



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 aux études et projets internationaux.

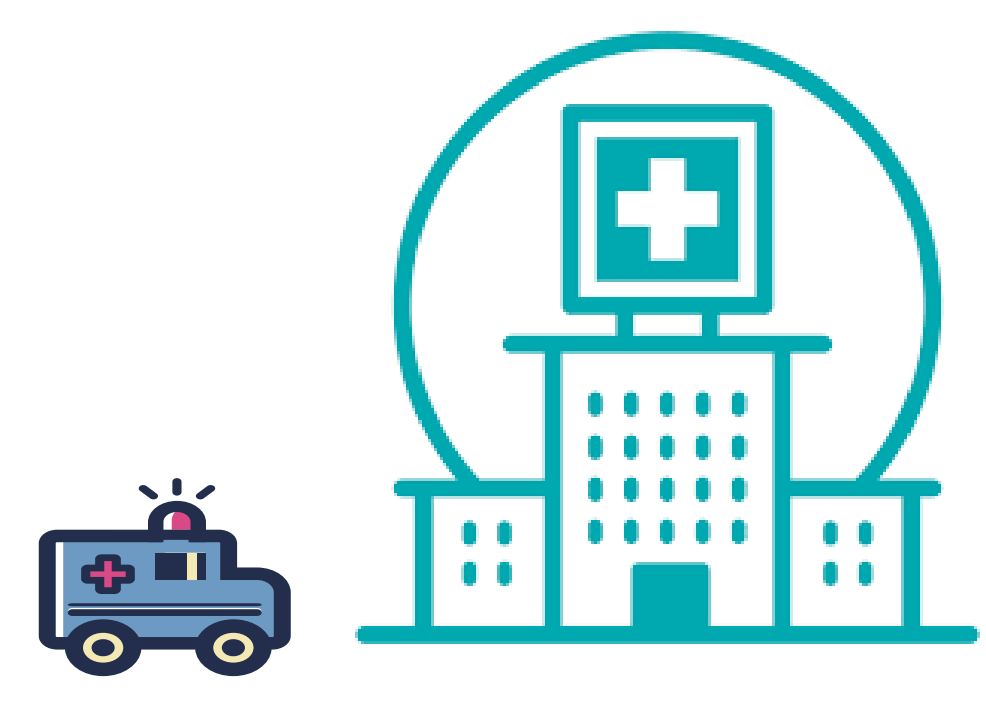
Démographie

En 2021, les données de 1379 personnes atteintes de mucoviscidose étaient incluses dans le registre.



52,6% des patients sont de sexe masculin et 47,4% de sexe féminin.

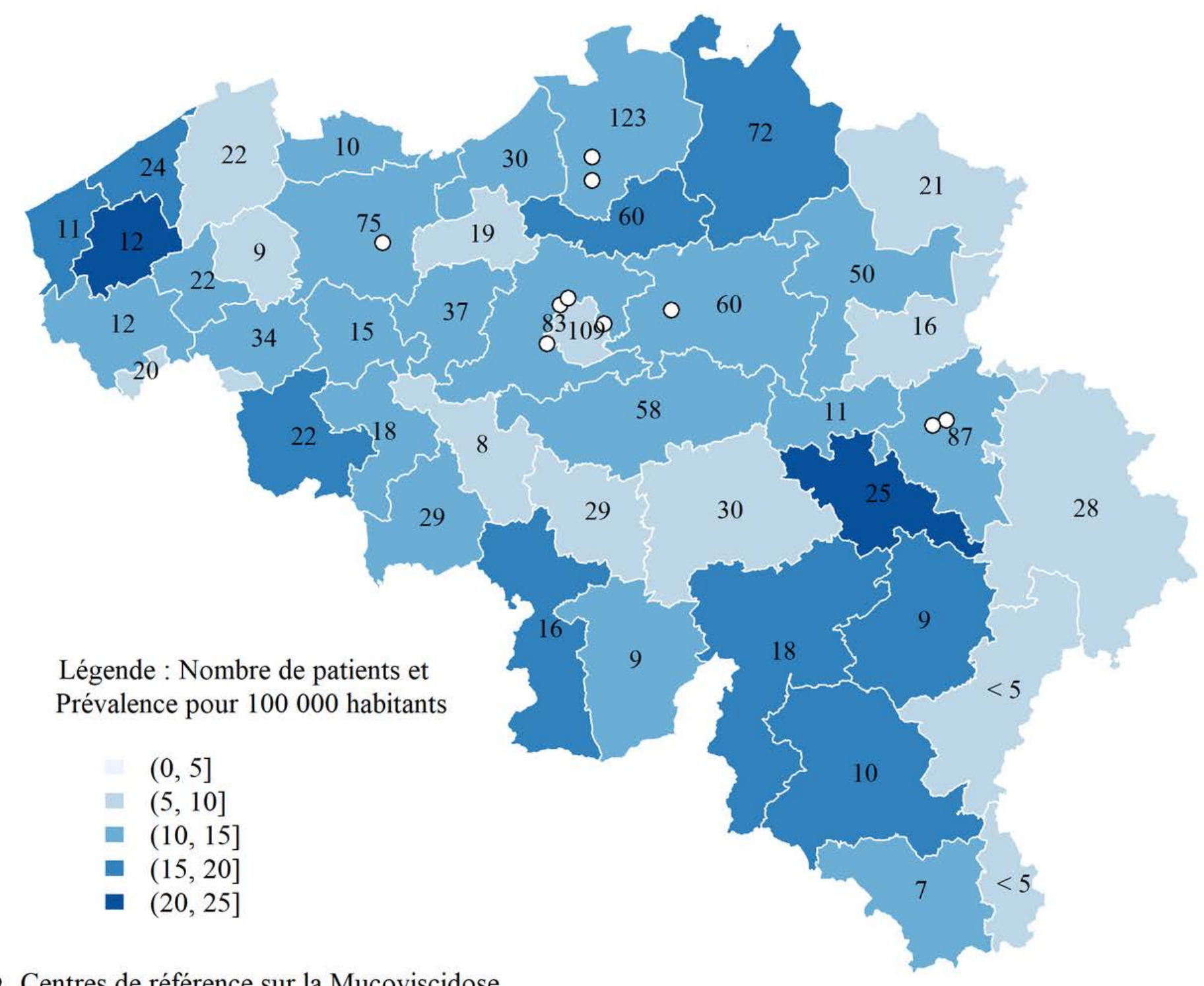
Il y a 7 centres de référence de la mucoviscidose accrédités (répartis dans 10 cliniques) dont la plupart sont des hôpitaux universitaires.



