



**HAL**  
open science

## **Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2008**

Gil Bellis, Marie-Hélène Cazes, Lydie Lemonnier, Thierry Moreau, Gilles Rault,  
Sophie Ravilly, Virginie Scotet, Marie Sponga

### ► **To cite this version:**

Gil Bellis, Marie-Hélène Cazes, Lydie Lemonnier, Thierry Moreau, Gilles Rault, et al.. Registre Français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2008. [Rapport de recherche] Vaincre la Mucoviscidose. 2011, pp.20. <hal-02521086>

**HAL Id: hal-02521086**

**<https://hal.science/hal-02521086v1>**

Submitted on 27 Mar 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

# **Bilan des données 2008**

# Registre Français de la Mucoviscidose

## Bilan des données 2008

2011

### Vaincre la Mucoviscidose

181, rue de Tolbiac – Paris 13<sup>e</sup>

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<sup>e</sup>

Téléphone : 01 56 06 20 00 – Télécopie : 01 56 06 21 99 – <http://www.ined.fr>

*Référence suggérée :*

*Registre Français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2008*

*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 Centre de Référence CHU de Nantes),  
Sophie RAVILLY (Association Vaincre la Mucoviscidose),  
Virginie SCOTET (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U613, Brest),  
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 1<sup>er</sup> 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 2008 ; 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 – Centres participant au registre Patients vus dans l'année

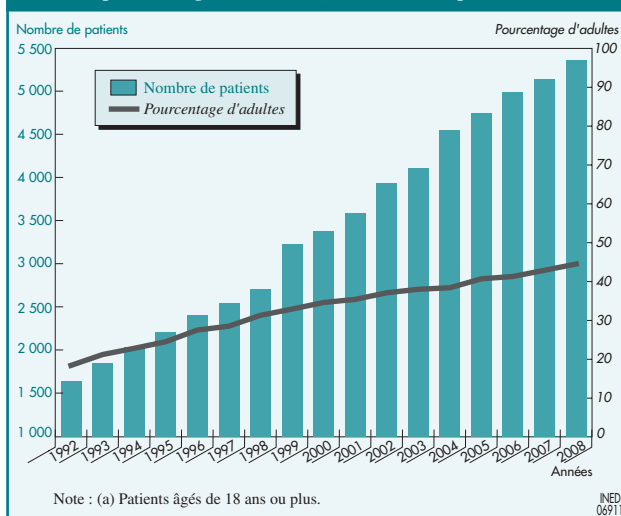
Au total, 5 357 patients ont été vus par les centres qui ont participé au registre en 2008<sup>(1)</sup>. Ce rapport s'appuie sur les données de ces patients, décrits de façon complète par les centres pour l'ensemble de leurs caractéristiques démographiques et cliniques. En plus de cet effectif, il est 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 (13 étaient vivants et 9 étaient décédés). Potentiellement le registre comptabilise ainsi 5 379 patients en 2008, 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 largement sous-déclarés puisque cette donnée n'est renseignée que pour 814 patients (soit 15,2 % 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 783, ce qui représente 96,2 % 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 2008, le Régime général qui couvrait 56,5 millions de personnes (88 % environ de la population Insee) recensait 5 268 personnes en ALD 18<sup>(2)</sup>.

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 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 96 dans les CRCM, ne dépasse pas 15 dans les centres relais, est de 3 dans les autres centres (centres hors du réseau des CRCM ou centres de transplantation). Concernant l'âge, on peut noter la persistance de patients adultes dans les CRCM Enfants (où l'âge extrême maximum observé est de 48 ans) et la présence de jeunes patients dans les CRCM Adultes (âge extrême minimum observé de 12 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 2008 représentant, par rapport à celui de 2007 (5 140 patients), un taux de croissance de 4,2 %. La part des adultes (patients âgés de 18 ans ou plus) est également orientée à la hausse: ces derniers constituaient 42,9 % de l'effectif total en 2007, ils représentent 44,5 % de la population de 2008. Parmi eux, les patients âgés de 40 ans ou plus sont au nombre de 272 et représentent 5,1 % de la population. Douze d'entre eux ont entre 70 et 78 ans.

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



(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, 65 centres ont été pris en compte parmi les 72 qui, au total, ont participé au registre en 2008.

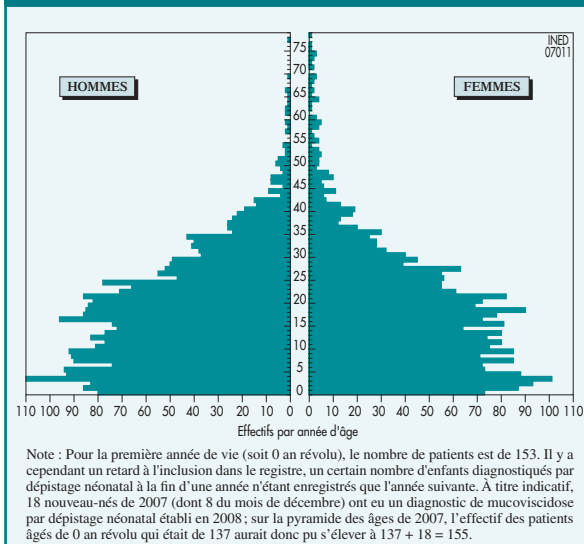
(2) Paita M. et Weill A., 2009, «Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2008», *Points de repère*, 27, 8 p.

Tableau 1 – Registre Muco 2008. Caractéristiques des centres

TYPES DE CENTRES	CARACTÉRISTIQUES						
	Nombre de centres (a)	Caractéristiques des patients dans les centres				Âge des patients	
		Total	Total	Proportion (%)	Nombre moyen	Extrêmes	Moyenne (années)
CRCM Enfant	19	2 045	38,2	107,6	25 – 282	9,5	0 – 48
CRCM Adulte	12	1 428	26,6	119,0	39 – 305	29,5	12 – 76
CRCM Mixte	18	1 739	32,5	96,6	28 – 205	16,6	0 – 78
Relais Enfant	10	116 (b)	2,2	11,6	1 – 44	13,5	0 – 42
Relais Adulte	1	2	0,0	2,0	2 – 2	23,5	21 – 26
Relais Mixte	1	15 (c)	0,3	15,0	15 – 15	16,6	6 – 34
Autres	4	12 (d)	0,2	3,0	1 – 8	14,1	4 – 34
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>	<b>5 357</b>	<b>100,0</b>	<b>82,4</b>	<b>1 – 305</b>	<b>17,3</b>	<b>0 – 78</b>

Notes : (a) Après contrôle des patients entrant dans la catégorie des comptes multiples.  
 (b) Dont 23 patients vus également par un CRCM.  
 (c) Dont 3 patients vus également par un CRCM.  
 (d) Dont 3 patients vus également par un CRCM.

Figure 2 – Registre Muco 2008. Pyramide des âges des patients vus dans l'année



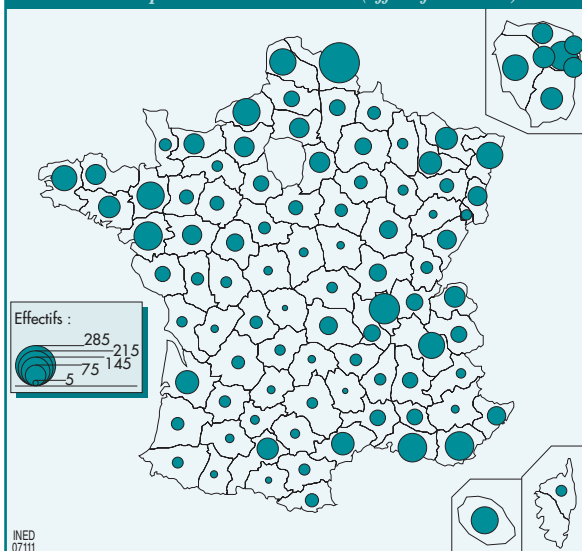
## 2 – Caractéristiques démographiques

La population du registre est structurellement jeune (figure 2 et tableau 2) : l'âge moyen est égal à 17,3 ans, l'âge médian à 16,0 ans ; le nombre de patients âgés de moins de 18 ans s'élève à 2 971, soit 55,5 % de l'ensemble. Le nombre total d'hommes excède celui des femmes : le rapport de masculinité (nombre d'hommes pour 100 femmes) est égal à 108 ; cette donnée est assez stable au fil des années, ce rapport s'élevant en effet à 111 en 2005, 108 en 2006, 110 en 2007.

