

Registre français DE LA MUCOVISCIDOSE



2015

Bilan des données

Auteurs :

Gil BELLIS, Institut national d'études démographiques

Clémence DEHILLOTTE, Vaincre la Mucoviscidose

Lydie LEMONNIER, Vaincre la Mucoviscidose

Membres du Comité de pilotage du Registre français de la mucoviscidose

Gil BELLIS, Institut national d'études démographiques

Catherine BERRY, Directrice du Département Qualité de Vie, Vaincre la Mucoviscidose

Virginie COLOMB-JUNG, Directrice du Département Médical, Vaincre la Mucoviscidose

Paola DE CARLI, Directrice du Département Recherche, Vaincre la Mucoviscidose

Clémence DEHILLOTTE, Biostatisticienne, Vaincre la Mucoviscidose

Jean-Philippe DUPLAIX, Patient

Isabelle DURIEU, Société Française de Mucoviscidose, Centre de Référence de Lyon

Pierre GUERIN, Président, Vaincre la Mucoviscidose

Dominique HUBERT, CRCM Adulte de Paris Cochin

Lydie LEMONNIER, Responsable Registre, Vaincre la Mucoviscidose

Clotilde MALLARD, Directrice Générale, Vaincre la Mucoviscidose

Christophe MARGUET, Conseil Médical de la Mucoviscidose

Anne MUNCK, Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

Gilles RAULT, Centre de Référence de Nantes-Roscoff

Philippe REIX, CRCM Pédiatrique de Lyon

Michel ROUSSEY, Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

Virginie SCOTET, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1078

Marie SPONGA, Data-manager, Vaincre la Mucoviscidose

Les auteurs remercient les médecins des centres et leurs équipes pour leur participation active au Registre.

Référence suggérée :

Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2015

Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (Ined)

Paris, décembre 2016

Site Internet :

www.Registredelamuco.org



Editorial

2015 : 25 ans après la première transplantation pulmonaire, traitement de dernier recours, la prise en charge de la mucoviscidose -avec l'avènement des « nouvelles thérapies » ciblées sur les mutations- tout comme le profil de la population touchée par la maladie (54% d'adultes) sont à un important tournant. Ces avancées conduisent à s'interroger sur la place de la transplantation dans la prise en charge thérapeutique aujourd'hui et demain.

Que nous dit le Registre ? La progression constante de l'âge médian des patients (19,4 ans aujourd'hui, + 4 ans en 10 ans), l'augmentation du VEMS médian (+ 24% en vingt ans en dépit de ce « vieillissement » de la population)... Ces données sont les témoins de l'amélioration continue de l'état de santé des patients.

Plus de 700 patients adultes (20% des patients adultes) sont aujourd'hui greffés pulmonaires, environ 150 sont en attente de greffe au 1^{er} janvier de chaque année depuis 2010, avec environ 100 nouvelles inscriptions sur liste par an. Par rapport aux années 2011-2013, on observe une stabilisation, et même une réduction de 10% de l'incidence de la transplantation pulmonaire pour mucoviscidose. Est-ce une bonne ou une mauvaise nouvelle ? Après un surcroît d'activité induit par les avancées qu'ont représenté la « super-urgence », l'accès aux donneurs à critères élargis, l'avènement des techniques de reconditionnement *ex vivo*, la transplantation pulmonaire a-t-elle atteint sa « vitesse de croisière » ? Le rapport de l'Agence de Biomédecine nous apprend que l'activité globale de transplantation pulmonaire (dont la mucoviscidose représente la 2^e indication, soit 23%) a augmenté de 5,5% entre 2014 et 2015 ; mais aussi que la diminution du nombre des nouveaux inscrits sur liste en 2015 (88 pour mucoviscidose), semble avoir fait reculer la « pénurie ». En effet, le ratio « nombre de receveurs en attente au 1^{er} janvier (toutes indications confondues)/ nombre de greffons » a diminué de 0,7 à 0,4 entre 2010 et 2015.

Pour autant, des progrès restent à accomplir, et ils sont de la responsabilité de tous. Quinze patients sont décédés sur liste d'attente au cours des 6 dernières années dont encore 4 en 2015, et 21 sont décédés en post-greffe en 2015 dont 5 inscrits en 2015 : c'est encore trop ! Les disparités entre centres sont encore importantes au regard des critères d'inscription, de l'activité de greffe, de la durée d'attente sur liste. Les patients greffés sont plus âgés que la population générale (33 ans vs 19 ans en médiane) et ont d'autres difficultés, d'autres besoins. Leur état nutritionnel - traduit par les Z-scores du poids et de l'IMC- est significativement moins bon à tout âge que celui des patients non transplantés, la fréquence du diabète est très nettement supérieure (plus de 60% chez les greffés), tout comme celle d'autres comorbidités telles la pathologie osseuse ou le reflux gastro-œsophagien.

Autant d'informations que nous livre le Registre et qui plaident pour anticiper toujours davantage l'adressage d'un patient sévère à un centre de transplantation et l'inscription d'un patient sur liste, toujours plus de pluridisciplinarité autour du patient greffé. En un mot, pour l'optimisation du parcours de soins du patient, avant et après la greffe.

Conscient de ces enjeux, le comité de pilotage du Registre a décidé de fournir des données spécifiques concernant les transplantés, pour arriver au plus vite à un véritable rapport annuel ciblé sur les transplantés.

Gageons que, d'ici quelques années, les progrès des thérapies ciblées, liés à ceux de la prise en charge globale et de la transplantation, auront fait reculer l'âge de l'entrée dans les formes graves de la maladie et donné des chances maximum à ceux qui auront dû avoir recours à la transplantation.



Sommaire

La mucoviscidose	5
Le Registre français de la mucoviscidose	6
1. Démographie	7
2. Mortalité	11
3. Grossesses - Paternités	13
4. Diagnostic	15
5. Anthropométrie	21
6. Spirométrie	24
7. Microbiologie	26
8. Éléments de morbidité	30
9. Transplantations	34
10. Consultations et hospitalisations	36
11. Prise en charge thérapeutique	37
12. Données sociales	42
Annexe 1 - Compléments sur l'analyse de survie	44
Annexe 2 - Spirométrie et transplantation	45
Annexe 3 - Centres participants	46
Annexe 4 - Synthèse des données	48
Annexe 5 - Synthèse des données des transplantés et des non transplantés	50

Informations générales

Les pourcentages peuvent ne pas sommer exactement à 100 du fait des arrondis.

Sont considérés comme enfants les patients de moins de 18 ans, et comme adultes les patients de 18 ans et plus.



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 intervenant dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente (rencontrée chez environ 80 % des malades en France) 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 (ileus méconial, diarrhée graisseuse, encombrement et/ou infections récurrentes des voies respiratoires), le médecin faisait pratiquer le test de la sueur ; la présence d'un taux élevé d'ions chlorures dans la sueur confirmait le diagnostic clinique ; celui-ci était complété par l'analyse moléculaire du gène *CFTR* et la recherche des mutations en cause.

Depuis 2002, le dépistage néonatal systématique a été étendu à l'ensemble du territoire métropolitain ainsi qu'en France d'Outre-mer. Le ministère de la Santé en a confié la prise en charge à l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). L'algorithme du dépistage fait appel au dosage sanguin de la trypsine immuno-réactive (TIR) et à la recherche des mutations *CFTR* les plus fréquentes (30 puis 29 depuis le 01/01/2015). 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 l'ordre de 95% des nouveau-nés atteints de mucoviscidose ; toutefois, la spécificité insuffisante du dosage de la TIR (qui sélectionne également des enfants qui ne sont pas atteints de mucoviscidose) explique la nécessité du couplage à l'analyse moléculaire.

Après recherche des principales mutations *CFTR*, 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 qu'une deuxième mutation ne soit pas identifiée est d'environ 10%). 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 ;
- aucune mutation n'est retrouvée et la TIR est très élevée, un contrôle de TIR par prélèvement sanguin sur buvard vers 21 jours de vie est pratiqué. La persistance d'une TIR élevée à J21 conduira à une consultation dans un centre spécialisé pour évaluation complémentaire (test de la sueur).

Un test de la sueur dont le résultat est douteux (« intermédiaire ») devra être répété.

Si l'étude génétique n'est pas réalisée (absence de consentement parental au dos du buvard du Guthrie), en cas de TIR au-dessus du seuil, un contrôle de TIR par prélèvement sanguin sur buvard vers 21 jours de vie est pratiqué et en cas de persistance d'une TIR élevée, cela conduira à une consultation dans un centre spécialisé pour évaluation complémentaire (test de la sueur).

L'anomalie de fonctionnement de *CFTR* s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital. D'un patient à l'autre, on observe une grande 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 conditionne le pronostic vital dans la majorité des cas.

Les traitements symptomatiques – très contraignants – reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire d'une part (kinésithérapie, traitements inhalés, antibiothérapie, oxygénothérapie), digestive et nutritionnelle d'autre part (extraits pancréatiques et régime alimentaire). La transplantation pulmonaire est le traitement de dernier recours en situation d'insuffisance respiratoire grave. Depuis quelques années, les « nouvelles thérapies » ciblées sur les dysfonctions liées à certaines mutations de *CFTR* (traitements modulateurs ou correcteurs) visent le mécanisme causal de la maladie. L'éducation thérapeutique fait partie intégrante de la prise en charge multidisciplinaire.

Le Registre français de la mucoviscidose

Objectifs

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, en particulier s'agissant des financements accordés aux CRCM au *pro rata* des files actives ;
- faciliter la recherche en particulier en permettant la pré-sélection des patients éligibles à des essais cliniques
- faciliter l'accès aux nouveaux traitements.

À ces objectifs initiaux s'est ajouté celui de l'exhaustivité de l'étude de la population malade. L'association a ainsi œuvré pour transformer l'ONM en un Registre français de la mucoviscidose. En juillet 2006, cette évolution 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, depuis 2008 (avec renouvellements en 2011 et 2015), une qualification par le Comité d'Evaluation des Registres (comité composé par l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) et l'Institut National du Cancer (Inca)).

Population et données

La population du Registre est composée des personnes atteintes de mucoviscidose et suivies par les centres de soins en France (métropole, île de la Réunion et Guadeloupe) participant au Registre. Le recueil des données est effectué par les équipes des centres 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 échuë et concernent l'identification semi-anonyme du patient, le diagnostic, le suivi médical, les thérapeutiques utilisées, les données anthropométriques, fonctionnelles respiratoires, bactériologiques et évolutives. Des questionnaires thématiques recueillent des données sur les grossesses, le complexe *Burkholderia cepacia* et l'inclusion dans les essais cliniques.

Recueil multi-sources

Alimenté jusqu'alors exclusivement par les centres de soins, le Registre s'est enrichi ces dernières années des données d'autres sources permettant une meilleure qualité et exhaustivité des données de diagnostic (AFDPHE, CFTR-France), de décès (CépiDc-Inserm) et de transplantation (HEGP). En outre, la modification du mode de recueil des données sociales et de transplantation a simplifié la collecte pour les centres et amélioré leur exhaustivité.

Exploitation des données

L'exploitation statistique porte sur les données rendues anonymes. Sauf indication contraire, les résultats présentés ci-après portent sur la population vue dans un centre de soins dans le courant de l'année 2015. 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.

Afin de permettre une utilisation conjointe des données avec d'autres pays, le Registre français participe au Registre européen de la mucoviscidose (géré par la Société Européenne de la mucoviscidose-ECFS).

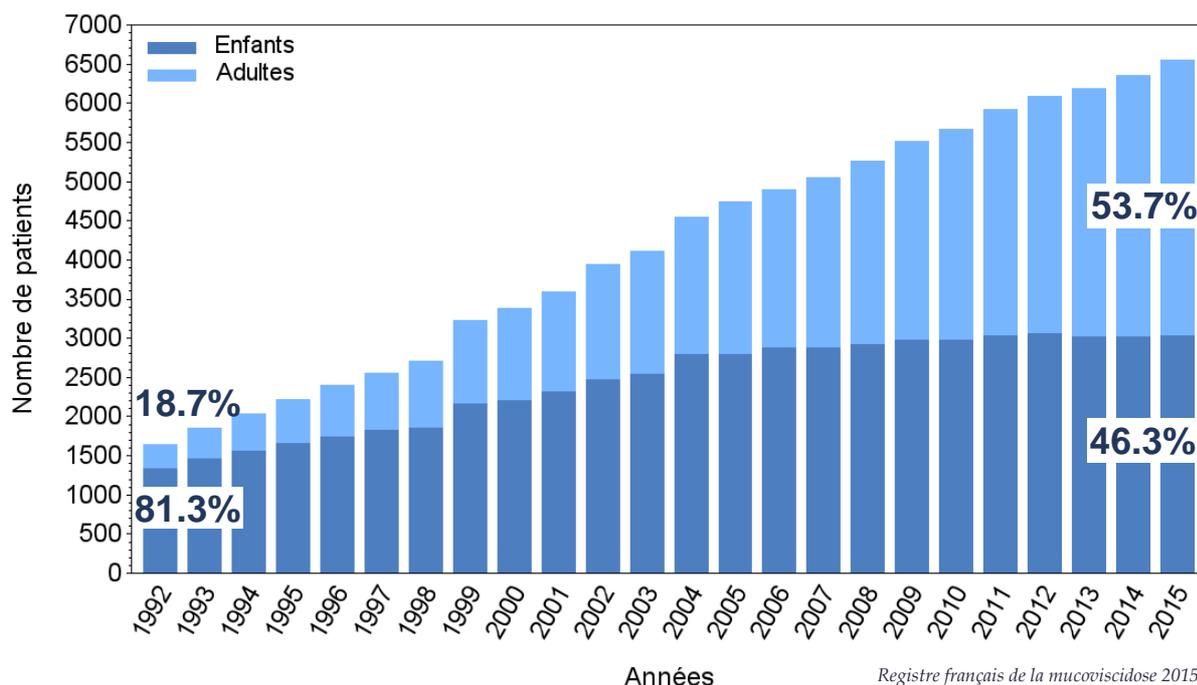
Précautions de lecture

Les comparaisons entre indicateurs de Registres nationaux doivent être faites avec précaution en raison de nombreux biais liés en particulier à l'impact du dépistage néonatal systématique, de la fréquence du recours à la transplantation, des conditions socio-économiques mais aussi du respect des règles de mesure, des références de populations utilisées et des limites des statistiques, notamment en cas d'un nombre trop faible de patients dans un groupe d'âges.

1. Démographie

■ Caractéristiques de la population

Figure 1.1. Evolution du nombre de patients depuis 1992



Registre français de la mucoviscidose 2015

Tableau 1.1. Évolution annuelle des principaux indicateurs

Indicateurs	Années d'enquête									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Patients recensés*	4909	5060	5270	5529	5676	5967	6130	6235	6405	6585
Patients vus dans l'année**	4898	5046	5259	5511	5662	5917	6087	6186	6354	6547
Enfants	2870	2883	2912	2973	2976	3028	3059	3021	3018	3029 (46.3 %)
Adultes	2028	2163	2347	2538	2686	2889	3028	3165	3336	3518 (53.7 %)
+ de 40 ans	174	200	247	307	342	400	453	512	587	670 (10.2 %)
Hommes	2546	2650	2743	2868	2919	3067	3151	3202	3288	3408 (52.1 %)
Femmes	2352	2396	2516	2643	2743	2850	2936	2984	3066	3139 (47.9 %)
Age moyen (années)	16.8	17.1	17.6	18.1	18.5	19.1	19.6	20.2	20.8	21.3
Age médian (années)	15.5	15.8	16.3	16.6	17	17.5	17.9	18.4	18.9	19.4
Age minimum (années)	0.1	0.1	0	0	0.1	0	0.1	0.1	0	0
Age maximum (années)	74.8	75.8	76.8	77.8	80	88	86.8	82.5	82.8	83.2

Registre français de la mucoviscidose 2015

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

**Patients de référence pour les statistiques figurant dans ce rapport, hormis les données sur les décès.

Note : les patients avec un diagnostic douteux ont été retirés des analyses (96 patients en 2015).

Par comparaison, le nombre de malades déclarés en ALD18 par la CNAM-TS (qui couvre environ 88% de la population française) était de 6540 (chiffre arrondi) au 31 décembre 2015.

1. Démographie

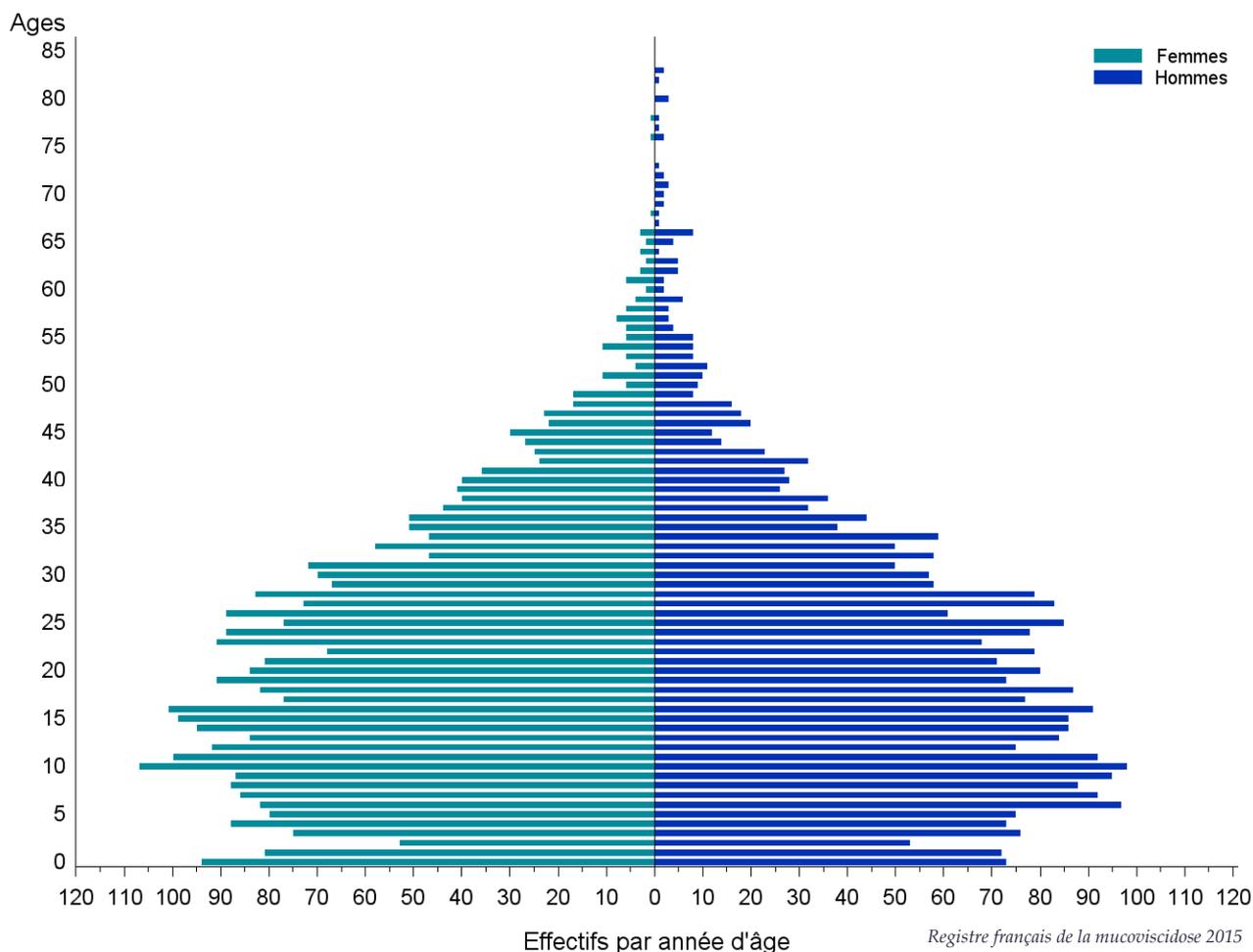
■ Caractéristiques de la population

Tableau 1.2. Caractéristiques de la population, par sexe et âge

Caractéristiques	2013		2014		2015	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Patients vus dans l'année	3202	2984	3288	3066	3408	3139
Enfants	1546	1475	1535	1483	1559	1470
Adultes	1656	1509	1753	1583	1849	1669
Age moyen (années)	20.3	20.1	20.9	20.7	21.3	21.2
Age médian (années)	18.6	18.2	19.2	18.7	19.6	19.2

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 1.2. Pyramide des âges



Pour la première année de vie (soit 0 an révolu), le nombre de patients nés en 2015 d'après le bilan de l'AFDPHE est de 160, contre 144 vus dans un centre de soins en 2015 et recensés par le Registre. Seules les données de ces 144 patients sont utilisées dans ce rapport (cf note page 15), à l'exception de cette pyramide des âges qui intègre les nouveau-nés de l'AFDPHE.

Le décrochage (classe creuse) correspondant aux enfants nés en 2013 a été vérifié avec les données de l'AFDPHE. Aucune explication claire n'est obtenue à ce jour.

