

# LE REGISTRE BELGE DE LA MUCOVISCIDOSE



## Faits et chiffres



### Objectifs

Les objectifs du registre de la mucoviscidose sont les suivants : 1) étudier les aspects épidémiologiques de la mucoviscidose en Belgique 2) fournir un outil permettant d'évaluer la qualité des soins apportés aux patients atteints de mucoviscidose 3) fournir aux chercheurs une base de données pour la recherche scientifique 4) collaborer à des études et projets internationaux.

### Démographie

En 2017, les données de 1319 personnes atteintes de mucoviscidose étaient incluses dans le registre.



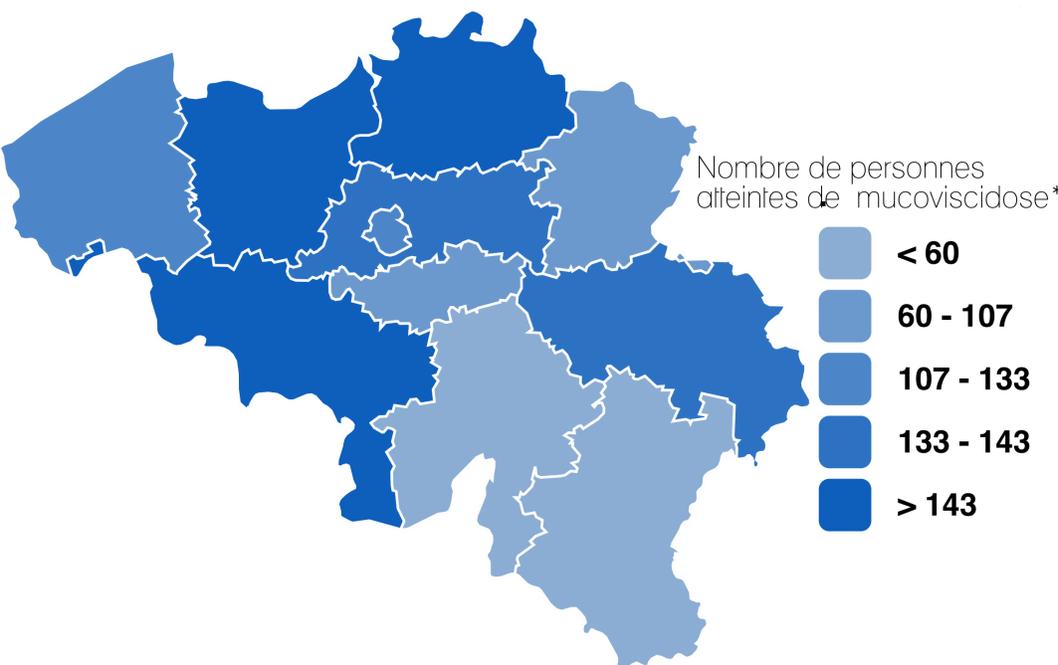
51.8% des patients sont de sexe masculin et 48.2% de sexe féminin.

Il y a 7 centres de référence de la mucoviscidose accrédités (distribués dans 10 cliniques) dont la plupart sont des hôpitaux universitaires.



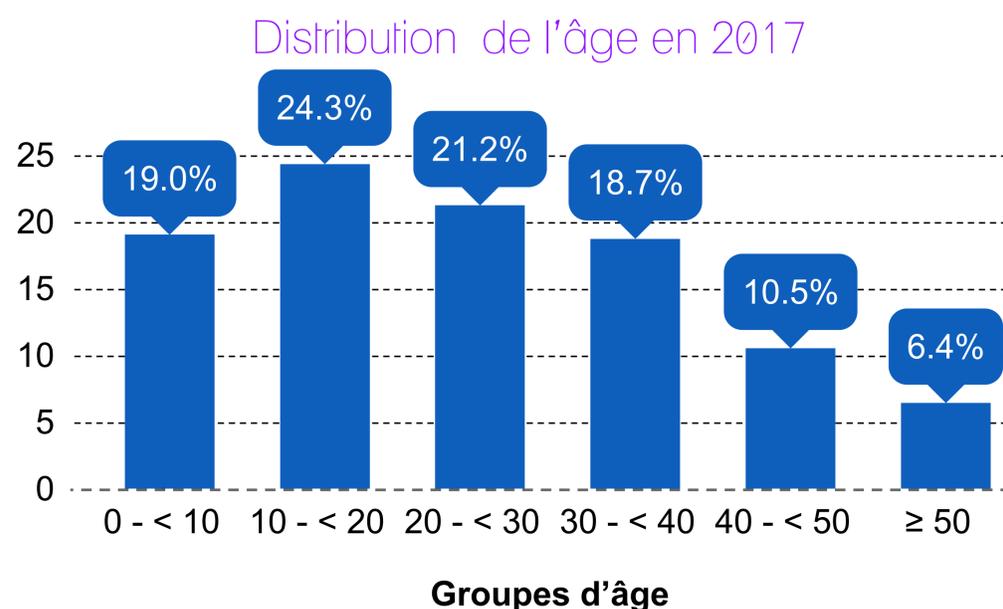
Chaque centre de référence a une clinique pédiatrique et une clinique pour les patients adultes.

On estime que 90 à 95% des personnes atteintes de mucoviscidose vivant en Belgique sont incluses dans le registre.



\* Environ 17 patients résidaient à l'étranger en 2017

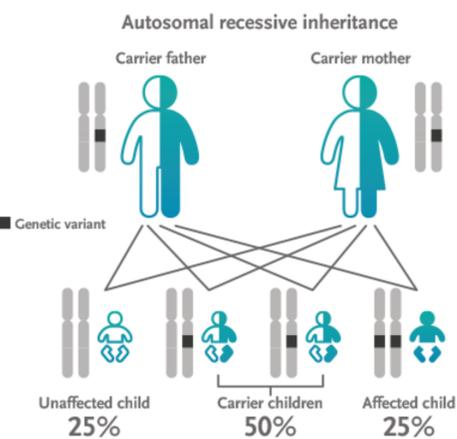
Les adultes représentaient 38.4% de l'ensemble des patients en 2000 et 62.2% en 2017.



L'âge médian est de 22.8 ans (22.4 pour les hommes et 22.9 pour les femmes).

# Diagnostic

Une personne naît avec la mucoviscidose si elle hérite d'une copie défectueuse du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) de chaque parent.



<https://www.invitae.com/en/patients/reproductive-health/>

En 2017, 38 nouveaux patients ont été diagnostiqués. Deux de ces nouveaux diagnostics étaient des patients âgés de plus de 18 ans.

L'âge médian au diagnostic est de 5.8 mois chez les garçons et 5.3 mois chez les filles.

Age médian au diagnostic

5.4  
Mois

A l'âge de 18 ans, 90.5% des patients étaient diagnostiqués.

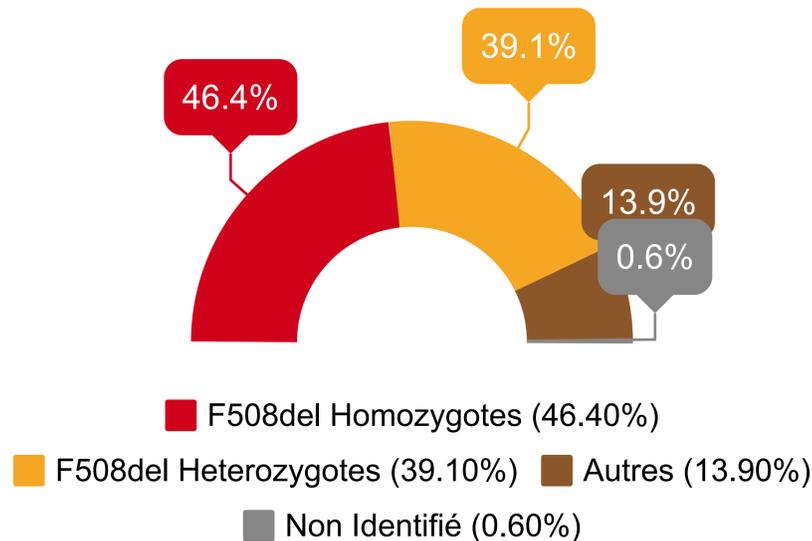
Plus de 2000 mutations du gène CFTR ont été identifiées à ce jour. Une majorité d'entre elles sont extrêmement rares. Toutes les mutations CFTR ne causent pas la mucoviscidose; seules 346 ont été confirmées comme étant à l'origine de la maladie. Environ 85.0% des patients vus en 2017 ont leurs deux mutations présentes sur cette liste récente.