Tableau 2 – Registre Muco 2008. Principales caractéristiques de la population

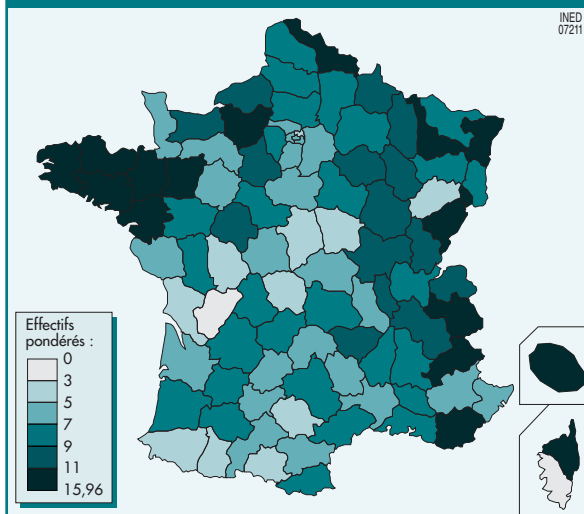
CARACTÉRISTIQUES	REGISTRE 2008
<b>ENSEMBLE</b>	
Nombre de patients	5 357
Nombre d'hommes pour 100 femmes	108
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	2 971 – 55,5
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	2 386 – 44,5
Âge moyen (en années)	17,3
Âge médian (en années)	16,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 78
<b>HOMMES</b>	
Nombre de patients	2 786
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	1 539 – 55,2
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	1 247 – 44,8
Âge moyen (en années)	17,1
Âge médian (en années)	16,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 77
<b>FEMMES</b>	
Nombre de patientes	2 571
Enfants : moins de 18 ans (en nombre et en %)	1 432 – 55,7
Adultes : 18 ans ou plus (en nombre et en %)	1 139 – 44,3
Âge moyen (en années)	17,4
Âge médian (en années)	16,0
Âges extrêmes (en années)	0 – 78

Carte 1 – Registre Muco 2008. Localisation des patients selon le département de résidence (effectifs absolus)

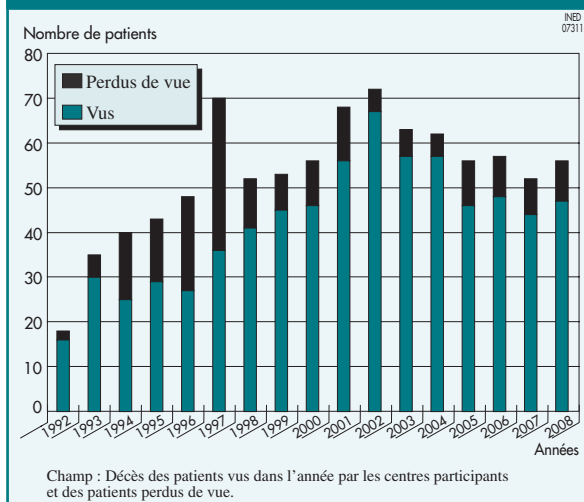


Le lieu de résidence est renseigné pour 5 257 patients du registre en 2008, ce qui représente 98,1 % de la population. La disparité entre les départements métropolitains est forte (carte 1), la majorité des malades (plus de 58 %) étant concentrée, en premier lieu, sur un arc nord-ouest (régions Nord-Pas-de-Calais, 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 8,1 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 Doubs et le Territoire de Belfort, la Meurthe-et-Moselle, les Côtes-d'Armor, le Finistère et l'Ille-et-Vilaine, la Haute-Corse, le Var, la Réunion (12 malades ou plus pour 100 000 dans ces départements).

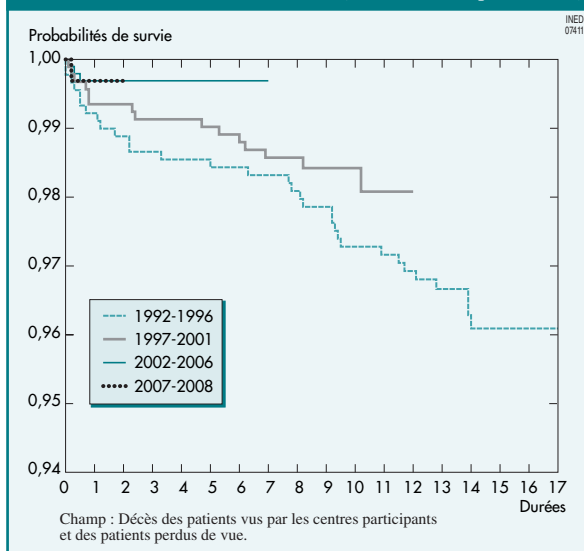
**Carte 2 – Registre Muco 2008.**  
Prévalence de la mucoviscidose par département  
(nombre de patients pour 100 000 habitants)



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



**Figure 4 – Registre Muco 2008.**  
Survie selon la cohorte de naissance (méthode de Kaplan-Meier)

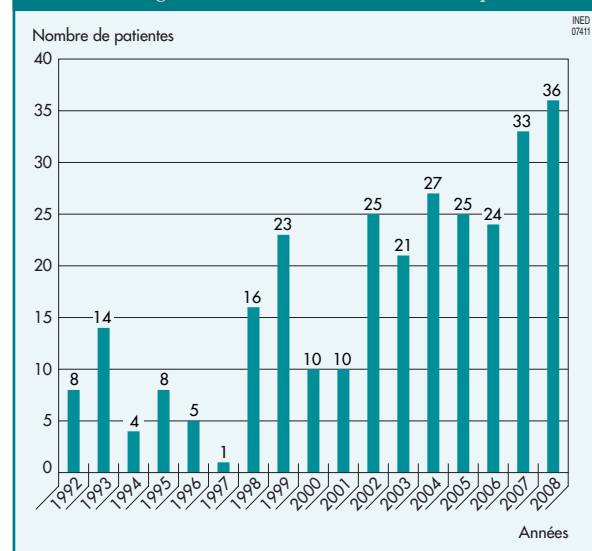


Au cours de l'année 2008, 56 décès ont été enregistrés (soit un taux brut de mortalité de 10,8‰) : 47 proviennent des centres participants, auxquels s'ajoutent 9 décès de patients perdus de vue par les centres. Cet effectif total de décès se situe au niveau de celui observé en 2007 (figure 3), la tendance de ces six dernières années étant marquée par une légère baisse après la hausse continue de 1998-2001 se situant entre les pics de l'année 1997 (70 décès) et de 2002 (72 décès). Pour ces 56 décès, l'âge moyen des patients – en progression continue depuis cinq ans – était de 28,2 ans, le plus jeune étant âgé de 0 an révolu<sup>(3)</sup> et le plus âgé de 66 ans.

La synthèse des durées de vie<sup>(4)</sup> a été réalisée au moyen d'une analyse de survie (méthode de Kaplan-Meier) pour quatre cohortes différenciées selon l'année de naissance (figure 4) : patients nés entre 1992 et 1996 (en 2008 cette cohorte a donc été suivie pendant 17 ans au maximum), entre 1997 et 2001 (12 ans de suivi au maximum), entre 2002 et 2006 (7 ans de suivi au maximum), entre 2007 et 2008 (2 ans de suivi au maximum). Au total, 3 117 patients ont été intégrés dans cette analyse, le nombre de décès survenus dans ces différentes cohortes étant de 51. 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 ; toutefois, une seule différence significative est observée : à la durée de 7 ans de suivi, entre les cohortes 1992-1996 où la survie est de 98,31 % (IC 95 % [97,22 ; 98,98]) et 2002-2006 où la survie est de 99,68 % (IC 95 % [99,04 ; 99,89]).

Autre caractéristique démographique, 36 débuts de grossesse ont été déclarés en 2008, l'âge moyen des patientes concernées étant de 27,0 ans. L'effectif des grossesses observé cette année est le plus élevé depuis la création du registre (en 2008, le taux de conception est de 29,1‰ chez les patientes âgées de 15 à 49 ans), l'événement considéré étant toutefois marqué par de très fortes variations annuelles (figure 5).

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



(3) Le décès étant imputé à une naissance prématurée.

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

### 3 – Diagnostic

Le nombre de nouveaux patients diagnostiqués en 2008 (tableau 3) a été de 235, soit 4,4 % de l'ensemble de la population ; à titre de comparaison, les effectifs de nouveaux cas de 2006 et 2007 étaient respectivement de 234 (4,7 % de l'ensemble) et 205 (4,0 %).

Les patients diagnostiqués dans le cadre du dépistage néonatal sont au nombre de 144 et représentent 61,3 % des nouveaux cas de 2008 ; en 2006 et 2007, les effectifs de patients diagnostiqués après dépistage étaient respectivement de 172 (73,5 % des nouveaux cas) et 118 (57,6 %).

Il convient de préciser que le nombre de dépistés (144) 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 ne sont pas comptés parmi les dépistés.

