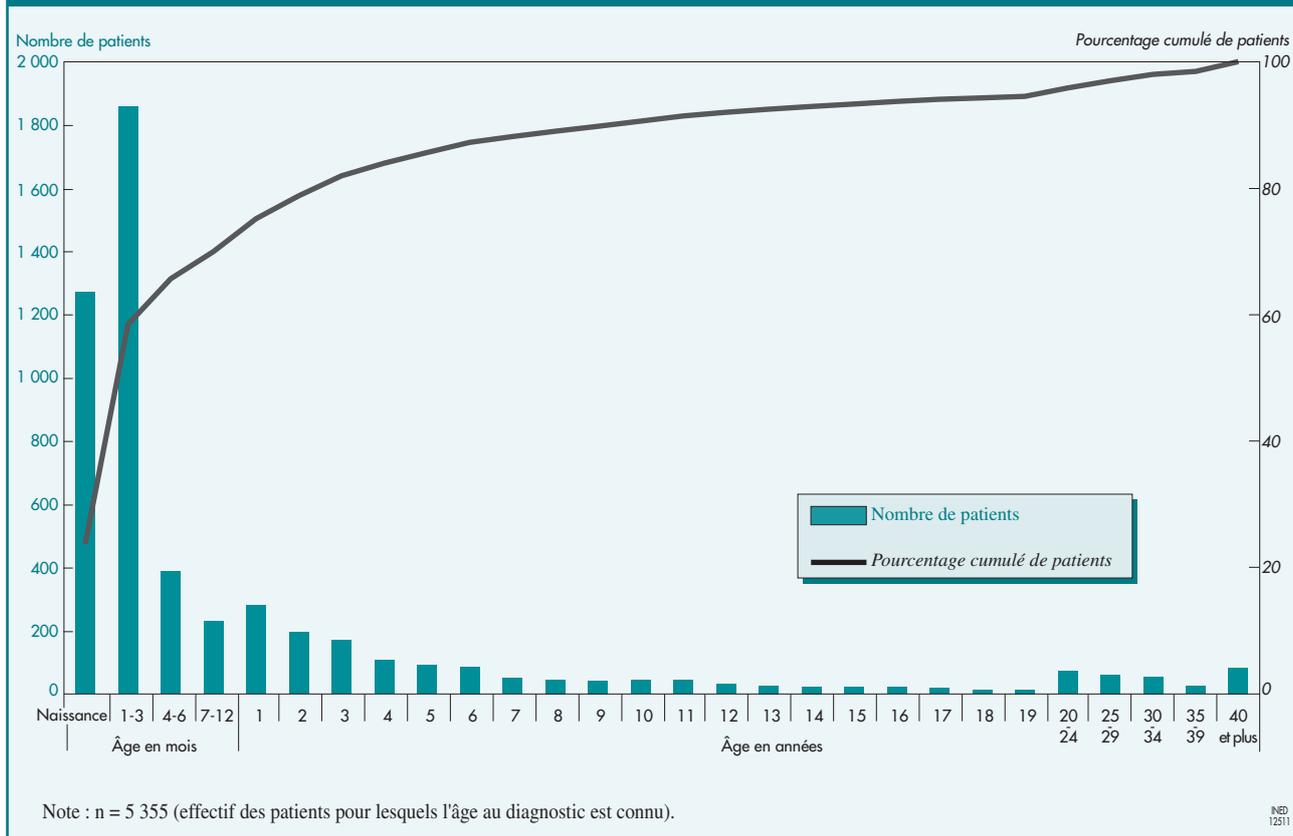
Notes : (a) Y compris antécédents familiaux et diagnostic anténatal.

(6) Également à titre de comparaison, le nombre de nouveaux cas de mucoviscidose déclarés en 2009 au titre de l'ALD 18 par la Caisse Nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, a été de 314.

Parmi les 230 nouveaux patients, 160 étaient des nouveau-nés de 2009. De par la méthode utilisée pour réaliser ce rapport (patients vus en 2009 dans un centre de soins), les nouveau-nés de 2009 vus pour la première fois en 2010 n'ont pas été inclus.

Si l'on considère l'ensemble des patients du registre (5 355 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).

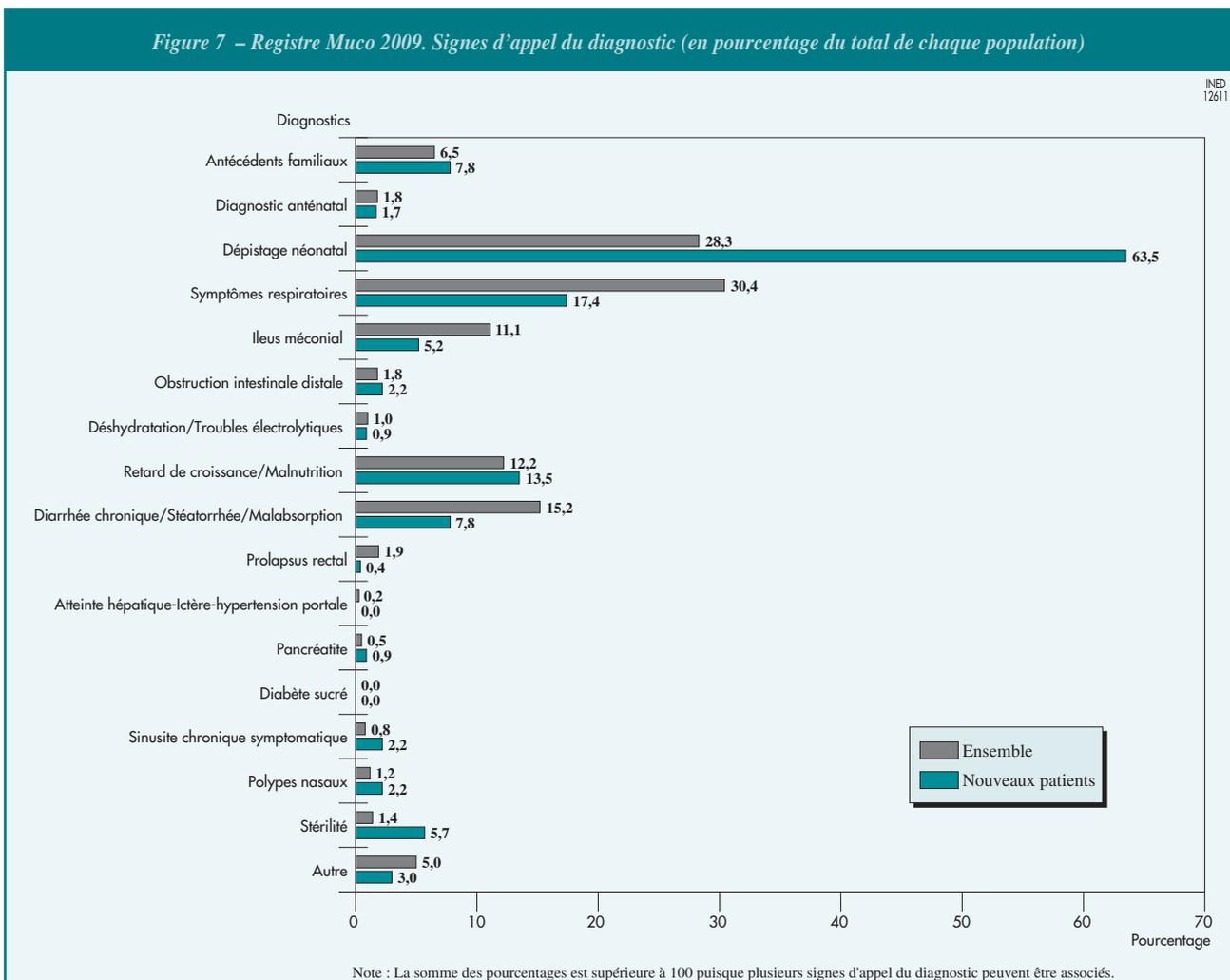
Figure 6 – Registre Muco 2009. Nombre de patients et pourcentage cumulé de patients selon l'âge au diagnostic



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 (30,4 %), le dépistage néonatal, qui concerne plus d'un patient sur quatre dans le registre (28,3 %) ; viennent ensuite, l'ensemble diarrhée chronique/stéatorrhée/malabsorption (15,2 %), puis le retard de croissance/la malnutrition (12,2 %) et l'ileus méconial (11,1 %). Chez les 230 nouveaux patients de l'année, le dépistage néonatal occupe, comme les années précédentes, le premier rang (63,5 %) ; suivent, comme principaux signes d'appel, les symptômes respiratoires (17,4 %) et le retard de croissance/la malnutrition (13,5 %).