1. Démographie

■ Localisation par type de centre

Tableau 1.3. Répartition et caractéristiques des patients par type de centre

Types de centres	Nb	Caractéristiques des patients			Age des patients (années)				
		Nb (a)	%	Nb moyen par centre	Min	Max*	Moyen	Médiane	Inter-quartile
CRCM									
CRCM Pédiatriques	16	2019	30.8	126.2	0	41.1	10.2	10.2	9.2
CRCM Adultes	12	2248	34.3	187.3	16.1	83.2	32.7	30.4	13.3
CRCM Mixtes	17	2099	32.1	123.5	0.2	83.1	20	17.6	18.6
<i>Sous-total</i>	45	6366	97.2	141.5	0	83.2	21.4	19.7	19.9
Autres centres									
Centres Pédiatriques	6	39 (b)	0.6	6.5	0.3	30.4	11.3	11.1	9.7
Centres Adultes	1	3 (c)	0.0	3.0	35	43.2	38.8	38.2	8.2
Centres Mixtes	4	92 (d)	1.4	23.0	2.3	56.9	12	10.95	7.55
Autre	1	47 (e)	0.7	47.0	14.6	61.1	27.7	26.3	11.7
<i>Sous-total</i>	12	181	2.8	15.1	0.3	61.1	16.4	13.7	13.5
Tous centres	57	6547	100	114.9	0	83.2	21.3	19.4	19.8

Registre français de la mucoviscidose 2015

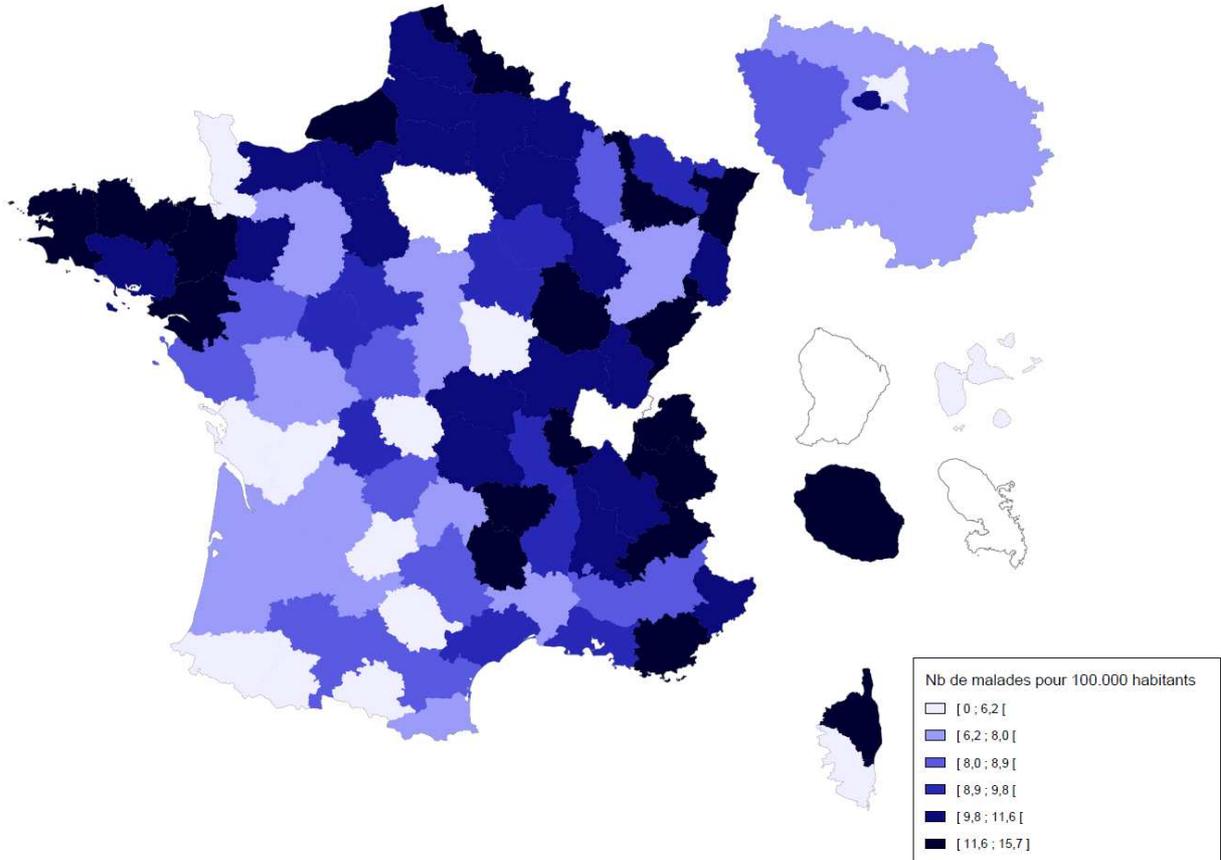
Notes : (a) Après contrôle des patients entrant dans la catégorie des comptes multiples (cf page 6)
 (b) Dont 16 patients vus également par un CRCM.
 (c) Dont 1 patient vu également par un CRCM.
 (d) Dont 11 patients vus également par un CRCM.
 (e) Dont 19 patients vus également par un CRCM.

* Les situations où des centres adultes suivent des enfants, et vice versa, sont très rares et correspondent à des cas particuliers.

1. Démographie

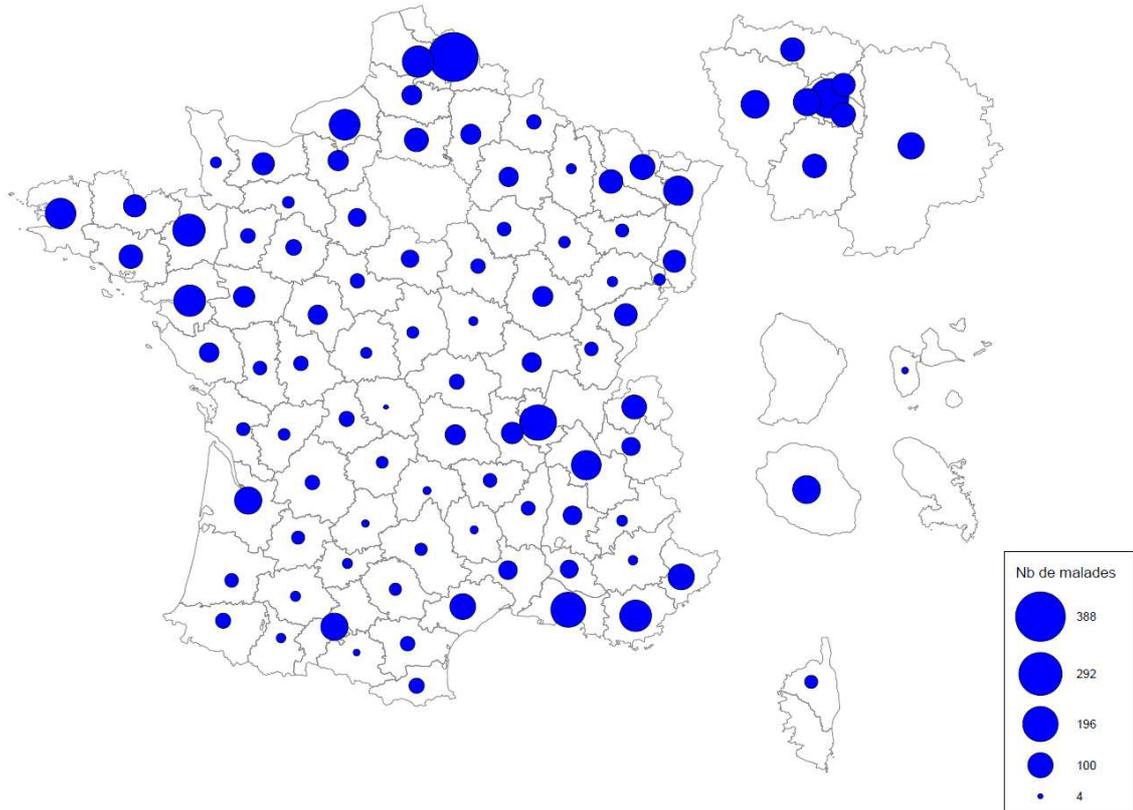
■ Localisation géographique

Carte 1.1. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants)



Registre français de la mucoviscidose 2015

Carte 1.2. Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus)



Registre français de la mucoviscidose 2015

2. Mortalité

■ Caractéristiques

Figure 2.1. Nombre de décès dans l'année, évolution depuis 1992

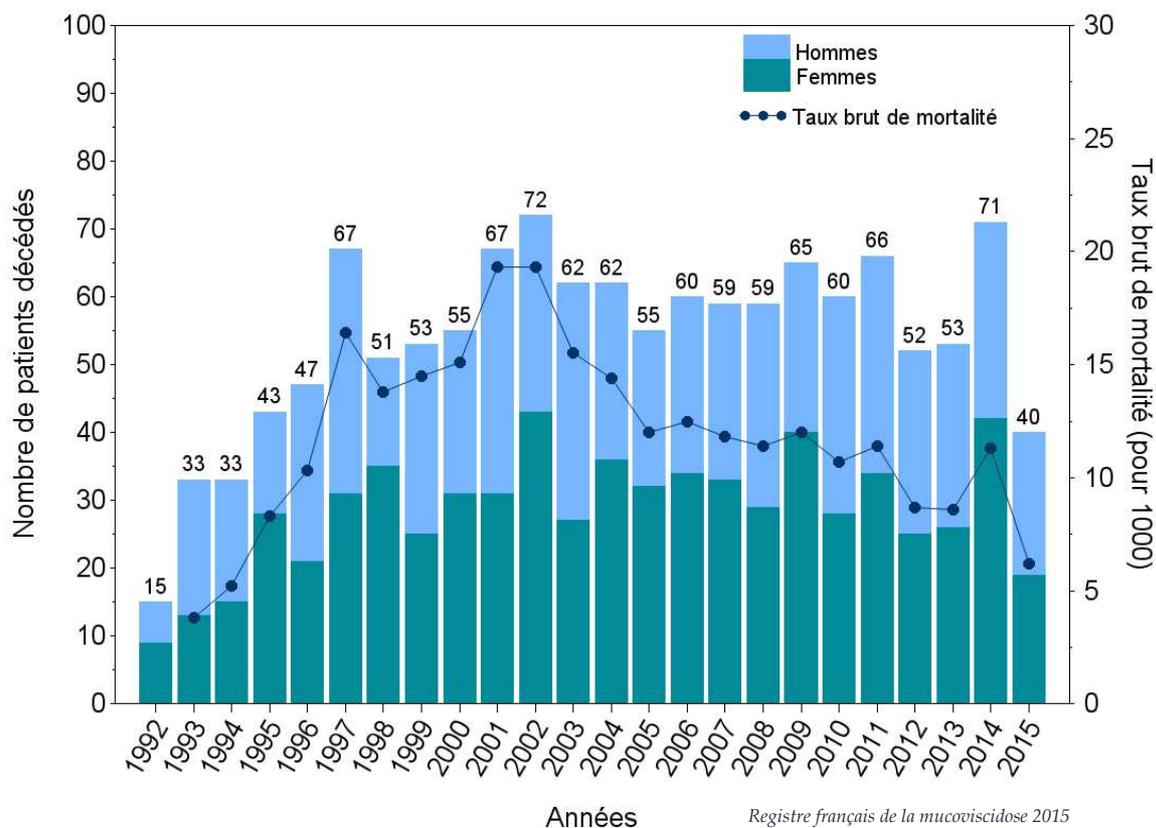


Tableau 2.1. Caractéristiques des patients décédés

Indicateurs	Années d'enquête									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Nombre de décédés	60	59	59	65	60	66	52	53	71	40
- dont patients non vus dans l'année*	11	14	11	17	10	9	12	11	13	6
- dont patients porteurs d'un transplant	19	29	27	33	31	35	27	30	43	21
Taux brut de mortalité (pour 1000)	12.5	11.8	11.4	12.0	10.7	11.4	8.7	8.6	11.3	6.2
Age moyen (années)	26	28	29	25	29	26	32	34	29	34
Age médian (années)	24	26	28	23	28	25	28	31	27	31
Age minimum (années)	5	2	0	0	0	2	2	1	0	9
Age maximum (années)	76	70	66	73	69	56	88	83	71	83

Registre français de la mucoviscidose 2015

* Informations sur le décès transmises par les centres participants, sans que les patients n'aient été vus pendant l'année.

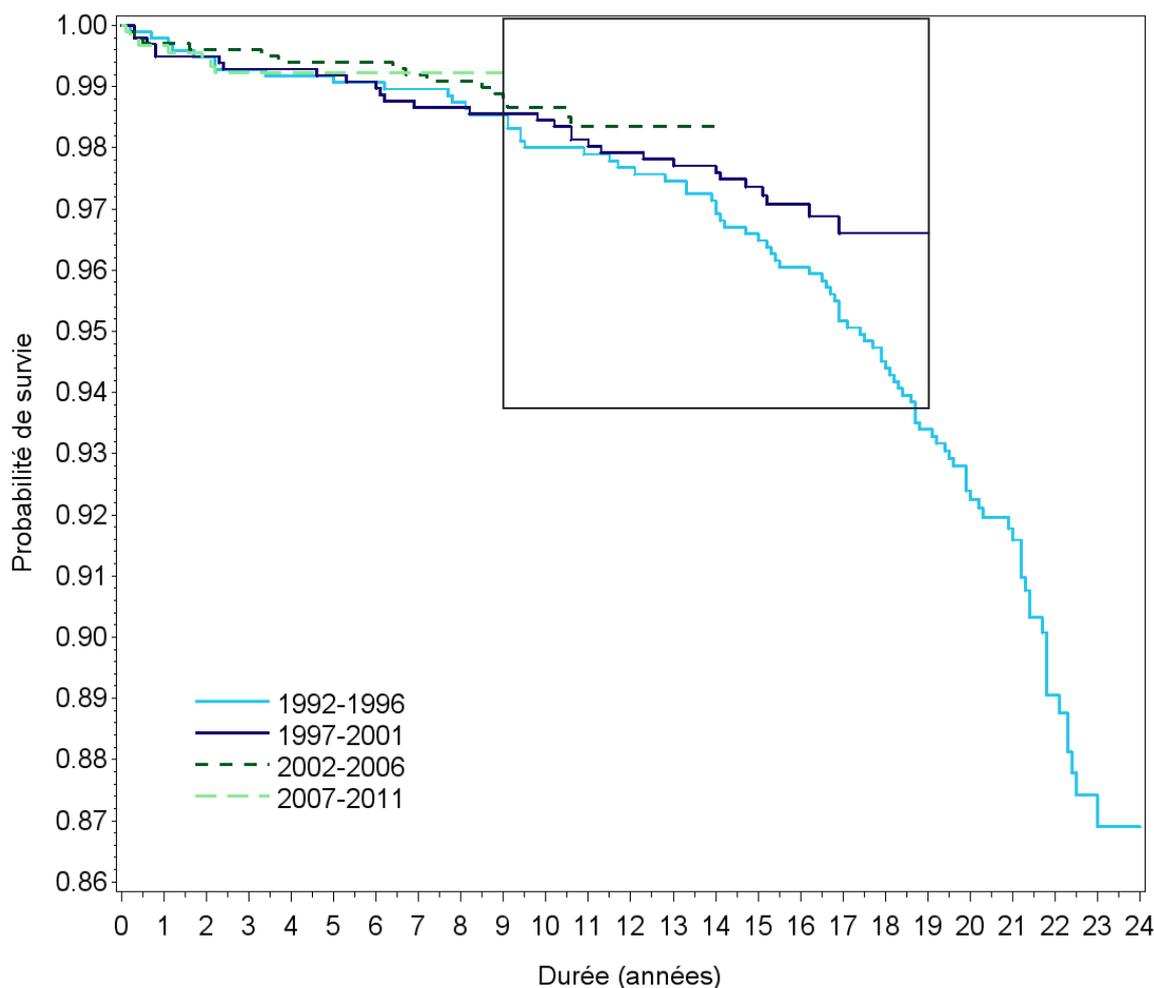
2. Mortalité

■ Analyse de survie

Figure 2.2. Survie selon la cohorte de naissance (méthode de Kaplan-Meier)

Pour rendre compte de l'évolution de l'état de santé des patients du Registre, une analyse de survie (méthode de Kaplan-Meier) a été réalisée pour quatre cohortes différenciées selon l'année de naissance ; les effectifs et les décès dans ces cohortes se répartissaient de la façon suivante :

- naissances de 1992 à 1996 (en 2015, cette cohorte a pu être suivie pendant 24 ans au maximum) : 971 patients, chez lesquels sont survenus 91 décès
- naissances de 1997 à 2001 (19 ans de suivi au maximum) : 985 patients, 29 décès
- naissances de 2002 à 2006 (14 ans de suivi au maximum) : 1014 patients, 15 décès
- naissances de 2007 à 2011 (9 ans de suivi au maximum) : 909 patients, 7 décès



Registre français de la mucoviscidose 2015

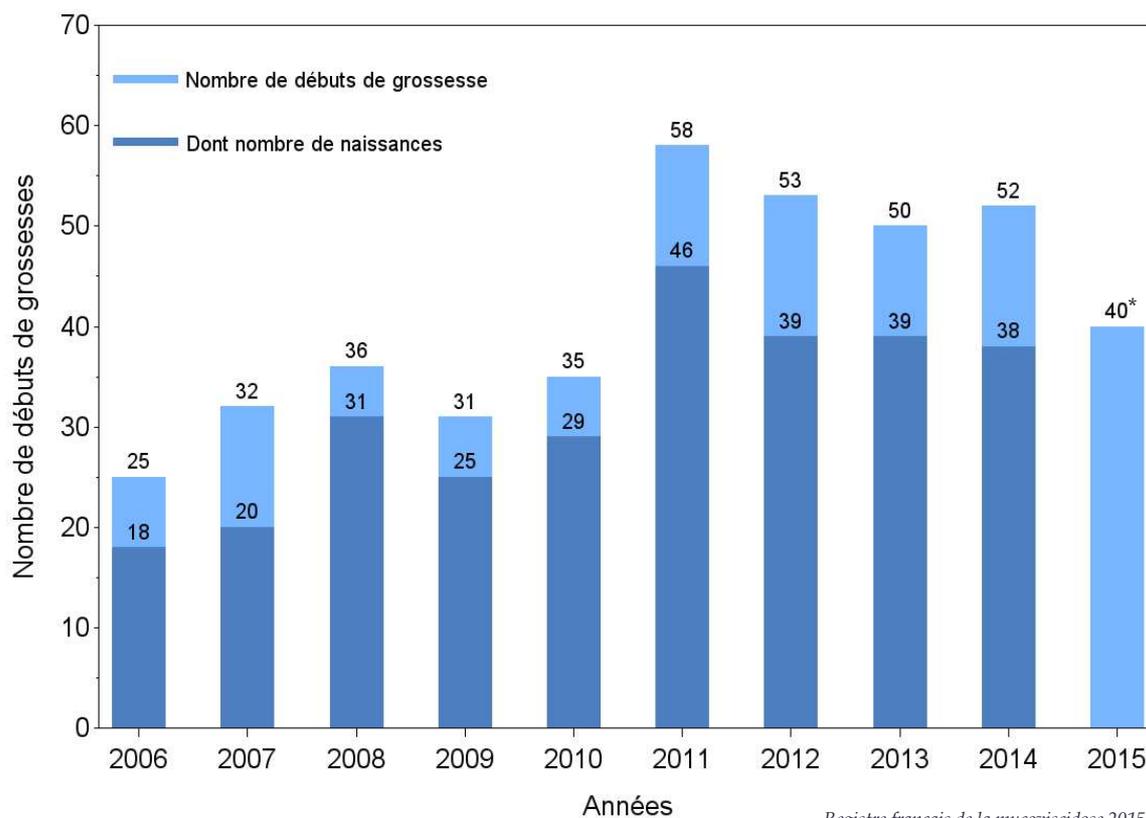
Jusqu'à l'âge de 9 ans, il n'apparaît pas de différence de survie entre les différentes cohortes de naissance.

Après cet âge, une différence de survie entre les deux cohortes les plus anciennes (1992-1996 et 1997-2001) apparaît, et cette différence est statistiquement significative (test du Log-Rank = 4.87 avec $p = 0,03$).

Une analyse de survie par sexe est disponible en annexe 1.

3. Grossesses – Paternités

Figure 3.1. Nombre de débuts de grossesse et de naissances, évolution depuis 2006



Registre français de la mucoviscidose 2015

Tableau 3.1. Caractéristiques des débuts de grossesse

Caractéristiques	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Nombre de débuts de grossesse	25	32	36	31	35	58	53	50	52	40
Taux de conception chez les femmes âgées de 15 à 49 ans (pour 1000)	22	27.1	29	23.5	25.1	39.5	34.4	31.1	30.9	22.7
Age moyen au 31/12 de l'année de début de la grossesse	27.3	26.7	26.9	27.3	28.8	28.4	28.3	28.4	28.8	30.6
Nombre de patientes transplantées pulmonaires avant le début de la grossesse	1	2	1	3	3	3	7	4	1	2

Registre français de la mucoviscidose 2015

* Certaines grossesses débutées en 2015 n'étaient pas connues au moment du recueil fait début 2016, tout comme les issues de ces grossesses. Les chiffres donnés pour 2015 sont donc présentés à titre informatif mais ne doivent pas être considérés comme définitifs, et le nombre de naissances vivantes n'est pas représenté.