- Mucoviscidose referentiecentrum UZ Brussel
- Muco-Referentiecentrum Antwerpen (St Vincentiusziekenhuis & UZ Antwerpen)
- Referentiecentrum voor Mucoviscidose UZ Gent
- Muco-Referentiecentrum Gasthuisberg Leuven
- Centre de référence de la Mucoviscidose UCL
- Centre Liégeois de rééducation fonctionnelle pour la Mucoviscidose (CHR La Citadelle & C MontLegia)
- Institut de Mucoviscidose HUB (Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola & Hôpital Erasme)

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

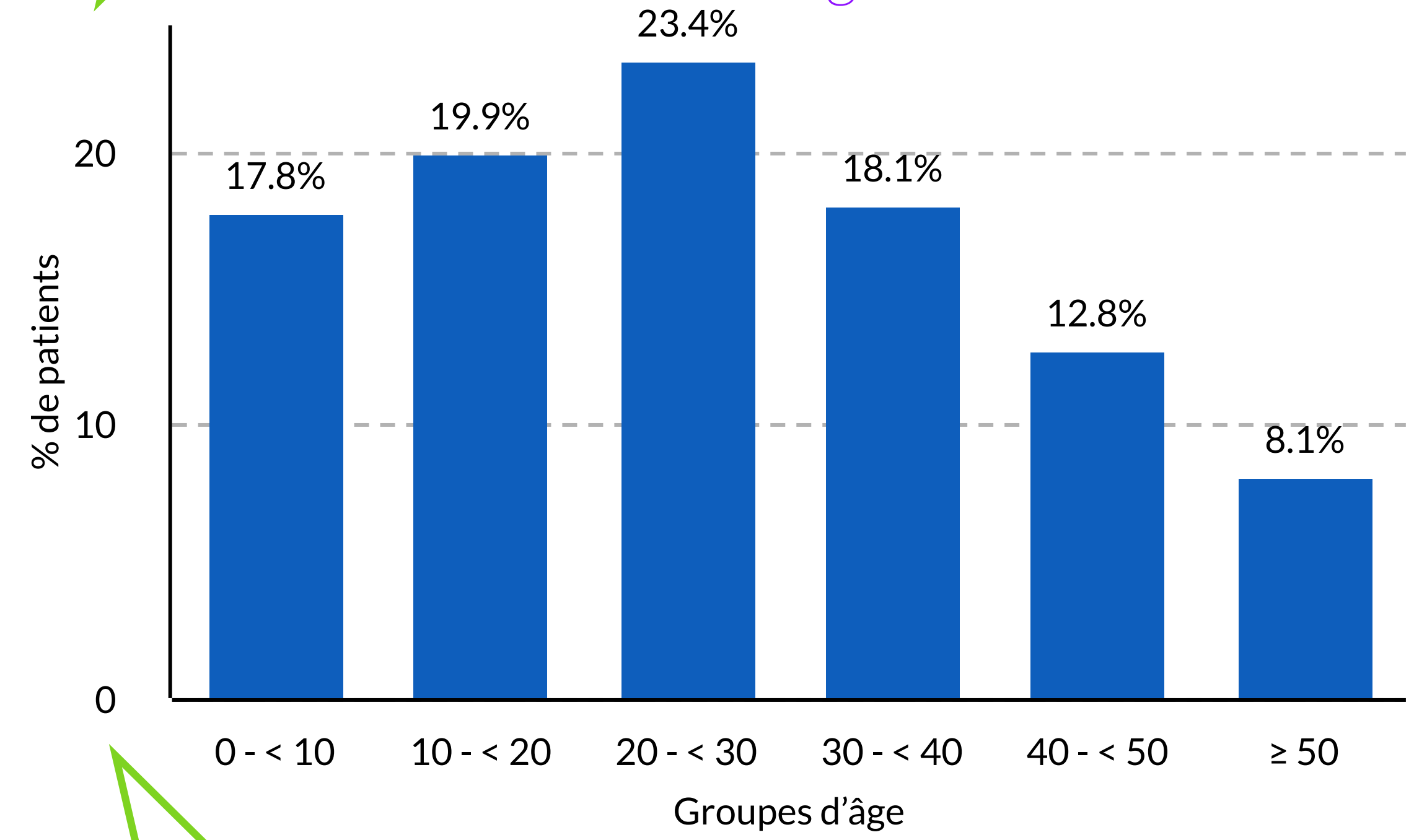
On estime que 90 à 95% des personnes atteintes de mucoviscidose vivant en Belgique sont incluses dans le registre.



Dans la figure ci-dessus, le texte présente le nombre d'habitants tandis que la couleur est la prévalence par district ; les plus élevées étant Dixmude (23,2) et Hoei (21,9). Environ 12 patients résidaient à l' étranger en 2021

Les adultes représentaient 38,4% de l'ensemble des patients en 2000 et 65,8% en 2021.