S'agissant du gène *CFTR*, les génotypes ont été identifiés de façon complète chez 5 288 patients du registre en 2009, ce qui représente 93,9 % de la population (tableau 4). La proportion de patients dont les génotypes ne comportent qu'une seule mutation identifiée est de 3,2 %, les autres patients (2,9 %) n'ont pas eu d'analyse génétique ou ont un génotype constitué de mutations non recherchées ou non encore identifiées.

Figure 7 – Registre Muco 2009. Signes d'appel du diagnostic (en pourcentage du total de chaque population)



Le génotype le plus fréquent est F508del/F508del (43,6 % de l'ensemble de la population), la proportion des génotypes F508del/Autre étant de 37,2 %. On peut noter l'effet du dépistage néonatal systématique sur la fréquence de génotypes particuliers, comme F508del/R117H dont la fréquence est de 1,5 % dans la population totale et de 4,3 % parmi les nouveaux patients diagnostiqués en 2009.

Tableau 4 – Registre Muco 2009. Nombres et proportions des génotypes ordonnés par fréquence décroissante

GÉNOTYPES	NOMBRE DE PATIENTS	PROPORTION (EN %)
F508del / F508del	2 453	43,6
F508del / G542X	176	3,1
F508del / N1303K	127	2,3
F508del / 1717-1G->A	87	1,5
F508del / R117H	84	1,5
F508del / 2789+5G->A	81	1,4
F508del / R553X	62	1,1
F508del / G551D	53	0,9
F508del / W1282X	41	0,7
F508del / Y122X	41	0,7
F508del / I507del	40	0,7
F508del / 3849+10kbC->T	39	0,7
F508del / 3272-26A->G	38	0,7
F508del / R347P	33	0,6
F508del / L206W	30	0,5
F508del / 2183AA->G	29	0,5
F508del / R1162X	27	0,5
F508del / A455E	24	0,4
F508del / 3659delC	22	0,4
F508del / 1078delT	21	0,4
F508del / Y1092X	20	0,4
F508del / 711+1G->T	19	0,3
N1303K / N1303K	19	0,3
G542X / G542X	18	0,3
F508del / S1251N	17	0,3
F508del / E60X	16	0,3
F508del / G85E	16	0,3
F508del / 394delTT	16	0,3
F508del / 1811+1.6kbA->G	16	0,3
F508del / R334W	15	0,3
F508del / W846X	15	0,3
F508del / 3120+1G->A	14	0,2
Y122X / Y122X	13	0,2
F508del / 621+1G->T	11	0,2
711+1G->T / 711+1G->T	8	0,1
G542X / R117H	7	0,1
G542X / 2789+5G->A	7	0,1
3120+1G->A / 3120+1G->A	5	0,1
Autres génotypes <i>CFTR</i>	1 528	27,1
SOUS TOTAL	5 288	93,9
F508del / Non renseigné	112	2,0
Autre / Non renseigné	66	1,2
Non renseigné / Non renseigné	162	2,9
TOTAL	5 628	100,0

Le tableau 5 détaille, pour l'ensemble de la population, les caractéristiques de l'âge des patients selon que le génotype est identifié et qu'il comporte ou non la mutation F508del. Il apparaît que les patients dont l'un au moins des allèles n'est pas renseigné sont en moyenne plus âgés que ceux dont le génotype est identifié de façon complète (test F d'analyse de variance = 50,06; différence significative avec $p < 10^{-4}$).

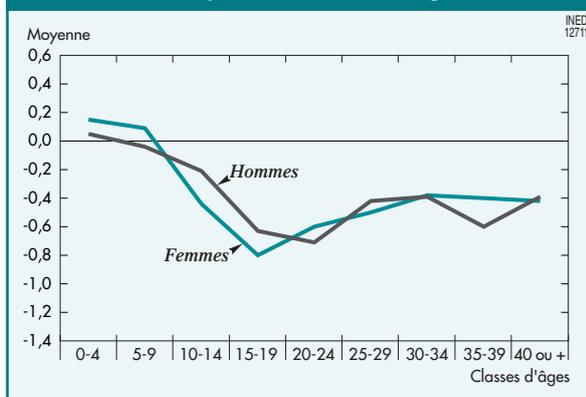
Tableau 5 – Registre Muco 2009. Âge des patients selon le génotype : synthèse

GENOTYPES	AGE DES PATIENTS				
	Nombre	Proportion (en %)	Moyenne (en années)	Médiane (en années)	Âge max. (en années)
F508del / F508del	2 453	43,6	16,7	16,0	56
F508del / Autre	2 095	37,2	17,4	15,0	72
Autre / Autre	740	13,1	17,5	15,5	77
F508del / Non renseigné	112	2,0	25,9	22,0	74
Autre / Non renseigné	66	1,2	23,3	22,0	65
Non renseigné / Non renseigné	162	2,9	30,6	27,0	79

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.

Figure 8 – Registre Muco 2009. Z-score de la taille (en moyenne selon le sexe et l'âge)



Les données anthropométriques sont exprimées en Z-scores⁽⁷⁾, en référence à la moyenne de la population française⁽⁸⁾ 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 positif (0,05 pour le sexe masculin, 0,15 pour le sexe féminin) aux âges de 0-4 ans, devient progressivement négatif à la période de l'adolescence (-0,63 à -0,80 selon le sexe à 15-19 ans); quoique meilleures ensuite, les moyennes du Z-score à l'âge adulte restent malgré tout négatives et se situent entre -0,60 et -0,38.

(7) Le Z-score correspond à la variable anthropométrique centrée et réduite ($Z = \frac{\text{mesure} - \text{moyenne}}{\text{écart-type}}$), ajustée sur le sexe et 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.

(8) Sempé M., 1997, *Auxologie – Méthode et séquences*, Méditations, Lyon, 205 p.

Figure 9 – Registre Muco 2009. Z-score du poids (en moyenne selon le sexe et l'âge)

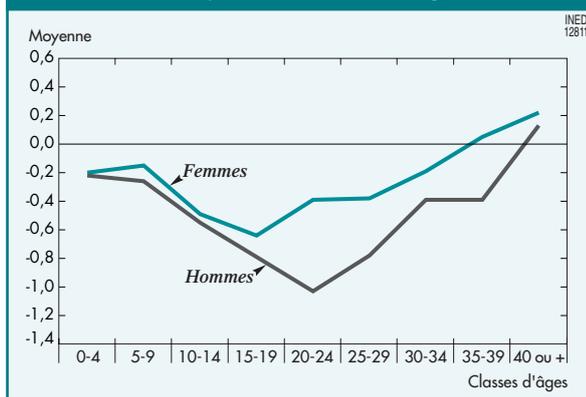


Figure 10 – Registre Muco 2008. Indices de corpulence (IC) comparés aux IC des populations masculines et féminines de référence (en moyenne selon le sexe et l'âge)