<https://www.cftrscience.com/cftr-mutations>

<https://www.cftr2.org/>

CFTR2\_11March2019

Près de la moitié des patients sont homozygotes pour la mutation F508del



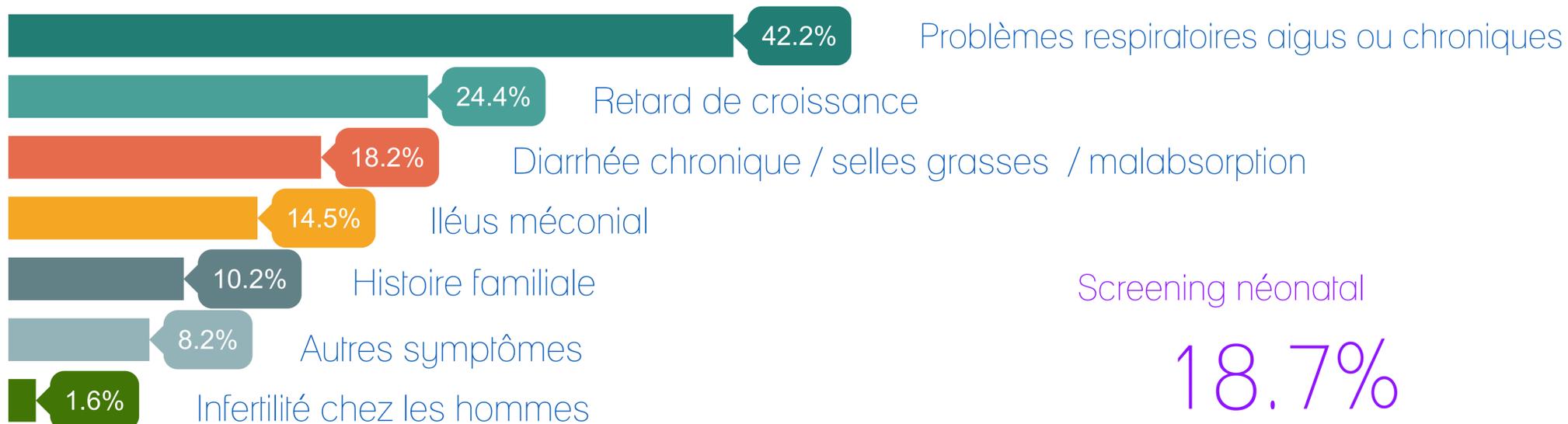
Homozygote - possède deux allèles identiques sur chaque chromosome de la même paire

Hétérozygote - possède deux allèles différents sur chaque chromosome de la même paire

Les mutations les plus fréquentes sont F508del (85.5%), G542X (5.2%); N1303K (4.3%), 3272-26A->G (3.6%) et 1717-1G->A (2.8%).

Le plupart des patients présentent des des symptômes respiratoires aigus ou chroniques. Un programme national de dépistage néonatal, actuellement mis en oeuvre en Flandre, a été introduit en Janvier 2019.

Raisons ou symptômes au moment du diagnostic\*



Screening néonatal

18.7%

\* Pour un même patient, plusieurs raisons peuvent être rapportées.

**Définitions:** • La protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) est un canal ionique membranaire qui régule le transport de l'eau et des ions chlorures vers l'intérieur et l'extérieur des cellules. Lorsque la protéine CFTR fonctionne correctement, les ions entrent et sortent librement des cellules. Lorsque la protéine CFTR fonctionne mal ou est défectueuse, ces ions ne peuvent pas circuler librement à travers la membrane cellulaire. Cela se produit dans la mucoviscidose et se caractérise par la formation d'un mucus épais et collant.

- Une mutation est une altération permanente de la séquence d'ADN constituant un gène, de sorte que la séquence diffère de celle trouvée chez la plupart des gens.
- Un porteur, dans ce cas, est une personne qui a hérité d'une copie défectueuse du gène CFTR et d'une copie normale. Ils n'ont pas la mucoviscidose mais peuvent la transmettre à leurs enfants.

# Croissance et Nutrition

L'indice de masse corporelle (IMC) s'est amélioré au cours des années dans la plupart des groupes d'âge. L'objectif est d'atteindre un percentile médian de 50 ou plus.

La nutrition est d'une grande importance chez les patients atteints de mucoviscidose. En raison d'un mucus épais, le pancréas est incapable de produire et/ou de transporter les enzymes digestives jusqu'aux intestins. Ceci entraîne une mauvaise absorption des protéines, des lipides et des vitamines liposolubles, affectant ainsi la prise de poids et la croissance. Le maintien d'un bon état nutritionnel a un impact positif sur la fonction pulmonaire.

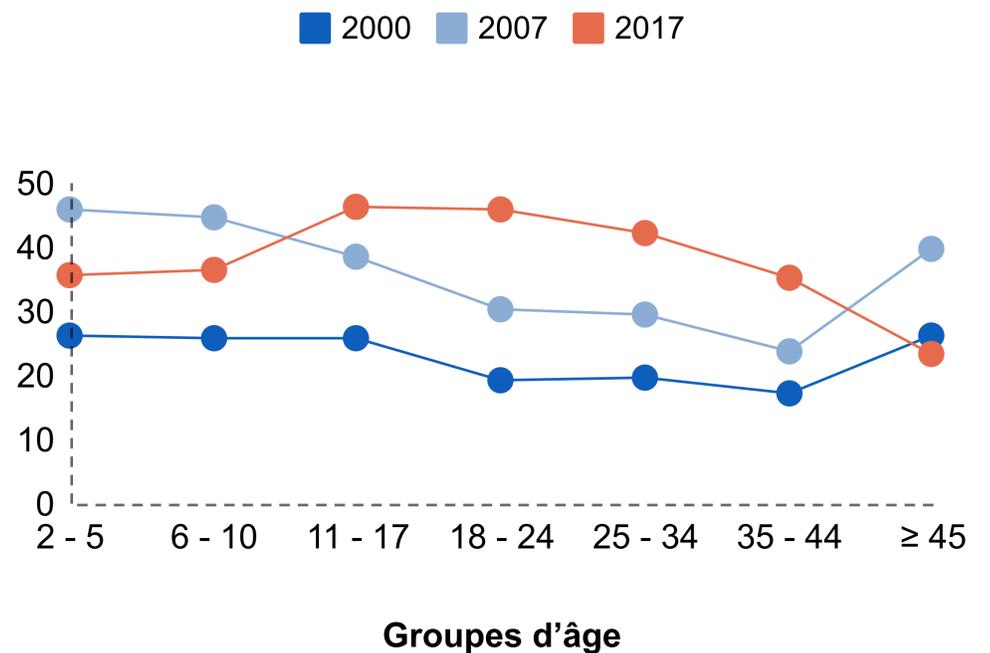
Patients adultes avec un IMC entre 18.5 kg/m<sup>2</sup> et 25 kg/m<sup>2</sup>