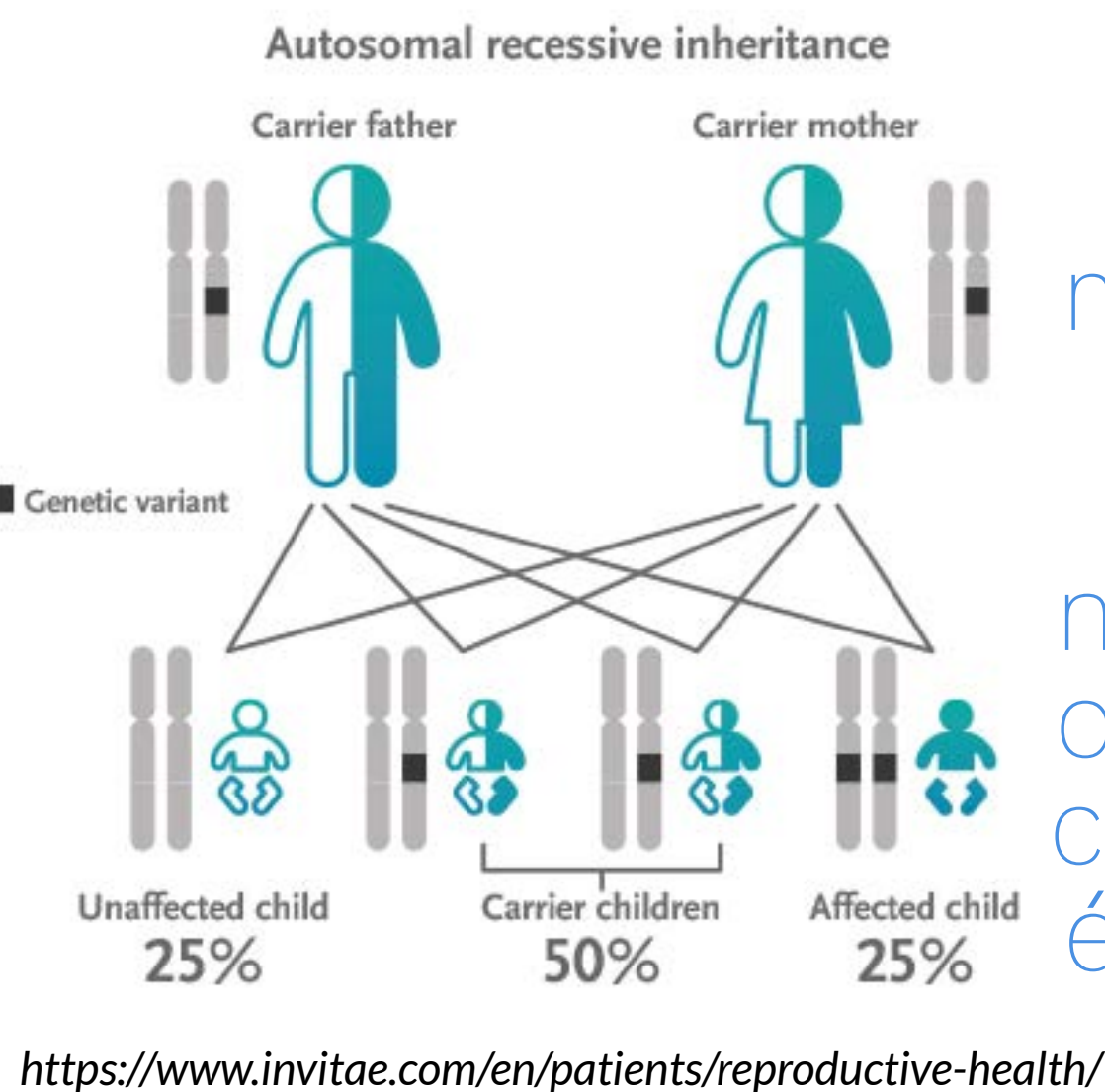
Distribution de l'âge en 2021



L'âge médian est de 24,5 ans (24,1 pour les hommes et 25,4 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.



L'âge médian au diagnostic est de 4,3 mois chez les garçons et 4,5 mois chez les filles. En 2021, 33 nouveaux patients ont été diagnostiqués. Quatre de ces nouveaux diagnostics étaient des patients âgés de plus de 18 ans. A l'âge de 5 ans, 80,9% des patients étaient diagnostiqués.

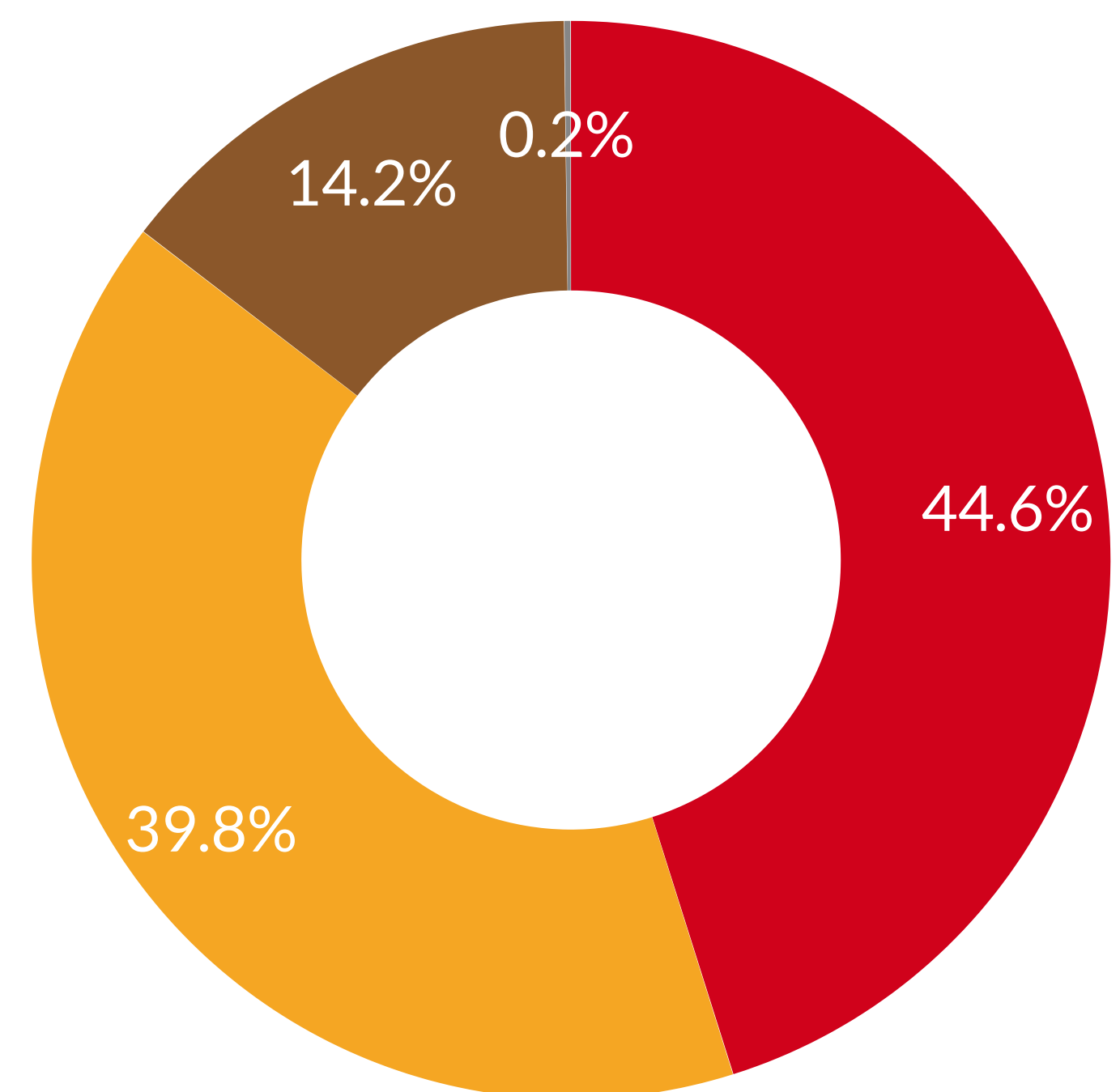
Age médian au diagnostic
4,4 Mois

Les mutations les plus fréquentes sont F508del (86,4%), G542X (4,8%); N1303K (4,8%), 3272-26A->G (4,2%) et S1251N (2,8%).

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 719 ont été confirmées comme étant à l'origine de la maladie. Environ 88,0% des patients vus en 2021 ont leurs deux mutations présentes sur cette liste récente.

<https://www.cftrscience.com/cftr-mutations> <https://www.cftr2.org/> CFTR2_29April2023