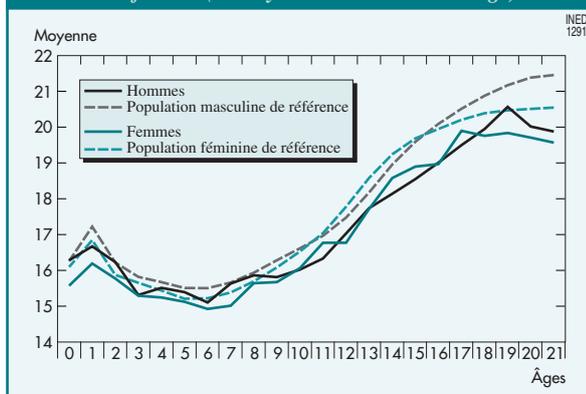


Figure 11 – Registre Muco 2009. CVF % théorique (en moyenne selon le sexe et l'âge)

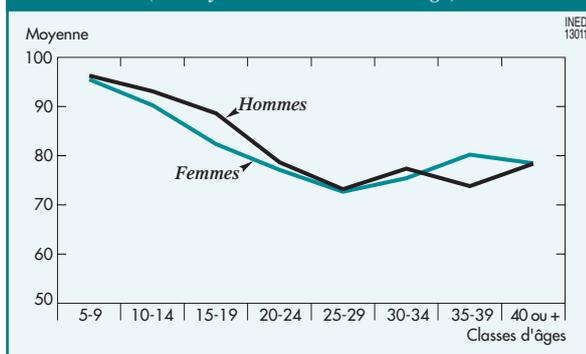
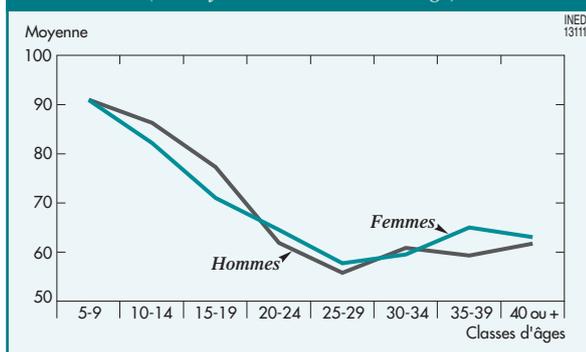


Figure 12 – Registre Muco 2009. VEMS % théorique (en moyenne selon le sexe et l'âge)



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 $-0,21$ aux âges de 0-4 ans ; comme pour la taille, on observe une chute du Z-score durant l'adolescence et jusqu'au début de l'âge adulte chez les hommes ($-1,03$ en moyenne à 20-24 ans) tandis que chez les femmes, la récupération du poids se fait plus tôt (la moyenne qui est de $-0,64$ à 15-19 ans passe à $-0,39$ à 20-24 ans). La situation pondérale s'améliore ensuite nettement, les hommes ne rattrapant pas tout-à-fait les femmes au-delà de 40 ans ; **cependant, les données des patients adultes sont 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 commencent à se manifester à partir de l'âge de 10 ans chez les hommes comme chez les femmes ; ils se maintiennent ensuite et s'accroissent encore à partir de l'âge de quinze ans.

5 – Spirométrie⁽⁹⁾

En 2009, 88,9 % des patients âgés de 6 ans ou plus ont eu au moins une spirométrie⁽¹⁰⁾, proportion un peu plus faible que celle de 2008 (90,9 %) et de 2007 (90,6 %).

La capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) sont exprimés en pourcentage de la valeur théorique⁽¹¹⁾. Partant de niveaux avoisinant les 90-96 % (figures 11 et 12), CVF et VEMS diminuent progressivement jusqu'aux âges de 25-29 ans chez les hommes et chez les femmes (la CVF se situe en moyenne à ces âges aux environs de 73 % et le VEMS aux environs de 56 % de la valeur théorique). Une légère amélioration se manifeste ensuite : cet effet, comme cela a déjà été noté pour l'anthropométrie, est très vraisemblablement dû au biais de sélection lié à la surmortalité des malades les plus sévèrement atteints.

(9) Voir également en annexe les compléments sur la spirométrie.

(10) La réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires nécessite une participation qui n'est pas toujours acquise avant cet âge.

(11) Knudson R.J., Lebowitz M.D., Holberg C.J. et Burrows B., 1983, « Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging », *Am Rev Respir Dis*, 127, pp. 725-734.

Figure 13 – Registre Muco 2009.
Classes de VEMS % théorique
(en pourcentage du total de chaque population)

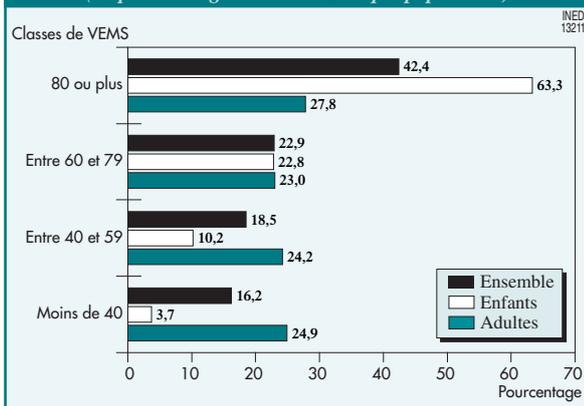
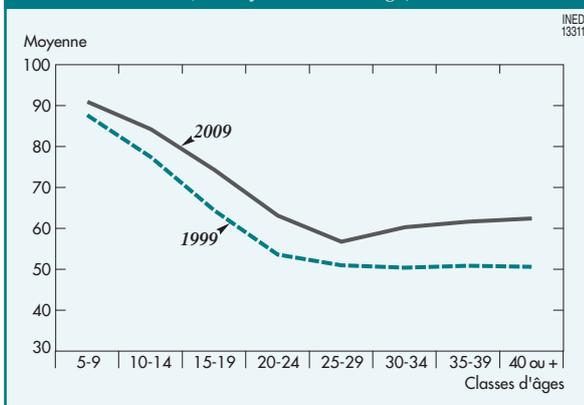


Figure 14 – VEMS % théorique en 2009 comparés aux VEMS % théorique en 1999
(en moyenne selon l'âge)



Les valeurs du VEMS ont été distribuées en quatre classes « fonctionnelles » correspondant à différents degrés d'obstruction bronchique (figure 13). La majorité (63,3 %) 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, 24,9 % d'entre eux ayant un VEMS à moins de 40 % de la valeur théorique.

À titre de comparaison, les moyennes aux différents âges du VEMS en 2009 ont été situées par rapport à celles de 1999 (figure 14). Les deux courbes ont des profils pratiquement identiques mais les moyennes de 2009 sont toujours supérieures à celles de 1999, les écarts étant, dans l'ensemble, de l'ordre de 8,5 points de pourcentage ; plus faibles dans la tranche d'âge 25-29 ans (5,7 points d'écart), plus élevés à partir de 30 ans (10 points d'écart). Cette amélioration à partir de 30 ans est à rapprocher de la proportion importante de patients transplantés parmi les patients de 30 ans et plus, à laquelle se rajoute vraisemblablement l'effet de sélection des patients les plus âgés.

6 – Microbiologie

En 2009, 92,4 % des patients ont eu au moins un examen cytbactériologique des crachats (ECBC, tableau 6) ; cette proportion reste stable puisqu'elle était de 92,6 % en 2008, de 93,5 % en 2007. Concernant les patients n'ayant pas eu d'ECBC dans l'année, il est à noter que plus de 39 % d'entre eux sont porteurs d'un transplant.