Tableau 3 – Registre Muco 2008. Principales caractéristiques du diagnostic

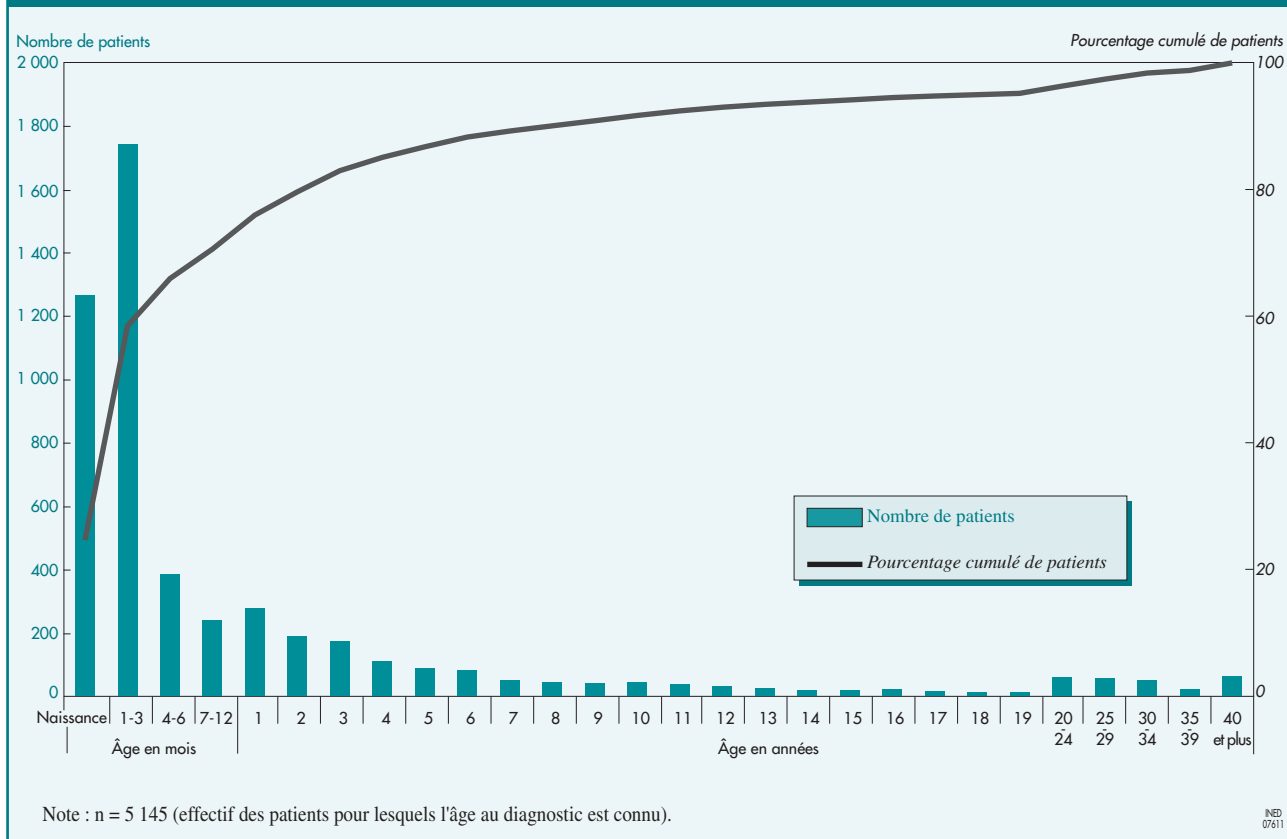
CARACTÉRISTIQUES	REGISTRE 2008
<b>NOUVEAUX PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS DANS L'ANNÉE</b>	
Ensemble des nouveaux patients (tous signes d'appel du diagnostic) (a)	
Nouveaux patients (en nombre et en %)	235 – 4,4
Âge moyen au diagnostic (en mois)	60,4
Âge médian au diagnostic (en mois)	1,0
Âges extrêmes au diagnostic (en années)	0 – 58
<b>Contexte du diagnostic</b>	
Diagnostics anténatals (en nombre et en %)	5 – 2,1
Patients diagnostiqués sur ileus méconial [IM] (en nombre et en %)	26 – 11,1
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 %)	144 – 61,3
Patients diagnostiqués sur symptômes [autres que IM] (en nombre et en %)	52 – 22,1
Âge moyen au diagnostic (en années) des patients diagnostiqués sur symptômes (autres que IM)	21,4
<b>ENSEMBLE DES PATIENTS</b>	
Patients pour lesquels l'âge au diagnostic est connu (en nombre et en %)	5 145 – 96,0
Âge moyen au diagnostic (en mois)	37,3
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.

Parmi les 235 nouveaux patients, 153 étaient des nouveau-nés de 2008. De par la méthode utilisée pour réaliser ce rapport (patients vus en 2008 dans un centre de soins), les nouveau-nés de 2008 vus pour la première fois en 2009 n'ont pas été inclus.

Si l'on considère l'ensemble des patients du registre (5 145 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).

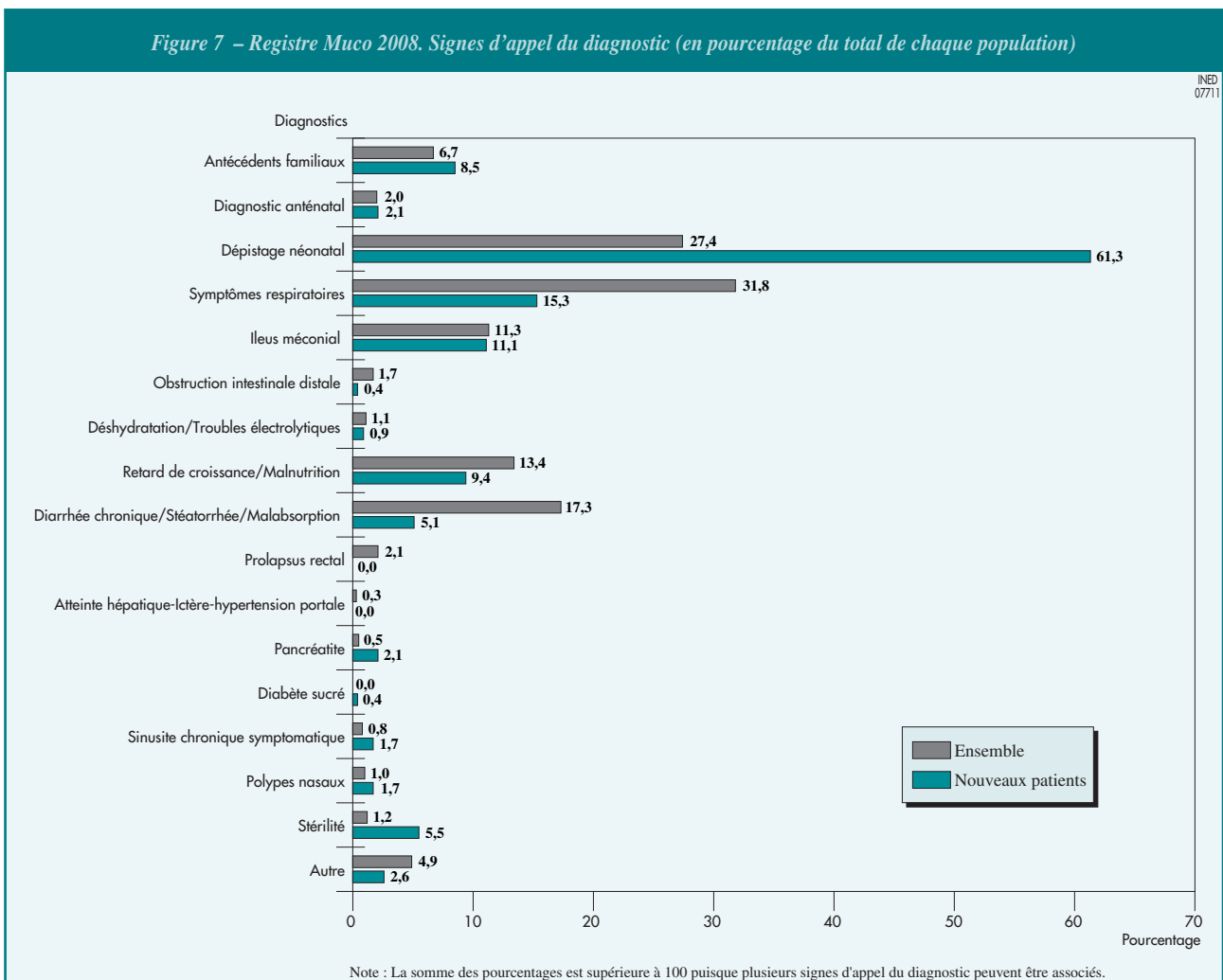
Figure 6 – Registre Muco 2008. Nombre de patients et pourcentage cumulé de patients selon l'âge au diagnostic



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 (31,8 %), le dépistage néonatal, qui concerne plus d'un patient sur quatre dans le registre (27,4 %) ; viennent ensuite, l'ensemble diarrhée chronique/stéatorrhée/malabsorption (17,3 %), puis le retard de croissance/la malnutrition (13,4 %) et l'ileus méconial (11,3 %). Chez les 235 nouveaux patients de l'année, le dépistage néonatal occupe, comme les années précédentes, le premier rang (61,3 %) ; suivent, comme principaux signes d'appel, les symptômes respiratoires (15,3 %), puis l'ileus méconial (11,1 %) et le retard de croissance/la malnutrition (9,4 %).

S'agissant du gène *CFTR*, les génotypes ont été identifiés de façon complète chez 5 006 patients du registre en 2008, ce qui représente 93,4 % de la population. La proportion de patients dont les génotypes ne comportent qu'une seule mutation identifiée est de 3,4 %, les autres patients (3,2 %) n'ont pas eu d'analyse génétique ou ont un génotype constitué de mutations non recherchées ou non encore identifiées.

Figure 7 – Registre Muco 2008. Signes d'appel du diagnostic (en pourcentage du total de chaque population)



Le génotype le plus fréquent (tableau 4) est F508del/ F508del (43,8 % 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 1,4 % dans la population totale et de 3,8 % parmi les nouveaux patients diagnostiqués en 2008.