Proportion de patients par génotype

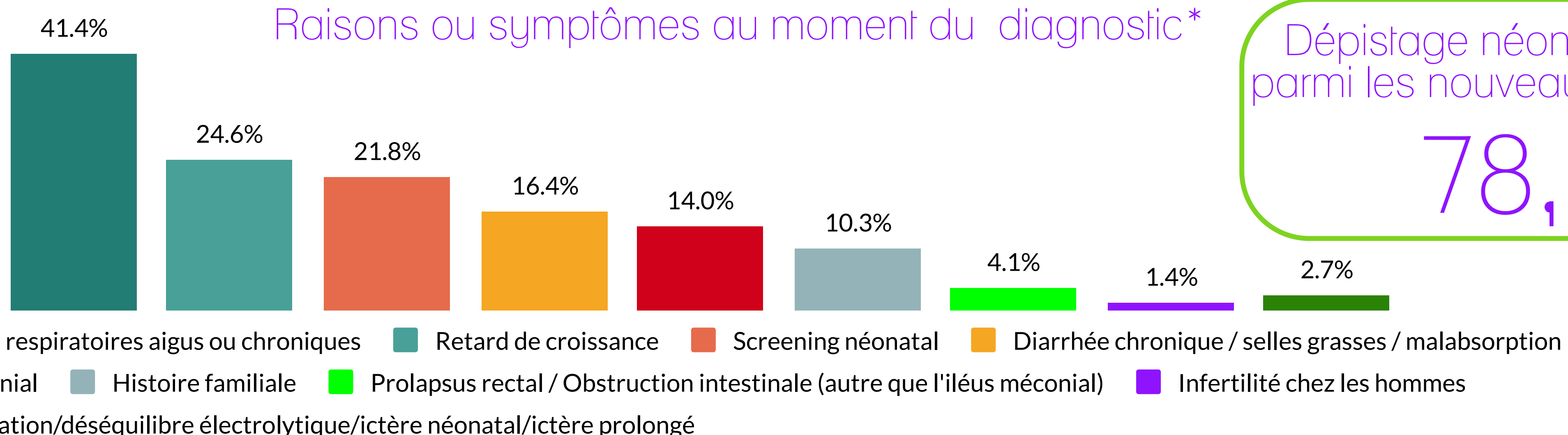


Près de la moitié (44,6%) des patients sont homozygotes pour la mutation F508del, 39,8% hétérozygotes, 14,2% avec des autres mutations et 0,2% sans mutation identifiée

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

La plupart des personnes ayant la muco (41,4%) présentent des symptômes respiratoires aigus ou chroniques. Un programme de dépistage néonatal, coordonné de façon régionale, a été introduit en 2019 en Flandre et en 2020 en Wallonie. Certains patients ont été diagnostiqués via une initiative locale de dépistage néonatal mise en place dans les années précédentes.

Raisons ou symptômes au moment du diagnostic*



Dépistage néonatal
parmi les nouveaux cas
78,8%

* Pour un même patient, plusieurs raisons peuvent être rapportées. Depuis l'introduction de programmes de dépistage des nouveau-nés couvrant toutes les régions, près de 80 % des nouveaux cas de mucoviscidose sont diagnostiqués via le dépistage néonatal.

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, soit par erreur lorsque l'ADN est copié soit par des facteurs environnementaux, de sorte que la séquence diffère de celle trouvée chez la plupart des gens.
- Le dépistage néonatal est le fait de tester tous les bébés dans leurs premiers jours de vie pour certaines maladies qui peuvent empêcher le développement normal. Une prise en charge précoce peut améliorer leur santé et prévenir des complications sévères voire le décès.

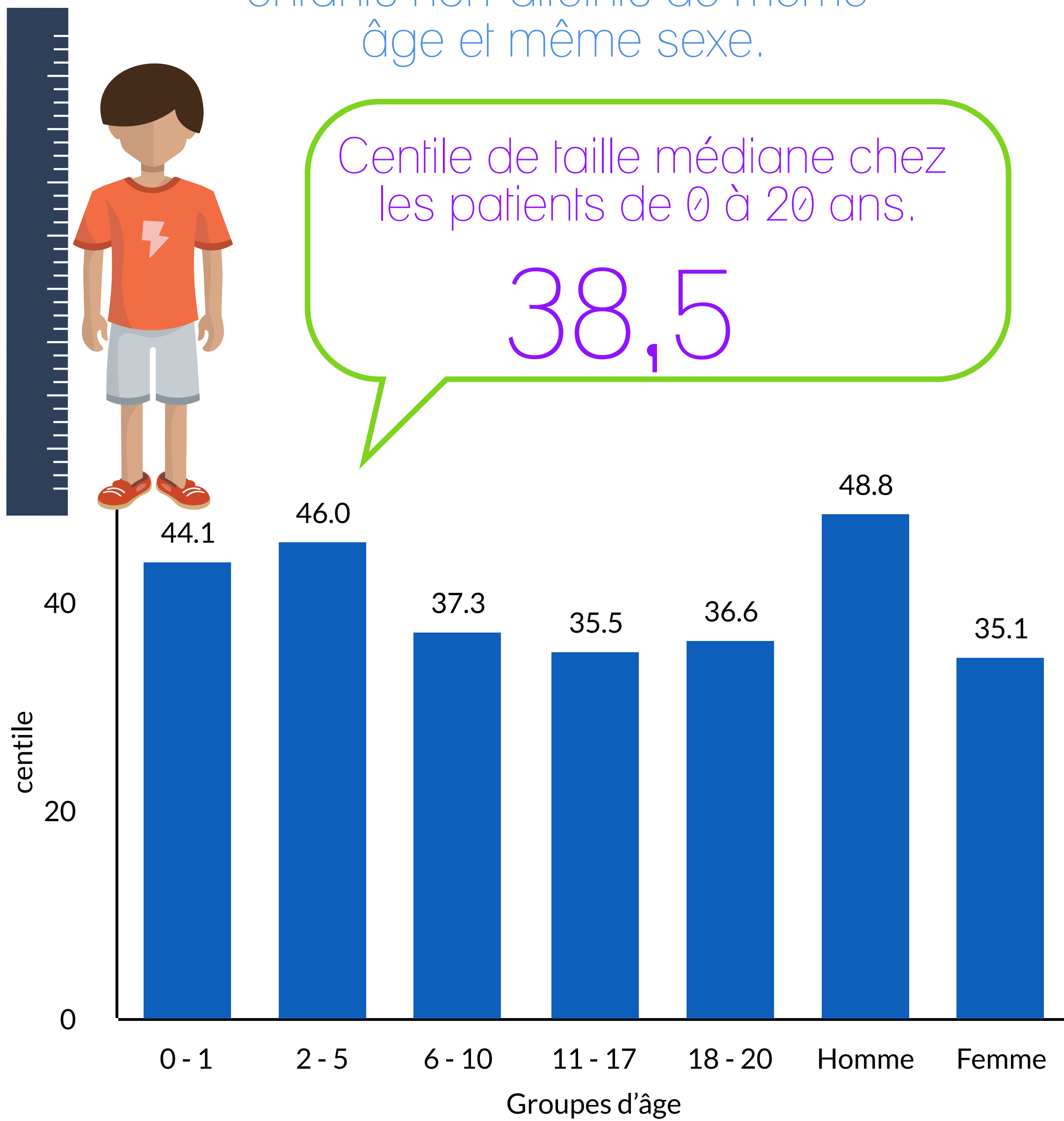
Croissance et Nutrition

Le statut nutritionnel (IMC médian) chez les personnes ayant la muco en Belgique s'est amélioré ces 20 dernières années, surtout pour les adolescents et les jeunes adultes. L'objectif est d'atteindre ou dépasser la centile de 50 pour l'IMC, la taille et le poids.

Les enfants atteints de mucoviscidose peuvent avoir un retard de croissance comparés aux enfants non-atteints de même âge et même sexe.

Centile de taille médiane chez les patients de 0 à 20 ans.