Tableau 6 – Registre Muco 2009. ECBC (cumul de l'année)

Patients ayant eu au moins un ECBC dans l'année	NOMBRE	PROPORTION (%)
Ensemble	5 200	92,4
Enfants (moins de 18 ans)	2 932	96,2
Adultes (18 ans ou plus)	2 268	87,9

Figure 15 – Registre Muco 2009.
Bactéries cliniquement importantes
(en pourcentage selon l'âge)

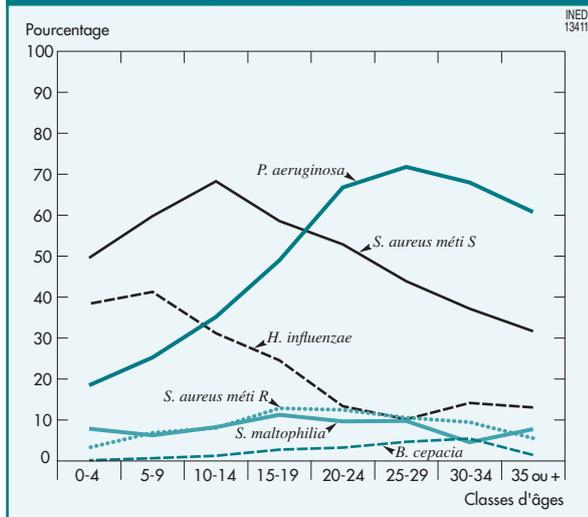
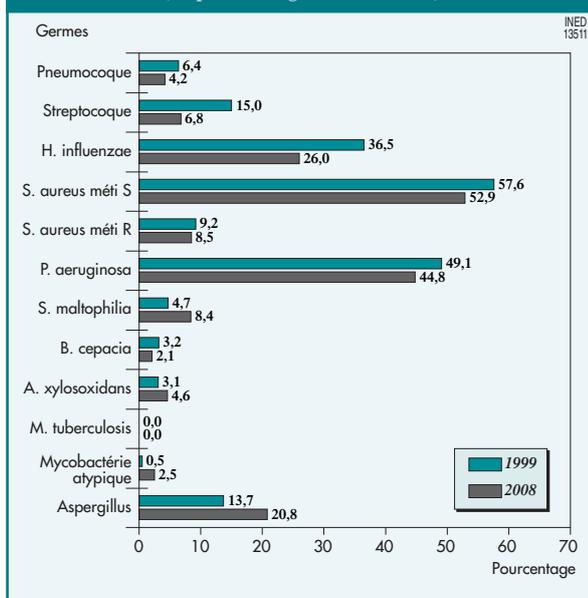


Figure 16 – Germes en 2009 comparés aux germes en 1999
(en pourcentage selon l'année)



La figure 15 donne la répartition selon l'âge de cinq bactéries considérées comme importantes d'un point de vue clinique, *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 les années précédentes. Certains de ces germes atteignent des fréquences élevées dès les plus jeunes âges : entre 0 et 4 ans, *Haemophilus influenzae* est présent chez 38,4 % des patients et *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline est présent chez 49,6 % d'entre eux (la proportion de ces deux germes était respectivement de 50,5 % et de 57,7 % en 2005 dans ce groupe d'âges). *Pseudomonas aeruginosa*, présent chez 18,5 % des patients âgés de 0 à 4 ans, atteint sa fréquence la plus élevée (71,8 %) chez les malades de 25-29 ans. On peut noter que la proportion de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline présent chez 3,3 % des 0-4 ans atteint 12,9 % chez les 15-19 ans (14,6 % dans ce groupe d'âges en 2006) puis diminue légèrement aux âges les plus élevés.

La figure 16 illustre les variations observées pour les germes documentés par le registre en 2009 par comparaison à 1999, où quelques évolutions significatives 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 6,8 % chez l'ensemble des patients ayant eu un ECBC en 2009 ($p < 10^{-9}$), *Haemophilus influenzae* (de 36,5 % à 26,0 % ; $p < 10^{-9}$), le Pneumocoque (de 6,4 % à 4,2 % ; $p < 10^{-4}$), *Staphylococcus aureus* méti S (de 57,6 % à 52,9 % ; $p < 10^{-4}$), *Pseudomonas aeruginosa* (de 49,1 % à 44,8 % ; $p < 10^{-3}$), et *Burkholderia cepacia* (de 3,2 % à 2,1 % ; $p < 0,01$).

À la hausse : *Aspergillus* (de 13,7 % en 1999 à 20,8 % en 2009 ; $p < 10^{-9}$), la Mycobactérie atypique (de 0,5 % à 2,5 % ; $p < 10^{-9}$), *Stenotrophomonas maltophilia* (de 4,7 % à 8,4 % ; $p < 10^{-9}$), et *Achromobacter xylosoxidans* (de 3,1 % à 4,6 % ; $p < 10^{-3}$).

Par ailleurs, sur les 2 332 patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, on observe une colonisation chronique⁽¹²⁾ dans 56,5 % des cas (qu'elle soit multirésistante ou non) ; les patients présentant des souches multirésistantes⁽¹³⁾ (chroniques ou non chroniques) représentant 22,4 % des cas. Cependant, 26 % d'entre eux ne sont pas renseignés sur le type de la colonisation.

(12) 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).

(13) Colonisation multirésistante : résistant à tous les antibiotiques dans au moins deux classes d'antibiotiques.

7 – Éléments de morbidité Transplantations

Les patients pour lesquels aucun élément de morbidité n'est déclaré représentent 7,8 % de l'ensemble.

Les principaux événements relevés dans le courant de l'année 2009 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, les polypes nasaux, le reflux gastro-œsophagien traité, l'asthme et l'élévation des enzymes hépatiques (14,5 %, 14,3 %, 13,4 %, 13,1 % et 11,3 % respectivement aux âges de 10-14 ans par exemple). La cirrhose/l'hypertension portale et l'obstruction intestinale atteignent également des fréquences relatives élevées (5,9 % et 3,8 % respectivement à 10-14 ans). Enfin le diabète total (qu'il soit traité ou non traité par insuline) concerne 3,9 % des enfants entre 10 et 14 ans.

Chez les patients adultes, où l'ensemble de la morbidité tend à s'accroître, l'aspergillose traitée, les polypes nasaux, le reflux gastro-œsophagien traité sont toujours très fréquents (21,1 %, 18,3 % et 20,4 % respectivement à 20-24 ans par exemple). L'élévation des enzymes hépatiques, en revanche, s'est plutôt stabilisée (8,2 % à 20-24 ans, par exemple).

Le diabète traité ou non par insuline atteint quant à lui plus du tiers (33,4 %) de la population âgée entre 25 et 34 ans ; à noter également que chez les adultes, les pathologies osseuses et l'arthropathie, déjà importantes à l'âge de 25-29 ans (8,3 % et 5,1 % respectivement) ont tendance à s'accroître avec l'âge (13,1 % et 6,1 % respectivement à 40 ans ou plus) en dépit du biais de sélection qui affecte la population dans les âges plus élevés, au-delà de 34 ans.

La dépression touche également chez les adultes une part non négligeable de la population (7,6 % à 25-29 ans, 9,1 % à 40 ans ou plus) ; la surdité, qui touche au total 1,3 % des patients, est présente surtout à partir de 20-24 ans (2,5 % à ces âges).

L'incontinence urinaire ne touche que 31 patients (soit 0,6 % de l'ensemble) et concerne majoritairement les femmes : 24 patientes. Cependant cet effectif est probablement sous-estimé, l'incontinence urinaire étant rarement déclarée spontanément.