Tableau 4 – Registre Muco 2008. Nombres et proportions des génotypes ordonnés par fréquence décroissante

GÉNOTYPES	Nombre de patients	Proportion (en %)
F508del / F508del	2 345	43,8
F508del / G542X	168	3,1
F508del / N1303K	121	2,3
F508del / 1717-1G->A	90	1,7
F508del / 2789+5G->A	77	1,4
F508del / R117H	73	1,4
F508del / R553X	60	1,1
F508del / G551D	50	0,9
F508del / Y122X	42	0,8
F508del / W1282X	41	0,8
F508del / 3272-26A->G	39	0,7
F508del / 3849+10kbC->T	36	0,7
F508del / I507del	35	0,7
F508del / 2183AA->G	30	0,6
F508del / L206W	29	0,5
F508del / R347P	28	0,5
F508del / Y1092X	25	0,5
F508del / A455E	24	0,4
F508del / R1162X	24	0,4
F508del / 1078delT	21	0,4
F508del / 3659delC	19	0,4
F508del / 711+1G->T	19	0,4
F508del / S1251N	18	0,3
F508del / G85E	17	0,3
N1303K / N1303K	17	0,3
F508del / E60X	16	0,3
F508del / 394delTT	16	0,3
G542X / G542X	16	0,3
F508del / 3120+1G->A	15	0,3
F508del / 1811+1.6kbA->G	14	0,3
Y122X / Y122X	13	0,2
F508del / W846X	13	0,2
F508del / R334W	11	0,2
F508del / 621+1G->T	10	0,2
711+1G->T / 711+1G->T	10	0,2
G542X / 2789+5G->A	8	0,1
G542X / R117H	7	0,1
Autres génotypes <i>CFTR</i>	1 409	26,3
<b>SOUS TOTAL</b>	<b>5 006</b>	<b>93,4</b>
F508del / Non renseigné	119	2,2
Autre / Non renseigné	63	1,2
Non renseigné / Non renseigné	169	3,2
<b>TOTAL</b>	<b>5 357</b>	<b>100,0</b>

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 = 51,24; différence significative avec  $p < 10^{-4}$ ).

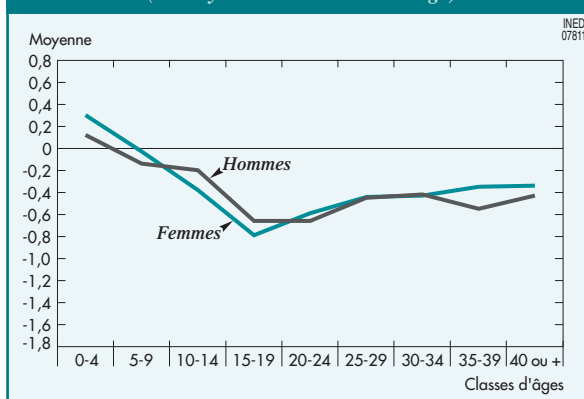
Tableau 5 – Registre Muco 2008. Âge des patients selon le génotype : synthèse

GÉNOTYPES	ÂGE DES PATIENTS				
	Nombre	Proportion (en %)	Moyenne (en années)	Médiane (en années)	Âge max. (en années)
F508del / F508del	2 345	43,8	16,3	16,0	54
F508del / Autre	1 995	37,2	16,8	15,0	68
Autre / Autre	666	12,4	16,8	15,0	76
F508del / Non renseigné	119	2,2	25,1	22,0	73
Autre / Non renseigné	63	1,2	23,9	22,0	66
Non renseigné / Non renseigné	169	3,2	29,6	26,0	78

#### 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 2008. Z-score de la taille (en moyenne selon le sexe et l'âge)



Les données anthropométriques sont exprimées en Z-scores<sup>(5)</sup>, en référence à la moyenne de la population française et sont complétées par l'indice de corpulence, calculé par le rapport du poids (en kg) à la taille (en m) portée au carré.

Les données staturales selon l'âge sont assez proches chez les hommes et les femmes (figure 8); le Z-score, qui est voisin de 0,20 aux âges de 0-4 ans, devient progressivement négatif à la période de l'adolescence (-0,73 en moyenne à 15-19 ans); quoique meilleures ensuite, les moyennes du Z-score à l'âge adulte restent malgré tout négatives et se situent entre -0,66 et -0,34.

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

Figure 9 – Registre Muco 2008. Z-score du poids (en moyenne selon le sexe et l'âge)

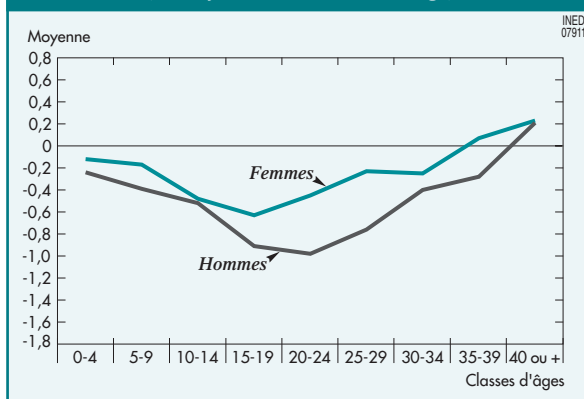


Figure 10 – Registre Muco 2008. Indices de corpulence (IC) comparés aux IC des populations masculines et féminines de référence (en moyenne selon le sexe et l'âge)

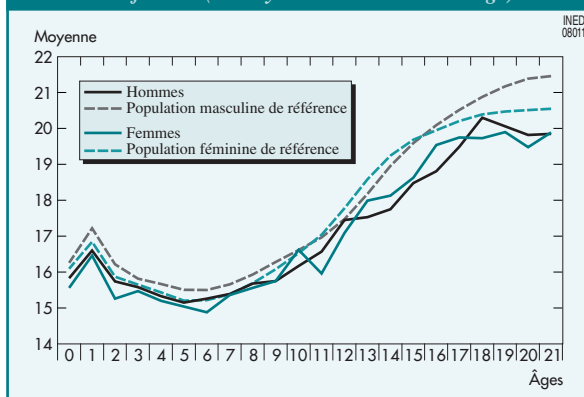


Figure 11 – Registre Muco 2008. CVF % théorique (en moyenne selon le sexe et l'âge)

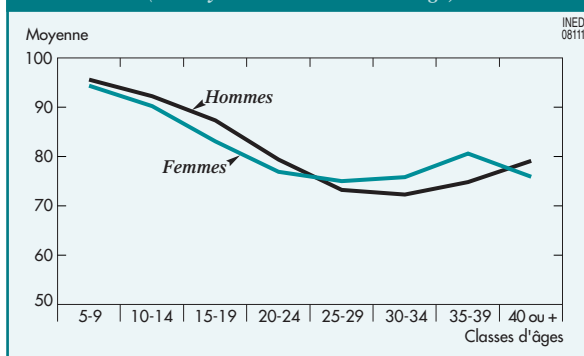
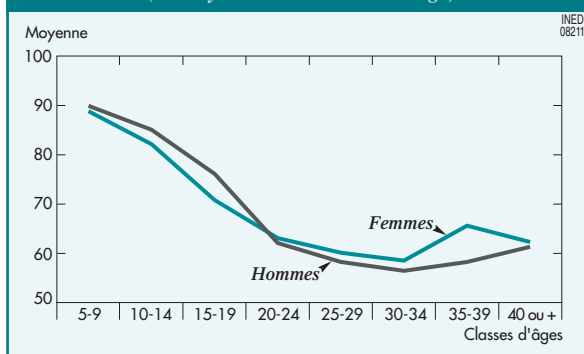


Figure 12 – Registre Muco 2008. VEMS % théorique (en moyenne selon le sexe et l'âge)



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  $-0,18$  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 ( $-0,98$  en moyenne à 20-24 ans) tandis que chez les femmes, la récupération du poids se fait plus tôt (la moyenne qui est de  $-0,63$  à 15-19 ans passe à  $-0,45$  à 20-24 ans). La situation pondérale s'améliore ensuite nettement, les hommes rattrapant même 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 se manifestent surtout à partir de l'âge de 11 ans chez les femmes, 13 ans chez les hommes ; ils se maintiennent, voire s'accroissent ensuite chez les hommes ; chez les femmes, ces écarts se réduisent vers l'âge de 16-17 ans pour reprendre ensuite.

## 5 – Spirométrie<sup>(6)</sup>

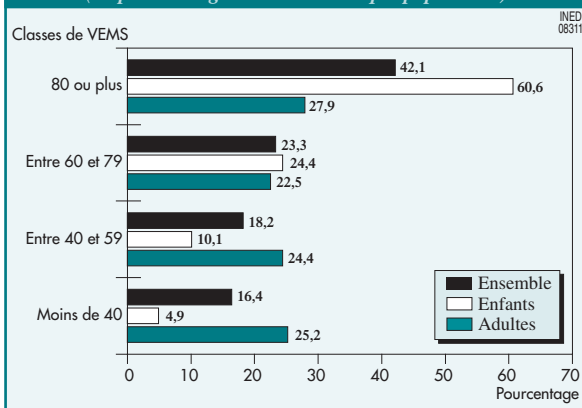
En 2008, 90,9 % des patients âgés de 6 ans ou plus ont eu au moins une spirométrie (la réalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires nécessite une participation qui n'est pas toujours acquise avant cet âge), proportion équivalente à celle de 2007 (90,6 %) et supérieure à celle de 2006 (87,2 %).