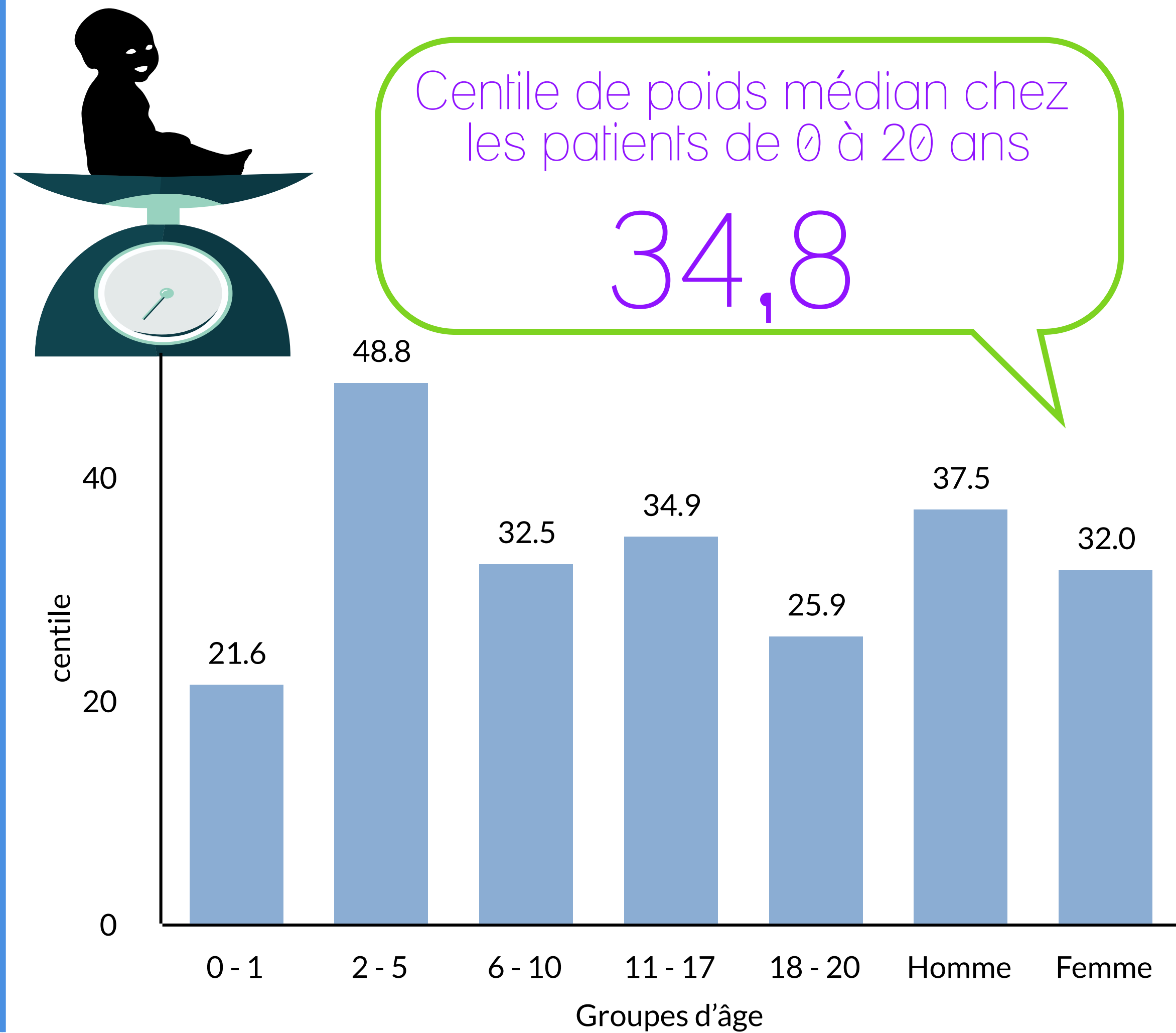
38,5



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.

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

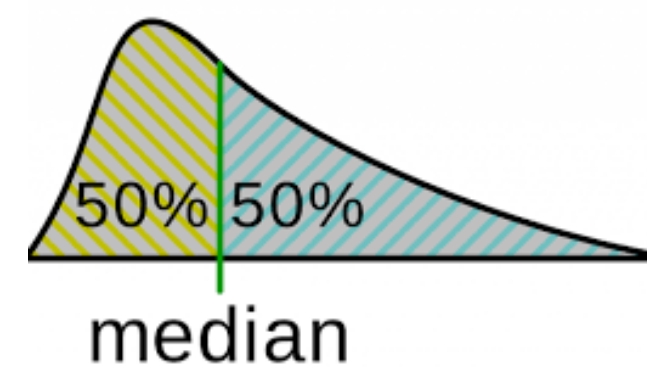
34,8



La nutrition est d'une grande importance chez les patients atteints de mucoviscidose. À cause 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 nutriments 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/m² et 25 kg/m²