72.8%

Percentile d'IMC médian chez les patients de 2 à 20 ans

35.2

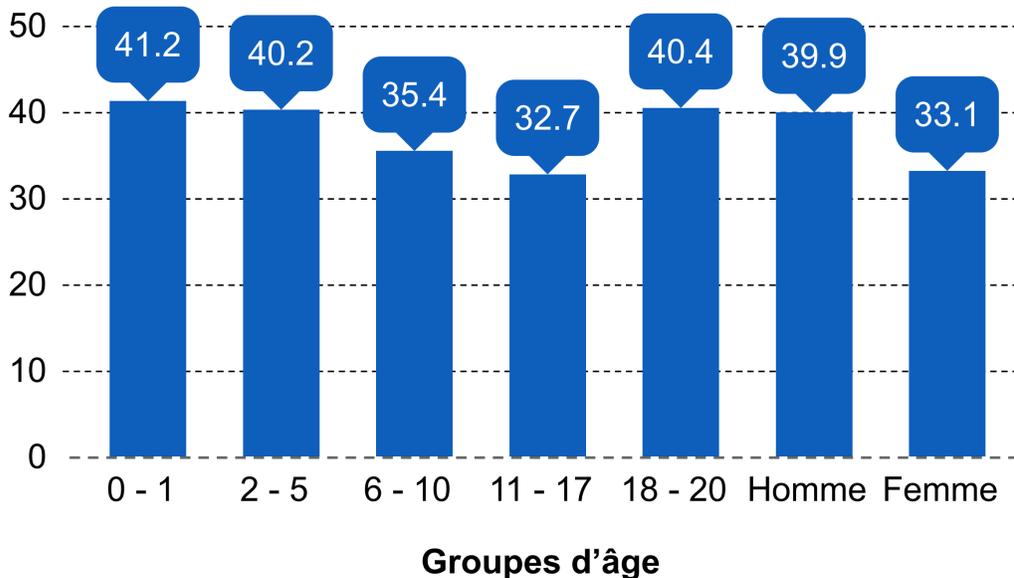
Percentile d'IMC médian



Les patients atteints de mucoviscidose peuvent avoir un retard de croissance et ne pas grandir aussi vite que les autres enfants du même âge et du même sexe.

Percentile de taille médian chez les patients de 0 à 20 ans.

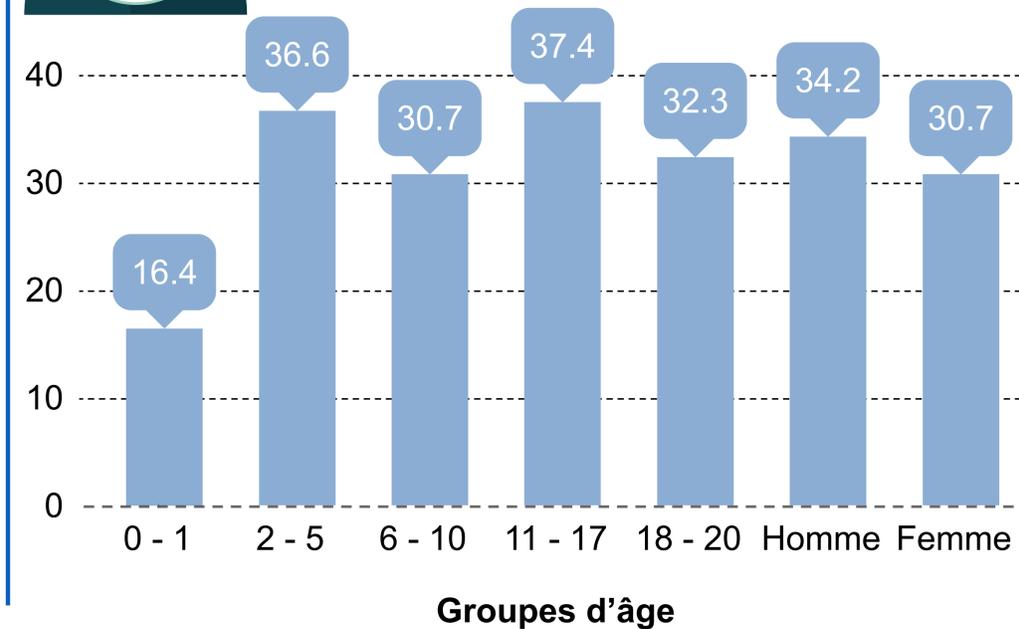
36.3



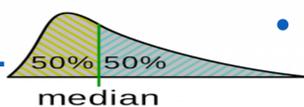
La prise de poids est toujours un défi dans la mucoviscidose. Un régime bien équilibré, riche en calories, en protéines et en graisses, ainsi que la prise d'enzymes pancréatiques sont essentiels pour atteindre un bon état nutritionnel.

Percentile de poids médian chez les patients de 0 à 20 ans

33.5



## Définitions :



• Une **médiane** est un point qui divise les données en deux groupes numériquement égaux en fonction de leurs valeurs arrangées par ordre croissant. L'**âge médian** signifie que la moitié des personnes est plus jeune que cet âge et l'autre moitié est plus âgée.

• Un **percentile** est chacune des 100 portions égales par lesquelles un groupe de valeurs peut être divisé en fonction de la distribution de ces valeurs. La **médiane est également le 50ème percentile (P50)** et correspond à la valeur à laquelle la moitié des observations est plus grande et l'autre moitié plus petite. La **moyenne** est la somme de tous les éléments dans un groupe que l'on divise ensuite par le nombre d'éléments que constitue ce groupe.

• L'Indice de **masse corporelle (IMC)** est le rapport entre le poids (en kg) et la taille (exprimée en m<sup>2</sup>).

# Fonction pulmonaire

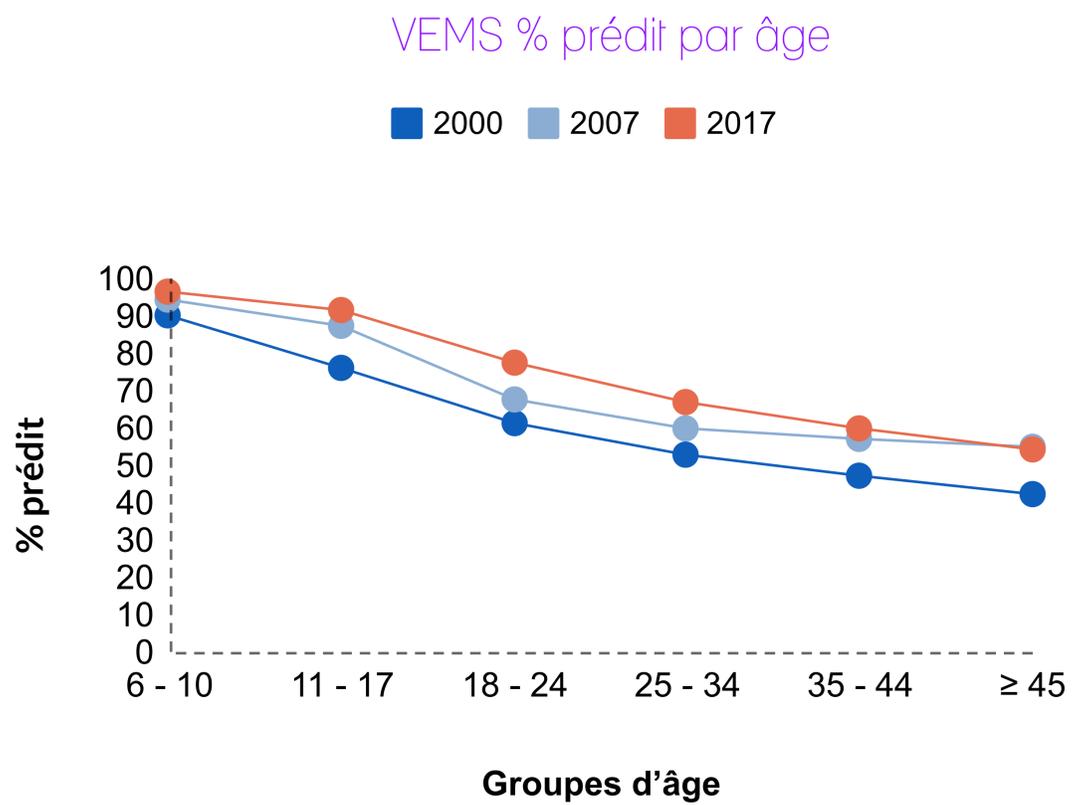
Au fil des années, on observe une amélioration de la fonction pulmonaire dans tous les groupes d'âge.