La capacité vitale forcée (CVF) et le volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) sont exprimés en pourcentage de la valeur théorique<sup>(7)</sup>. Partant de niveaux avoisinant les 90-95 % (figures 11 et 12), CVF et VEMS diminuent progressivement jusqu'aux âges de 25-34 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 58 % 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.**

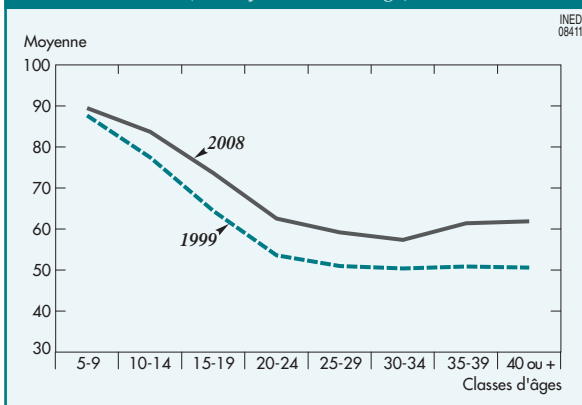
(6) Voir également en annexe les compléments sur la spirométrie.

(7) 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 2008.**  
Classes de VEMS % théorique  
(en pourcentage du total de chaque population)



**Figure 14 – VEMS % théorique en 2008 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 (60,6 %) 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, 25,2 % 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 2008 ont été situées par rapport à celles de 1999 (figure 14). Les deux courbes ont des profils pratiquement identiques mais les moyennes de 2008 sont toujours supérieures à celles de 1999, les écarts étant, dans l'ensemble, de l'ordre de 8 points de pourcentage, sauf pour les plus de 35 ans où l'amélioration est encore plus importante. Cette amélioration est à rapprocher de la proportion importante de patients transplantés parmi les patients de 35 ans et plus, à laquelle se rajoute vraisemblablement l'effet de sélection des patients les plus âgés.

## 6 – Microbiologie

En 2008, 92,6 % des patients ont eu au moins un examen cytobactériologique des crachats (ECBC, tableau 6) ; cette proportion reste stable puisqu'elle était de 93,5 % en 2007 et en 2006. Concernant les patients n'ayant pas eu d'ECBC dans l'année, il est à noter que près de 35 % d'entre eux sont porteurs d'un transplant.

**Tableau 6 – Registre Muco 2008. ECBC (cumul de l'année)**

Patients ayant eu au moins un ECBC dans l'année	NOMBRE	PROPORTION (%)
Ensemble	4 961	92,6
Enfants (moins de 18 ans)	2 861	96,3
Adultes (18 ans ou plus)	2 100	88,0

Figure 15 – Registre Muco 2008.  
Bactéries cliniquement importantes  
(en pourcentage selon l'âge)

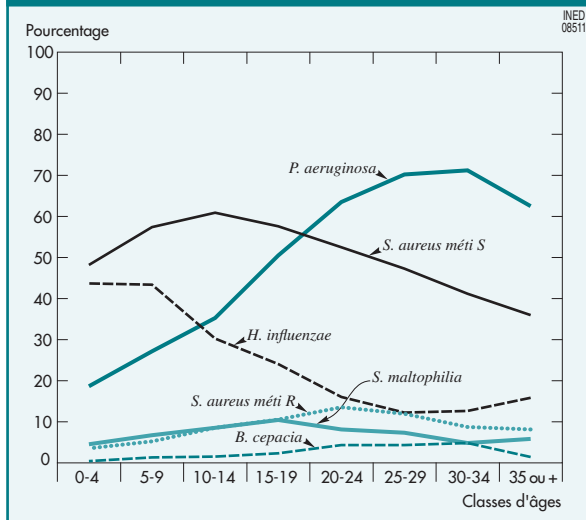
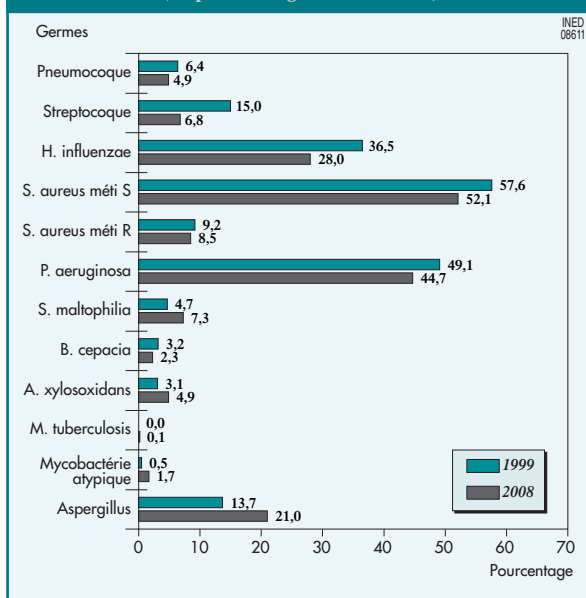


Figure 16 – Germes en 2008 comparés aux germes en 1999  
(en pourcentage selon l'année)



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 l'année précédente (données 2007). Certains de ces germes atteignent des fréquences élevées dès les plus jeunes âges : entre 0 et 4 ans, *Haemophilus influenzae* est présent chez 43,7 % des patients et *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline est présent chez 48,2 % d'entre eux (la proportion de ces deux germes dépassait 50 % en 2005 dans ce groupe d'âges). *Pseudomonas aeruginosa*, présent chez 18,7 % des patients âgés de 0 à 4 ans, atteint sa fréquence la plus élevée (71,2 %) chez les malades de 30-34 ans. On peut noter que la proportion de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline présent chez 3,6 % des 0-4 ans atteint 13,6 % chez les 20-24 ans (14,3 % dans ce groupe d'âges en 2007) puis diminue légèrement tout en restant proche de 9 % aux âges les plus élevés.

La figure 16 illustre les variations observées pour les germes documentés par le registre en 2008 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 2008 ( $p < 10^{-9}$ ), *Haemophilus influenzae* (de 36,5 % à 28,0 % ;  $p < 10^{-9}$ ), *Staphylococcus aureus* méti S (de 57,6 % à 52,1 % ;  $p < 10^{-5}$ ), *Pseudomonas aeruginosa* (de 49,1 % à 44,7 % ;  $p < 10^{-3}$ ), le Pneumocoque (de 6,4 % à 4,9 % ;  $p < 10^{-2}$ ) et *Burkholderia cepacia* (de 3,2 % à 2,3 % ;  $p < 0,05$ ).

À la hausse : *Aspergillus* (de 13,7 % en 1999 à 21,0 % en 2008 ;  $p < 10^{-9}$ ), *Stenotrophomonas maltophilia* (de 4,7 % à 7,3 % ;  $p < 10^{-5}$ ), la Mycobactérie atypique (de 0,5 % à 1,7 % ;  $p < 10^{-5}$ ) et *Achromobacter xylosoxidans* (de 3,1 % à 4,9 % ;  $p < 10^{-3}$ ).

Par ailleurs, sur les 2 218 patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, on observe une colonisation chronique<sup>(8)</sup> dans 54,7 % des cas (qu'elle soit multirésistante ou non) ; les patients présentant des souches multirésistantes<sup>(9)</sup> (chroniques ou non chroniques) représentant 23,1 % des cas. Cependant, près de 30 % d'entre eux ne sont pas renseignés sur le type de la colonisation.

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

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

Figure 17 – Registre Muco 2008.  
Événements présents dans l'année :  
1 – Pathologies respiratoires (en pourcentage selon l'âge)

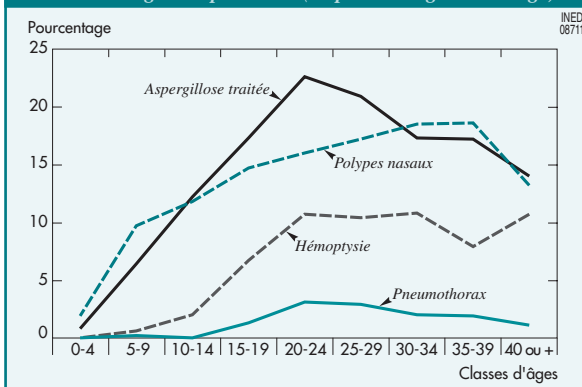


Figure 18 – Registre Muco 2008.  
Événements présents dans l'année :  
2 – Pathologies digestives (en pourcentage selon l'âge)

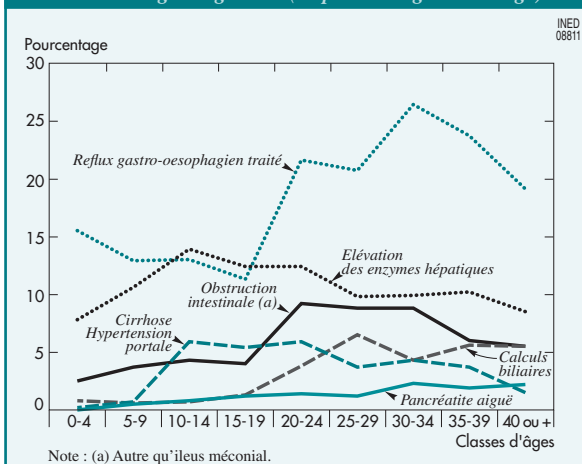
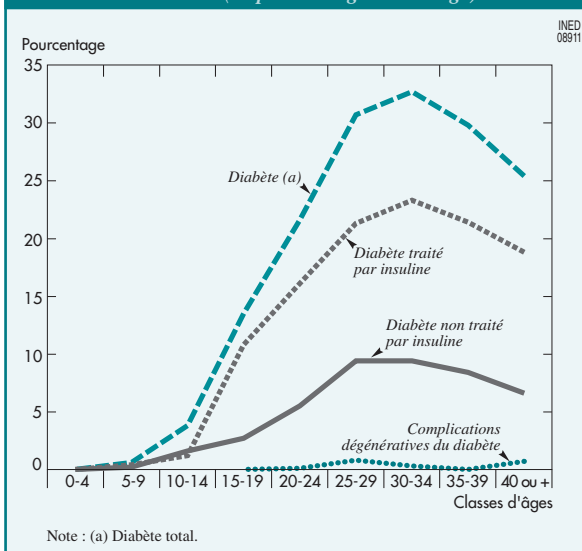


Figure 19 – Registre Muco 2008.  
Événements présents dans l'année :  
3 – Diabète (en pourcentage selon l'âge)



## 7 – Éléments de morbidité Transplantations

Les patients pour lesquels aucun élément de morbidité n'est déclaré représentent 7,3 % de l'ensemble.