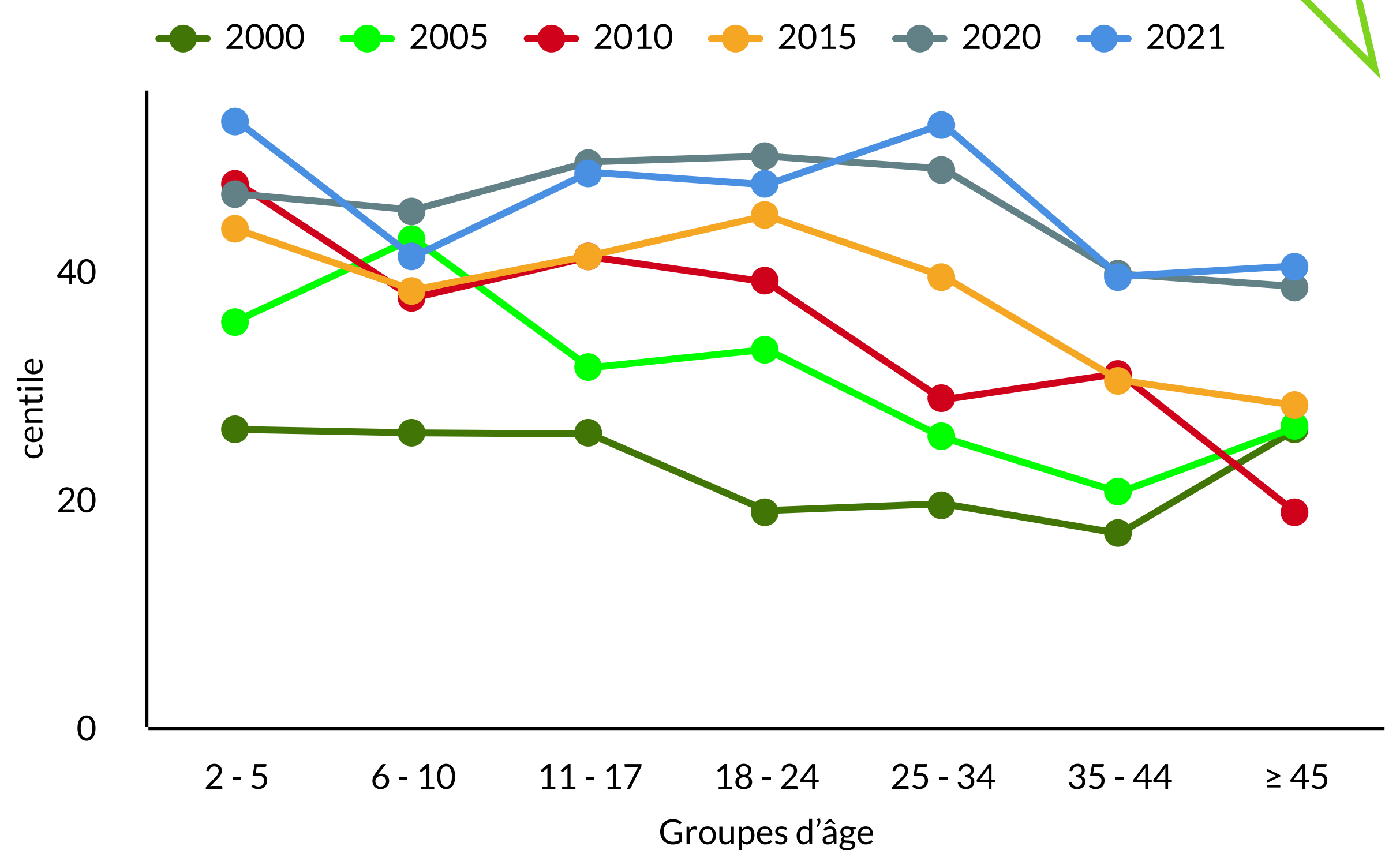
70,5%



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

40,5

Percentile d'IMC médian



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 centile (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 m²).

Fonction pulmonaire

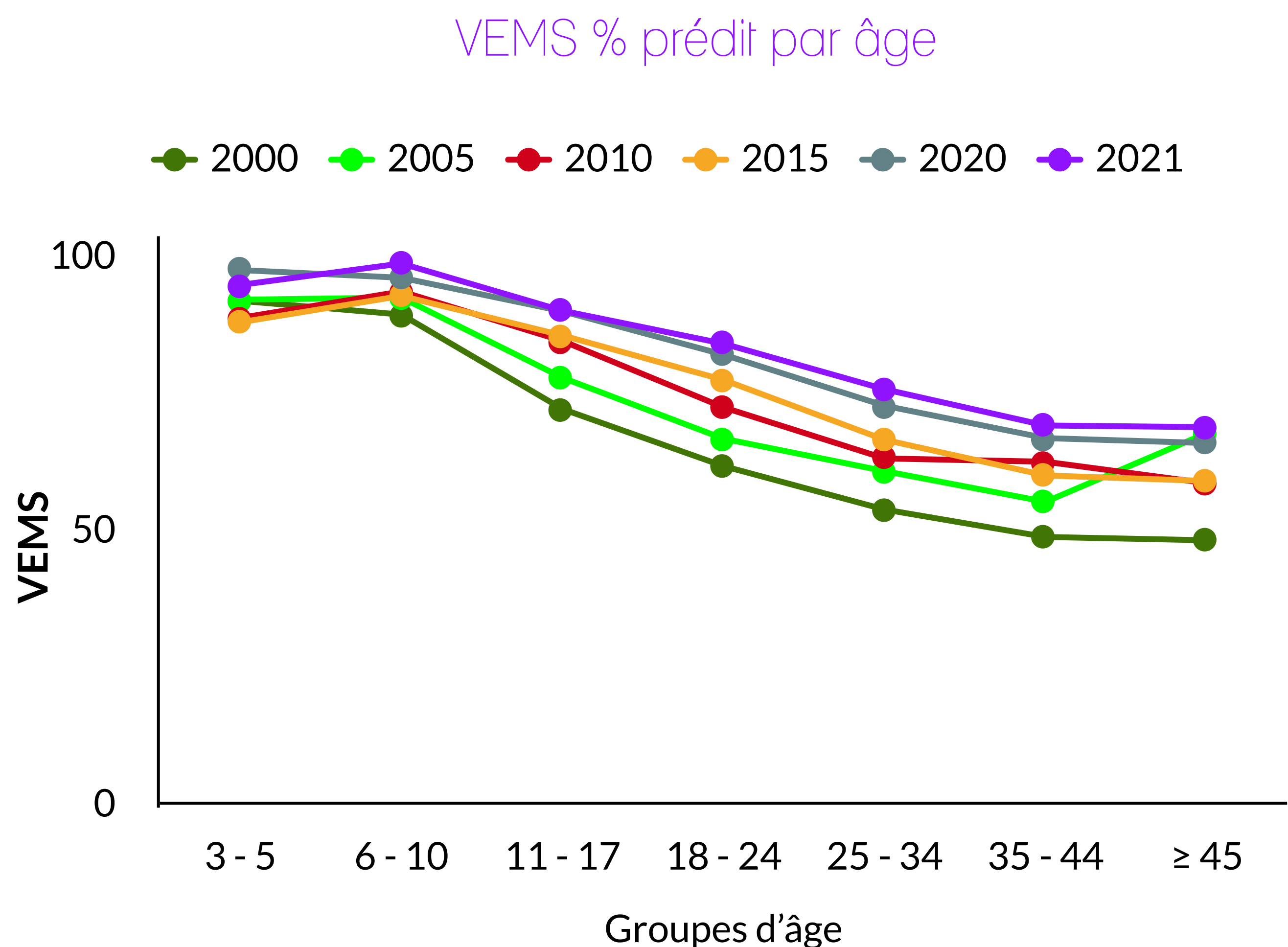
Au cours des deux dernières décennies de nombreux progrès ont été réalisés dans les soins ainsi que dans le traitement de la muco, notamment grâce aux modulateurs CFTR. On constate l'amélioration de la fonction pulmonaire dans toutes les catégories d'âge.

Le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est un paramètre clinique qui permet d'évaluer l'atteinte de la fonction pulmonaire.

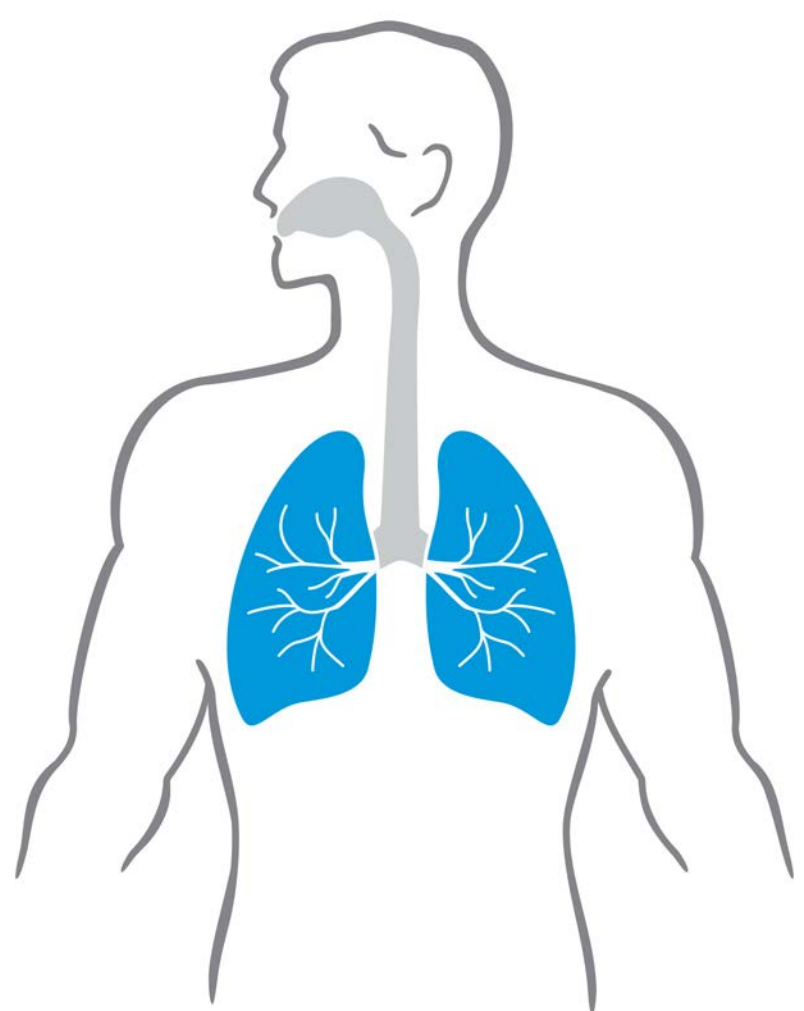
Comme la plupart des patients atteints de mucoviscidose développent une maladie pulmonaire progressive, des mesures telles que le VEMS sont utilisées pour le suivi de cette maladie.