Le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) est un paramètre clinique qui permet d'évaluer le degré d'atteinte de la fonction pulmonaire.

Comme la plupart des patients atteints de mucoviscidose développent une maladie pulmonaire progressive, des mesures telles que le VEMS sont utilisées pour le suivi de la maladie pulmonaire.

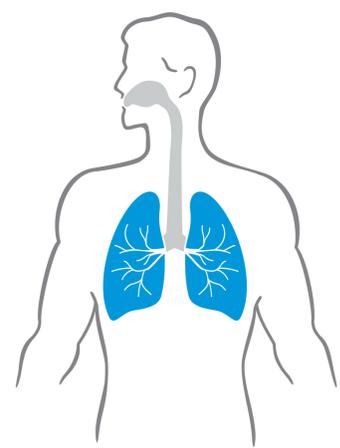
Le VEMS détermine en partie le pronostic. Cependant, le pronostic et la gravité de la maladie sont très hétérogènes, même parmi les patients ayant les mêmes mutations.

*Schluchter MD, 2006, McKone E, 2003*

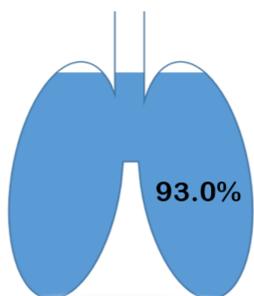
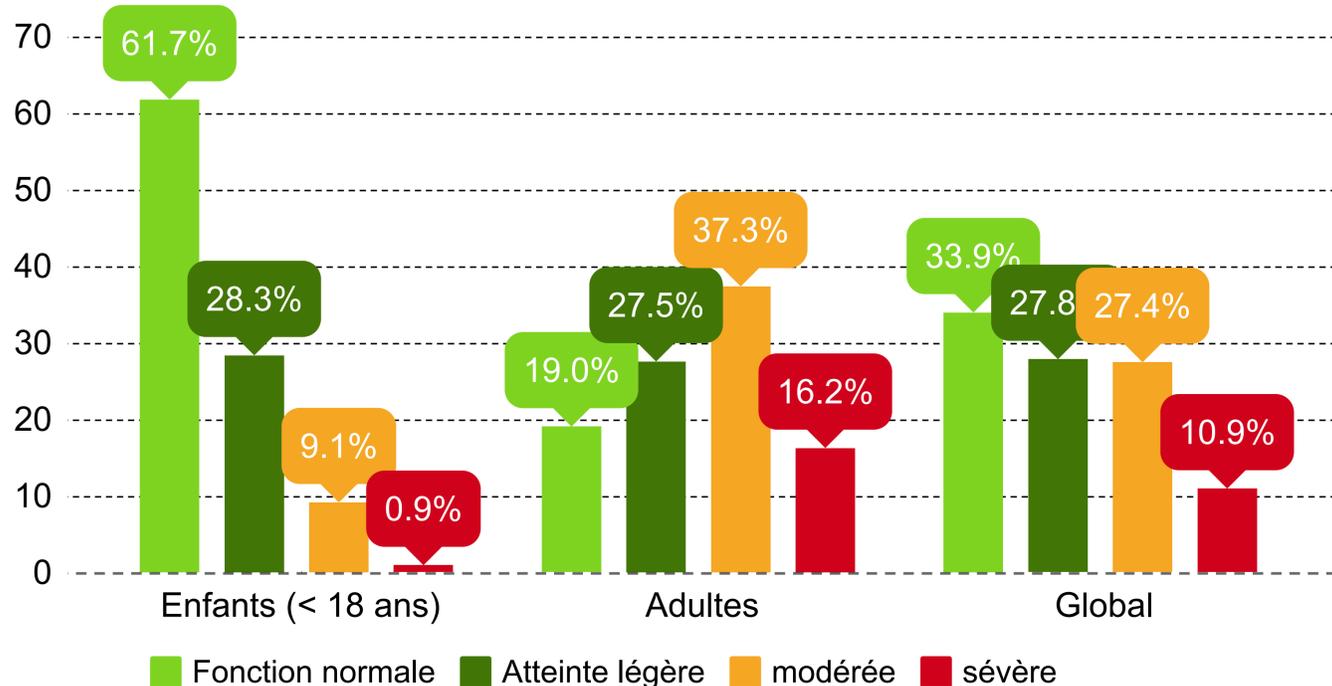


Les valeurs de VEMS % prédit sont divisées en quatre classes correspondant aux différents degrés d'atteinte pulmonaire: fonction normale ( $\geq 90\%$ ), atteinte légère (70-89%), modérée (40-69%) et sévère ( $< 40\%$ ).