Les principaux événements relevés dans le courant de l'année 2008 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'élévation des enzymes hépatiques, le reflux gastro-œsophagien traité et l'aspergillose traitée (13,9 %, 13,0 % et 12,2 % respectivement aux âges de 10-14 ans par exemple), les polypes nasaux (11,8 % à 10-14 ans et 9,7 % à 5-9 ans). La cirrhose/l'hypertension portale et le diabète (qu'il soit traité ou non traité par insuline) atteignent également des fréquences relativement élevées (5,9 % et 3,8 % respectivement à 10-14 ans).

Chez les patients adultes, où l'ensemble de la morbidité s'est accentuée, l'élévation des enzymes hépatiques, le reflux gastro-œsophagien traité et l'aspergillose traitée sont toujours très fréquents (12,4 %, 21,6 % et 22,6 % respectivement à 20-24 ans par exemple), le diabète atteint quant à lui près du tiers (31,2 %) de la population âgée de 25 à 39 ans ; à noter également que chez les adultes, les pathologies osseuses et l'arthropathie atteignent des fréquences non négligeables (7,1 % de pathologies osseuses à 30-34 ans et 7,7 % d'arthropathies à 40 ans ou plus).

L'incontinence urinaire ne touche que 27 patients (soit 0,5 % de l'ensemble) et ne concerne presque exclusivement que des femmes : 22 patientes parmi les 27. Cependant, cet effectif est probablement sous-estimé, l'incontinence urinaire étant rarement déclarée spontanément.

Pour des raisons graphiques, la fonction pancréatique exocrine anormale n'a pas été représentée sur la figure 18 ; on peut cependant indiquer que 83,0 % des patients sont insuffisants pancréatiques (contre 74,8 % en 2007) ; cette proportion reste assez stable selon l'âge : 79,5 % à 0-4 ans, 90,0 % à 20-24 ans, 84,7 % à 30-34 ans, 65,3 % après 35 ans.

Figure 20 – Registre Muco 2008.  
Événements présents dans l'année :  
4 – Autres événements (en pourcentage selon l'âge)

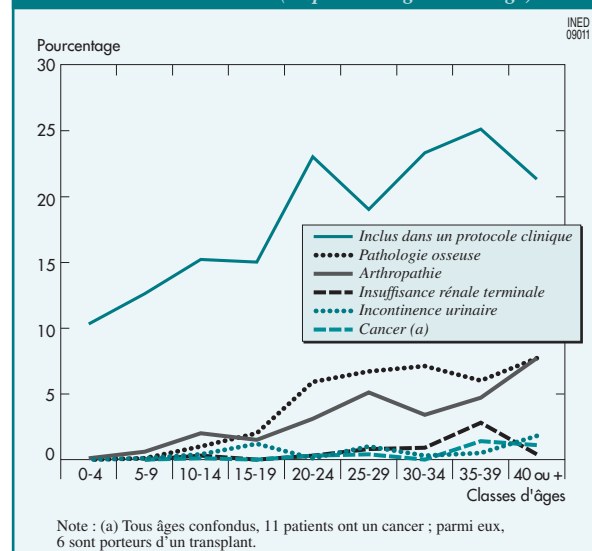
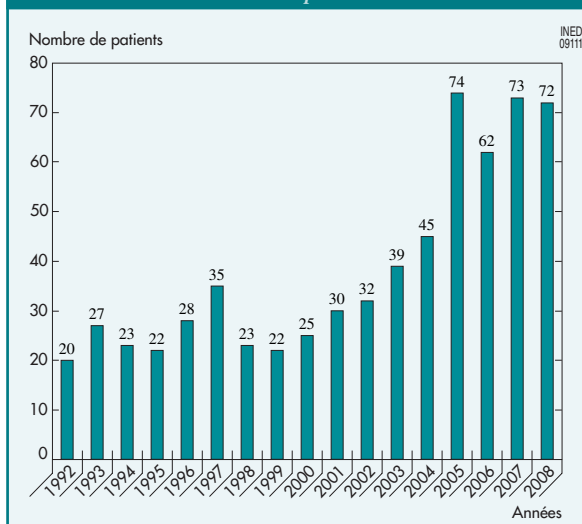


Tableau 7 – Registre Muco 2008. Transplantations :  
1 – Principales caractéristiques des transplantations

CARACTÉRISTIQUES	REGISTRE 2008	
<i>PATIENTS PORTEURS D'UN TRANSPLANT</i>	ENSEMBLE DES PATIENTS (a)	TRANSPLANTÉS EN 2008 (b)
Nombre de patients	353	72
Âge moyen (en années)	29,6	26,4
Âges extrêmes (en années)	8 – 53	8 – 45
Greffes bi-pulmonaires (en nombre et en %)	282 – 79,9	64 – 88,9
Greffes cardio-pulmonaires (en nombre et en %)	32 – 9,1	4 – 5,6
Greffes hépatiques (en nombre et en %)	29 – 8,2	5 – 6,9
Greffes rénales (en nombre et en %)	11 – 5,3	3 – 4,2
Greffes autres et non renseignées (en nombre et en %)	13 – 3,7	1 – 1,4
Patients décédés en 2008	20	6
<i>PATIENTS INSCRITS EN LISTE D'ATTENTE DE GREFFE (c)</i>		
Nombre de patients		171
Âge moyen (en années)		26,1
Âges extrêmes (en années)		8 – 50
Patients inscrits en liste d'attente de greffe en 2008 (en nombre et en %)		70 – 40,9
Patients en attente de greffe en 2008 et décédés sans avoir été transplantés		6

Notes : (a) Ensemble des patients transplantés en 2008 ou avant.  
(b) Patients transplantés durant l'année 2008 seulement.  
(c) Ensemble des patients inscrits en liste d'attente de greffe en 2008 ou avant.

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



Par ailleurs, le nombre de patients inclus dans un protocole clinique a été en 2008 particulièrement important : tous âges confondus, 888 patients ont été concernés (soit 16,6 % de l'ensemble); en particulier, plus de 10 % des enfants de 0-4 ans ont été impliqués dans ces protocoles, cette proportion atteint 25,1 % des patients âgés de 35-39 ans.

En 2008, 353 patients étaient porteurs d'un transplant (tableau 7), soit 6,6 % de la population, les greffes bi-pulmonaires représentant près de 80 % des transplantations réalisées. Le nombre de transplantations effectuées durant la seule année 2008 s'est élevé à 72 (soit 1,3 % de l'ensemble de la population), les greffes bi-pulmonaires étant, comme précédemment, très majoritaires. Au total en 2008, 171 malades étaient inscrits en liste d'attente de greffe (3,2 % de la population), dont 70 patients inscrits pour la seule année 2008. Les patients en attente de greffe et décédés en 2008 sont au nombre de 6, ce qui représente 10,7 % des décès de l'année. Le nombre de transplantations réalisées en 2008 se maintient au niveau de celui de 2006 (73 transplantations avaient alors été réalisées) et de celui de 2005 (74 transplantations) année qui s'était caractérisée par le plus fort nombre de greffes depuis 1992 (figure 21).