Le VEMS détermine en partie le pronostic. Cependant, la gravité de la maladie peut varier énormément, même parmi les patients ayant les mêmes mutations.

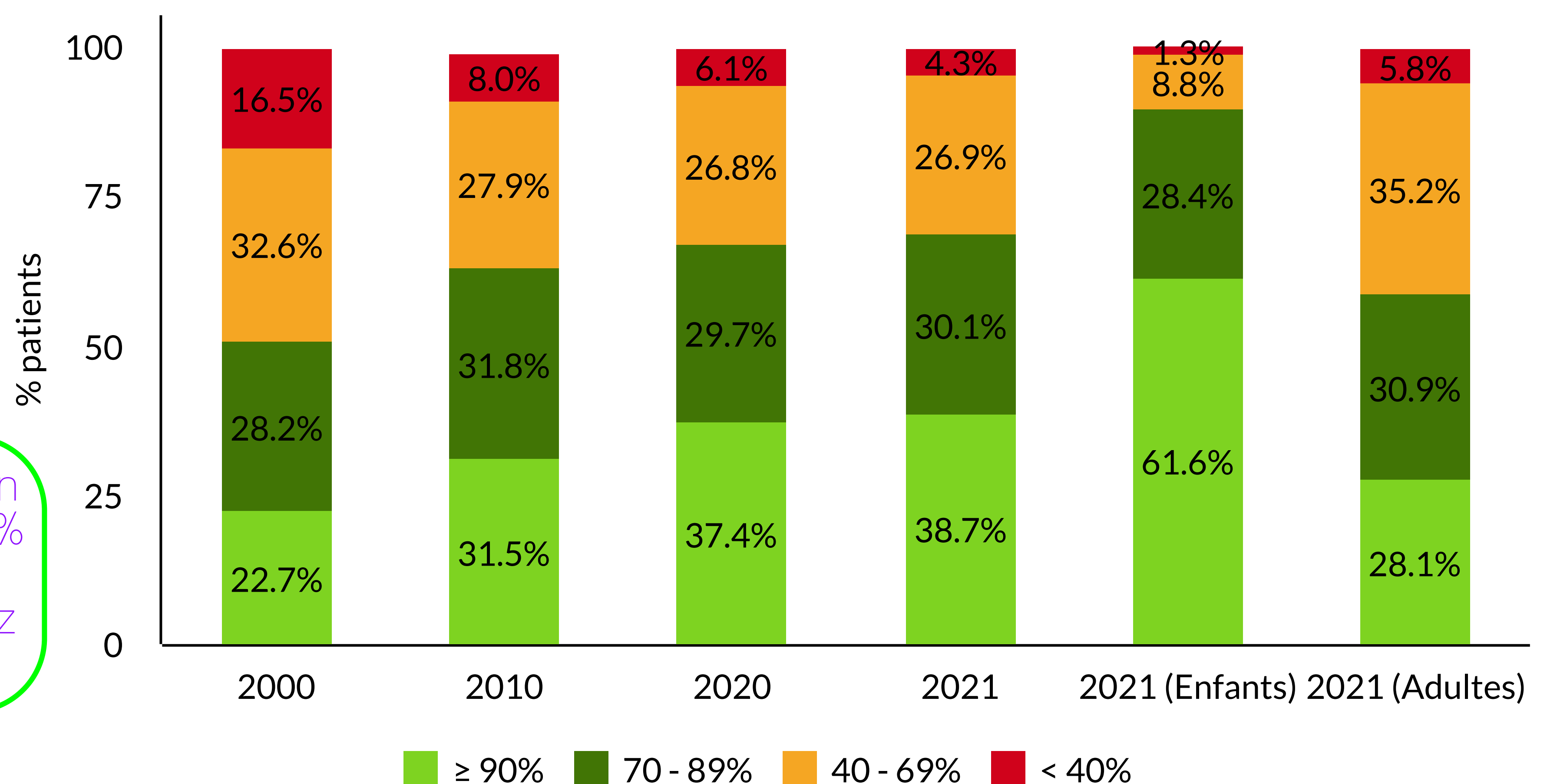
Schluchter MD, 2006, McKone E, 2003



Les valeurs prédites de VEMS ont été divisées en quatre catégories correspondant aux différents degrés d'atteinte pulmonaire : presque normale ($\geq 90\%$), faible atteinte (70 - 89%), atteinte modérée (40 - 69%) et atteinte sévère ($< 40\%$).



Degrés d'atteinte pulmonaire chez les patients non transplantés



Le VEMS prédit moyen en 2021 était de 81,3 % (93,3 % chez les enfants et 75,2 % chez les patients adultes)