Figure 17 – Registre Muco 2009.
Événements présents dans l'année :
1 – Pathologies respiratoires (en pourcentage selon l'âge)

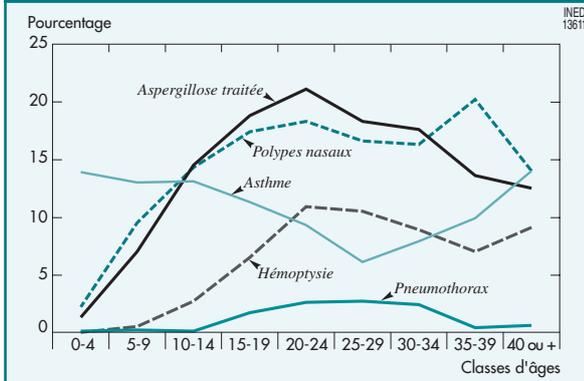
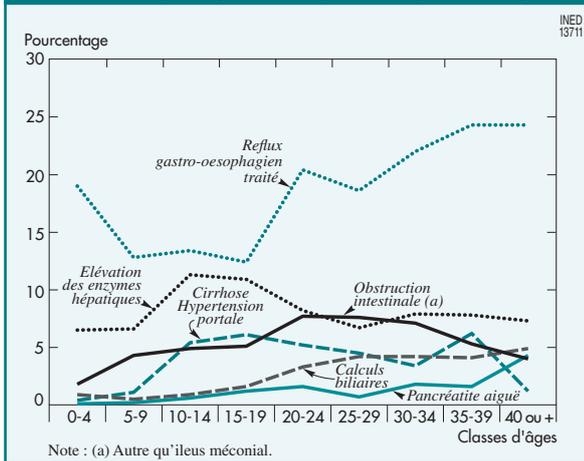


Figure 18 – Registre Muco 2009.
Événements présents dans l'année :
2 – Pathologies digestives (en pourcentage selon l'âge)



Note : (a) Autre qu'iléus méconial.

Figure 19 – Registre Muco 2009.
Événements présents dans l'année :
3 – Diabète (en pourcentage selon l'âge)

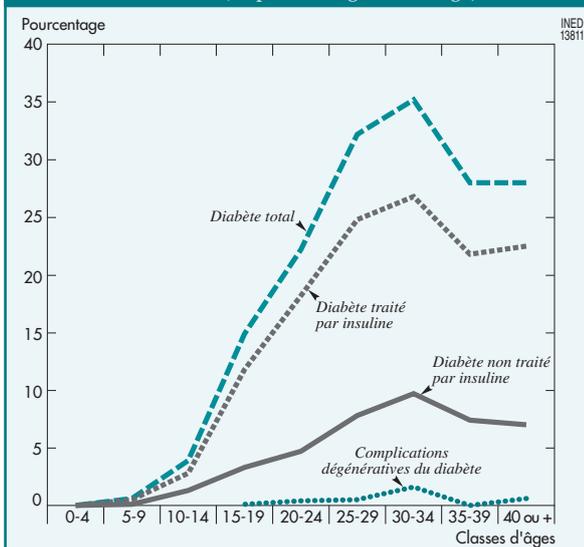
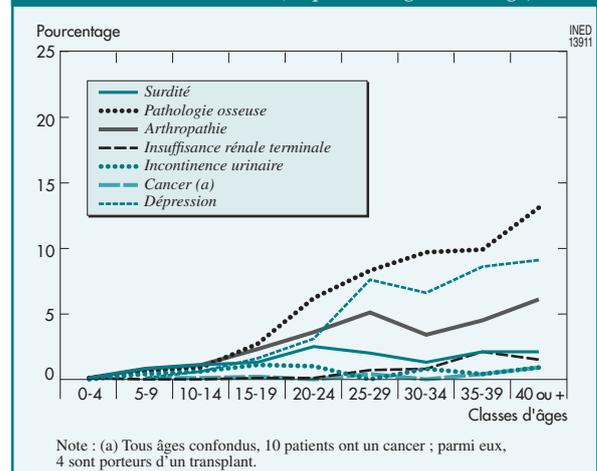


Figure 20 – Registre Muco 2009.
Événements présents dans l'année :
4 – Autres événements (en pourcentage selon l'âge)



Note : (a) Tous âges confondus, 10 patients ont un cancer ; parmi eux, 4 sont porteurs d'un transplant.

Tableau 7 – Registre Muco 2009. Transplantations :
1 – Principales caractéristiques des transplantations

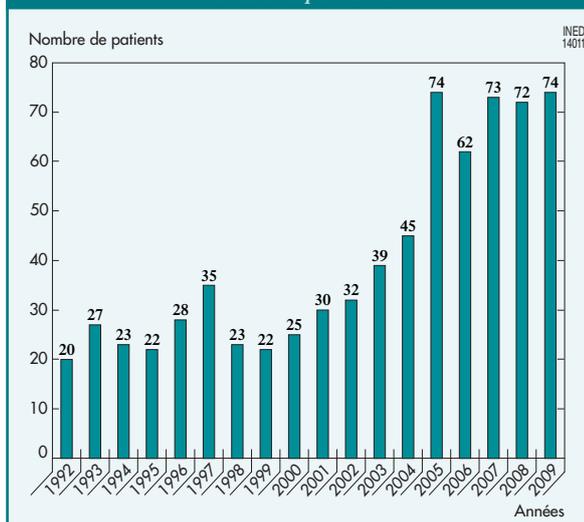
CARACTERISTIQUES	REGISTRE 2009	
PATIENTS PORTEURS D'UN TRANSPLANT	ENSEMBLE DES PATIENTS ^(a)	TRANSPLANTÉS EN 2009 ^(b)
Nombre de patients	400	74
Âge moyen (en années)	30,1	26,3
Âges extrêmes (en années)	10 – 56	14 – 49
Greffes bi-pulmonaires (en nombre et en %)	332 – 83,0	67 – 90,5
Greffes cardio-pulmonaires (en nombre et en %)	21 – 5,3	4 – 5,4
Greffes hépatiques (en nombre et en %)	31 – 7,8	3 – 4,0
Greffes rénales (en nombre et en %)	20 – 5,0	2 – 2,7
Greffes autres ou non renseignées (en nombre et en %)	14 – 3,5	1 – 1,4
Patients décédés en 2009	24	10
PATIENTS INSCRITS EN LISTE D'ATTENTE DE GREFFE^(c)		
Nombre de patients		161
Âge moyen (en années)		26,7
Âges extrêmes (en années)		5 – 49
Patients inscrits en liste d'attente de greffe en 2009 (en nombre et en %)		65 – 40,4
Patients en attente de greffe en 2009 et décédés sans avoir été transplantés		3

Notes : (a) Ensemble des patients transplantés en 2009 ou avant.

(b) Patients transplantés durant l'année 2009 seulement.

(c) Ensemble des patients inscrits en liste d'attente de greffe en 2009 ou avant.

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



Pour des raisons graphiques, la fonction pancréatique exocrine anormale n'a pas été représentée sur la figure 18 ; on peut cependant indiquer que 83,2 % des patients sont insuffisants pancréatiques (83,0 % en 2008 et 74,8 % en 2007) ; cette proportion reste élevée aux différents âges : 78,6 % à 0-4 ans, 88,4 % à 20-24 ans, atteignant 89 % à 25-29 ans pour ensuite rebaisser à 67,3 % au-delà de 35 ans (effet de sélection déjà mentionné).

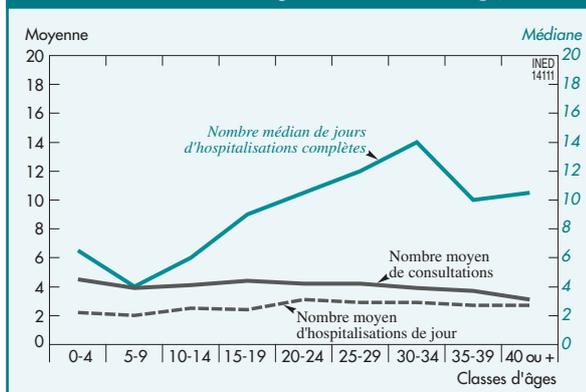
En 2009, 400 patients étaient porteurs d'un transplant (tableau 7), soit 7,1 % de la population, les greffes bi-pulmonaires représentant 83 % des transplantations réalisées. Le nombre de transplantations effectuées durant la seule année 2009 s'est élevé à 74 (soit 1,3 % de l'ensemble de la population), plus de 90 % d'entre elles étant de type bi-pulmonaire.