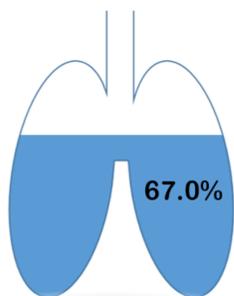
## Degrés d'atteinte pulmonaire en 2017



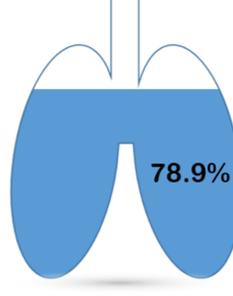
% patients



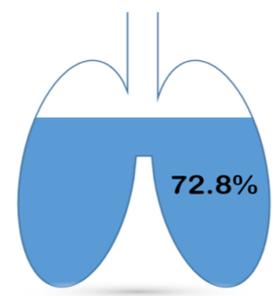
VEMS % prédit moyen chez les enfants



VEMS % prédit moyen chez les adultes



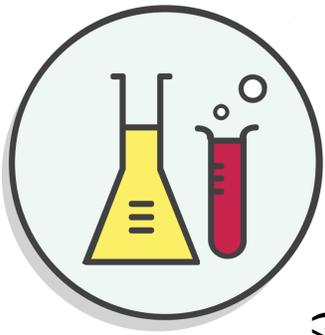
VEMS % prédit moyen chez les hommes



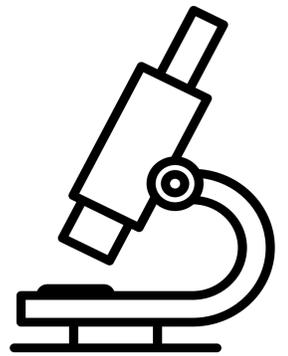
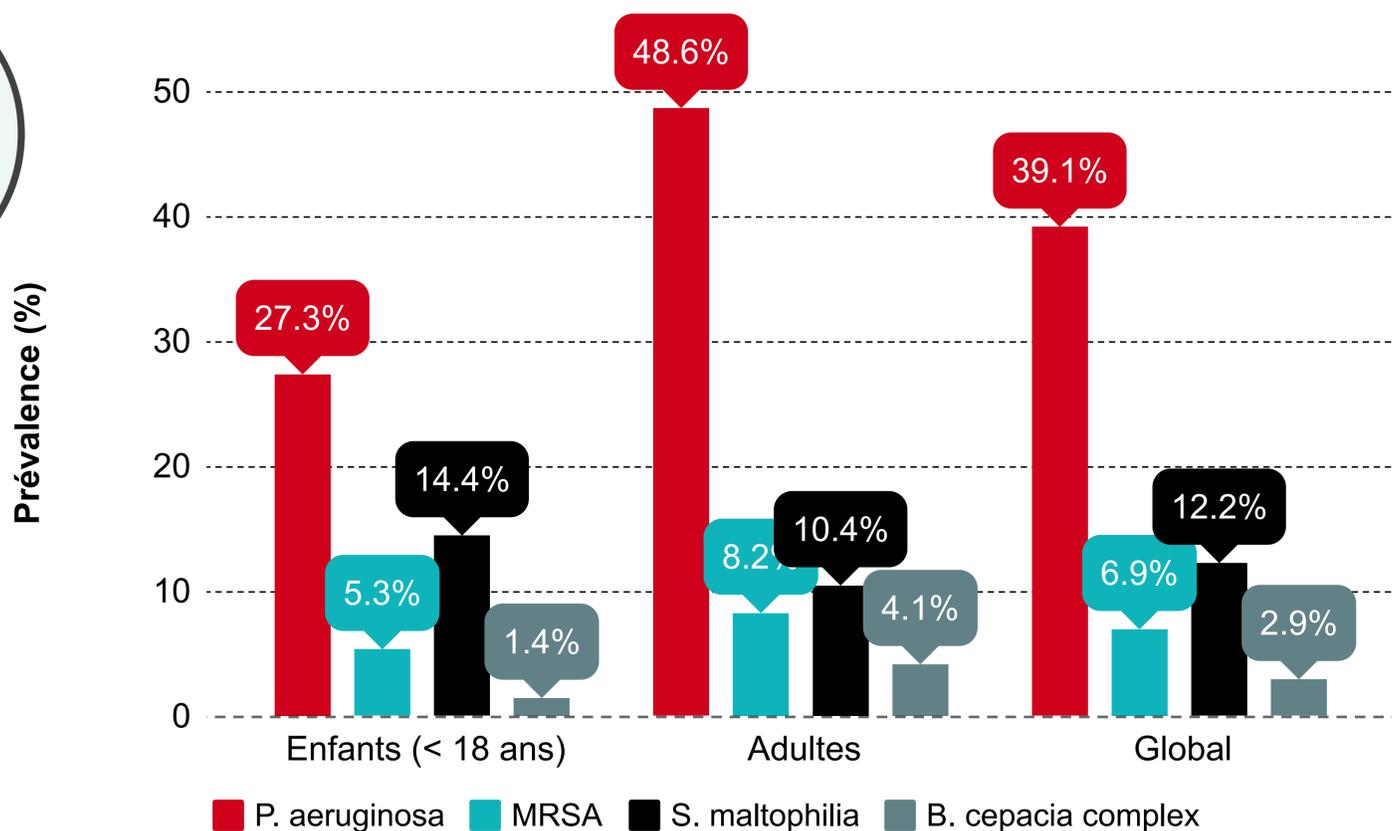
VEMS % prédit moyen chez les femmes

# Microbiologie

L'un des objectifs principaux des soins aux patients atteints de mucoviscidose est de prévenir ou de retarder par tous les moyens possibles les infections et de réduire le risque d'infection chronique ou colonisation qui augmente la morbidité respiratoire et la charge du traitement.



Prévalence des infections en 2017



MRSA - Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

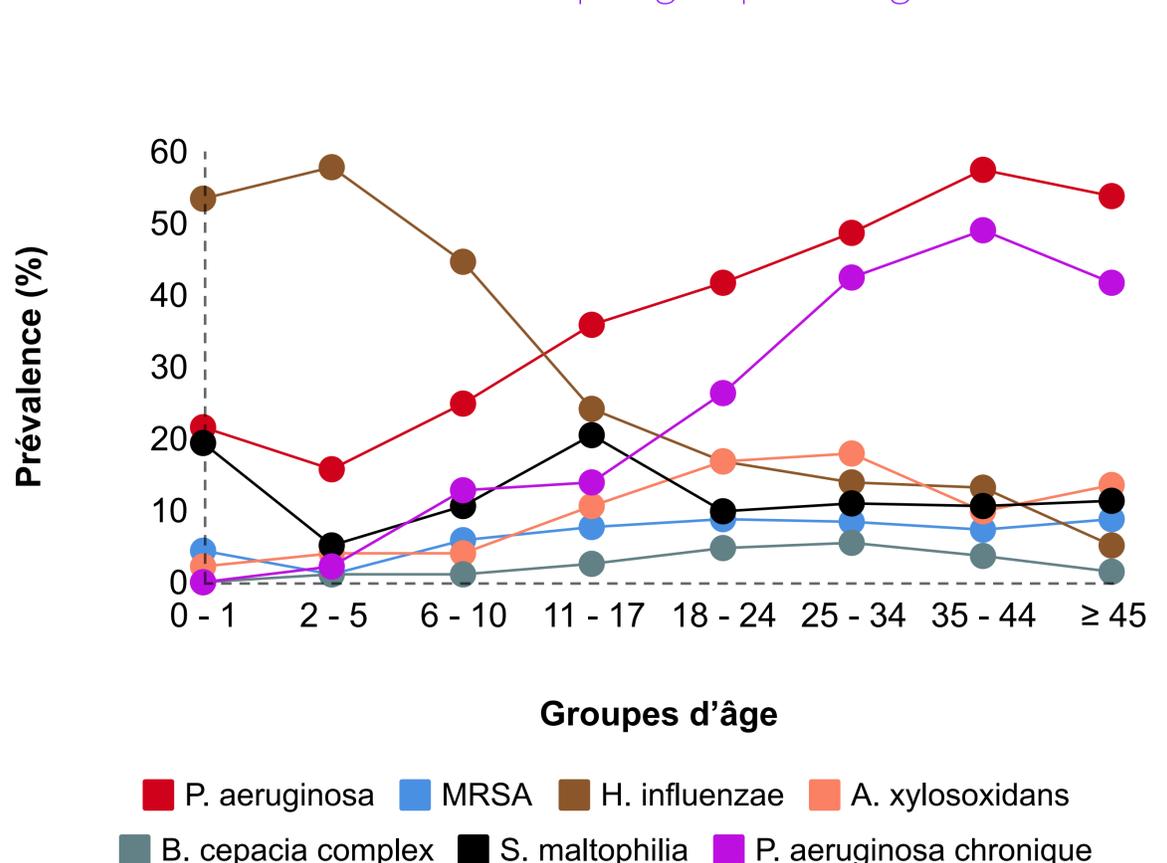
Des expectorations, prélèvements pharyngés et lavages broncho-alvéolaires sont effectués pour surveiller la présence de pathogènes. 83.7% des patients avaient au moins 4 cultures durant l'année.

L'infection bactérienne peut survenir très tôt dans l'évolution naturelle de la maladie. Chez les enfants, des bactéries communes comme Staphylococcus aureus et Haemophilus influenzae peuvent infecter les poumons. Les infections par Pseudomonas aeruginosa et parfois Burkholderia cepacia complex et d'autres germes Gram négatifs surviennent à un âge plus avancé.

Les voies respiratoires des patients atteints de mucoviscidose peuvent également être infectées de façon chronique par des champignons comme l'Aspergillus fumigatus.

Hart CA 2002, de Vrankrijker AM, 2011

Prévalence des infections par groupes d'âge en 2017



**Définitions :** • Le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) est la quantité d'air qu'une personne est capable d'expirer de manière forcée en une seconde, après une inspiration maximale. Il est exprimé en pourcentage d'une valeur prédite pour une population de référence de même âge, sexe, taille et origine ethnique.

• La prévalence est la proportion de la population qui est affectée par une condition médicale à un moment donné ou sur une période déterminée.

• Une infection chronique à Pseudomonas aeruginosa est définie comme le fait d'avoir plus de 50% des échantillons d'expectorations positifs, prélevés sur une période de 12 mois avec au moins 4 échantillons prélevés au cours de cette période.