3. Grossesses – Paternités

Tableau 3.2. Paternités

Caractéristiques	N	Proportion (%)
Nombre de paternités, dont :	33	
- Paternité naturelle	11	33.3
- Adoption	1	3.0
- Aide médicale à la procréation, dont	21	63.6
+ ICSI + FIV	19	90.5
+ Insémination artificielle avec donneur	2	9.5

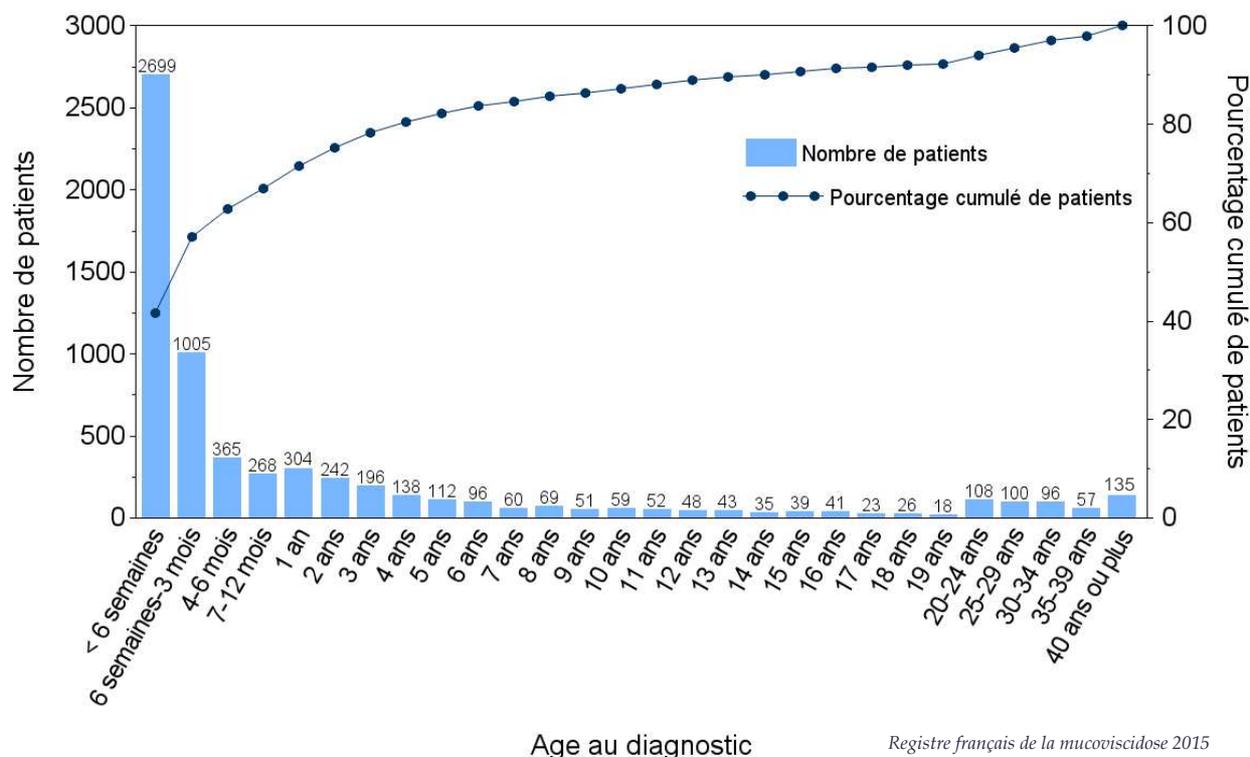
Registre français de la mucoviscidose 2015

4. Diagnostic

■ Principales caractéristiques

Figure 4.1. Nombre et pourcentage cumulé de patients selon l'âge au diagnostic

N = 6485 (effectif des patients pour lesquels l'âge au diagnostic est connu).



4. Diagnostic

■ Principales caractéristiques

Tableau 4.1. Caractéristiques du diagnostic

Caractéristiques	2013	2014	2015
ENSEMBLE DES PATIENTS			
Patients dont l'âge au diagnostic est connu *	6157 (99.5 %)	6306 (99.2 %)	6485 (99.1 %)
Age au diagnostic			
- Age médian (mois)	2.5	2.3	2.2
- Age moyen (années)	4.2	4.2	4.4
- Age minimum (années)	0	0	0
- Age maximum (années)	79	77	78
NOUVEAUX DIAGNOSTICS DANS L'ANNEE			
Effectif			
Nouveaux patients - N (%)	156 (2.5 %)	185 (2.9 %)	226 (3.5 %)
- dont patients nés dans l'année - N	84	126	144
Age au diagnostic (a)			
- Age médian (mois)	1.7	1.3	1.3
- Age moyen (années)	10.1	6.8	6.5
- Age minimum (années)	0	0	0
- Age maximum (années)	72	77	66
Contexte du diagnostic			
1. Nouveau-nés hypertrypsinémiques issus du dépistage néonatal (DNN)	84	124	136
- dont Diagnostic anténatal - N (%)	2 (2.4 %)	1 (0.8 %)	1 (0.7 %)
- dont Ileus méconial (IM) - N (%)	8 (9.5 %)	9 (7.3 %)	6 (4.4 %)
2. Diagnostic hors DNN	72	61	90
- dont IM - N (%)	7 (9.7 %)	13 (21.3 %)	12 (13.3 %)
- dont Symptômes autres qu'IM - N (%)	65 (90.3 %)	48 (78.7 %)	78 (86.7 %)
- Age moyen au diagnostic (années)	21.7	20.4	16.2

Registre français de la mucoviscidose 2015

* L'année de diagnostic provenant des données de l'AFDPHE a été utilisée si celle-ci était manquante dans les données du Registre.

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

Parmi les 226 nouveaux patients, 144 étaient des nouveau-nés de 2015. De par la méthode utilisée pour réaliser ce rapport (patients vus en 2015 dans un centre de soins), les nouveau-nés de 2015 vus pour la première fois en 2016 n'ont pas été inclus. À titre indicatif, 18 nouveau-nés de 2014 ont eu un diagnostic de mucoviscidose par dépistage néonatal établi en 2015 ; dans la pyramide des âges de 2014 l'effectif des patients âgés de 0 an révolu qui était de 125 aurait donc pu s'élever à $125+18 = 143$.

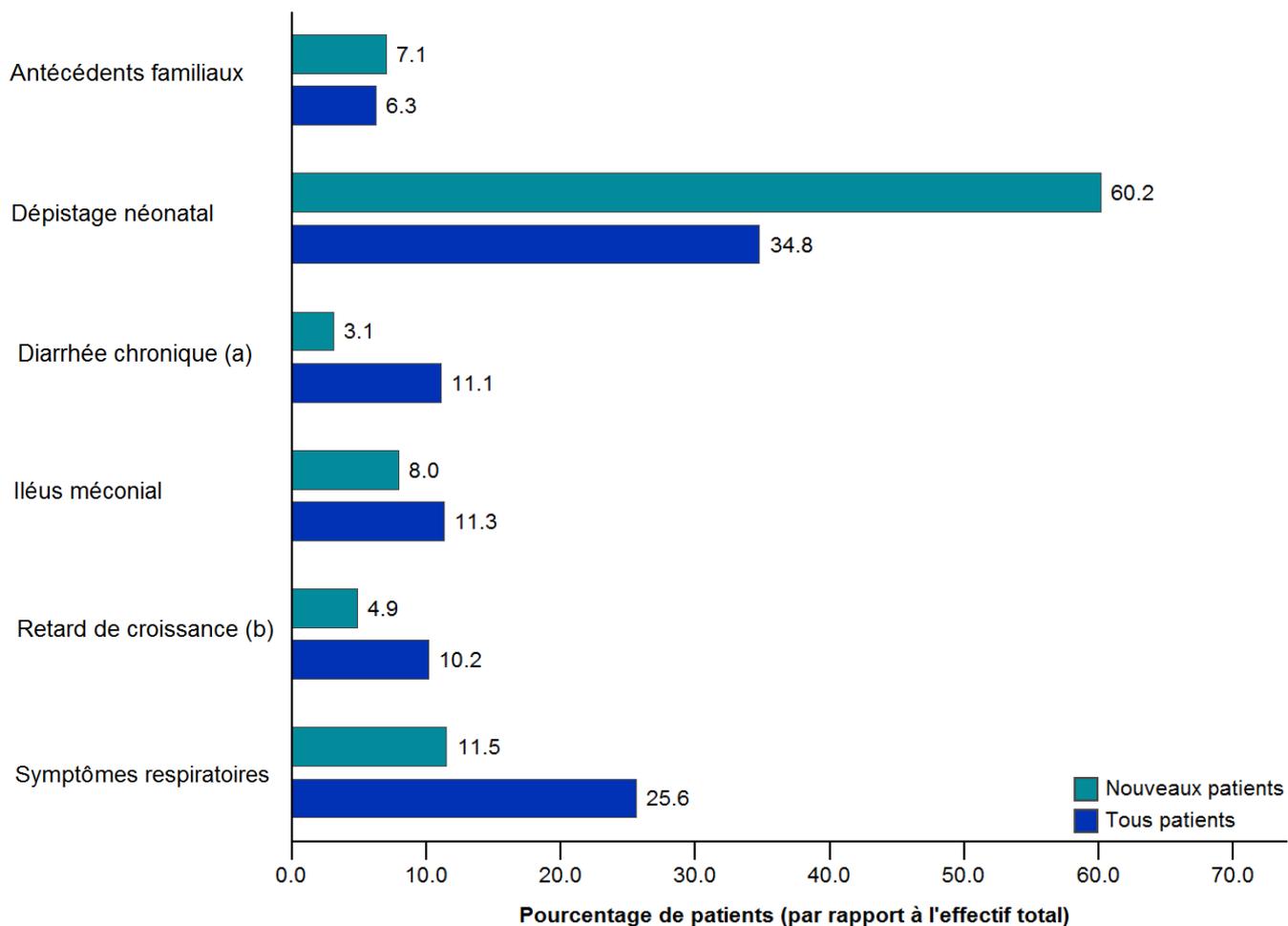
Le nombre de diagnostics issus du DNN (136) donné dans ce rapport n'est pas le nombre réel de dépistés en France au cours de l'année. Il s'agit du nombre de patients pour lesquels le dépistage a été à l'origine du diagnostic. Les patients pour lesquels le diagnostic de mucoviscidose a été porté avant le résultat du dépistage, notamment en cas d'ileus méconial, ne sont pas nécessairement comptés parmi ces 136 patients.

Pour comparaison, le nombre de nouvelles admissions en ALD18 (mucoviscidose) déclarées par la CNAM-TS était de 410 (chiffre arrondi) en 2015.

4. Diagnostic

■ Circonstances du diagnostic

Figure 4.2. Circonstances du diagnostic (les plus fréquentes)



Registre français de la mucoviscidose 2015

(a) Diarrhée chronique / stéatorrhée / malabsorption

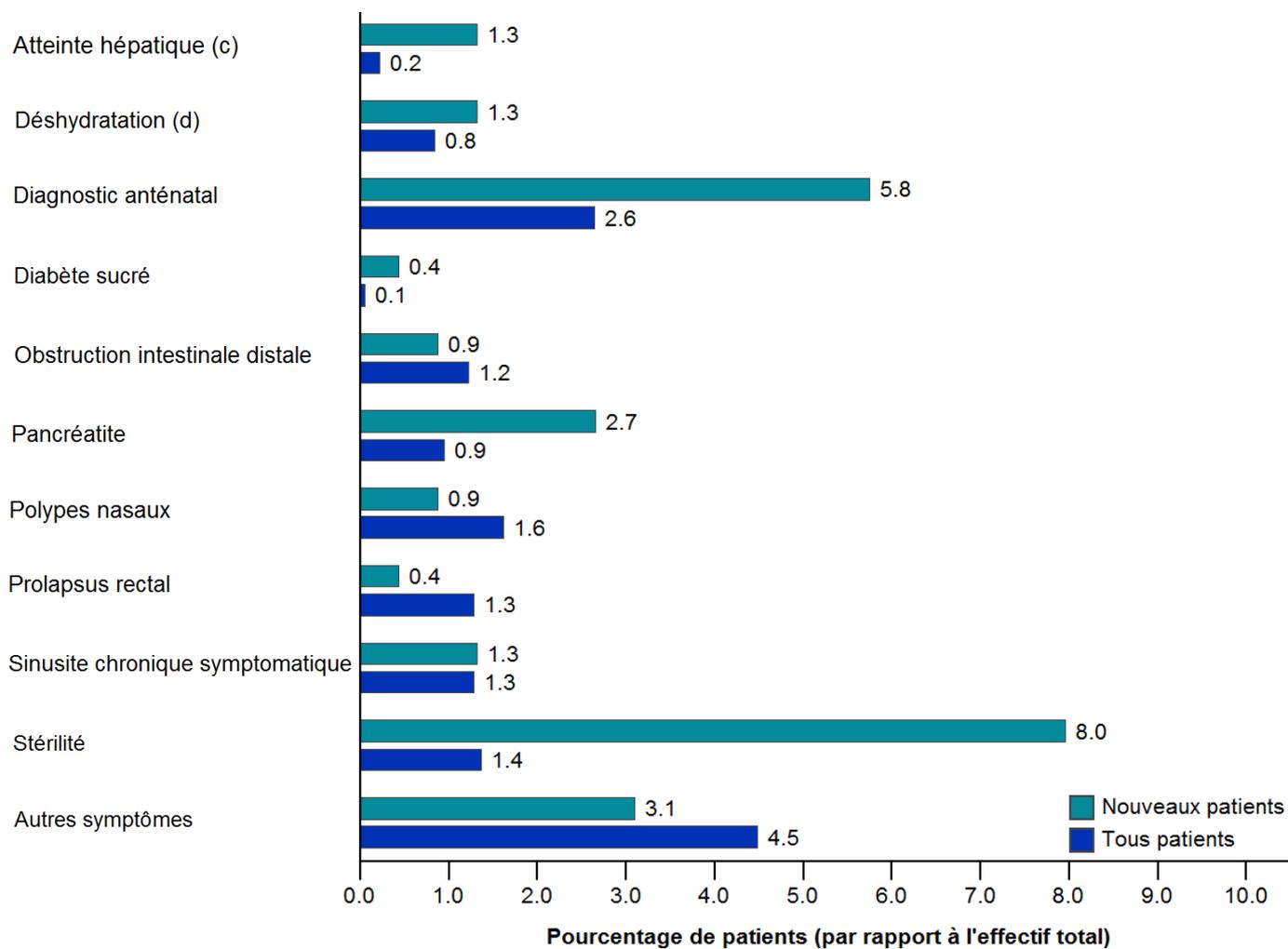
(b) Retard de croissance / malnutrition



4. Diagnostic

■ Circonstances du diagnostic

Figure 4.3. Circonstances du diagnostic (les moins fréquentes)



Registre français de la mucoviscidose 2015

(c) Atteinte hépatique / ictère / hypertension portale

(d) Déshydratation / troubles électrolytiques

4. Diagnostic

■ Génotypes

Tableau 4.2. Prévalence des 40 mutations les plus fréquentes

Mutations	Nombre de patients *	Proportion (en %)
F508del	5453	83.3 %
G542X	353	5.4 %
N1303K	279	4.3 %
2789+5G->A	159	2.4 %
1717-1G->A	136	2.1 %
R117H	130	2.0 %
R553X	120	1.8 %
G551D	113	1.7 %
W1282X	92	1.4 %
3849+10kbC->T	88	1.3 %
3272-26A->G	80	1.2 %
Y122X	74	1.1 %
L206W	71	1.1 %
D1152H	69	1.1 %
I507del	69	1.1 %
2183AA->G	64	1.0 %
711+1G->T	62	0.9 %
R1162X	57	0.9 %
R347P	56	0.9 %
3120+1G->A	48	0.7 %
G85E	45	0.7 %
R334W	45	0.7 %
3659delC	43	0.7 %
A455E	42	0.6 %
Y1092X	41	0.6 %
S945L	39	0.6 %
1078delT	36	0.5 %
1811+1.6kbA->G	36	0.5 %
R347H	36	0.5 %
394delTT	33	0.5 %
W846X	29	0.4 %
621+1G->T	27	0.4 %
S1251N	25	0.4 %
E60X	24	0.4 %
R1066C	24	0.4 %
L997F	19	0.3 %
1677delTA	18	0.3 %
E585X	18	0.3 %
G1244E	18	0.3 %
2711delT	17	0.3 %

* Avec au moins une copie de la mutation considérée.

Registre français de la mucoviscidose 2015

4. Diagnostic

■ Génotypes

Tableau 4.3. Age des patients selon le génotype

Génotypes	Patients		Age (années)		
	Nombre	%	Moyen	Médian	Max
F508del / F508del	2742	41.9	20.2	19.2	61.1
F508del / Autre	2620	40.0	21.4	19.0	78.7
Autre / Autre	933	14.3	21.4	18.3	83.2
Sous Total (génotypes renseignés)	6295	96.2	20.8	19.0	83.2
F508del / Non renseigné	91	1.4	29.4	26.9	80.6
Autre / Non renseigné	70	1.1	29.3	28.3	72.0
Non renseigné / Non renseigné	91	1.4	35.8	31.3	80.2
Sous Total (génotypes incomplets/non renseignés)	252	3.8	31.7	28.6	80.6
Total	6547	100			

Registre français de la mucoviscidose 2015

Tableau 4.4. Age des patients avec une mutation gating, non-sens ou R117H

	Patients		Age (années)		
	Nombre	%	Moyen	Médian	Max
Au moins une mutation gating	187	2.9	22.1	18.8	65.0
Au moins une mutation non-sens	1007	15.4	19.8	18.0	83.2
Au moins une mutation R117H	130	2.0	15.3	10.7	80.0

Registre français de la mucoviscidose 2015

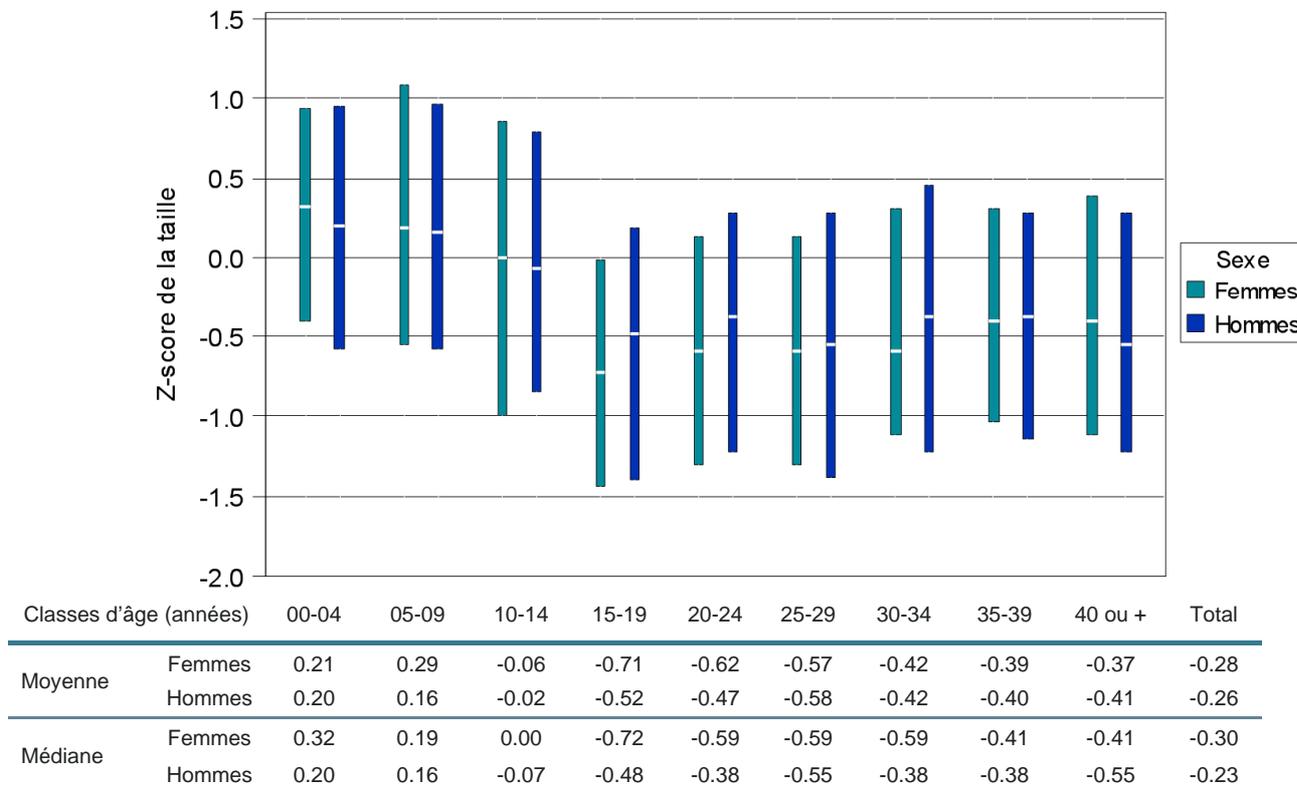
Les mutations gating sont des mutations n'empêchant pas la protéine CFTR de se fixer à la membrane cellulaire mais altérant la régulation du canal chlorure.

Les mutations non-sens entraînent l'absence de production de la protéine CFTR (codon stop).