Figure 22 – Registre Muco 2008.  
Consultations et hospitalisations (selon l'âge)

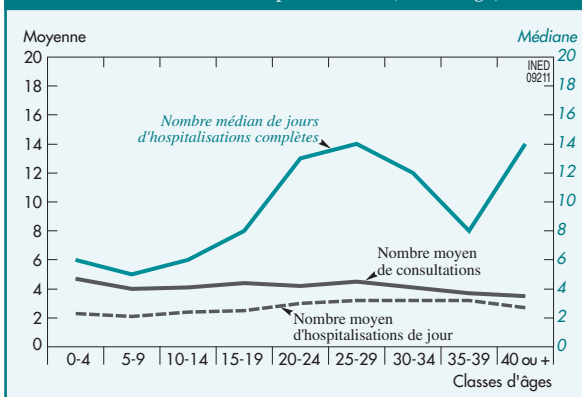


Figure 23 – Registre Muco 2008. Cures d'antibiotiques IV :  
1 – Patients ayant eu au moins une cure ;  
patients porteurs d'une chambre implantable (selon l'âge)

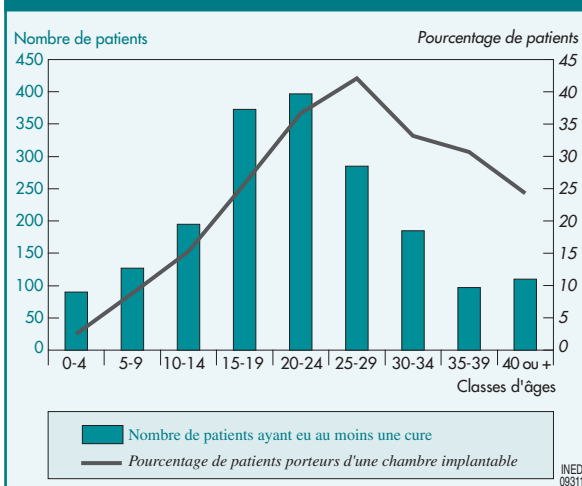
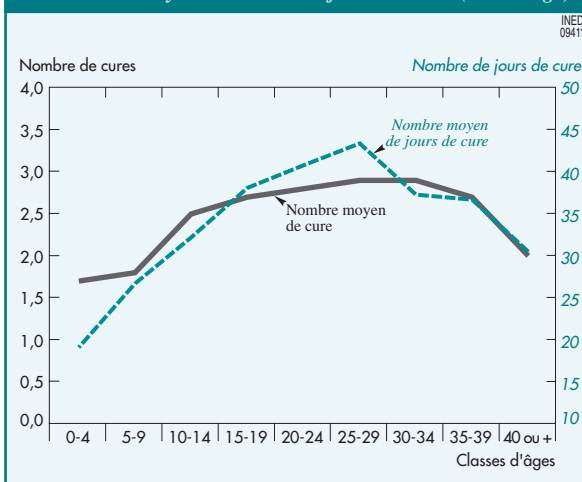


Figure 24 – Registre Muco 2008. Cures d'antibiotiques IV :  
2 – Nombre moyen de cures et de jours de cures (selon l'âge)



## 8 – Consultations et hospitalisations Prise en charge thérapeutique

Pour l'ensemble de la population, le nombre moyen de consultations dans l'année est de 4,3 et celui des hospitalisations de jour de 2,6 ; ces valeurs ne présentent que de très faibles variations aux différents âges (figure 22) ; 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 2008 a été de 1 859 (soit 34,7 % de l'ensemble de la population), les effectifs les plus nombreux étant observés dans les classes d'âges 15-19 et 20-24 ans : 770 patients au total à ces âges, soit 41,4 % des patients ayant des cures (figure 23).

Dans l'ensemble, 21,4 % 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 2,6 dans l'année, cette moyenne augmente régulièrement avec l'âge ; de 1,7 cure annuelle chez les plus jeunes (0-4 ans) jusqu'à 2,9 cures annuelles entre 25 et 34 ans ; ensuite, la moyenne baisse de nouveau jusqu'à 2 cures annuelles en moyenne (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 183 jours de cure ; cependant, ces cures se concentrent le plus souvent sur une durée de 2 semaines (pour 30,7 % des patients), d'un mois (19,1 % des patients), ou de 45 jours (6,2 % des patients). Le nombre moyen de jours de cures IV par an est de 36,6 jours pour l'ensemble des malades qui y ont recours, la valeur moyenne la plus élevée étant de 43,4 jours de cure entre 25 et 29 ans (figure 24).

Figure 25 – Registre Muco 2008. Prise en charge thérapeutique :  
1 – Thérapeutiques à visée respiratoire  
(en pourcentage selon l'âge)

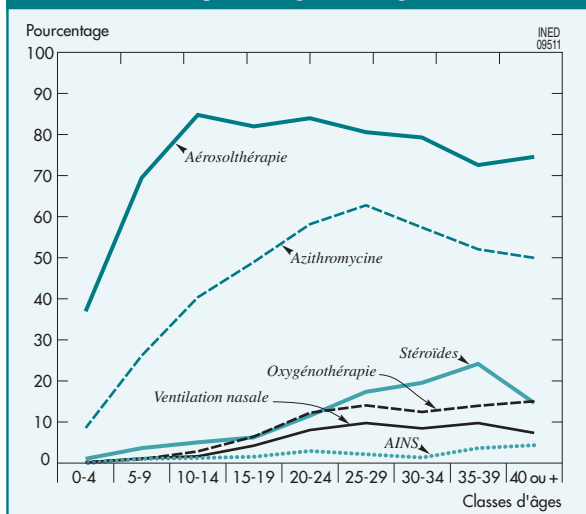


Figure 26 – Registre Muco 2008. Prise en charge thérapeutique :  
2 – Produits administrés en aérosolthérapie  
(en pourcentage selon l'âge)

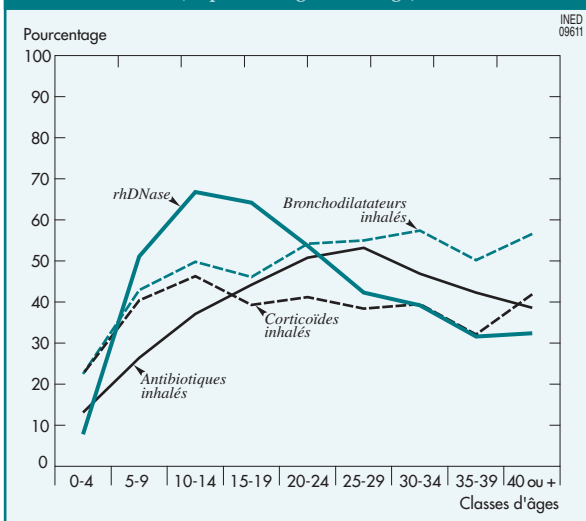
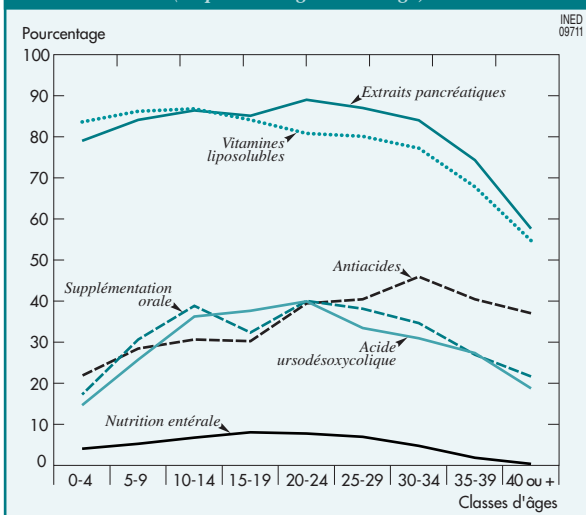


Figure 27 – Registre Muco 2008. Prise en charge thérapeutique :  
3 – Thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle  
(en pourcentage selon l'âge)



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

Pour les thérapeutiques à visée respiratoire, l'oxygénothérapie, la ventilation nasale et les anti-inflammatoires (AINS et stéroïdes) sont, chacun, administrés à moins de 8,6% de l'ensemble des patients. Les fréquences sont beaucoup plus élevées pour l'azithromycine (40,8% dans l'ensemble ; 49,0 à 52,1% chez les patients âgés de 15 à 39 ans) et l'aérosolthérapie de long cours (72,2% dans l'ensemble et plus de 80% chez les patients âgés de 10 à 29 ans).

Les produits administrés en aérosolthérapie sont le plus souvent les bronchodilatateurs inhalés (45,6%) et la rhDNase (45,1%); les corticoïdes inhalés sont administrés à 37,7% des patients, les antibiotiques à 36,8% des patients.

Le mode d'administration de l'aérosolthérapie se fait dans 37% des cas sous forme de nébulisation. Pour près de 41% des malades, il associe nébulisation et spray ou poudre; pour 13% des malades, il se fait sous la seule forme de spray ou poudre (cependant, le mode d'administration reste non précisé dans plus de 9% des cas).

Pour les thérapeutiques à visée digestive et nutritionnelle, les extraits pancréatiques sont, dans l'ensemble, donnés à 83% des patients, la nette diminution de malades recevant ces extraits 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, 31,5% des patients reçoivent une supplémentation orale de long cours et 5,8% une nutrition entérale de long cours. Cette dernière est administrée dans 69,2% des cas par gastrostomie et dans 25,6% des cas par sonde naso-gastrique. Par ailleurs, 29,9% des patients prennent de l'acide ursodésoxycolique, 32,7% des antiacides (anti H2/IPP) et 81,4% des vitamines liposolubles.