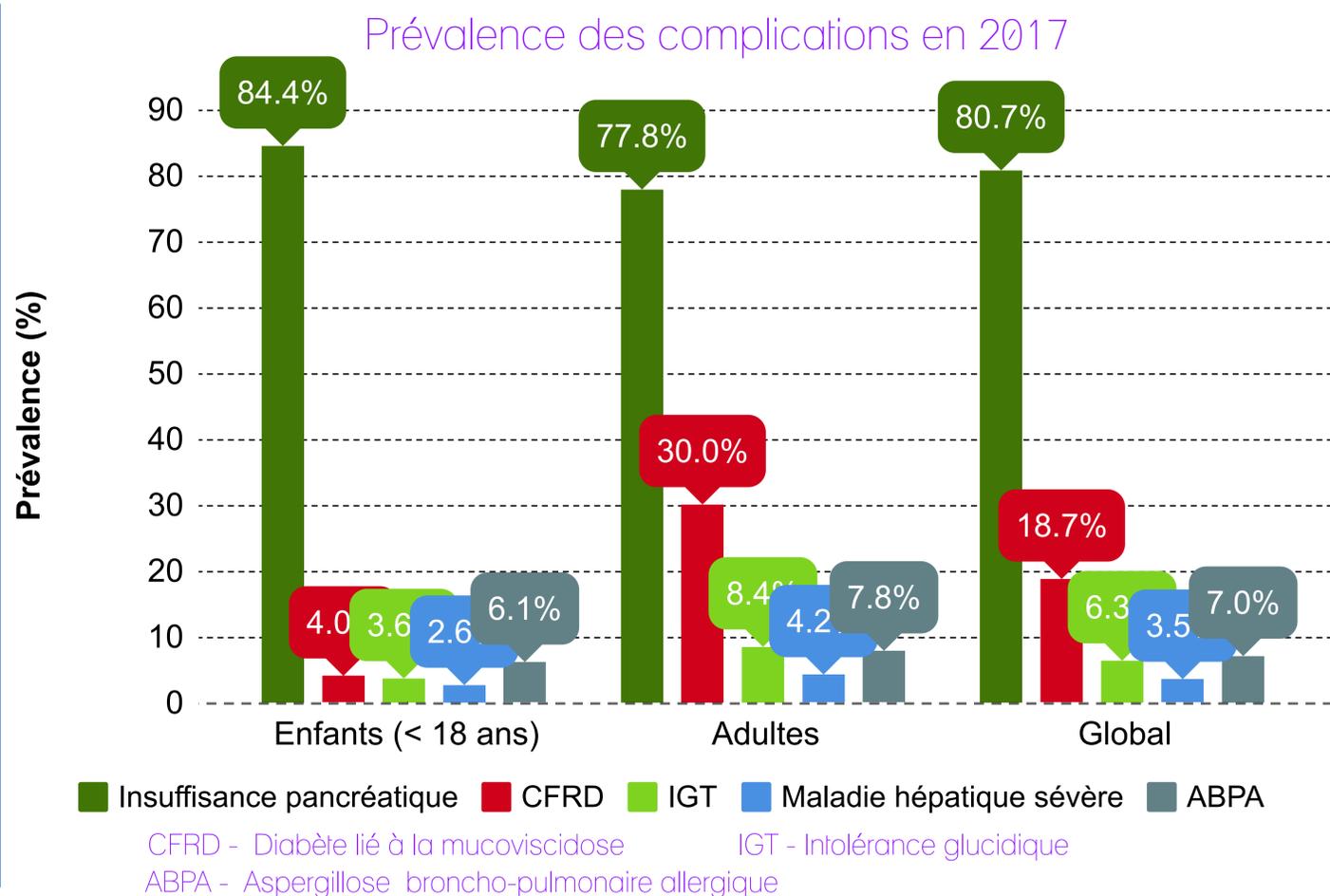
# Complications

La mucoviscidose affecte les systèmes respiratoire, digestif et reproducteur à des degrés variables de sévérité.

Le canal chlore défectueux entraîne une série de perturbations dans le corps humain. Dans la mucoviscidose, le transport de chlore et d'autres ions ainsi que de l'eau à travers la membrane cellulaire est perturbé.

Les complications chez les patients atteints de mucoviscidose surviennent principalement dans les organes (voies respiratoires et intestins) et les glandes (pancréas et testicules) où le canal CFTR est défectueux.

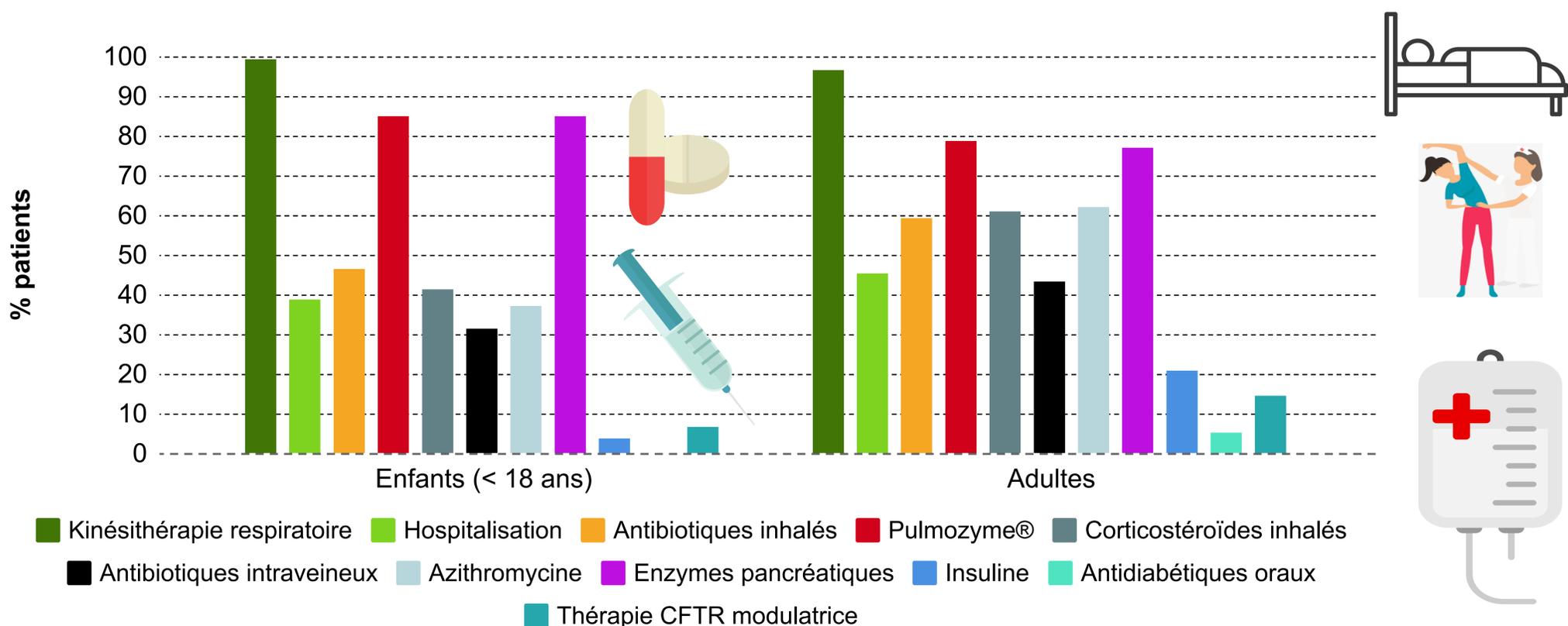
Flume PA 2009, Sinaasappel M 2002, Goodin B 2005,  
McCallum TJ 2000, Lyon A 2002



## Thérapies et hospitalisations

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la mucoviscidose. Dès lors, le traitement reste principalement basé sur la prévention et le traitement des symptômes en vue de prévenir les complications ou de les stabiliser. Il y a actuellement de nouvelles thérapies dans le pipeline qui ciblent les défauts de la protéine CFTR. En 2017, 86.9% des patients étaient venus au moins 4 fois en consultation pendant l'année, comme c'est recommandé.