5. Anthropométrie

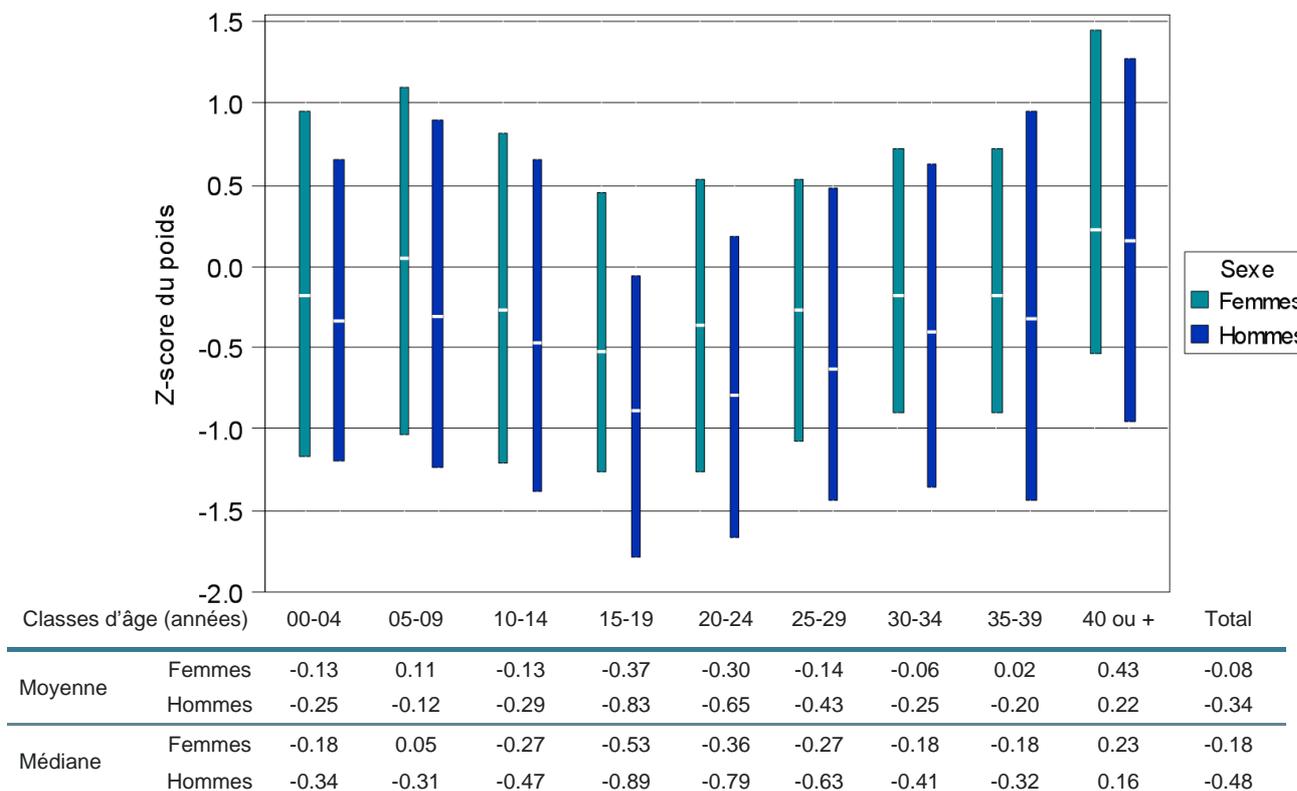
Taille et poids

Figure 5.1. Z-score de la taille*, par classe d'âge selon le sexe



Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 5.2. Z-score du poids*, par classe d'âge selon le sexe



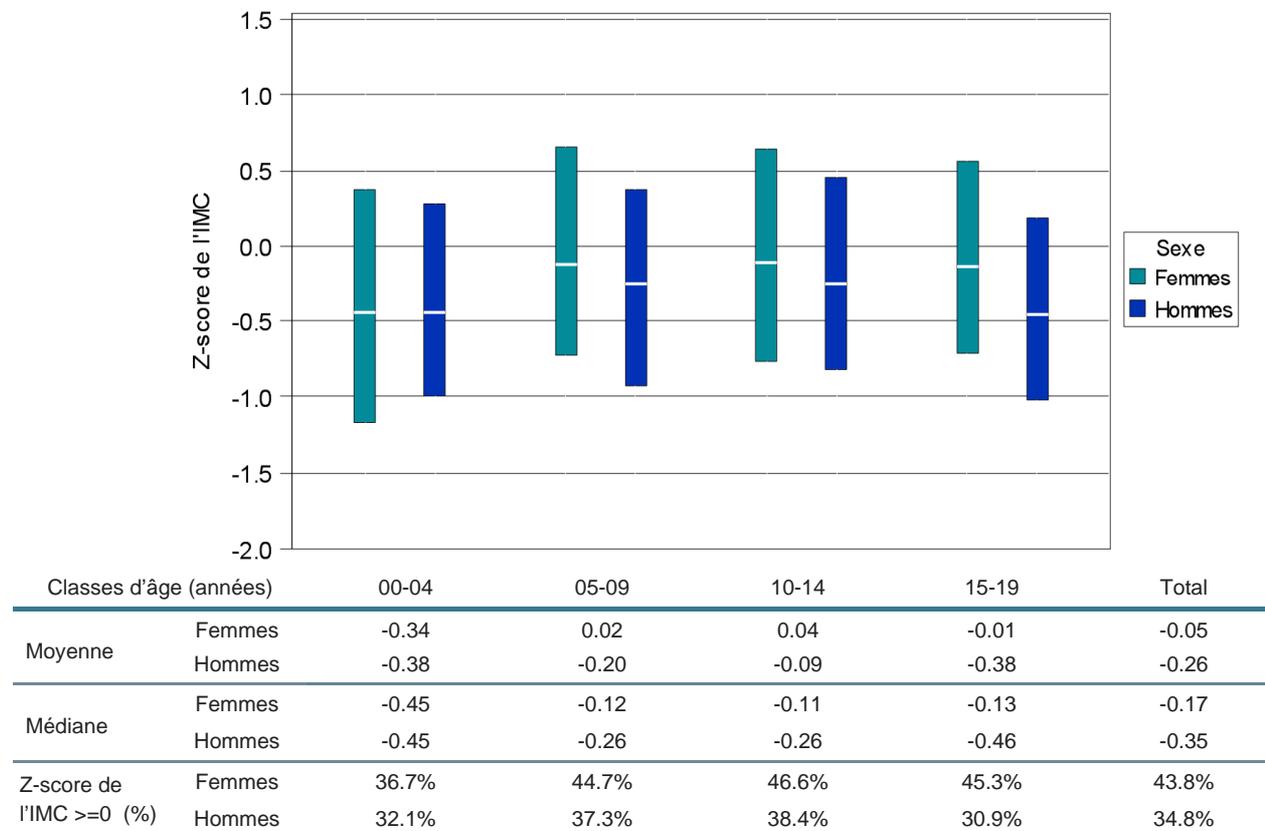
Registre français de la mucoviscidose 2015

*Voir note explicative p 22.

5. Anthropométrie

■ Indice de corpulence (IMC)

Figure 5.3. Z-score de l'IMC chez les enfants, par classe d'âge selon le sexe



Registre français de la mucoviscidose 2015

Le Z-score correspond à la variable anthropométrique centrée et réduite ($Z = [\text{mesure} - \text{moyenne}] / \text{écart-type}$), 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 statural et/ou pondéral se traduit par un score négatif.

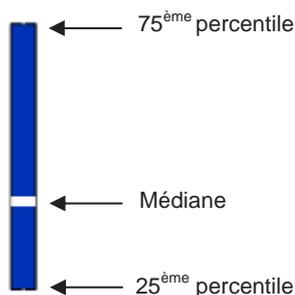
- Les Z-scores de la taille et du poids ont été calculés par rapport à la population de référence française (Sempé M., 1997, *Auxologie – Méthode et séquences*, Méditations, Lyon, 205 p).

- Les Z-scores de l'indice de corpulence ont été calculés par rapport à la population de référence française (Rolland-Cachera MF *et al.* A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:13-21).

Note explicative des figures pages 21 à 24

Ces figures sont la représentation graphique des z-scores d'anthropométrie et de spirométrie.

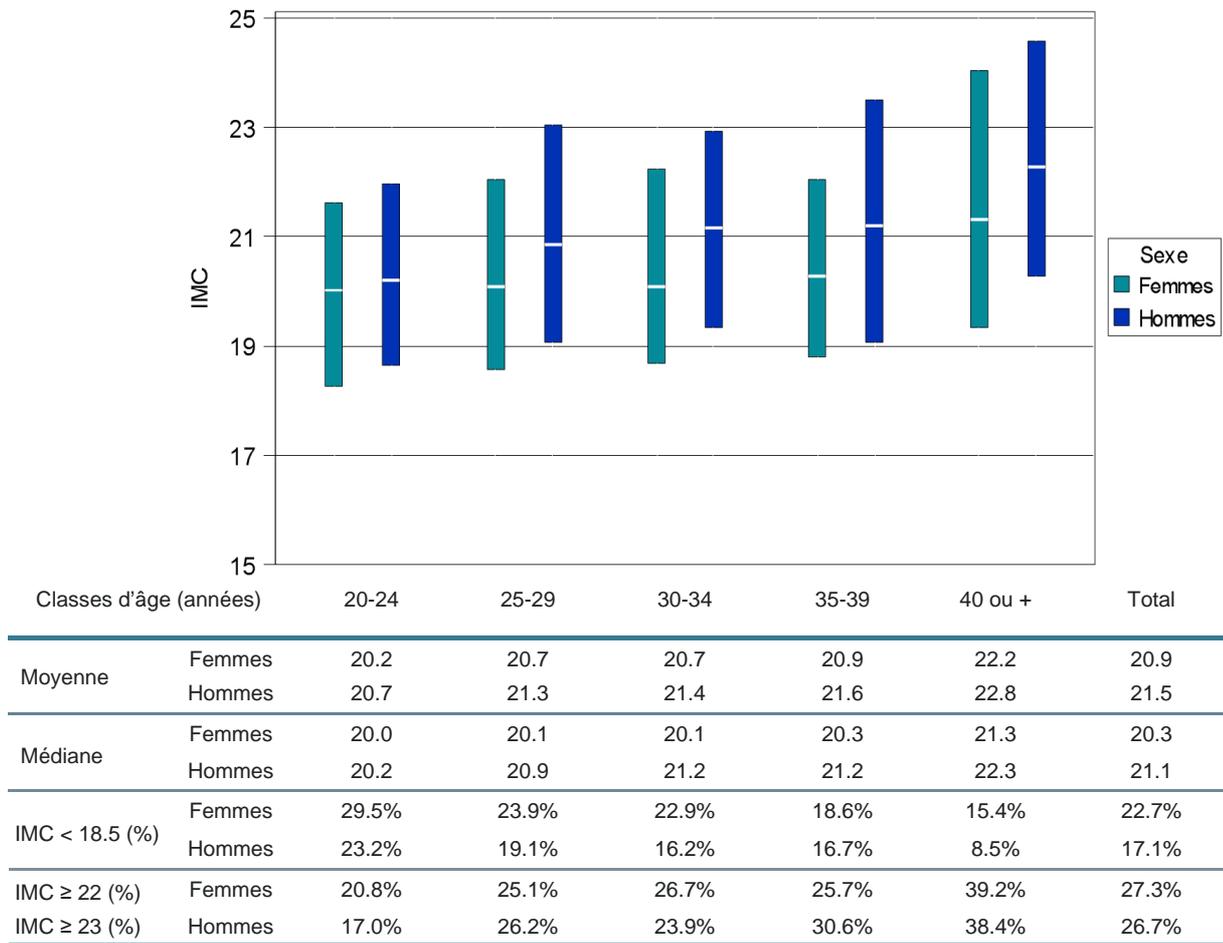
Pour chaque classe d'âge et de sexe, le trait blanc est la médiane, et les extrémités de la barre sont le 25^{ème} et le 75^{ème} percentile.



5. Anthropométrie

■ Indice de corpulence (IMC)

Figure 5.4. Valeurs de l'IMC chez les adultes, par classe d'âge selon le sexe



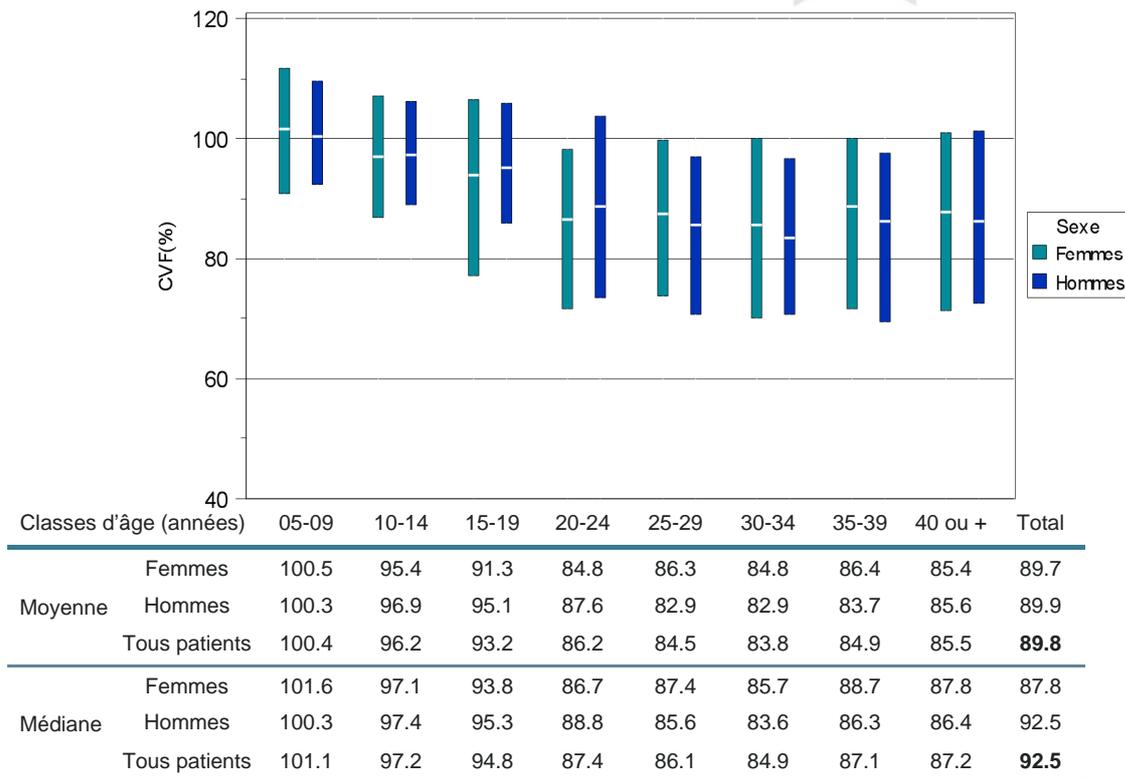
Registre français de la mucoviscidose 2015

6. Spirométrie

95.2%

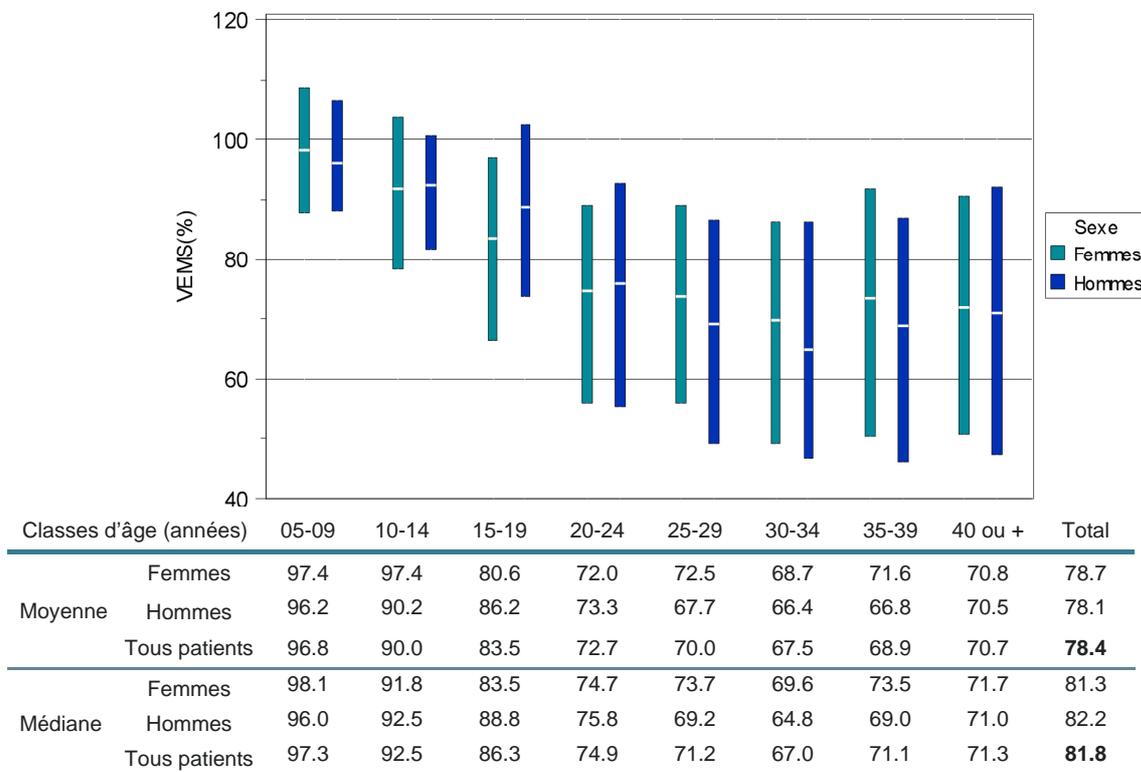
Patients de 6 ans et plus ont eu au moins une spirométrie

Figure 6.1. CVF (%)*, par classe d'âge selon le sexe



Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 6.2. VEMS (%)*, par classe d'âge selon le sexe



Registre français de la mucoviscidose 2015

La réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires nécessite une participation qui n'est pas toujours acquise avant 6 ans. La capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) sont exprimés en % de la valeur théorique (Knudson *et al.* Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1983;127:725-34).

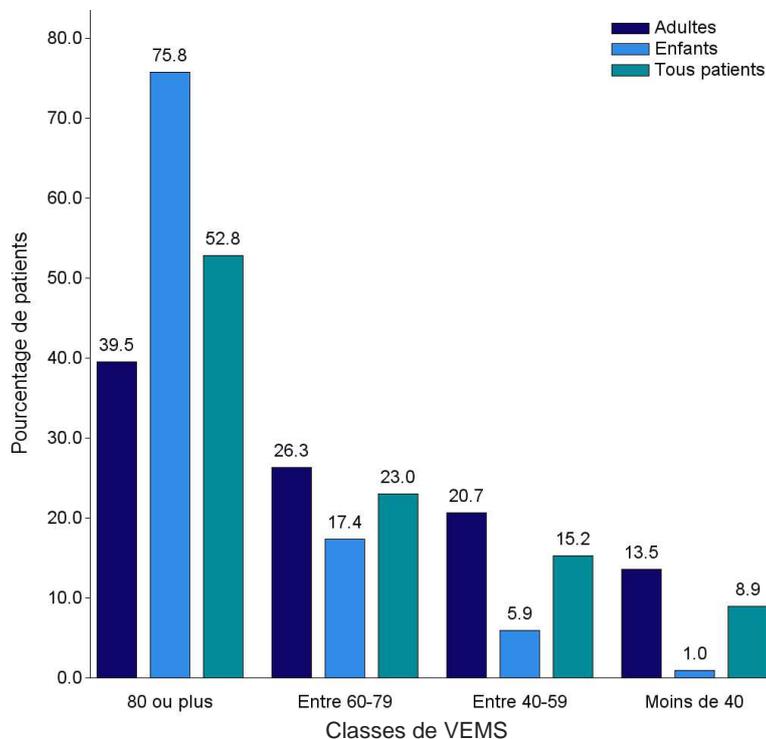
Une analyse complémentaire comparant les transplantés pulmonaires à la population générale est disponible en annexe 2.

*Voir note explicative p 22.

6. Spirométrie

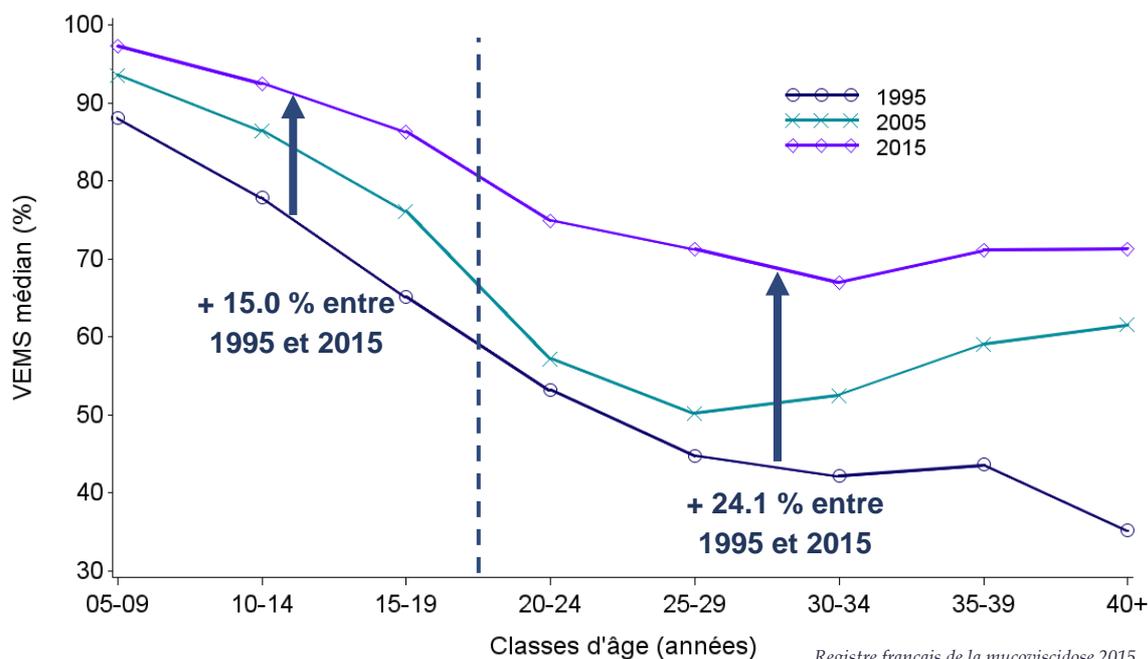
Figure 6.3. Répartition des classes de VEMS (%)

Les valeurs du VEMS (%) ont été distribuées en quatre classes « fonctionnelles » correspondant à différents degrés d'obstruction bronchique.



Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 6.4. VEMS (%)* médians par âge, en 1995, 2005 et 2015



Registre français de la mucoviscidose 2015

Le VEMS (%) collecté était le dernier de l'année de 1992 à 2010 et le meilleur de l'année à partir de 2011. Le VEMS médian des patients de 6 à 19 ans était de 77,1 % en 1995 et 92,1 % en 2015. Il était de 47,7 % en 1995 et 71,8 % en 2015 pour les 20 ans et plus. Une analyse complémentaire comparant les valeurs de VEMS des transplantés pulmonaires à celles de la population générale est disponible en annexe 2.

7. Microbiologie

Tableau 7.1. Examens cyto bactériologiques des crachats / Examens microbiologiques

Patients ayant eu au moins un examen	N	Proportion (%)
Tous patients	5768	88.1 %
Enfants	2966	98.0 %
Adultes	2802	79.6 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

En 2015, 88.1 % des patients ont eu au moins un examen cyto bactériologique des crachats ; cette proportion diminue légèrement, puisqu'elle était de 88.8 % en 2014 et de 90.4 % en 2013. Concernant les patients n'ayant pas eu d'ECBC (N=779) dans l'année, il est à noter que 59.8 % d'entre eux sont porteurs d'un greffon pulmonaire.

Tableau 7.2. Répartition des germes respiratoires

	Classes d'âge (années)									Total	%*
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Patients ayant eu au moins un examen	690	860	897	826	684	613	429	287	482	5768	88.1 %
Flore normale	418	465	381	209	79	43	49	32	75	1751	26.7 %
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	14	33	70	87	54	67	37	18	29	409	6.2 %
<i>Aspergillus</i>	39	129	206	279	250	201	138	91	123	1456	22.2 %
<i>Burkholderia cepacia</i> , dont :	1	6	11	14	34	15	16	9	9	115	1.8 %
- <i>B. cepacia</i> chronique	.	1	6	6	18	12	12	6	5	66	1.0 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	241	321	225	156	106	68	44	32	43	1236	18.9 %
Mycobactérie atypique	1	8	16	26	26	34	17	3	12	143	2.2 %
Pneumocoque	69	65	34	17	9	7	8	8	9	226	3.5 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , dont :	140	184	292	360	419	390	295	187	286	2553	39.0 %
- <i>P. aeruginosa</i> chronique	4	31	83	179	275	273	195	140	204	1384	21.1 %
- <i>P. aeruginosa</i> multi-résistant	2	3	10	32	68	94	83	47	75	414	6.3 %
Staphylocoque, dont :	409	636	718	676	505	418	257	164	215	3998	61.1 %
- <i>Staph. meti</i> S	384	611	667	606	431	342	210	127	171	3549	54.2 %
- <i>Staph. meti</i> R	13	40	74	104	79	85	48	34	33	510	7.8 %
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	52	86	117	153	90	71	39	25	41	674	10.3 %
Streptocoque (hors <i>pneumoniae</i>)	32	55	28	15	25	21	27	7	16	226	3.5 %

* Pourcentage par rapport à l'effectif total

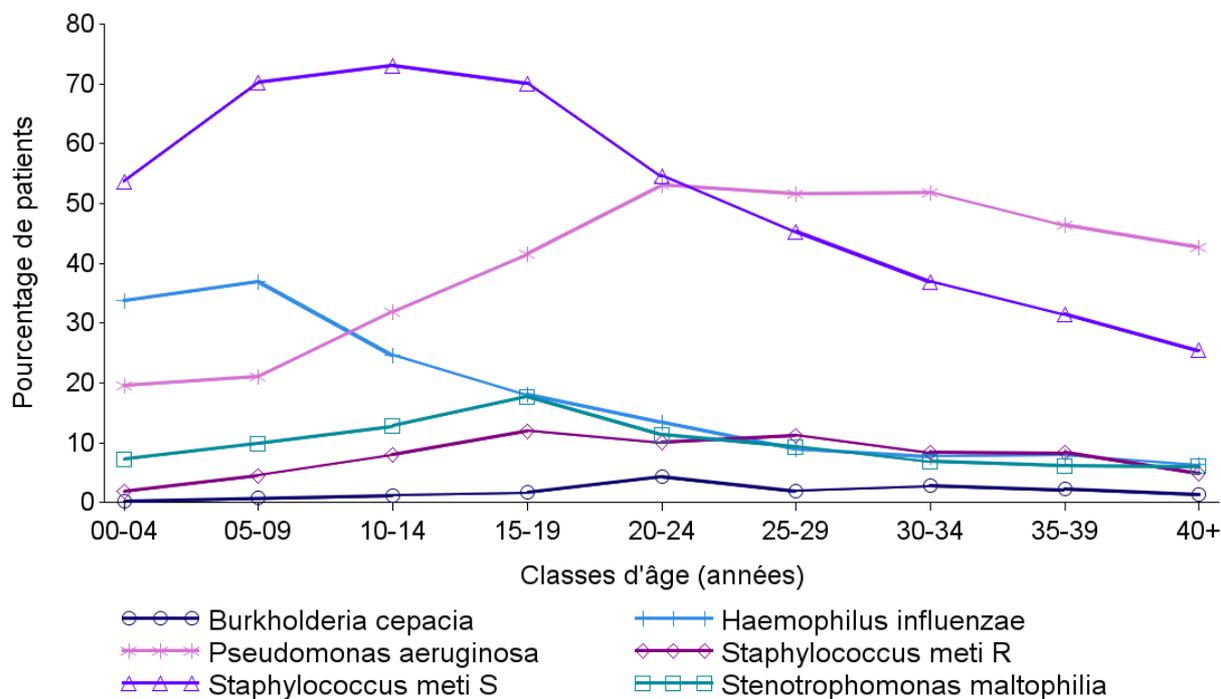
Registre français de la mucoviscidose 2015

Colonisation chronique à PA : plus de 50 % des prélèvements positifs lors des 12 derniers mois (avec au moins 4 prélèvements pendant cette période) et/ou augmentation significative des Ac anti PA (selon le laboratoire).

Colonisation multi-résistante : résistant à tous les antibiotiques dans au moins deux classes d'antibiotiques.

7. Microbiologie

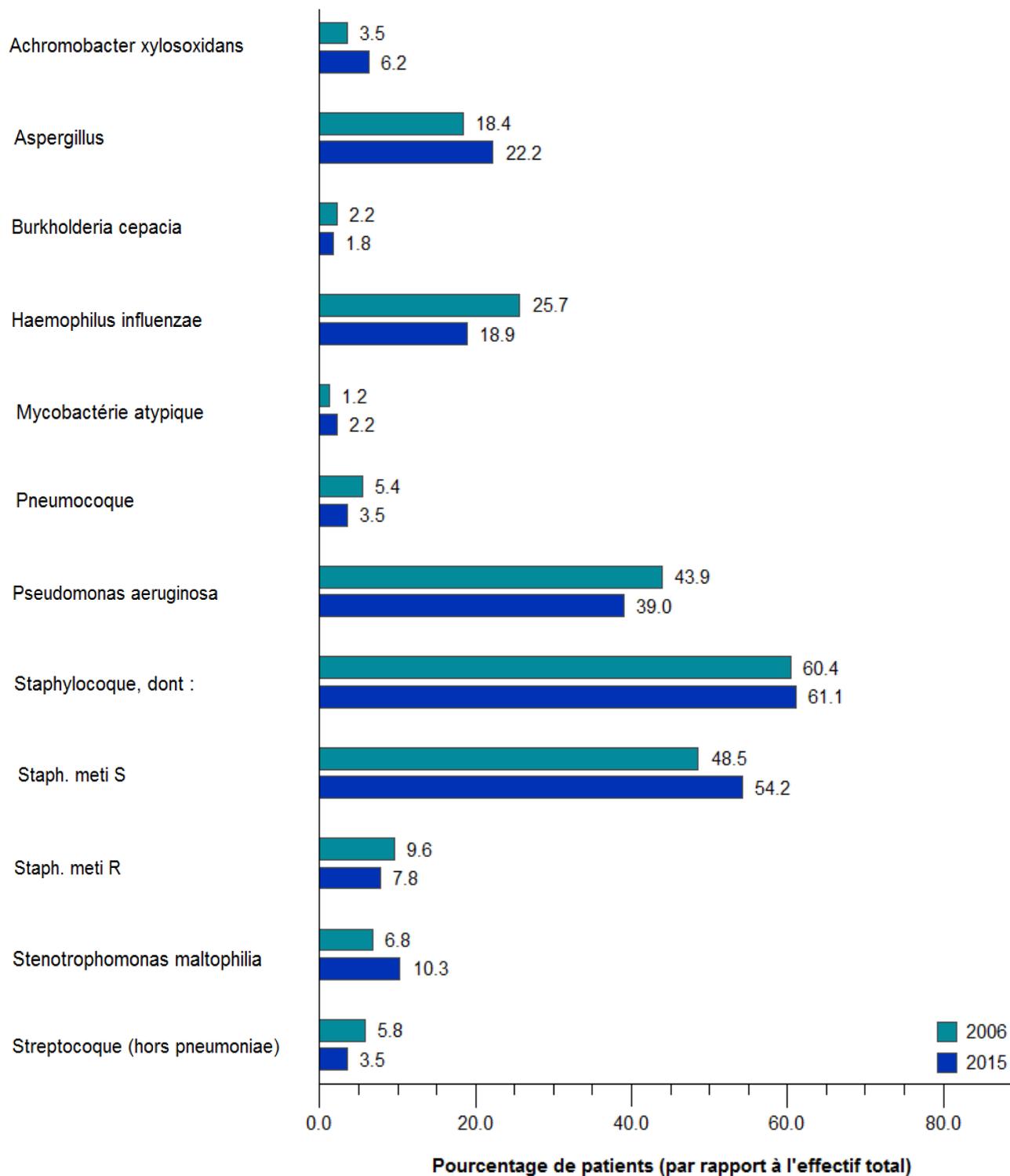
Figure 7.1. Bactéries cliniquement importantes, par classe d'âge



Registre français de la mucoviscidose 2015

7. Microbiologie

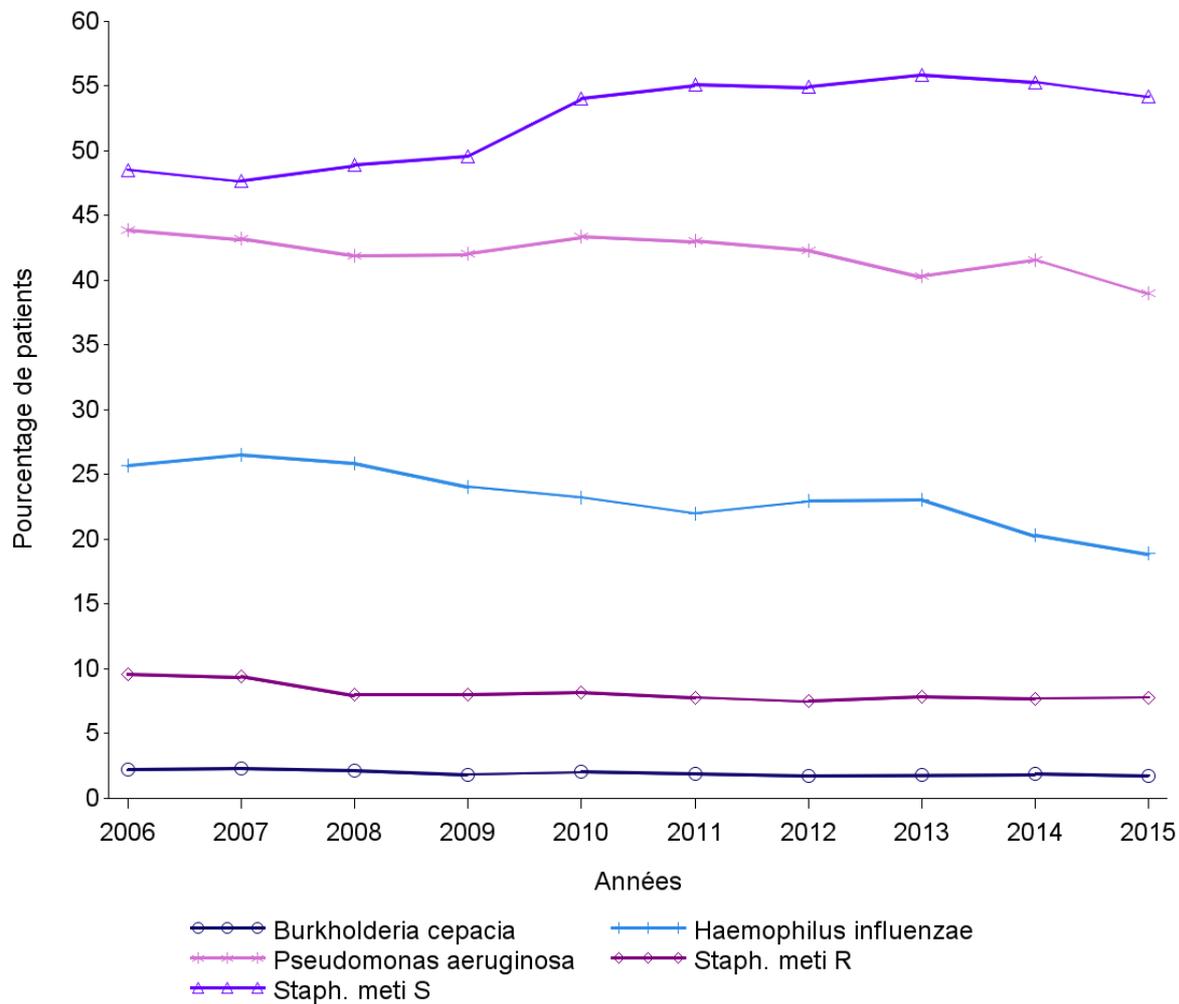
Figure 7.2. Répartition des germes respiratoires en 2006 et 2015



Registre français de la mucoviscidose 2015

7. Microbiologie

Figure 7.3. Répartition des germes respiratoires, évolution entre 2006 et 2015



Registre français de la mucoviscidose 2015

8. Éléments de morbidité

■ Respiratoire

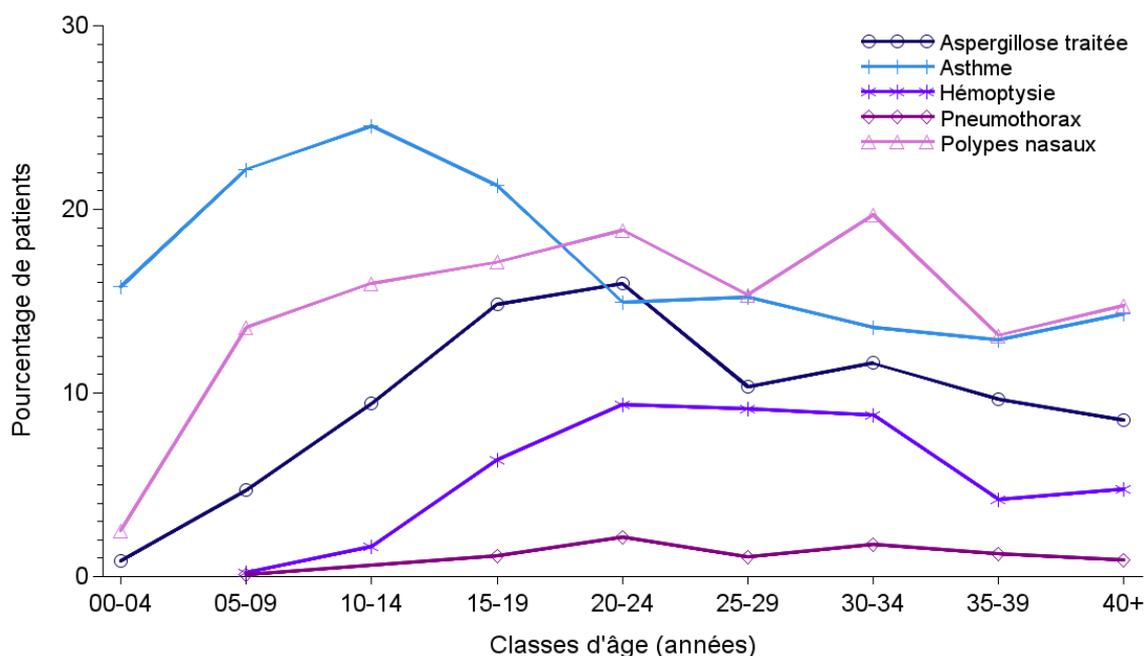
Tableau 8.1. Répartition des pathologies respiratoires, par classe d'âge

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Aspergillose traitée	6	41	86	128	126	78	66	39	57	627	9.6 %
Asthme	113	193	224	184	118	115	77	52	96	1172	17.9 %
Hémoptysie	.	2	15	55	74	69	50	17	32	314	4.8 %
Pneumothorax	.	1	.	10	17	8	10	5	6	57	0.9 %
Polypes nasaux	18	118	146	148	149	116	112	53	99	959	14.6 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 8.1. Pathologies respiratoires, par classe d'âge

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Registre français de la mucoviscidose 2015

8. Éléments de morbidité

■ Digestive

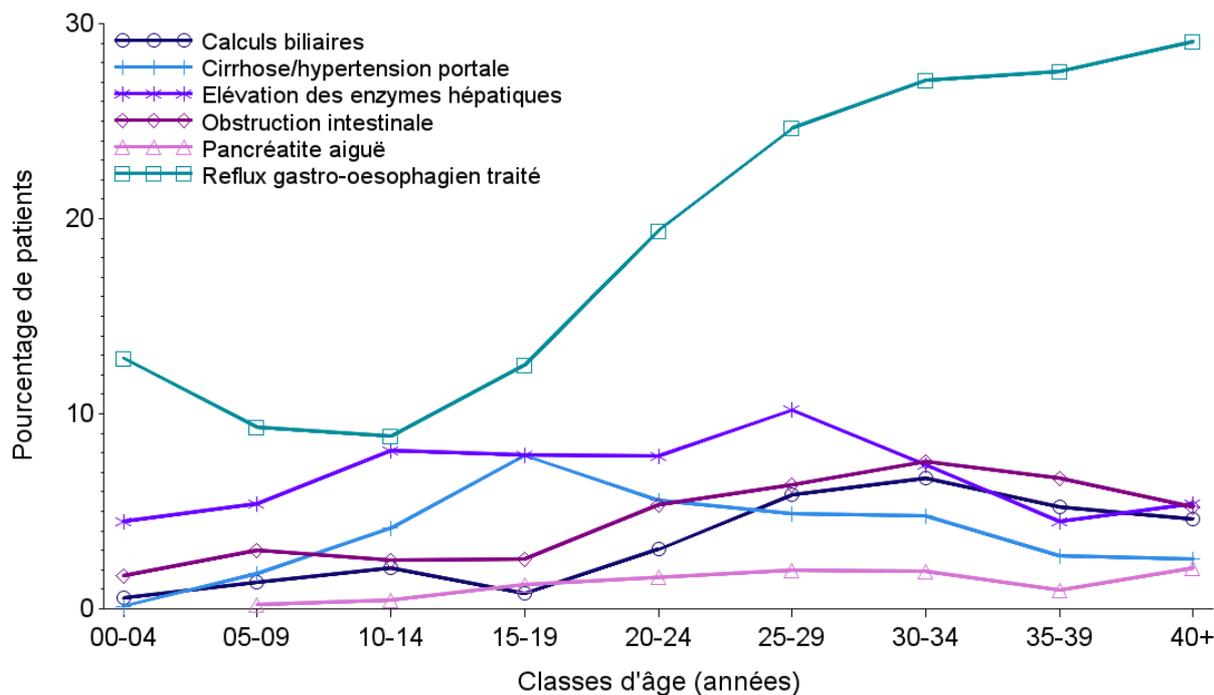
Tableau 8.2. Répartition des pathologies hépatiques et digestives

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Calculs biliaires	4	12	19	7	24	44	38	21	31	200	3.1 %
Cirrhose/hypertension portale	1	16	38	68	44	37	27	11	17	259	4.0 %
Élévation des enzymes hépatiques	32	47	74	68	62	77	42	18	36	456	7.0 %
Fonction pancréatique exocrine anormale	571	713	742	745	669	623	478	317	422	5280	80.6 %
Obstruction intestinale	12	26	23	22	42	48	43	27	35	278	4.2 %
Pancréatite aiguë	.	2	4	11	13	15	11	4	14	74	1.1 %
Reflux gastro-oesophagien traité	92	81	81	108	153	186	154	111	195	1161	17.7 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 8.2. Pathologies hépatiques et digestives, par classe d'âge

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Registre français de la mucoviscidose 2015

8. Éléments de morbidité

■ Diabète

35%

des patients adultes sont diabétiques.