Au total en 2009, 161 malades étaient inscrits en liste d'attente de greffe (2,9 % de la population), dont 65 patients inscrits pour la seule année 2009. Les patients en attente de greffe et décédés en 2009 sont au nombre de 3, ce qui représente 4,9 % des décès de l'année.

Le nombre de transplantations réalisées en 2009 est, comme en 2005, au niveau le plus fort du nombre de greffes enregistrées depuis 1992 (figure 21).

8 – Consultations et hospitalisations Prise en charge thérapeutique

Figure 22 – Registre Muco 2009.
Consultations et hospitalisations (selon l'âge)



Pour l'ensemble de la population, le nombre moyen de consultations dans l'année est de 4,1 et celui des hospitalisations de jour de 2,5 ; ces valeurs ne présentent que de très faibles variations aux différents âges (figure 22) ; il n'en demeure pas moins que la proportion des deux types de prise en charge ambulatoire (consultation externe et hospitalisation de jour) est extrêmement variable d'un centre à l'autre.

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 9,0 pour l'ensemble de la population, reste moins important chez les enfants (de 5 à 6 jours chez les patients de moins de 15 ans) et plus différencié chez les adultes (de 8 à 14 jours dans l'année, selon l'âge).

Le nombre de patients ayant eu au moins une cure d'antibiothérapie intraveineuse (IV) en 2009 a été de 1 984 (soit 35,3 % de l'ensemble de la population), les effectifs les plus nombreux étant observés dans les classes d'âges 15-19 et 20-24 ans : 772 patients au total à ces âges, soit 38,9 % des patients ayant des cures (figure 23).

Dans l'ensemble, 20,8 % des patients sont porteurs d'une chambre implantable ; cette proportion va en augmentant jusqu'à l'âge de 30 ans, comme l'illustre la courbe de la figure 23. La diminution observée ensuite est très probablement liée au biais de sélection déjà mentionné : la surmortalité des malades les plus atteints.

Les patients qui ont recours à ces cures IV en font en moyenne 2,5 dans l'année ; depuis 1,3 cure annuelle chez les plus jeunes (0-4 ans) jusqu'à 2,8 cures annuelles à l'adolescence (15-19 ans), cette valeur se maintenant approximativement entre 20 et 39 ans avant de baisser à une moyenne de 2,1 cures annuelles à 40 ans ou plus, du fait du biais de sélection (figure 24).

Le nombre total de jours de cures IV pratiquées dans l'année se distribue sur une large échelle, qui s'étend de 1 jour jusqu'à un maximum de 193 jours de cure ; cependant, ces cures se concentrent le plus souvent sur une durée de 2 semaines (pour 32,7 % des patients), d'un mois (18,9 % des patients), ou de 42 à 45 jours (12,6 % des patients). Le nombre moyen de jours de cures IV par an est de 35,6 jours pour l'ensemble des malades qui y ont recours, la valeur moyenne la plus élevée étant de 41,7 jours de cure entre 15 et 19 ans (figure 24).

Figure 23 – Registre Muco 2009. Cures d'antibiotiques IV :
1 – Patients ayant eu au moins une cure ;
patients porteurs d'une chambre implantable (selon l'âge)

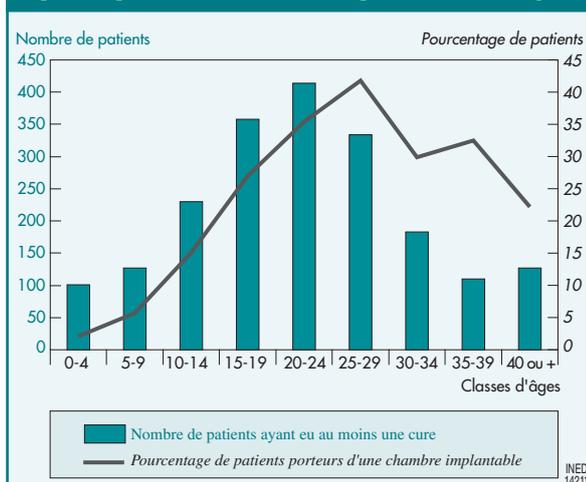


Figure 24 – Registre Muco 2009. Cures d'antibiotiques IV :
2 – Nombre moyen de cures et de jours de cures (selon l'âge)

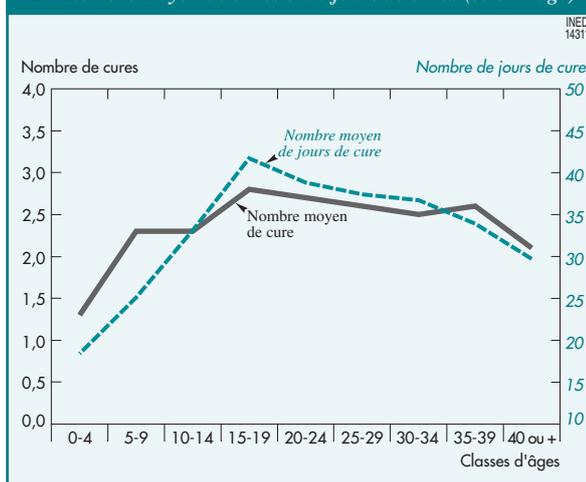


Figure 25 – Registre Muco 2009. Prise en charge thérapeutique :
1 – Thérapeutiques à visée respiratoire
(en pourcentage selon l'âge)

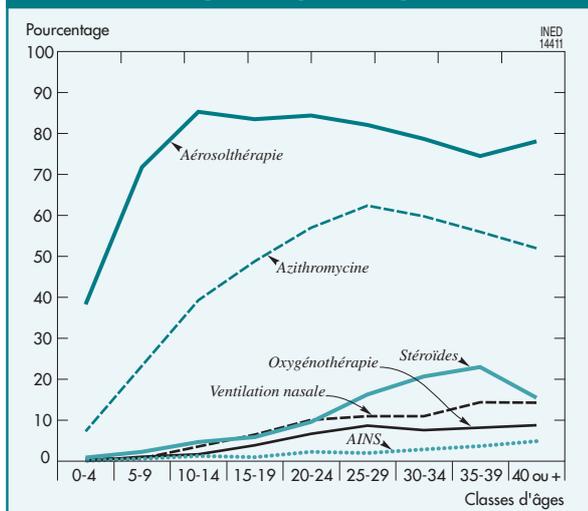


Figure 26 – Registre Muco 2009. Prise en charge thérapeutique :
2 – Produits administrés en aérosolthérapie
(en pourcentage selon l'âge)

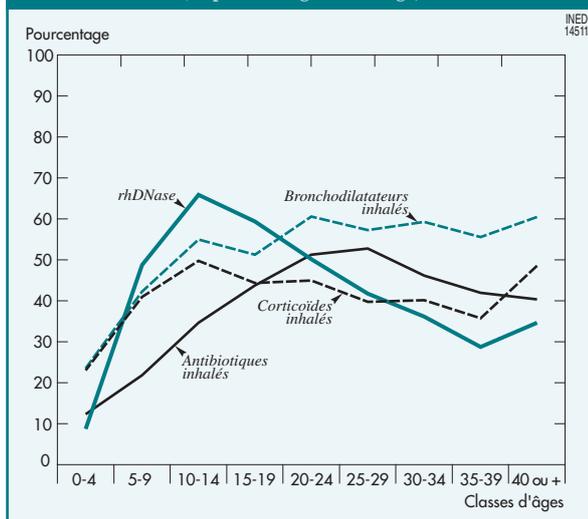
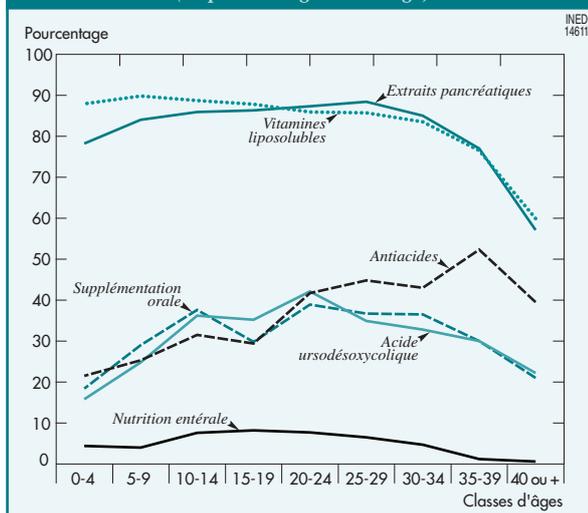