Thérapies et hospitalisations en 2017



**Définitions :** • L'ABPA est une réaction allergique à l'Aspergillus fumigatus qui colonise les voies respiratoires de certaines personnes atteintes de mucoviscidose.

- Le dysfonctionnement de la partie endocrine du pancréas par la fibrose conduit à une sécrétion insuffisante d'insuline conduisant à IGT puis au diabète.
- L'insuffisance pancréatique exocrine est l'incapacité du pancréas à produire et à transporter suffisamment d'enzymes pancréatiques dans le duodénum pour digérer les glucides, les graisses et les protéines, entraînant une malabsorption avec stéatorrhée (selles grasses), malnutrition et une carence en vitamines liposolubles.
- Maladie hépatique - En raison d'une protéine CFTR défectueuse, certains patients ont des problèmes au niveau des voies biliaires, où la bile est épaisse et collante et a du mal à sortir du foie, ce qui provoque une irritation et une inflammation des canaux biliaires entraînant un remplacement du tissu hépatique par de la fibrose (cirrhose).

# Transplantation et mucoviscidose

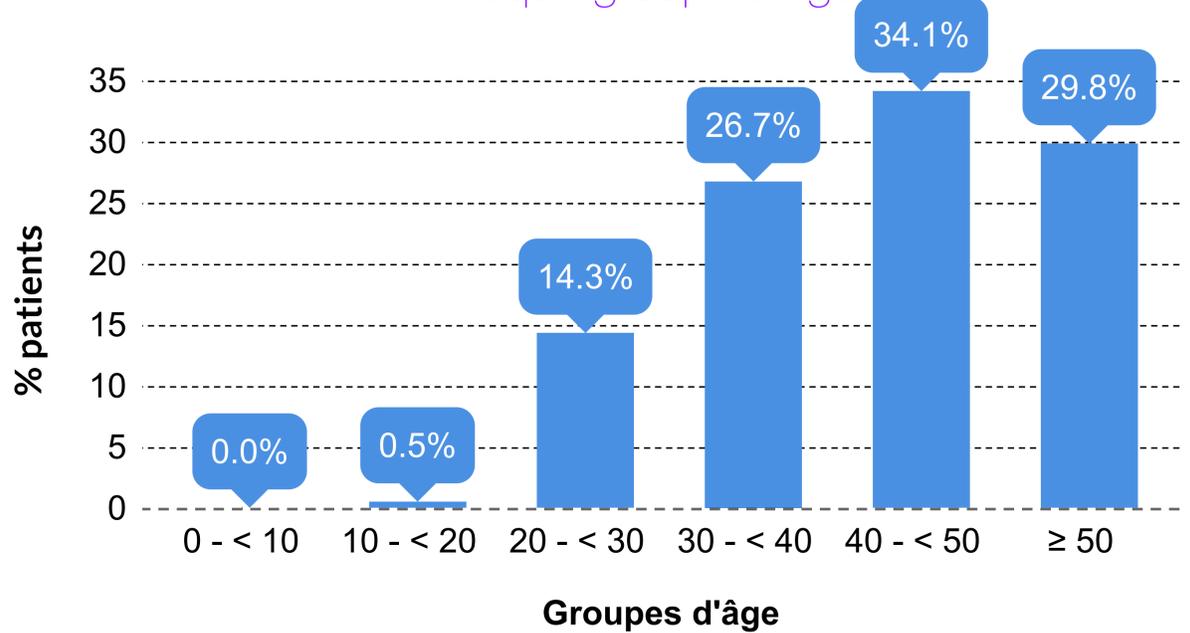
Lorsqu'un patient développe une maladie pulmonaire sévère et progressive, une transplantation pulmonaire peut devenir une option. Une transplantation pulmonaire est indiquée seulement chez les patients qui ont une maladie sévère, chez qui toutes les autres formes de traitement médical conventionnel sont devenues insuffisantes et ceux dont la survie à court terme est compromise.

Les données du registre montrent que depuis ses débuts en 1998, au moins 263 patients, 124 hommes et 139 femmes ont bénéficié d'une transplantation d'un ou de plusieurs organes.

En 2017, il y avait 184 patients (86 hommes et 98 femmes) qui avaient reçu une transplantation.

L'âge médian (et extrêmes) était de 36.9 (16.6 - 68.8) ans. 98.4% de ces patients transplantés étaient des adultes.

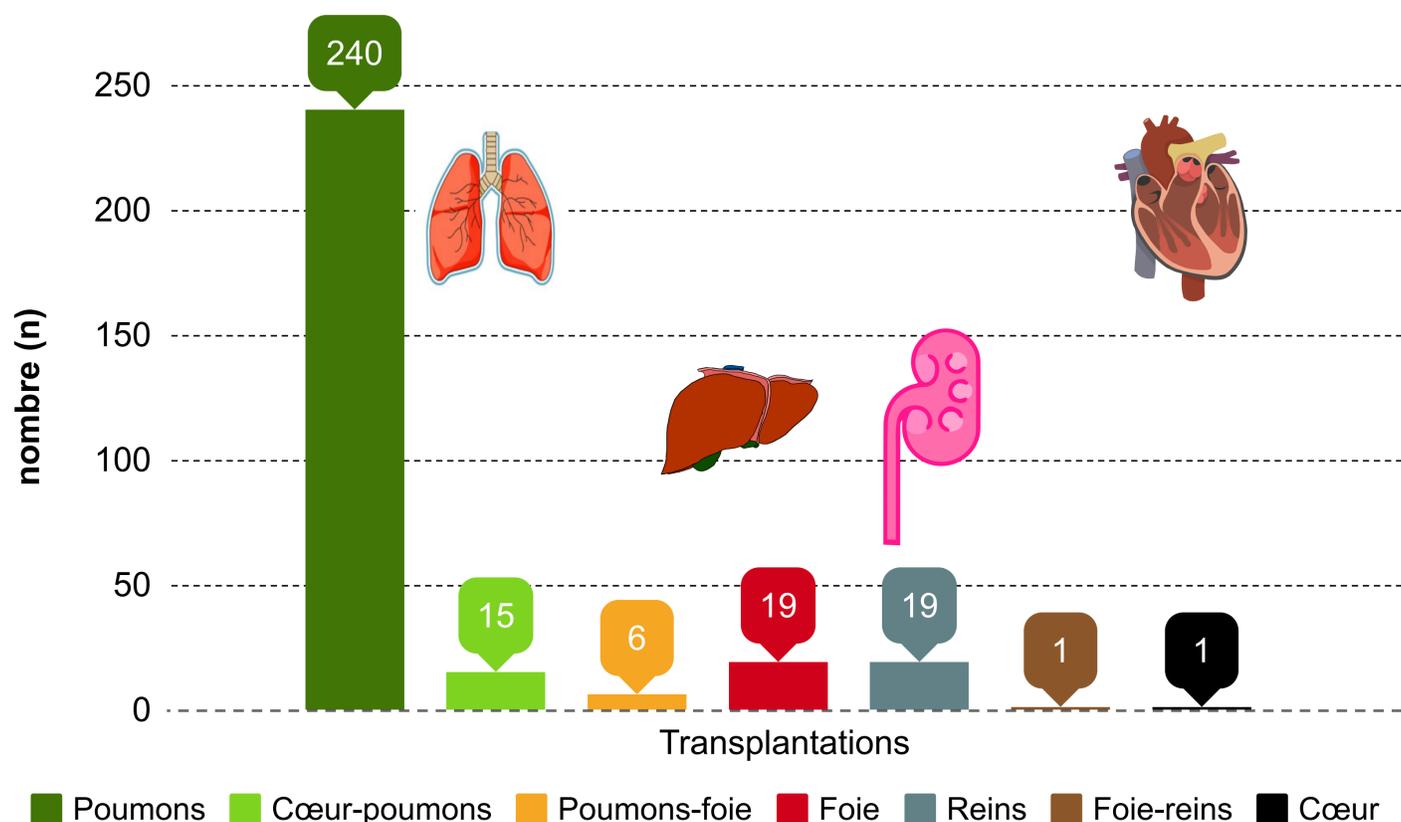
Proportion de personnes transplantées dans chaque groupe d'âge



En 2017, au moins un patient adulte sur 5 (22.0%) était un patient transplanté.