Tableau 8.3. Répartition du diabète et des complications dégénératives du diabète

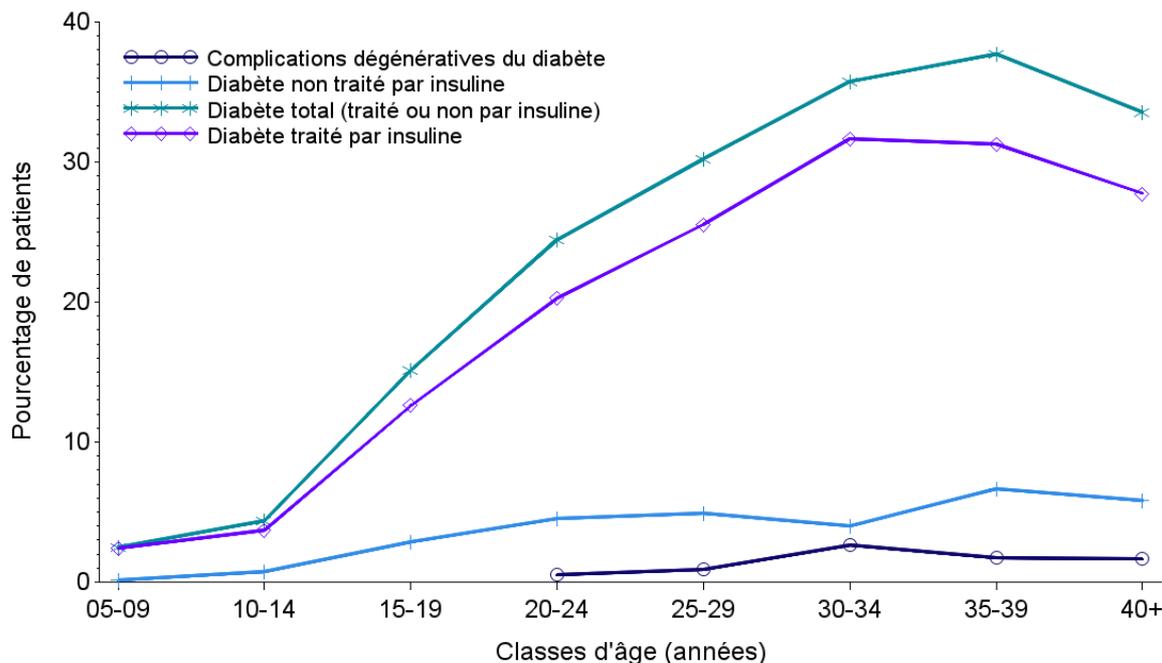
	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Diabète tous types (traité ou non par insuline)	.	22	40	131	193	228	203	152	225	1194	18.2 %
Diabète non traité par insuline	.	1	7	25	36	37	23	27	39	195	3.0 %
Diabète traité par insuline	.	21	34	109	160	193	180	126	186	1009	15.4 %
Complications dégénératives du diabète	4	7	15	7	11	44	0.7 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

La ligne « Diabète tous types (traité ou non par insuline) » comptabilise le nombre de patients ayant eu au moins un des deux types de diabète. Parmi les 1194 patients concernés, 10 patients ont présenté les deux formes de diabète en cours d'année.

Figure 8.3. Diabète et complications dégénératives du diabète, par classe d'âge

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Registre français de la mucoviscidose 2015

8. Éléments de morbidité

■ Autres éléments

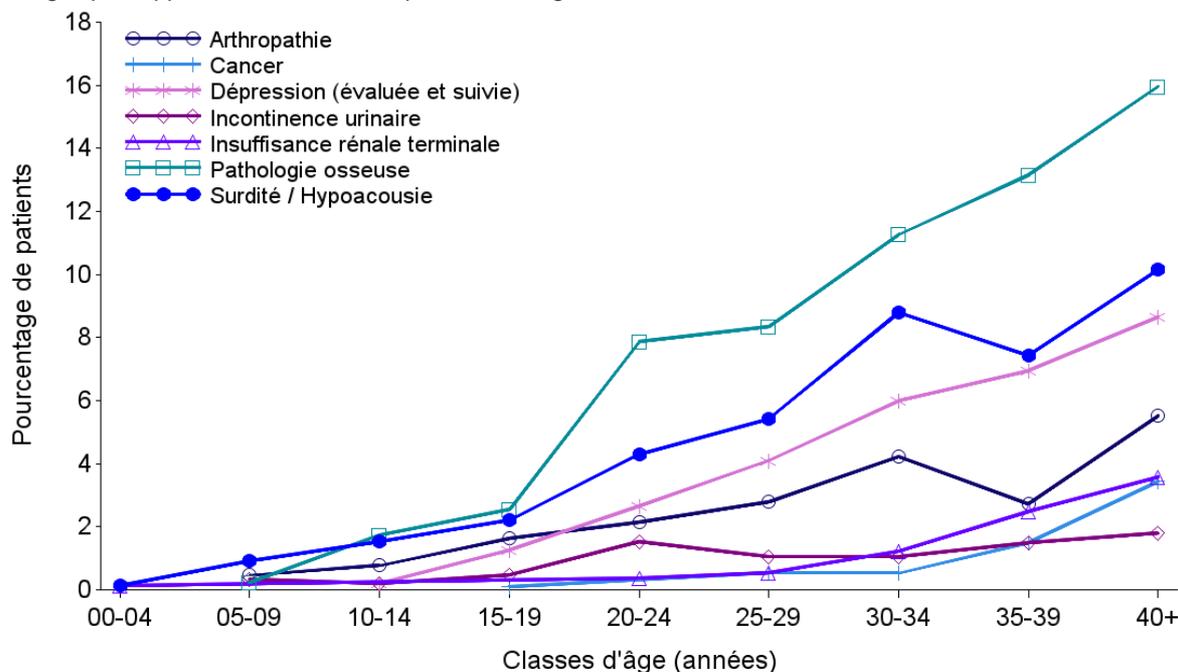
Tableau 8.4. Répartition des autres éléments de morbidité

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Arthropathie	.	4	7	14	17	21	24	11	37	135	2.1 %
Cancer	.	.	.	1	.	4	3	6	23	37	0.6 %
Dépression (évaluée et suivie)	.	.	2	11	21	31	34	28	58	185	2.8 %
Incontinence urinaire	.	3	2	4	12	8	6	6	12	53	0.8 %
Insuffisance rénale terminale	1	.	.	.	3	4	7	10	24	49	0.7 %
Pathologie osseuse	.	2	16	22	62	63	64	53	107	389	5.9 %
Surdité / Hypoacousie	1	8	14	19	34	41	50	30	68	265	4.0 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 8.4. Autres éléments de morbidité, par classe d'âge

Pourcentages par rapport à l'effectif de chaque classe d'âge.



Registre français de la mucoviscidose 2015

9. Transplantations

Ont été inclus dans ce chapitre « Transplantations » les patients vus et/ou décédés en 2015.

Tableau 9.1. Caractéristiques des patients sur liste d'attente et transplantés

	Toutes années confondues	2015
LISTE D'ATTENTE DE GREFFE		
	Tous inscrits	Inscrits en 2015
Nb de patients	141	96
Age moyen et écart-type (années)	29.7 ± 11.3	31.2 ± 10.8
Âges extrêmes (années)	7.2-61.1	10.9-61.1
Décédés sur liste d'attente	3	1
TRANSPLANTATION		
	Tous greffés*	Transplantés en 2015
Nb de patients	739	88
<u>Organes :</u>		
- bi-poumons - N (%)	676 (91.5 %)	76 (86.4 %)
- foie - N (%)	24 (3.2 %)	3 (3.4 %)
- rein - N (%)	40 (5.4 %)	2 (2.3 %)
- autres organes - N (%)**	5 (0.7 %)	
<u>Greffes combinées :</u>		
- cœur / poumon - N (%)	31 (4.2 %)	1 (1.1 %)
- cœur / poumon / foie - N (%)	2 (0.3 %)	
- bi-poumons / foie - N (%)	18 (2.4 %)	1 (1.1 %)
- bi-poumons / rein - N (%)	7 (0.9 %)	2 (2.3 %)
- foie / rein - N (%)	2 (0.3 %)	
- autres greffes combinées - N (%)***	10 (1.4 %)	3 (3.4 %)
Age moyen (années)	34.0	30.1
Écart-type	9.61	10.7
Âges extrêmes (années)	10-63.8	10.6-61.1
Décédés post-greffe	21	5

Registre français de la mucoviscidose 2015

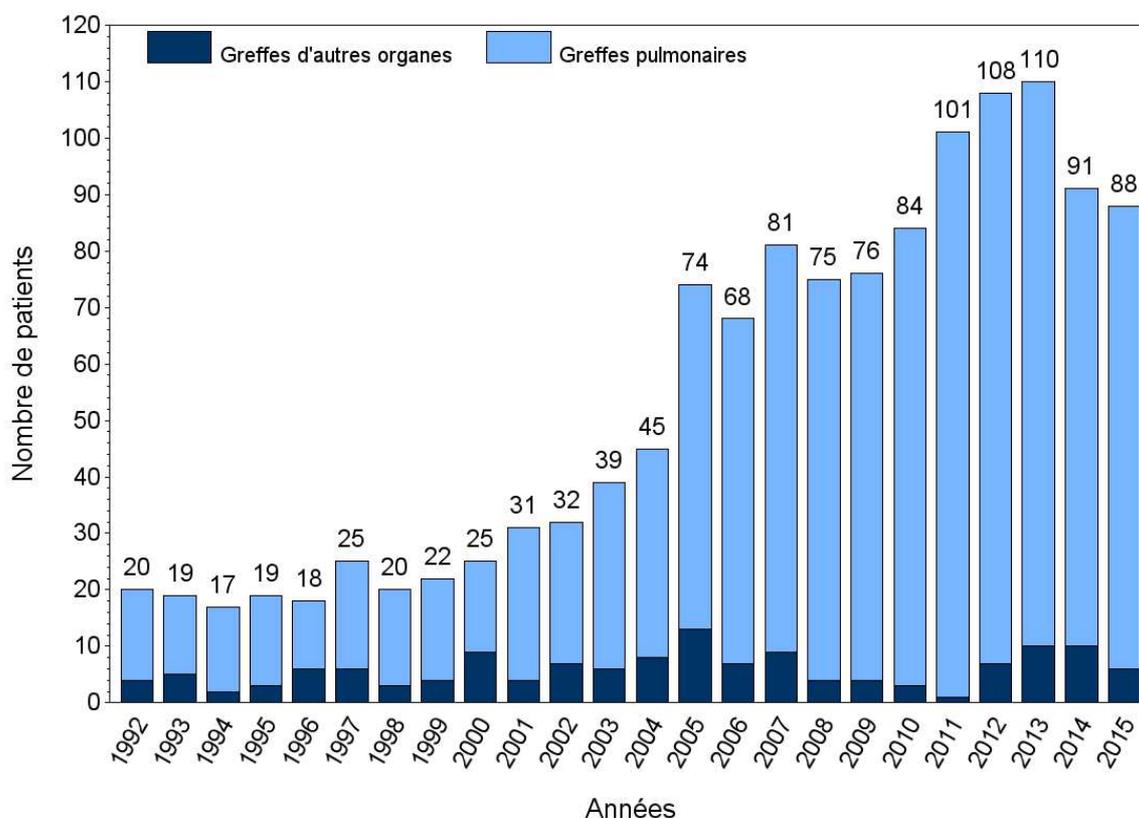
* **69 patients ont eu 2 greffes ou plus.**

** Dont 3 transplantations monopulmonaires, 1 pancréatique et 1 de moelle osseuse.

*** Dont 6 Bi-poumons / Îlots de Langerhans (2 en 2015), 2 Rein / Pancréas (1 en 2015), 1 Foie / Pancréas et 1 Foie / Poumon.

9. Transplantations

Figure 9.1. Nombre de transplantations dans l'année, évolution depuis 1992



Registre français de la mucoviscidose 2015

Tableau 9.2. Répartition des transplantations, évolution depuis 1992

Greffes	Années											
	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Pulmonaires	16	14	15	16	12	19	17	18	16	27	25	33
Autres organes	4	5	2	3	6	6	3	4	9	4	7	6

Greffes	Années											
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Pulmonaires	37	61	61	72	71	72	81	100	101	100	81	82
Autres organes	8	13	7	9	4	4	3	1	7	10	10	6

Registre français de la mucoviscidose 2015

10. Consultations et hospitalisations

Tableau 10.1. Caractéristiques des visites

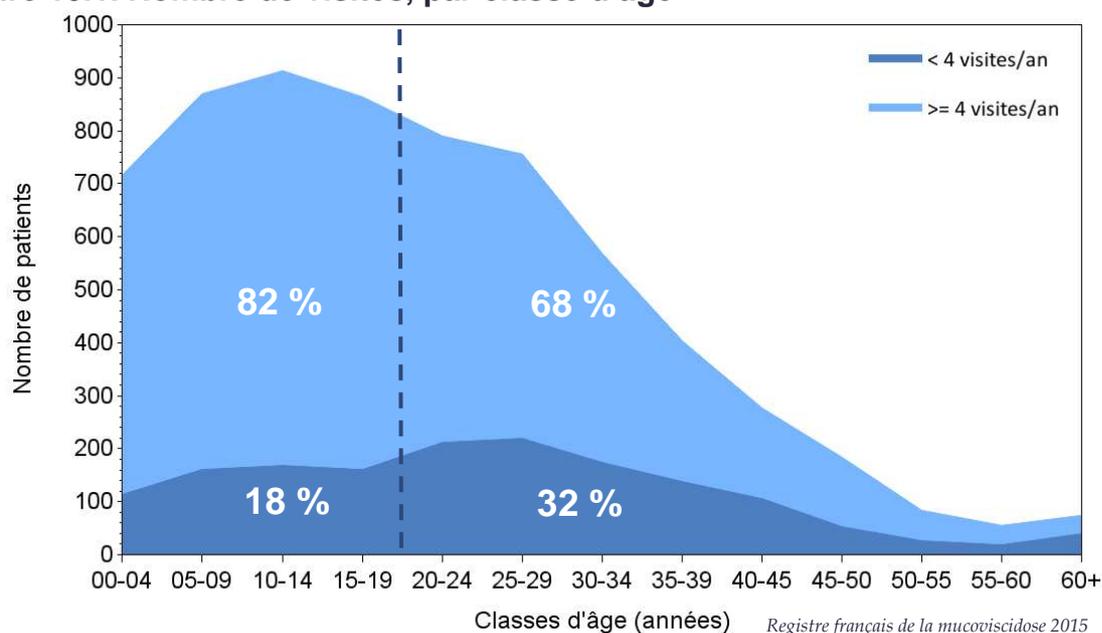
	Classes d'âge (années)									Total
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	
Effectif total	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547
< 4 visites/an	115	163	170	163	214	222	177	140	254	1618
≥ 4 visites/an	600	707	743	701	575	533	391	263	416	4929
Consultations										
Nombre de patients ayant eu au moins une consultation	487	575	600	563	604	560	415	299	470	4573
Médiane	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Moyenne	4.1	3.4	3.4	3.6	3.8	3.6	3.6	3.1	3.2	3.6
Hospitalisations de jour										
Nombre de patients ayant eu au moins une hospitalisation de jour	641	819	857	793	665	615	484	333	523	5730
Médiane	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2
Moyenne	3.6	3.0	3.4	3.6	2.7	2.9	2.8	2.8	2.8	3.1
Hospitalisations complètes										
Nombre de patients ayant eu au moins une hospitalisation complète	169	165	206	279	286	261	197	119	214	1896
Médiane	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1
Moyenne	1.8	1.6	2.0	2.2	2.2	2.2	2.1	2.2	2.4	2.1
Jours (Médiane)	9	5	6	10	10	9	11	10	12	9
Jours (Moyenne)	19.3	12.1	13.0	18.8	19.3	20.5	20.3	19.2	21.5	18.4

Registre français de la mucoviscidose 2015

Notes:

- Les visites correspondent aux consultations externes, hospitalisations de jour et hospitalisations complètes.
- Les moyennes et médianes sont calculées sur les populations de patients présentant au moins un des types de visites

Figure 10.1. Nombre de visites, par classe d'âge



Registre français de la mucoviscidose 2015

Parmi les patients de 0-19 ans, 82 % ont eu au moins 4 visites en 2015, contre 68 % chez les patients de 20 ans et plus.

11. Prise en charge thérapeutique

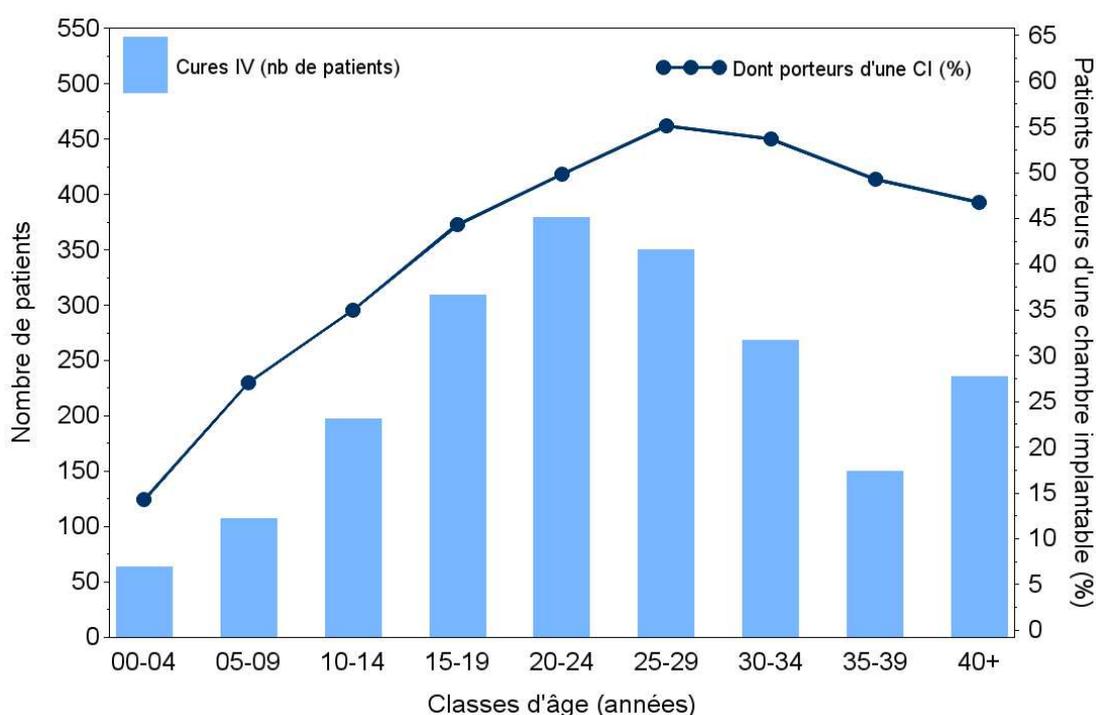
■ Cures d'antibiotiques – Chambre implantable

Tableau 11.1. Répartition des patients avec cures d'antibiotiques IV

	Classes d'âge (années)									Total
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	
<i>Effectif total</i>	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547
Nb de patients avec au moins une cure	63	107	197	309	379	350	268	150	235	2058
et porteurs d'une chambre implantable	9	29	69	137	189	193	144	74	110	954
Nb de cures réalisées	88	184	422	677	892	858	626	344	485	4576
Nb de jours de cures dont :	1495	2956	6949	11452	13804	14638	10519	5664	7788	75265
- à l'hôpital	896	1165	1761	3322	3110	3496	2404	1577	2030	19761
- à domicile	285	1816	4566	8033	10373	10192	7828	3919	5388	52400
Nb de patients avec chambre implantable (avec ou sans cure)	11	41	85	158	215	241	181	109	156	1197

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 11.1. Patients ayant eu au moins une cure IV, dont patients porteurs d'une chambre implantable (CI), par classe d'âge