## 9 – Annexes

### 9.1 – Compléments sur la spirométrie

Figure 28 – Registre Muco 2008. VEMS % théorique. Comparaison population totale et patients non transplantés pulmonaires

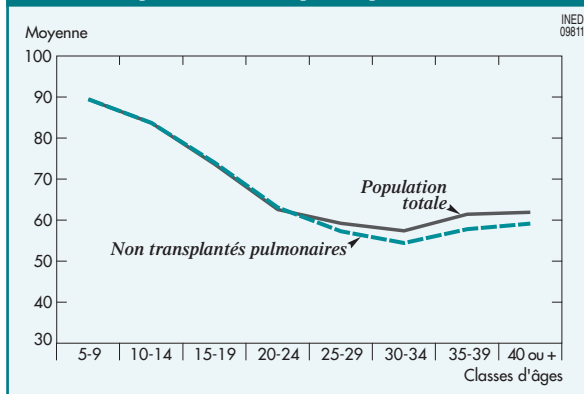
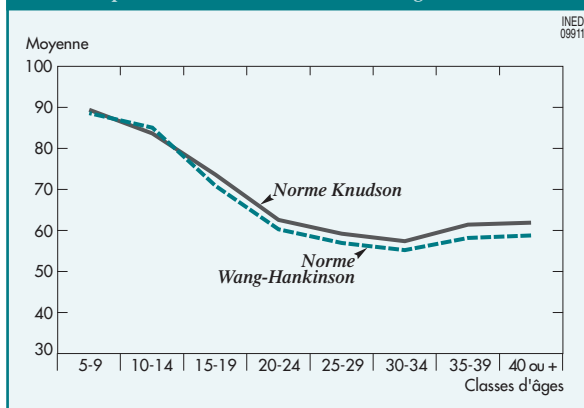


Figure 29 – Registre Muco 2008. VEMS % théorique. Comparaison normes Knudson et Wang-Hankinson



À titre d'approfondissement, les courbes par âge du VEMS en 2008 ont fait l'objet de comparaisons supplémentaires :

– 1/ le VEMS de l'ensemble des patients a été comparé à celui des patients non porteurs d'un transplant cardio-pulmonaire ou bi-pulmonaire (figure 28). Les deux courbes sont identiques jusqu'à 20-24 ans ; ensuite, le VEMS des patients non transplantés accuse une baisse plus importante que celui de la population totale, l'écart étant de près de 3 points de pourcentage de la valeur théorique ; chez les patients les plus âgés (35 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.**

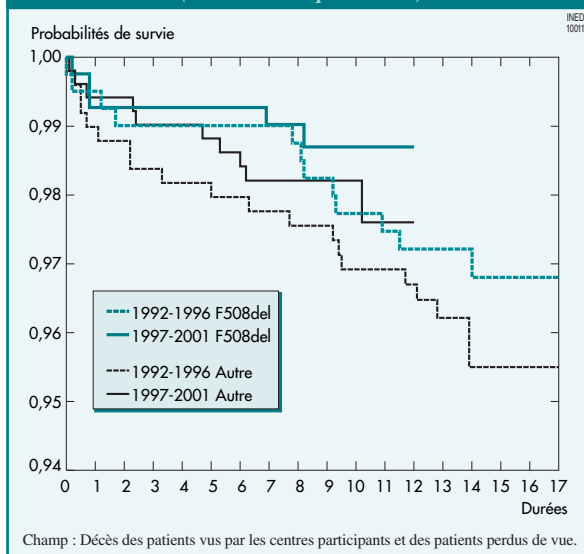
– 2/ le VEMS en pourcentage de la valeur théorique calculé selon la norme Knudson a été comparé à celui calculé selon la norme Wang-Hankinson<sup>(10)</sup> (figure 29). Les valeurs du VEMS calculées selon les deux normes sont très proches jusqu'à 14 ans ; en comparaison de la norme Knudson, la norme Wang-Hankinson fournit des valeurs du VEMS systématiquement plus faibles à partir de l'âge de 15 ans, de l'ordre de 2,6 à 2,7 points de pourcentage de la valeur théorique.

(10) 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 2008.  
Survie selon la cohorte de naissance et le génotype  
(méthode de Kaplan-Meier)



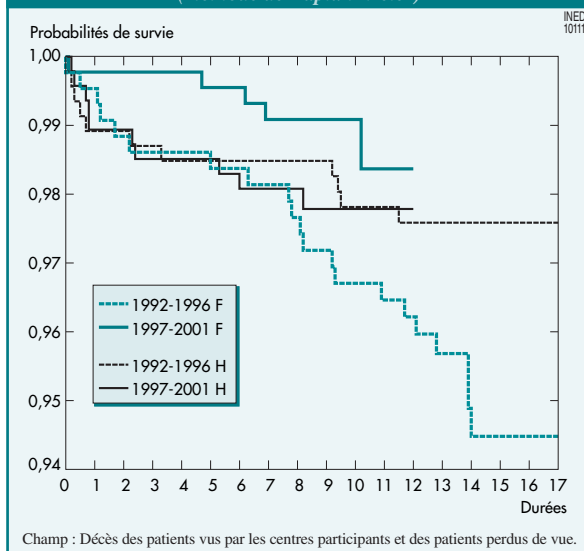
## 9.2 – Compléments sur l'analyse de survie

L'analyse de survie 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 1 819 patients et 47 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 45,0 %, cette proportion est de 44,5 % 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 51,7 %, cette proportion est de 51,2 % 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 pour les premières années de vie), et l'on observe le contraire pour la cohorte 1997-2001 ; les différences observées ne sont pas significatives, même dans le cas de la cohorte 1992-1996 où à la durée de 17 ans de suivi l'écart semble assez marqué : la probabilité de survie pour les hommes y est de 97,58 % (IC 95 % [95,68 ; 98,65]), elle est pour les femmes de 94,47 % (IC 95 % [91,56 ; 96,40]).

Figure 31 – Registre Muco 2008.  
Survie selon la cohorte de naissance et le sexe  
(méthode de Kaplan-Meier)



## 9.3 – Synthèse des données

	2008	2007 (rappel)
<b>Patients vus dans l'année et centres participant au Registre</b>		
- Patients vus dans l'année (nombre) :	5 357	5 140
- Centres (nombre) :	65	67
CRCM enfants :	19	19
CRCM adultes :	12	12
CRCM mixtes :	18	18
<b>Démographie</b>		
- Patients de sexe masculin (%) :	52,0	52,3
- Age des patients, en année (moyenne) :	17,3	16,8
- Age des patients, en année (médiane) :	16,0	15,0
- Age des patients, en année (extrêmes) :	0 – 78	0 – 77
- Patients âgés de 18 ans ou plus (%) :	44,5	42,9
- Débuts de grossesses dans l'année (nombre) :	36	33
- Taux de conception chez les femmes âgées de 15 à 49 ans (pour 1 000) :	29,1	28,2
- Age des patientes ayant déclaré un début de grossesse, en années (moyenne) :	27,0	28,6
- Décès (nombre) :	56	52
dont décès de patients perdus de vue :	9	8
- Taux brut de mortalité (pour 1 000) :	10,8	10,4
- Age des patients décédés, en années (moyenne) :	28,2	27,0
- Age des patients décédés, en années (médiane) :	27,5	25,5
<b>Diagnostic et génétique</b>		
- Age au diagnostic, en mois (médiane) :	2,0	2,0
- Nouveaux patients diagnostiqués dans l'année (nombre) :	235	205
dont diagnostiqués grâce au dépistage néonatal :	144	118
- Age au diagnostic des nouveaux patients, en années (extrêmes) :	0 – 58	0 – 65
- Génotypes complets identifiés (%) :	93,4	90,2
F508del / F508del :	43,8	43,1
F508del / Autre :	37,2	36,0
Autre / Autre :	12,4	11,1
F508del / Non renseigné :	2,2	3,4
Autre / Non renseigné :	1,2	1,5
Non renseigné / Non renseigné :	3,2	4,9
<b>Anthropométrie et spirométrie</b>		
- Z-score de la taille, patients âgés de 17 ans ou moins (moyenne) :	- 0,17	- 0,21
- 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) :	- 0,41	- 0,47
- Z-score du poids, patients âgés de 18 ans ou plus (moyenne) :	- 0,47	- 0,53
- VEMS % théorique norme Knudson, patients âgés de 17 ans ou moins (moyenne) :	83,53	84,73
- VEMS % théorique norme Knudson, patients âgés de 18 ans ou plus (moyenne) :	61,90	61,29

.../...

	2008	2007 (rappel)
<b>Microbiologie</b>		
- Patients ayant eu au moins 1 ECBC dans l'année (%):	92,6	93,5
<i>H. influenzae</i> :	28,0	28,4
<i>S. aureus</i> méti S:	52,1	50,6
<i>S. aureus</i> méti R:	8,5	9,9
<i>P. aeruginosa</i> :	44,7	45,7
<i>S. maltophilia</i> :	7,3	7,5
<i>B. cepacia</i> :	2,3	2,4
<i>Aspergillus</i> :	21,0	18,2
<b>Morbidité et transplantations</b>		
- Hémoptysie (%):	5,4	5,0
- Cirrhose / hypertension portale (%):	3,5	3,5
- Diabète traité ou non traité par insuline (%):	13,1	12,5
- Patients porteurs d'un transplant (nombre):	353	307
dont transplantés dans l'année:	72	73
- Patients inscrits en liste d'attente de greffe (nombre):	171	145
dont inscrits dans l'année:	70	83
décédés dans l'année sans avoir été transplantés:	6	8
<b>Prise en charge thérapeutique</b>		
- Cures d'antibiotiques IV (%):	34,7	35,7
- Oxygénothérapie (%):	6,7	6,0
- Ventilation nasale (%):	4,4	4,4
- Azithromycine (%):	40,8	38,7
- Antibiotiques inhalés (%):	36,8	37,8
- rhDNase (%):	45,1	42,3
- Bronchodilatateurs inhalés (%):	45,6	43,1
- Corticoïdes inhalés (%):	37,7	35,3
- Extraits pancréatiques (%):	83,0	79,9