La transplantation la plus fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose est la transplantation des poumons. Certains patients auront besoin d'autres types de transplantations tels qu'un foie ou un rein. Depuis la création du registre, 301 transplantations ont été rapportées.

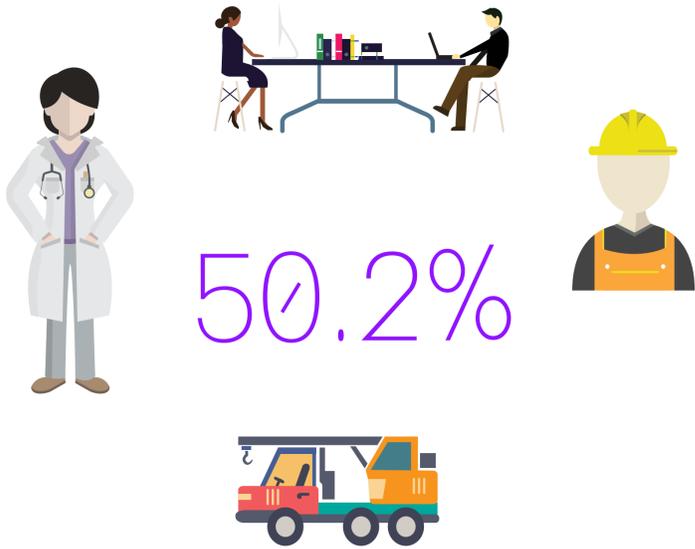
Type de transplantation



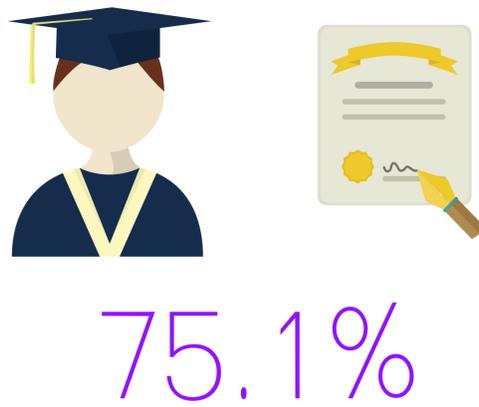
# Formation, travail et espérance de vie

Les personnes atteintes de mucoviscidose vivent actuellement plus longtemps. Ceci amène de nouveaux défis et attentes. Malgré la lourdeur du traitement, elles obtiennent leur diplôme et entreprennent une carrière à temps partiel ou même à temps plein et certains fondent une famille. Elles prennent un rôle dans la société, ce qui était moins réalisable auparavant.

En 2017, plus de la moitié des patients adultes (18 ans et plus) travaillaient à temps plein ou à temps partiel.



Plus de trois-quarts des adultes avaient un diplôme d'études secondaires ou d'études supérieures.



\* Le niveau d'emploi et d'éducation exclut les adultes fréquentant l'école.

Il y a eu au moins 288 enfants biologiques rapportés chez 175 patients muco depuis le début du registre. En 2017, 160 de ces patients muco étaient vivants et il y avait sept (trois) enfants nés respectivement d'un parent de sexe masculin (femme) atteint de mucoviscidose.



Kaplan E 1968, Barreto C 1991, Dreyfus DH 1996, Sawyer SM 2005, Janice E Whitty 2010, Jelin AC 2017

Grâce aux progrès des soins de santé et aux nouveaux traitements, y compris les traitements modulateurs du CFTR, les patients muco continuent à avoir une meilleure survie et une meilleure espérance de vie avec une meilleure qualité de vie.

Cent soixante dix décès ont été rapportés dans le registre, dus principalement à des causes respiratoires. L'âge médian au décès était de 28.3 ans.

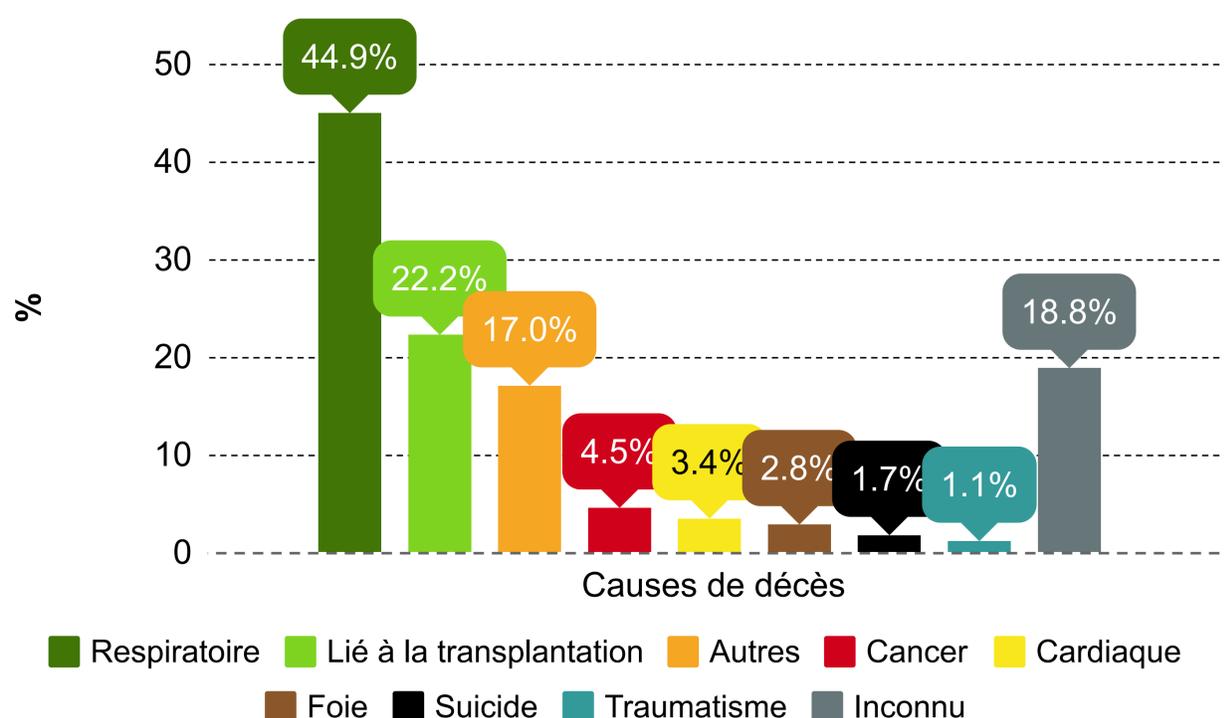
11.4% des décès sont survenus chez des enfants de moins de 18 ans.

L'âge médian de survie pour les enfants nés en 2017 est de 46.2 ans.

Ceci signifie que 50% des bébés nés en 2017 peuvent espérer vivre au-delà de 46.2 ans.

Cystic Fibrosis Foundation 2017

## Causes principales de décès\*



\* Plusieurs causes de décès peuvent être rapportées pour un même patient

Référence suggérée: The Belgian Cystic Fibrosis Registry highlights 2017, Brussels, Belgium. ©2019 Sciensano  
Source : Annual report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR) 2017.