Registre français de la mucoviscidose 2015

11. Prise en charge thérapeutique

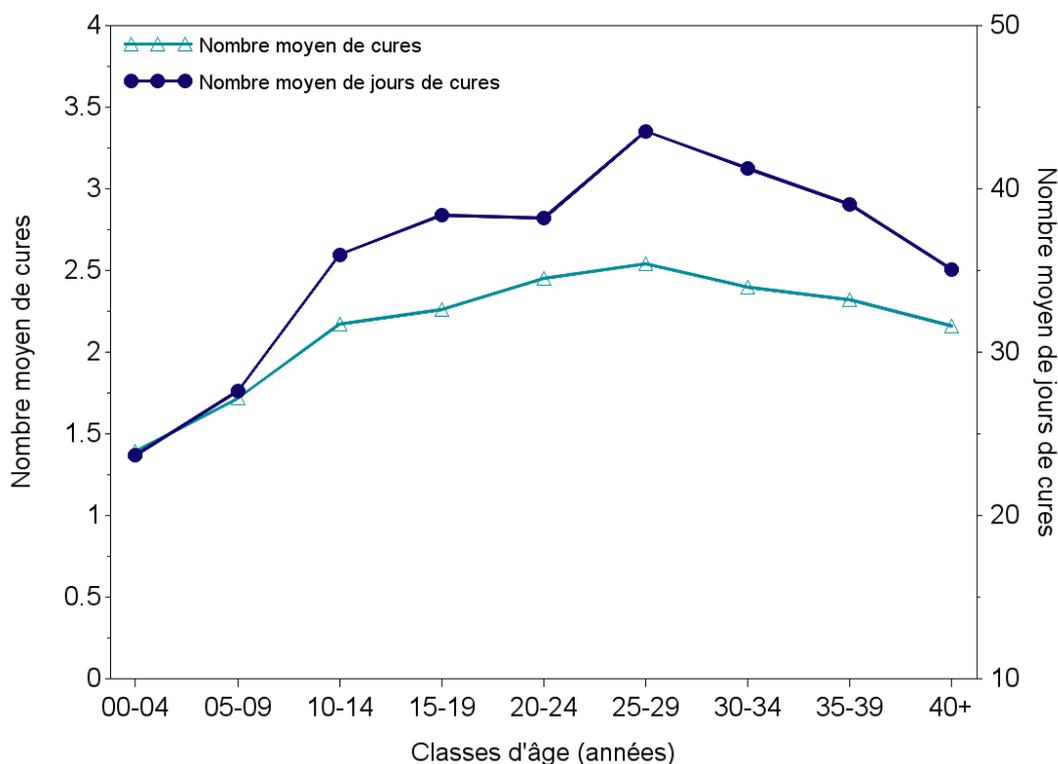
■ Cures d'antibiotiques

Tableau 11.2. Répartition des cures

	Classes d'âge (années)									Total
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+	
Cures										
Nb moyen	1.4	1.7	2.2	2.3	2.5	2.5	2.4	2.3	2.2	2.3
Ecart-type	0.9	1.1	1.4	1.6	1.9	1.9	1.8	1.9	1.6	1.7
Nb médian	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
1 ^{er} quartile (Q1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3 ^{ème} quartile (Q3)	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
Jours de cures										
Nb moyen	23.7	27.6	36.0	38.4	38.2	43.6	41.3	39.1	35.1	38.0
Ecart-type	40.1	27.3	37.6	43.5	34.3	48.9	44.8	41.9	35.3	40.9
Nb médian	15	15	28	28	28	30	29	29	28	28
1 ^{er} quartile (Q1)	14	14	15	15	15	15	15	15	15	15
3 ^{ème} quartile (Q3)	20	30	45	45	49	49	52	45	42	45

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 11.2. Nombre moyen de cures et de jours de cures par patient, par classe d'âge



Registre français de la mucoviscidose 2015

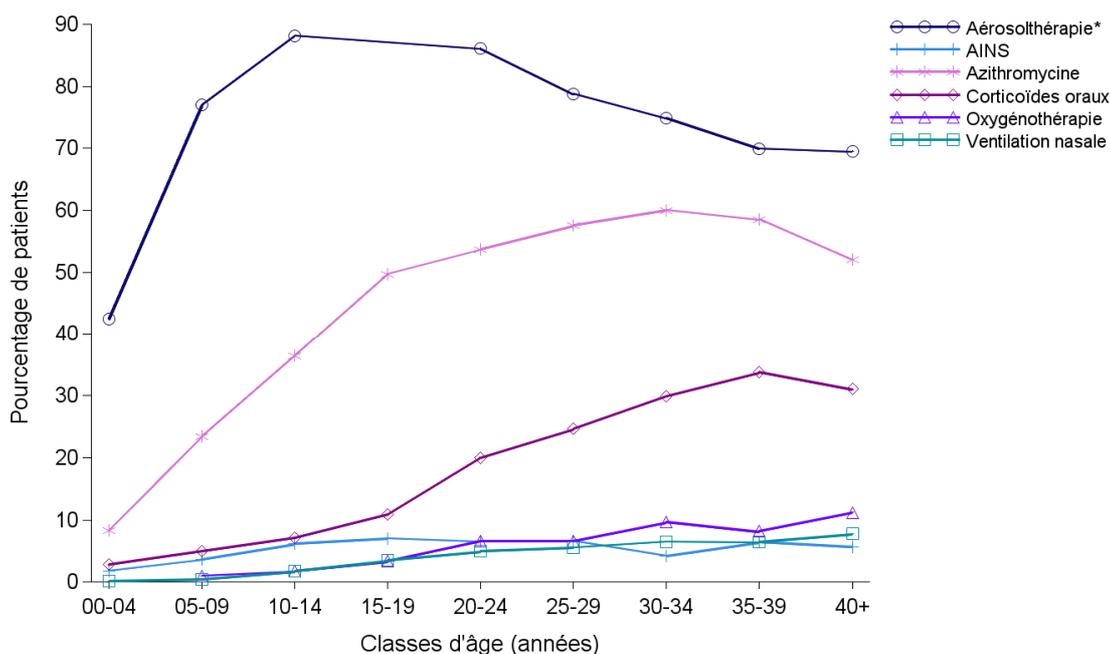
11. Prise en charge thérapeutique

■ Respiratoire / Modulateurs du gène *CFTR*

Tableau 11.3. Thérapeutiques à visée respiratoire

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Aérosolthérapie*	304	670	805	778	679	595	425	282	466	5004	76.4 %
AINS	13	32	56	61	52	50	24	26	38	352	5.4 %
Azithromycine	60	204	333	430	424	435	341	236	349	2812	43.0 %
Oxygénothérapie	.	9	16	29	52	50	55	33	75	319	4.9 %
Corticoïdes oraux	20	43	65	94	158	186	170	136	208	1080	16.5 %
Ventilation nasale	1	4	16	30	39	42	37	26	52	247	3.8 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 11.3. Thérapeutiques à visée respiratoire, par classe d'âge


* Par nébulisation, spray et/ou poudre

Registre français de la mucoviscidose 2015

Tableau 11.4. Modulateurs du gène *CFTR*

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
Effectif total	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Ivacaftor	.	21	22	21	14	10	9	5	22	124	1.9 %
Lumacaftor + Ivacaftor	.	.	7	16	13	6	7	3	2	54	0.8 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

11. Prise en charge thérapeutique

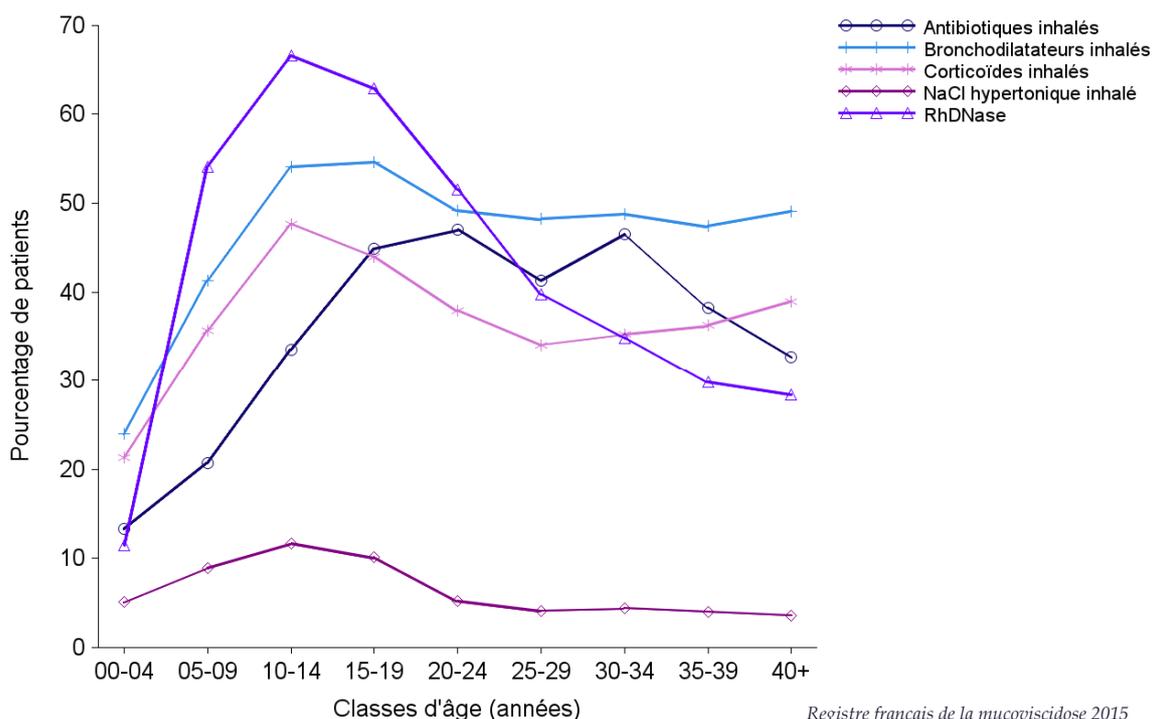
■ Aérosolthérapie

Tableau 11.5. Produits administrés en aérosolthérapie

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Patients sous aérosolthérapie*	304	670	805	778	679	595	425	282	466	5004	76.4 %
Antibiotiques inhalés, dont :	95	180	308	388	371	312	264	155	219	2292	35.0 %
- <i>Tobramycine</i>	54	100	180	245	191	146	119	62	75	1172	17.9 %
- <i>Colistine</i>	48	98	167	223	225	195	157	102	152	1367	20.9 %
- <i>Aztréonam</i>	.	1	14	13	25	26	39	19	31	168	2.6 %
Bronchodilatateurs inhalés	171	359	494	472	388	364	277	191	329	3045	46.5 %
Corticoïdes inhalés	152	310	435	380	299	257	200	146	261	2440	37.3 %
NaCl hypertonique inhalé	36	77	106	87	41	31	25	16	24	443	6.8 %
RhDNase	82	471	608	544	407	300	197	120	190	2919	44.6 %

* Par nébulisation, spray et/ou poudre

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 11.4. Produits administrés en aérosolthérapie, par classe d'âge


Registre français de la mucoviscidose 2015

11. Prise en charge thérapeutique

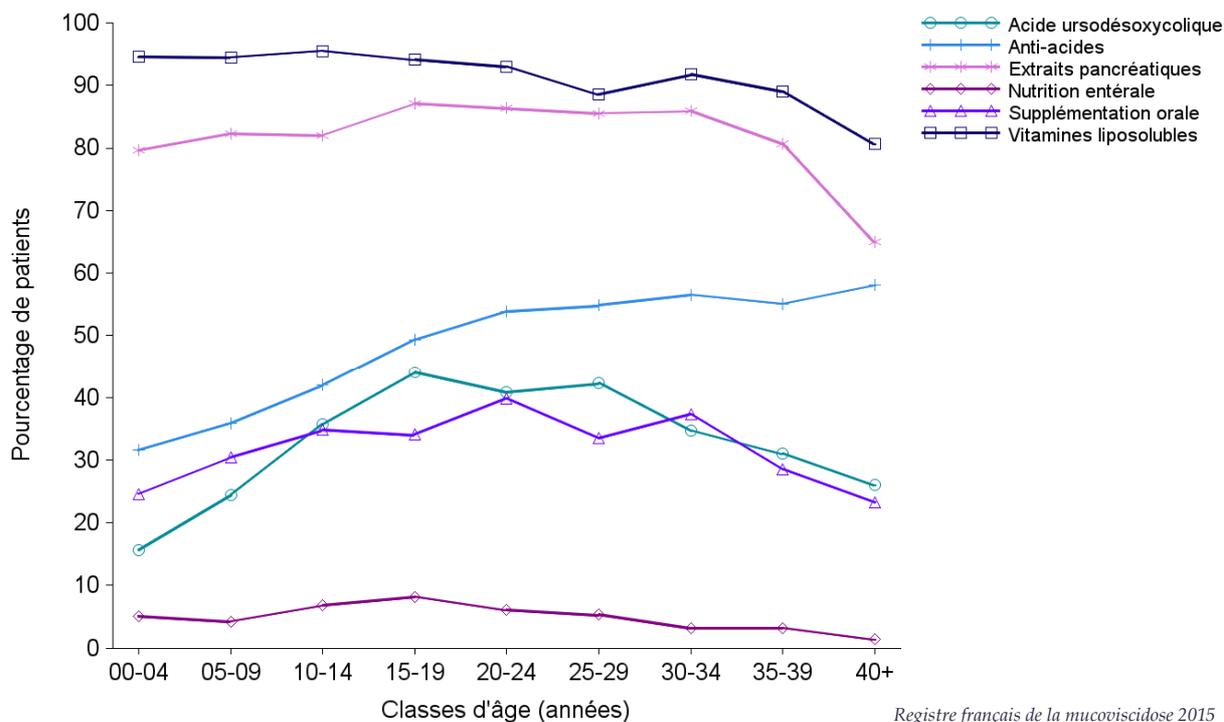
■ Digestive et nutritionnelle

Tableau 11.6. Thérapeutiques à visées hépatique, digestive et nutritionnelle

	Classes d'âge (années)									Total	%
	00-04	05-09	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40+		
<i>Effectif total</i>	715	870	913	864	789	755	568	403	670	6547	
Acide ursodésoxycolique	112	212	326	380	322	319	197	125	174	2167	33.1 %
Anti-acides	226	312	383	426	425	414	321	222	389	3118	47.6 %
Extraits pancréatiques	569	716	749	752	681	646	488	325	435	5361	81.9 %
Nutrition entérale	36	37	62	71	48	40	18	13	9	334	5.1 %
Supplémentation orale	176	265	318	294	314	253	211	115	156	2102	32.1 %
Vitamines liposolubles	676	822	872	813	734	669	521	359	540	6006	91.7 %

Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 11.5. Thérapeutiques à visée hépatique, digestive et nutritionnelle, par classe d'âge



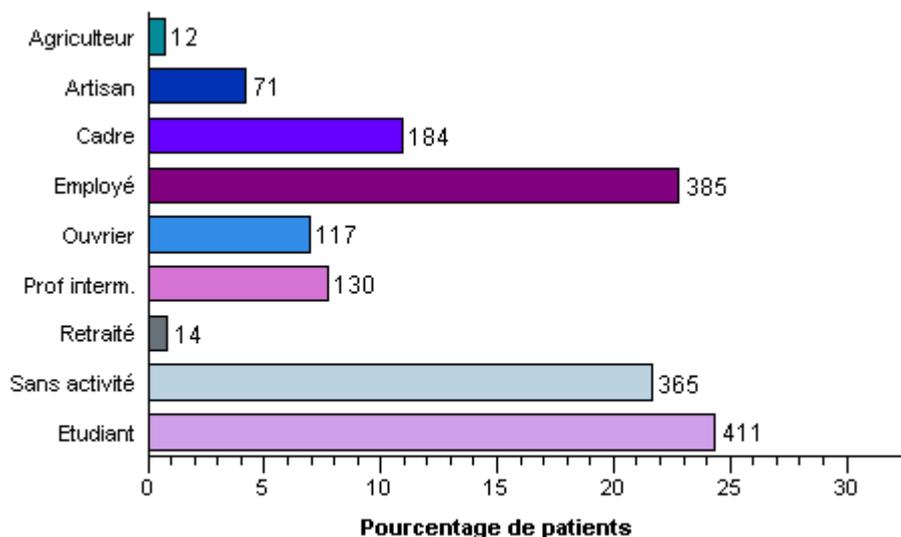
Registre français de la mucoviscidose 2015

12. Données sociales

Situation professionnelle

Figure 12.1. Situation professionnelle des hommes de 18 ans et plus

N = 1689 (effectif des patients pour lesquels la situation professionnelle est connue, ce qui correspond à 91.4 % des hommes adultes).



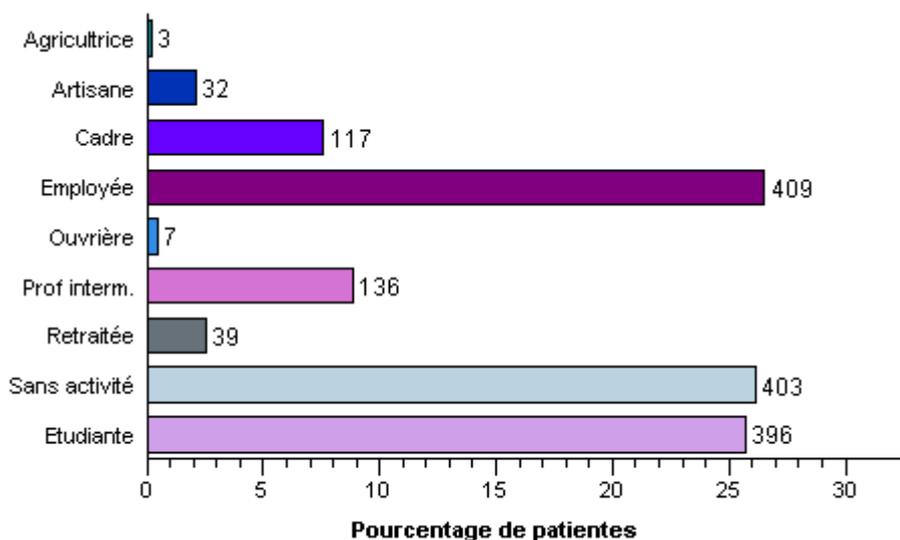
Registre français de la mucoviscidose 2015

Parmi les hommes de 18 à 65 ans, 48.8 % exercent une activité professionnelle.

Parmi les hommes de 18 à 25 ans, 59.7 % sont étudiants.

Figure 12.2. Situation professionnelle des femmes de 18 ans et plus

N = 1542 (effectif des patientes pour lesquelles la situation professionnelle est connue, ce qui correspond à 92.4 % des femmes adultes).



Registre français de la mucoviscidose 2015

Parmi les femmes de 18 à 65 ans, 43.0 % exercent une activité professionnelle.

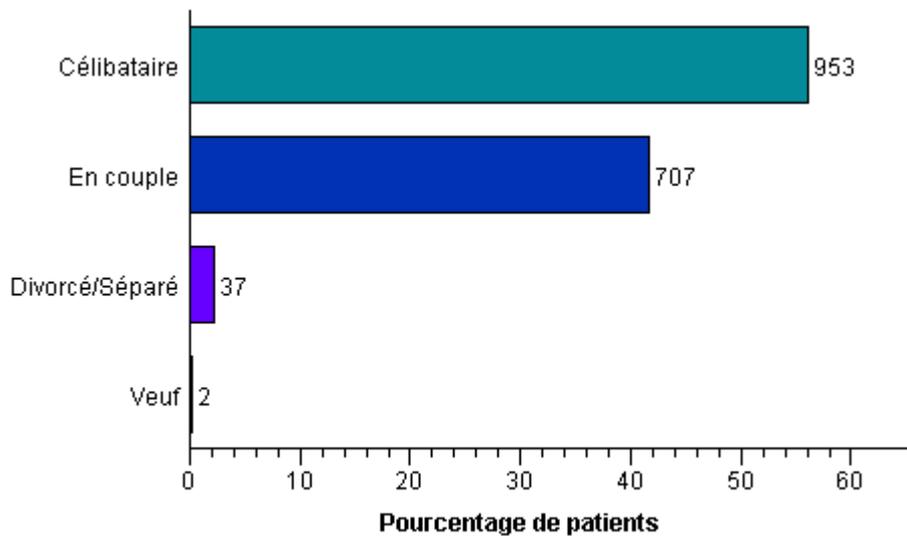
Parmi les femmes de 18 à 25 ans, 60.7 % sont étudiantes.

12. Données sociales

■ Situation matrimoniale

Figure 12.3. Situation matrimoniale des hommes de 18 ans et plus

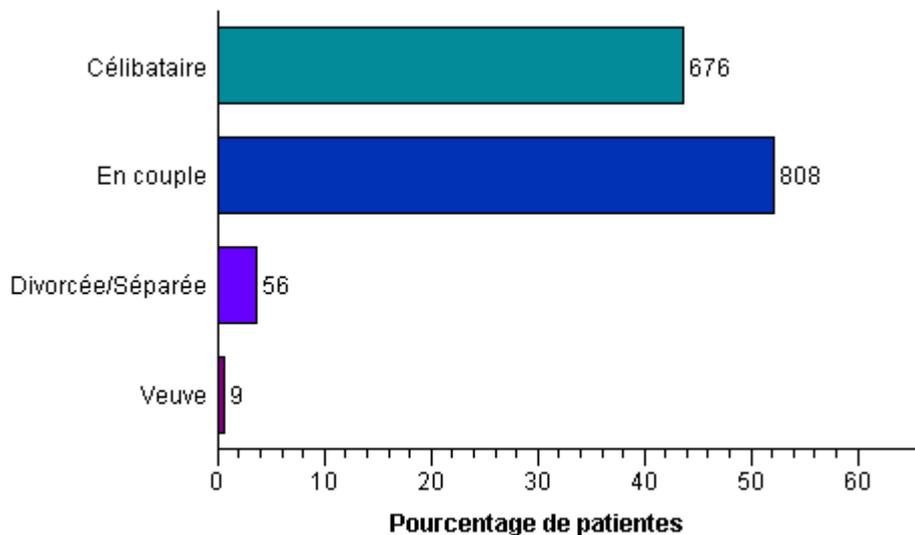
N = 1699 (effectif des patients pour lesquels la situation matrimoniale est connue, ce qui correspond à 91.9 % des hommes adultes).



Registre français de la mucoviscidose 2015

Figure 12.4. Situation matrimoniale des femmes de 18 ans et plus

N = 1549 (effectif des patientes pour lesquelles la situation matrimoniale est connue, ce qui correspond à 92.8 % des femmes adultes).