Figure 27 – Registre Muco 2009. Prise en charge thérapeutique :
3 – Thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle
(en pourcentage selon l'âge)



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 (figure 25), l'oxygénothérapie, la ventilation nasale et les anti-inflammatoires (AINS et stéroïdes) sont administrés en moyenne à 8,2 % ou moins, de l'ensemble des patients. Les fréquences sont beaucoup plus élevées pour l'azithromycine (40,6 % des patients en moyenne ; 49,0 à 62,4 % chez les patients âgés de 15 à 39 ans) et l'aérosolthérapie de long cours (73,7 % des patients en moyenne et plus de 82 % chez les patients âgés de 10 à 29 ans).

Les produits administrés en aérosolthérapie (figure 26) sont le plus souvent des bronchodilatateurs inhalés (49,1 % en moyenne) et la rhDNase (43,4 %) ; les corticoïdes inhalés sont administrés à 40,5 % des patients, les antibiotiques à 35,9 % des patients.

Le mode d'administration de l'aérosolthérapie se fait dans 34 % des cas sous forme de nébulisation. Pour 43 % des malades, il associe nébulisation et spray ou poudre ; pour 14 % des malades, il se fait sous la seule forme de spray ou poudre (le mode d'administration restant non précisé dans 9 % des cas).

Pour les thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle (figure 27), les extraits pancréatiques sont, en moyenne, donnés à 82,7 % des patients, les vitamines liposolubles à 85,4 % des patients, la nette diminution de malades recevant ces extraits ou ces vitamines après l'âge de 35 ans résultant d'un biais de sélection dû à la surmortalité des malades les plus sévèrement atteints. Dans l'ensemble, 30,8 % des patients reçoivent une supplémentation orale de long cours et 5,7 % une nutrition entérale de long cours. Cette dernière est administrée dans 65,9 % des cas par gastrostomie et dans 27,5 % des cas par sonde naso-gastrique. Par ailleurs, 30,4 % des patients prennent de l'acide ursodésoxycolique, 33,4 % des antiacides (anti H2/IPPP).

9 – Annexes

9.1 – Compléments sur la spirométrie

Figure 28 – Registre Muco 2009. VEMS % théorique. Comparaison population totale et patients transplantés ou non transplantés pulmonaires

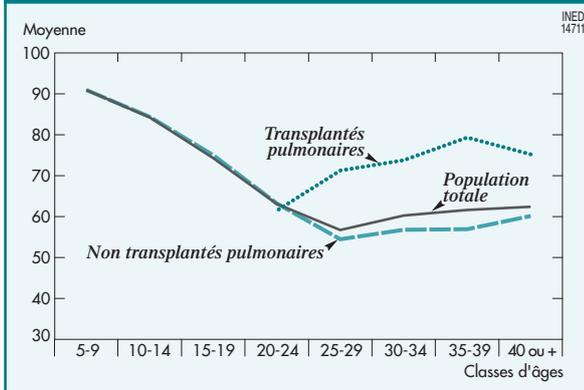
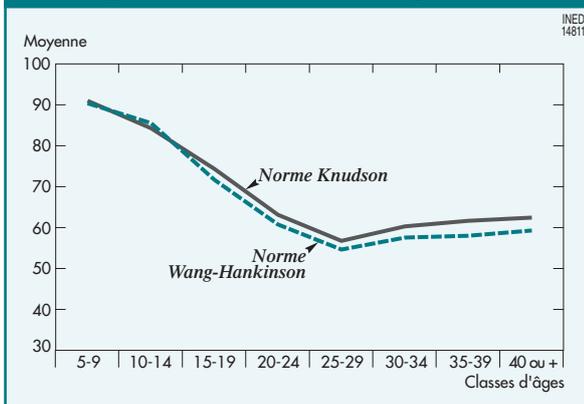


Figure 29 – Registre Muco 2009. VEMS % théorique. Comparaison normes Knudson et Wang-Hankinson



À titre d'approfondissement, les courbes par âge du VEMS en 2009 ont fait l'objet de comparaisons supplémentaires :

- le VEMS de l'ensemble des patients a été comparé à celui des patients porteurs ou non porteurs d'un transplant cardio-pulmonaire ou bi-pulmonaire (figure 28). Les courbes de la population totale et des patients non transplantés sont identiques jusqu'à 20-24 ans ; ensuite, le VEMS des non transplantés accuse une baisse plus importante que celui de la population totale, l'écart atteignant 4,7 points de pourcentage de la valeur théorique à 35-39 ans ; chez les patients les plus âgés (40 ans ou plus) un infléchissement à la hausse est observé pour les deux catégories de patients, suggérant un effet de sélection des patients ayant les formes les moins sévères de la mucoviscidose à ces âges. Chez les transplantés pulmonaires, où la moyenne du VEMS n'est donnée qu'à partir de 20-24 ans, les valeurs sont très élevées et supérieures à 70 % de la valeur théorique dès 25-29 ans.

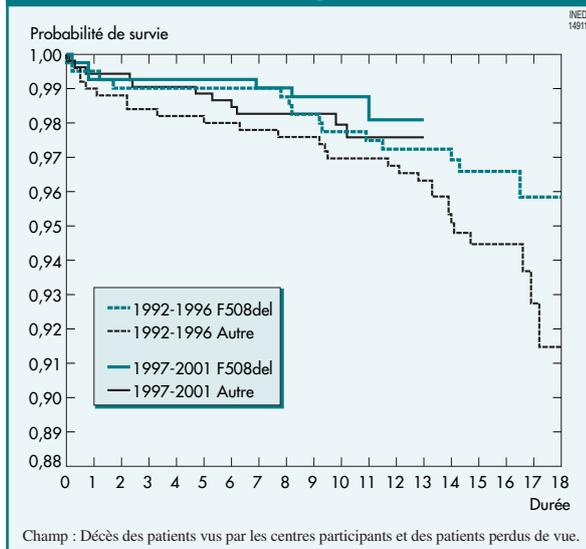
- le VEMS en pourcentage de la valeur théorique calculé selon la norme Knudson a été comparé à celui calculé selon la norme Wang-Hankinson⁽¹⁴⁾ (figure 29). Les valeurs du VEMS calculées selon les deux normes sont très proches jusqu'à 14 ans ; en comparaison de la norme Knudson, la norme Wang-Hankinson fournit des valeurs du VEMS systématiquement plus faibles à partir de l'âge de 15 ans, de l'ordre de 2,1 à 2,7 points de pourcentage de la valeur théorique.

(14) Suivant les recommandations données par la CFF National Patient Registry, nous nous sommes référés à Wang *et al.* pour les hommes âgés de 6 à 17 ans et les femmes âgées de 6 à 15 ans ; nous nous sommes référés à Hankinson *et al.* pour les hommes de 18 ans ou plus et pour les femmes de 16 ans ou plus.

Wang X., Dockery D.W., Wypij D., Fay M.E. et Ferris B.G., 1993, « Pulmonary function between 6 and 18 years of age », *Pediatr Pulmonol*, 15, pp. 75-88.

Hankinson J.L., Odencrantz J.R. et Fedan K.B., 1999, « Spirometric reference values from a sample of the general US population », *Am J Respir Crit Care Med*, 159, pp. 179-187.