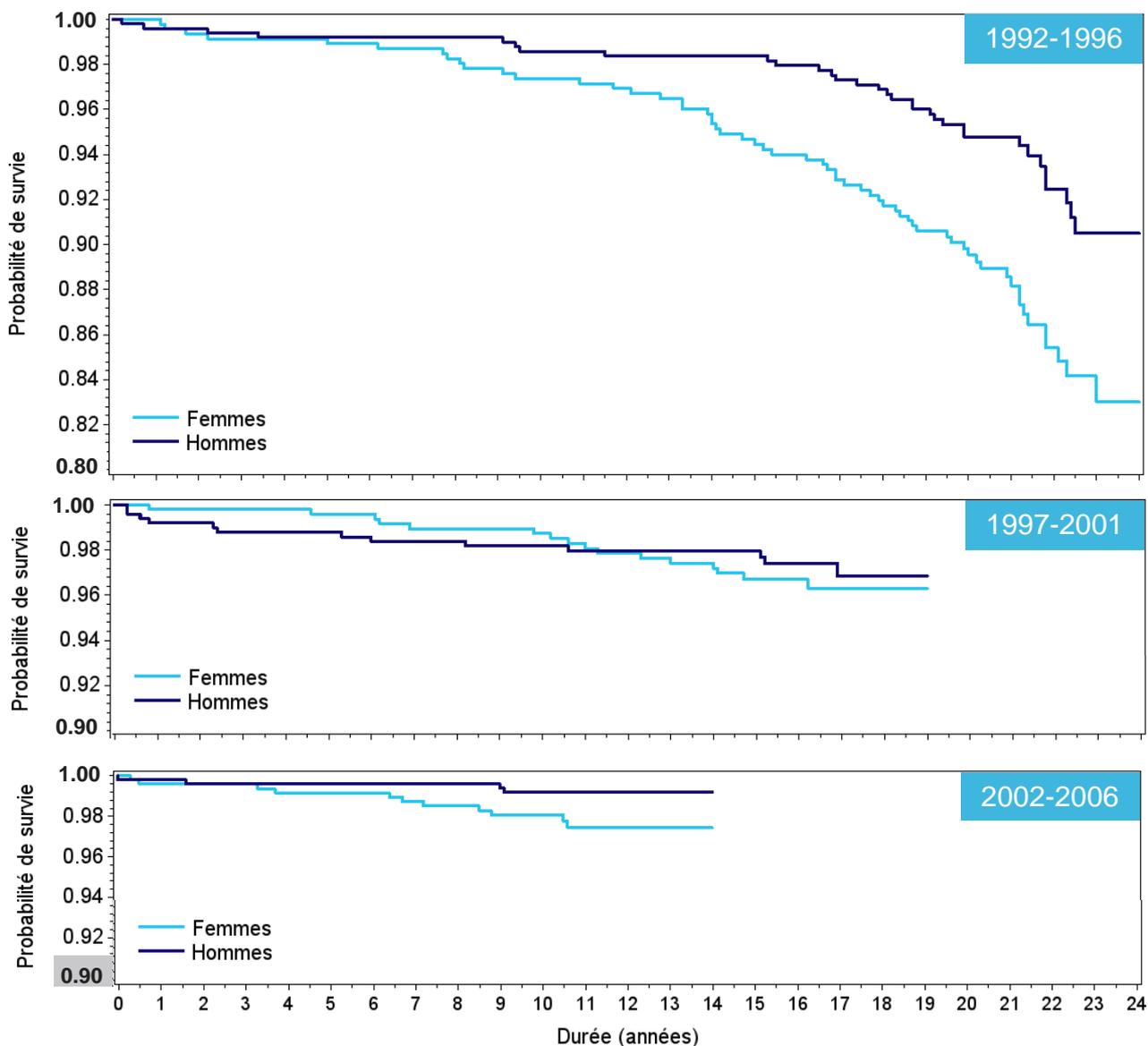
Registre français de la mucoviscidose 2015

Annexe 1

■ Compléments sur l'analyse de survie – stratification par sexe

Figure A1.1. Survie selon la cohorte de naissance et le sexe (méthode de Kaplan-Meier)

Cohortes de naissance	Hommes		Femmes	
	Patients (N)	Décès (N)	Patients (N)	Décès (N)
1992-1996	505	32	466	59
1997-2001	500	13	485	16
2002-2006	525	4	489	11



Registre français de la mucoviscidose 2015

Dans la cohorte 1992-1996, la survie des femmes semble inférieure à celle des hommes, à partir de l'âge de 6 ans. Cette différence n'apparaît plus dans la cohorte de naissance 1997-2001, ce qui suggère une amélioration de l'état de santé des patientes au cours du temps.

Dans la cohorte la plus récente (2002-2006), une légère différence de survie semble apparaître entre les hommes et les femmes, cependant cette cohorte est suivie pendant 14 ans seulement.

Annexe 2

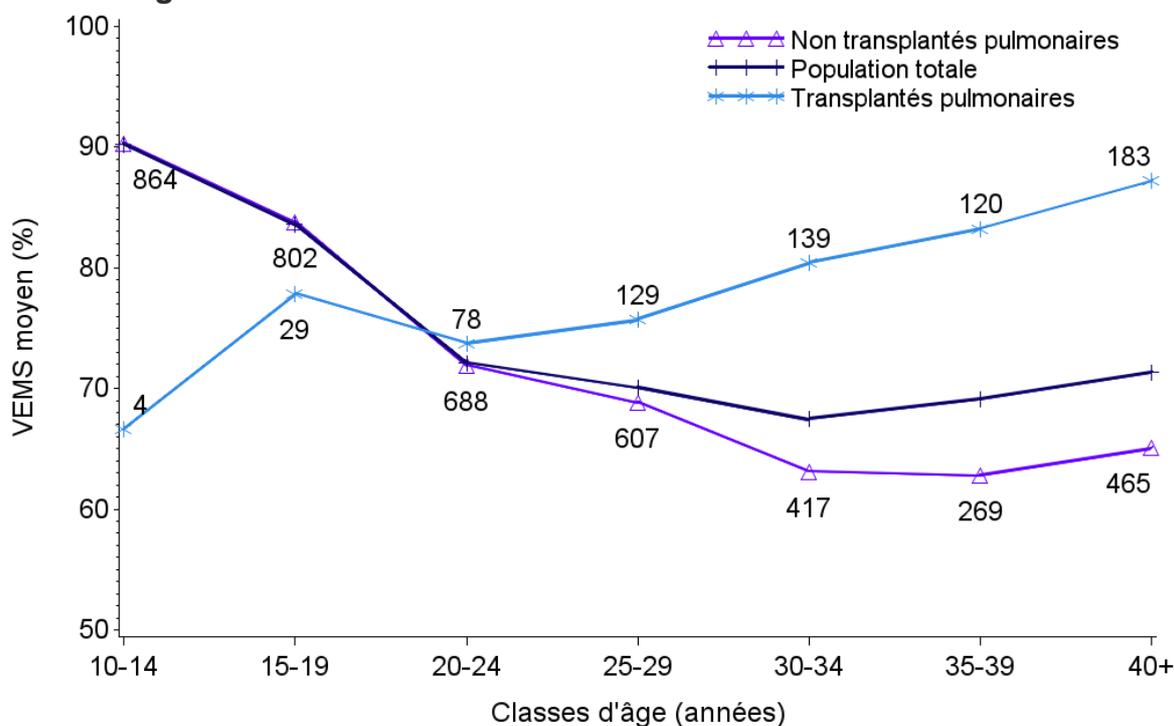
Spirométrie et transplantation

À titre d'approfondissement, les moyennes du VEMS (%) par classe d'âge, observées en 2015, ont fait l'objet de la comparaison supplémentaire suivante : le VEMS (%) moyen de l'ensemble des patients a été comparé à celui des patients porteurs ou non porteurs d'un transplant cardio-pulmonaire ou bi-pulmonaire.

La figure ci-dessous montre que les moyennes de la population totale et des patients non transplantés sont identiques jusqu'à 20-24 ans, puisque le nombre de patients transplantés avant 20 ans est faible. Ensuite, le VEMS moyen (%) des non-transplantés accuse une baisse plus importante que celui de la population totale, l'écart atteignant près de 5 points de pourcentage de la valeur théorique à 35-39 ans.

Chez les patients non transplantés les plus âgés (35 ans et plus) une hausse modérée est observée, suggérant un effet de sélection des formes les moins sévères de mucoviscidose. Chez les transplantés, les facteurs explicatifs de cette hausse sont probablement différents.

Figure A2.1. Moyenne du VEMS (%) chez les patients transplantés et non transplantés, par classe d'âge



Registre français de la mucoviscidose 2015

Courbe « Transplantés pulmonaires » :

- les valeurs situées **au-dessus** de la courbe représentent le nombre de patients transplantés pulmonaires ayant une valeur de VEMS renseignée en 2015 et présents dans chaque classe d'âge (ex: 78 patients chez les 20-24 ans).
- Aucune transplantation pulmonaire n'a été recensée chez les patients de moins de 10 ans.

Courbe « Non transplantés pulmonaires » :

- les valeurs situées **au-dessous** de la courbe représentent le nombre de patients non transplantés pulmonaires ayant une valeur de VEMS renseignée en 2015 et présents dans chaque classe d'âge (ex: 688 patients chez les 20-24 ans).

Annexe 3 (1/2)

■ Centres participants

Tableau A3.1. Liste des CRCM

CRCM	Nombre de patients*
CRCM Pédiatriques	
AMIENS Picardie CHU Sud	97
BORDEAUX Groupe Pellegrin Hôpital d'Enfants	148
GRENOBLE Hôpital de la Tronche Pédiatrie	117
LILLE Hôpital Jeanne de Flandres Pédiatrie	174
LYON Hôpital Mère-Enfant / Groupt Hosp. Est	292
MARSEILLE Hôpital La Timone Pédiatrie	129
NANCY Hôpital d'enfants	120
NANTES Hôpital Mère-Enfant	102
PARIS Hôpital Armand Trousseau	68
PARIS Hôpital Necker	211
PARIS Hôpital Robert Debré	168
RENNES-ST BRIEUC Pédiatrie	135
ST DENIS DE LA REUNION Hôpital d'Enfants	47
TOULOUSE Hôpital des Enfants	128
TOURS Hôpital de Clocheville Pédiatrie	122
VERSAILLES Hôpital Mignot Pédiatrie	70
CRCM Adultes	
BORDEAUX-PESSAC Groupe Sud Hospitalier	130
GRENOBLE Hopital de la Tronche Pneumologie	98
LILLE Hôpital Calmette Pneumologie	232
LYON SUD Centre Hospitalier	340
MARSEILLE CHU Nord	230
NANCY Hôpital de Brabois Pneumologie	89
NANTES Hôpital Laënnec	208
PARIS Hôpital Cochin	414
RENNES Hôpital Pontchaillou Pneumologie	103
SURESNES Hôpital Foch	428
TOULOUSE Hôpital Larrey Pneumologie	168
TOURS Hôpital Bretonneau Pneumologie	64
CRCM Mixtes	
ANGERS - LE MANS	124
BESANCON	129
CAEN	95
CLERMONT FERRAND CHU d'Estaing	110
CRETEIL Centre Hospitalier Intercommunal	119
DIJON Hôpital d'Enfants du Bocage	119
DUNKERQUE Centre Hospitalier	78
GIENS Hôpital Renée Sabran	220
LIMOGES Hôpital Mère/Enfant	62
MONTPELLIER Hôpital Arnaud de Villeneuve	205
NICE CHU Lentral-Hôpital Pasteur	111
REIMS American Memorial Hospital	129
ROSCOFF Centre de Perharidy	153
ROUEN	195
ST PIERRE DE LA REUNION Groupe Hosp. Sud	75
STRASBOURG	254
VANNES-LORIENT	83

Registre français de la mucoviscidose 2015

Annexe 3 (2/2)

■ Centres participants

Tableau A3.2. Liste des centres (hors CRCM)

Centre	Nombre de patients*
Centres Pédiatriques	
BREST Hôpital Augustin Morvan	2
COLMAR CHG Louis Pasteur Pédiatrie	4
DAX Centre Hospitalier	10
LE HAVRE Hôpital Flaubert	24
MONTLUCON Centre Hospitalier	8
POINTE A PITRE CHU	5
Centres Adultes	
MULHOUSE Centre Hospitalier Pneumologie	3
Centres Mixtes	
BRIVE Centre Hospitalier	5
LENS Centre Hospitalier	40
POITIERS Hôpital La Milétrie	36
ST NAZAIRE Centre Hospitalier	16
Autres centres	
PARIS Hôp. Européen G.Pompidou	59

Registre français de la mucoviscidose 2015

* Nombre de patients venus dans le centre pendant l'année. Les patients de la file active qui n'ont pas été vus pendant l'année n'ont donc pas été pris en compte.

Annexe 4 (1/2)

Tableau A4.1. Synthèse des données

	2013	2014	2015
Patients vus dans l'année et centres participant au Registre			
- Patients recensés par le Registre* (nombre) :	6235	6405	6585
- Patients vus dans l'année par les centres** (nombre) :	6186	6354	6547
- Centres (nombre) :			
CRCM enfants :	19	16	16
CRCM adultes :	12	12	12
CRCM mixtes :	18	17	17
Autres centres :	13	16	12
Démographie			
- Patients de sexe masculin (%) :	51.8	51.7	52.1
- Age des patients, en année (moyenne) :	20.2	20.8	21.3
- Age des patients, en année (médiane) :	18.4	18.9	19.4
- Age des patients, en année (extrêmes) :	0-83	0-83	0-83
- Patients âgés de 18 ans ou plus (%) :	51.2	52.5	53.7
- Débuts de grossesses dans l'année (nombre) :	50	52	40
- Taux de conception chez les femmes âgées de 15 à 49 ans (pour 1 000) :	31.1	30.9	22.7
- Age des patientes ayant déclaré un début de grossesse, en années (moyenne) :	28.4	28.8	30.6
- Décès (nombre) :	53	71	40
dont décès de patients non vus dans l'année :	11	13	6
- Taux brut de mortalité (pour 1 000) :	8.6	11.3	6.2
- Age des patients décédés, en années (moyenne) :	34	29	34
- Age des patients décédés, en années (médiane) :	31	27	31
Diagnostic et génétique			
- Age au diagnostic, en mois (médiane) :	2.5	2.3	2.2
- Nouveaux diagnostics dans l'année (nombre) :	156	185	226
dont diagnostics grâce au dépistage néonatal :	84	124	136
- Age au diagnostic des nouveaux patients, en mois (médiane) :	1.7	1.3	1.3
- Age au diagnostic des nouveaux patients, en années (extrêmes) :	0-72	0-77	0-66
- Génotypes complets identifiés (%) :	96.5	96.2	96.2
F508del / F508del :	42.8	42.5	41.9
F508del / Autre :	40	39.8	40
Autre / Autre :	13.8	13.9	14.3
F508del / Non renseigné :	1.4	1.5	1.4
Autre / Non renseigné :	0.9	1.1	1.1
Non renseigné / Non renseigné :	1.2	1.2	1.4
Anthropométrie			
- Z-score de la taille, patients d'âge < 18 ans (moyenne) :	-0.04	-0.03	-0.01
- Z-score de la taille, patients d'âge ≥ 18 ans (moyenne) :	-0.51	-0.51	-0.49
- Z-score du poids, patients d'âge < 18 ans (moyenne) :	-0.24	-0.24	-0.23
- Z-score du poids, patients d'âge ≥ 18 ans (moyenne) :	-0.31	-0.23	-0.20

Registre français de la mucoviscidose 2015

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

** Patients de référence pour les statistiques figurant dans ce rapport, hormis les données sur les décès.



Annexe 4 (2/2)

Tableau A4.1. Synthèse des données (suite)

	2013	2014	2015
Spirométrie			
- VEMS (%) moyen (Knudson), patients d'âge < 18 ans	90.4	90.8	90.9
- VEMS (%) moyen (Knudson), patients d'âge ≥ 18 ans	69.5	70.1	71.1
Microbiologie			
- Patients ayant eu au moins 1 ECBC dans l'année (%) :	90.6	88.8	88.1
<i>H. influenzae</i> :	23.0	20.3	18.9
<i>Staph. meti S</i> :	55.9	55.3	54.2
<i>Staph. meti R</i> :	7.8	7.7	7.8
<i>P. aeruginosa</i> :	40.3	41.6	39.0
<i>S. maltophilia</i> :	10.7	10.2	10.3
<i>B. cepacia</i> :	1.8	1.9	1.8
<i>Aspergillus</i> :	23.5	24.6	22.2
Morbidité et transplantation			
- Aspergillose traitée (%) :	10.0	10.2	9.6
- Fonction pancréatique exocrine anormale (%) :	82.8	83.2	80.6
- Reflux gastro-oesophagien traité (%) :	16.1	16.6	17.7
- Pathologie osseuse (%) :	4.5	5.6	5.9
- Hémoptysie (%) :	4.4	5.0	4.8
- Cirrhose / hypertension portale (%) :	4.2	4.3	4.0
- Diabète traité ou non traité par insuline (%) :	17.3	18.2	18.2
- Patients porteurs d'un transplant (nombre) :	702	692	739
dont transplantés dans l'année :	106	89	88
- Patients inscrits en liste d'attente de greffe (nombre) :	161	132	141
dont inscrits dans l'année :	71	66	96
décédés dans l'année sans avoir été transplantés :	2	3	1
Prise en charge thérapeutique			
- Cures d'antibiotiques IV (%) :	32.5	32.1	31.4
- Oxygénothérapie (%) :	4.6	4.7	4.9
- Ventilation nasale (%) :	3.3	3.7	3.8
- Azithromycine (%) :	43.6	44.2	43.0
- Antibiotiques inhalés (%) :	39.0	40.7	35.0
- rhDNase (%) :	47.3	48.9	44.6
- Bronchodilatateurs inhalés (%) :	50.6	50.1	46.5
- Corticoïdes inhalés (%) :	39.9	39.4	37.3
- Extraits pancréatiques (%) :	83.0	82.9	81.9

Registre français de la mucoviscidose 2015



Annexe 5

Tableau A5.1. Synthèse des données des transplantés et des non transplantés

	Transplantés	Non Transplantés	Registre 2015
Patients vus dans l'année et centres participant au Registre			
- Patients vus dans l'année par les centres (nombre)* :	736	5811	6547
Démographie			
- Age des patients, en année (moyenne) :	34	19.6	21.3
- Age des patients, en année (médiane) :	33.4	17.3	19.4
- Patients âgés de 18 ans ou plus (%) :	96.6	48.3	53.7
- Débuts de grossesses dans l'année (nombre) :	2	38	40
- Décès (nombre) :	21	19	40
Diagnostic et génétique			
- Age au diagnostic, en mois (médiane) :	6.3	2.0	2.2
- Génotypes complets identifiés (%) :	96.1	96.2	96.2
F508del / F508del :	54.3	40.3	41.9
F508del / Autre :	33.4	40.9	40
Autre / Autre :	8.3	15.0	14.3
F508del / Non renseigné :	1.4	1.4	1.4
Autre / Non renseigné :	0.7	1.1	1.1
Non renseigné / Non renseigné :	1.9	1.3	1.4
Anthropométrie			
- Z-score de la taille, patients d'âge < 18 ans (moyenne) :	-1.74	0	-0.01
- Z-score de la taille, patients d'âge ≥ 18 ans (moyenne) :	-0.71	-0.43	-0.49
- Z-score du poids, patients d'âge < 18 ans (moyenne) :	-1.85	-0.21	-0.23
- Z-score du poids, patients d'âge ≥ 18 ans (moyenne) :	-0.7	-0.08	-0.2
- Z-score de l'IMC, patients d'âge < 18 ans (moyenne) :	-0.76	-0.15	-0.15
- IMC, patients d'âge ≥ 18 ans (moyenne) :	20.0	21.4	21.1
Spirométrie			
- VEMS (%) moyen (Knudson), patients d'âge < 18 ans	76.8	91.1	90.9
- VEMS (%) moyen (Knudson), patients d'âge ≥ 18 ans	80.0	68.9	71.1
Morbidité			
- Aspergillose traitée (%) :	7.3	9.9	9.6
- Fonction pancréatique exocrine anormale (%) :	86.0	80.0	80.6
- Reflux gastro-oesophagien traité (%) :	40.4	14.9	17.7
- Pathologie osseuse (%) :	19.6	4.2	5.9
- Hémoptysie (%) :	1.8	5.2	4.8
- Cirrhose / hypertension portale (%) :	3.7	4.0	4.0
- Diabète traité ou non traité par insuline (%) :	61.1	12.8	18.2
Prise en charge thérapeutique			
- Extraits pancréatiques (%) :	94.8	80.2	81.9
- Corticoïdes oraux (%) :	77.6	8.8	16.5

Registre français de la mucoviscidose 2015

* La différence entre le nombre de patients transplantés page 34 (739) et le nombre de patients transplantés présenté dans ce tableau (736) s'explique par la non prise en compte des patients non-vus décédés en 2015.

Registre français DE LA MUCOVISCIDOSE



VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE
ASSOCIATION RECONNUE D'UTILITÉ PUBLIQUE, HABILITÉE À
RECEVOIR DES LEGS, DES DONATIONS ET DES ASSURANCES-VIE
181, rue de Tolbiac - 75013 Paris
Tél. +33 (0)1 40 78 91 91 - Fax +33 (0)1 45 80 86 44
vaincrelamuco.org



INED
133, boulevard Davout - 75020 Paris
Tél. +33 (0)1 56 06 20 00
ined.fr