Figure 30 – Registre Muco 2009.
Survie selon la cohorte de naissance et le génotype
(méthode de Kaplan-Meier)



9.2 – Compléments sur l'analyse de survie

L'analyse de survie (réalisée par une analyse **longitudinale**, méthode de Kaplan-Meier) a été complétée pour les deux cohortes de patients les plus anciennes, celle des patients nés en 1992-1996 et celle des patients nés en 1997-2001, afin de disposer de durées de suivi suffisamment longues ; ces cohortes comptabilisent au total 1 846 patients et 59 décès. Les analyses ont été faites en deux temps :

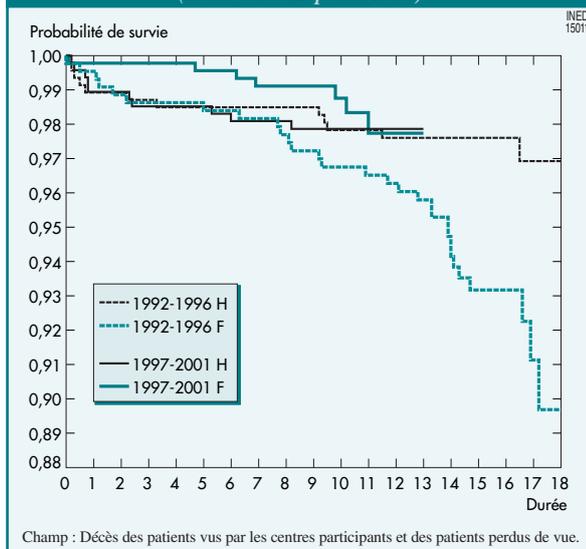
– 1/ pour chacune des cohortes, deux sous-groupes ont été constitués en fonction du génotype (figure 30) : d'une part les homozygotes pour la mutation F508del (stratification intitulée dans le cas de la première cohorte, par exemple, « 1992-1996 F508del »), d'autre part les patients ayant un tout autre génotype, y compris les hétérozygotes composites pour F508del (stratification intitulée dans le cas de la première cohorte « 1992-1996 Autre »). Pour la cohorte 1992-1996 la proportion de génotypes homozygotes F508del est de 44,8 %, cette proportion est de 43,7 % pour la cohorte 1997-2001.

À cohorte de naissance donnée, il apparaît que la survie des patients homozygotes F508del est supérieure à celle des patients ayant un autre génotype ; toutefois les différences observées ne sont pas significatives.

– 2/ pour chacune des cohortes, deux sous-groupes ont été constitués en fonction du sexe (figure 31), les stratifications étant intitulées dans le cas de la première cohorte, par exemple, « 1992-1996 H » ou « 1992-1996 F ». Pour la cohorte 1992-1996 la proportion des patients de sexe masculin est de 51,5 %, cette proportion est de 50,8 % pour la cohorte 1997-2001.

Pour la cohorte de naissance 1992-1996, il apparaît que la survie des hommes est supérieure à celle des femmes, sauf dans les premières années de vie. La probabilité de survie à 18 ans est ainsi de 96,93 % (IC 95 % [94,29 ; 98,36]) pour les hommes, et de 89,69 % (IC 95 % [83,96 ; 93,45]) pour les femmes (test du Log-Rank = 9,34 ; différence significative avec $p = 0,002$). On semble observer le contraire pour la cohorte 1997-2001.

Figure 31 – Registre Muco 2009.
Survie selon la cohorte de naissance et le sexe
(méthode de Kaplan-Meier)



9.3 – Synthèse des données

	2009	2008 (rappel)
Patients vus dans l'année et centres participant au registre		
– Patients recensés par le registre * (nombre):	5 650	5 379
– Patients vus dans l'année par les centres ** (nombre):	5 628	5 357
– Centres (nombre):	64	65
CRCM enfants:	19	19
CRCM adultes:	12	12
CRCM mixtes:	18	18
Démographie		
– Patients de sexe masculin (%):	51,8	52,0
– Age des patients, en année (moyenne):	17,7	17,3
– Age des patients, en année (médiane):	16,0	16,0
– Age des patients, en année (extrêmes):	0 – 79	0 – 87
– Patients âgés de 18 ans ou plus (%):	45,8	44,5
– Débuts de grossesses dans l'année (nombre):	34	36
– Taux de conception chez les femmes âgées de 15 à 49 ans (pour 1 000):	25,8	29,1
– Age des patientes ayant déclaré un début de grossesse, en années (moyenne):	28,4	27,0
– Décès (nombre):	61	56
dont décès de patients perdus de vue:	12	9
– Taux brut de mortalité (pour 1 000):	11,2	10,8
– Age des patients décédés, en années (moyenne):	25,5	28,2
– Age des patients décédés, en années (médiane):	24,0	27,5
Diagnostic et génétique		
– Age au diagnostic, en mois (médiane):	2,0	2,0
– Nouveaux patients diagnostiqués dans l'année (nombre):	230	235
dont diagnostiqués grâce au dépistage néonatal:	146	144
– Age au diagnostic des nouveaux patients, en années (extrêmes):	0 – 72	0 – 58
– Génotypes complets identifiés (%):	93,9	93,4
F508del / F508del:	43,6	43,8
F508del / Autre:	37,2	37,2
Autre / Autre:	13,1	12,4
F508del / Non renseigné:	2,0	2,2
Autre / Non renseigné:	1,2	1,2
Non renseigné / Non renseigné:	2,9	3,2
Anthropométrie et spirométrie		
– Z-score de la taille, patients âgés de 17 ans ou moins (moyenne):	- 0,16	- 0,17
– Z-score de la taille, patients âgés de 18 ans ou plus (moyenne):	- 0,54	- 0,54
– Z-score du poids, patients âgés de 17 ans ou moins (moyenne):	- 0,39	- 0,41
– Z-score du poids, patients âgés de 18 ans ou plus (moyenne):	- 0,46	- 0,47
– VEMS % théorique norme Knudson, patients âgés de 17 ans ou moins (moyenne):	84,31	83,53
– VEMS % théorique norme Knudson, patients âgés de 18 ans ou plus (moyenne):	62,26	61,90

.../...

* Patients pour lesquels le statut vital est connu en fin d'année, qu'ils aient été vus ou non par un centre.

** Patients de référence pour les statistiques figurant dans cette synthèse, hormis les données sur les décès.

	2009	2008 (rappel)
Microbiologie		
– Patients ayant eu au moins 1 ECBC dans l'année (%):	92,4	92,6
<i>H. influenzae</i> :	26,0	28,0
<i>S. aureus méti S</i> :	52,9	52,1
<i>S. aureus méti R</i> :	8,5	8,5
<i>P. aeruginosa</i> :	44,8	44,7
<i>S. maltophilia</i> :	8,4	7,3
<i>B. cepacia</i> :	2,1	2,3
<i>Aspergillus</i> :	20,8	21,0
Morbidité et transplantations		
– Hémoptysie (%):	5,3	5,4
– Cirrhose / hypertension portale (%):	3,6	3,5
– Diabète traité ou non traité par insuline (%):	14,1	13,1
– Patients porteurs d'un transplant (nombre):	400	353
dont transplantés dans l'année:	74	72
– Patients inscrits en liste d'attente de greffe (nombre):	161	171
dont inscrits dans l'année:	65	70
décédés dans l'année sans avoir été transplantés:	3	6
Prise en charge thérapeutique		
– Cures d'antibiotiques IV (%):	35,3	34,7
– Oxygénothérapie (%):	6,3	6,7
– Ventilation nasale (%):	4,1	4,4
– Azithromycine (%):	40,6	40,8
– Antibiotiques inhalés (%):	35,9	36,8
– rhDNase (%):	43,4	45,1
– Bronchodilatateurs inhalés (%):	49,1	45,6
– Corticoïdes inhalés (%):	40,5	37,7
– Extraits pancréatiques (%):	82,7	83,0