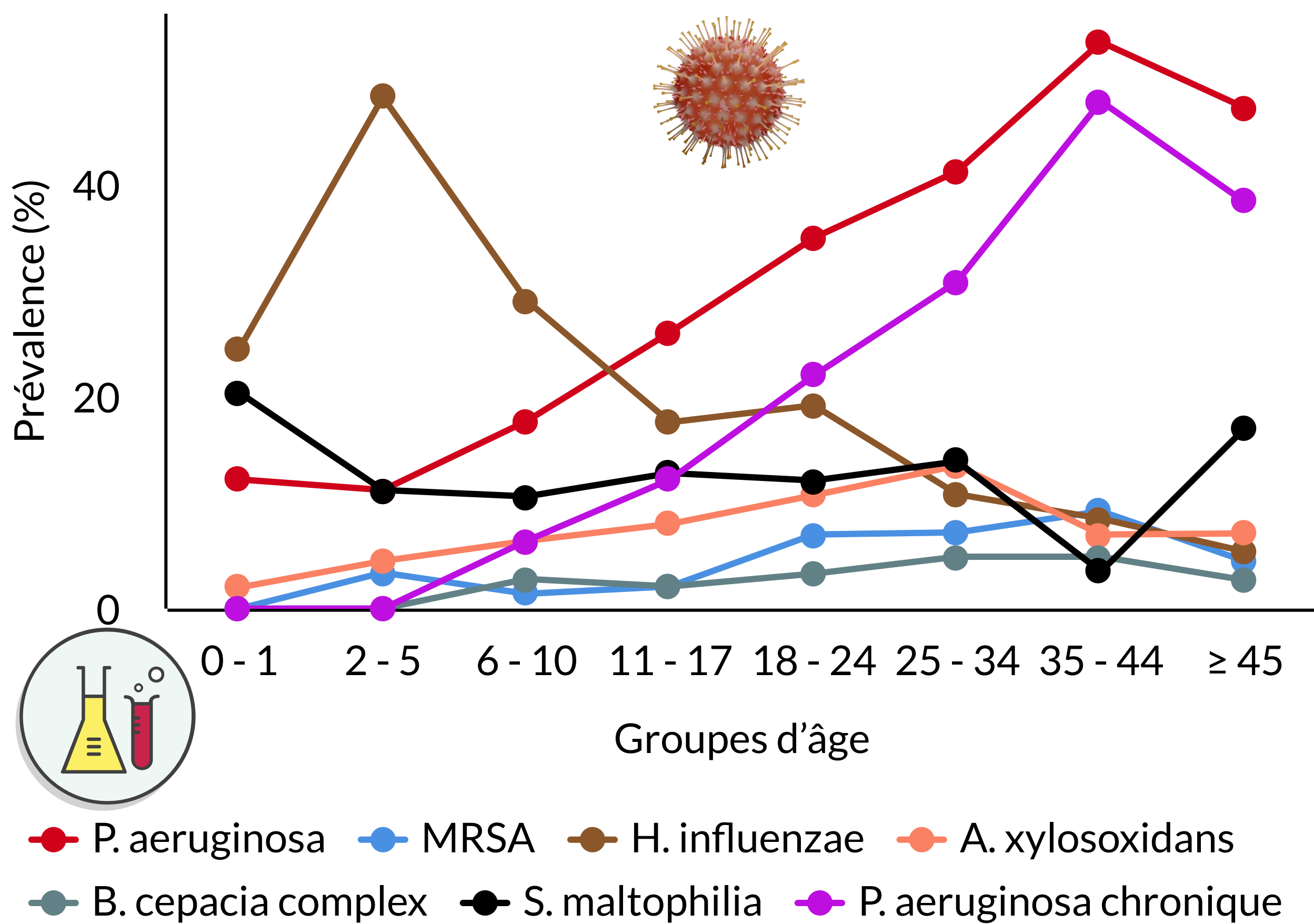
Définitions :

- 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.

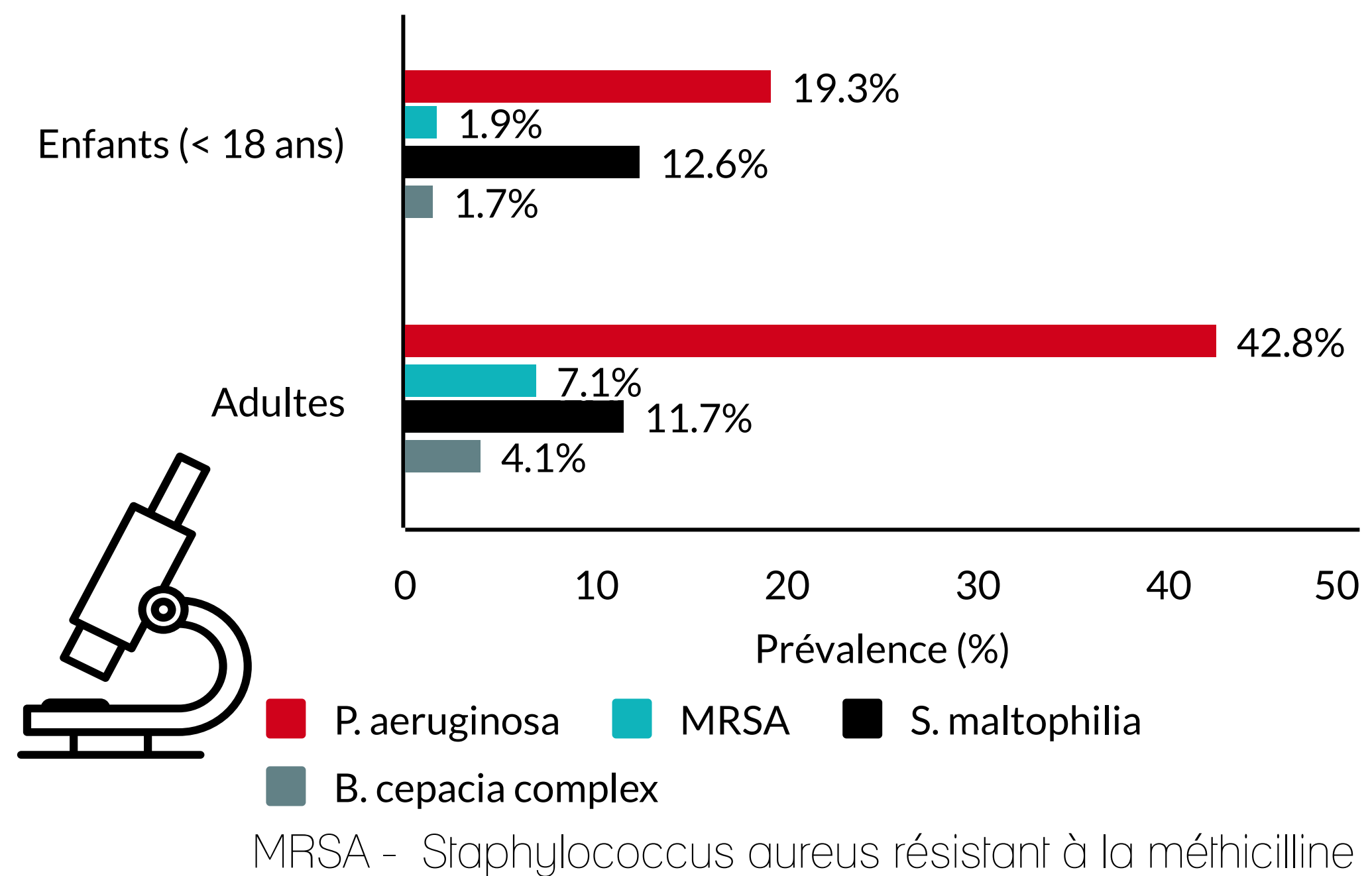
Microbiologie

L'un des objectifs principaux des soins aux patients atteints de mucoviscidose est de prévenir et/ou retarder les infections et de réduire le risque d'infection chronique ou colonisation bactérienne qui augmentent la morbidité respiratoire et l'intensité du traitement. Des expectorations, prélèvements pharyngés et lavages broncho-alvéolaires sont effectués pour surveiller la présence de pathogènes.

Prévalence des infections par groupes d'âge en 2021



Prévalence des infections en 2021



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

98.9% des patients ont eu au moins 4 cultures durant l'année 2021. Le graphe (en haut à gauche) montre une prévalence élevée de H. influenzae en bas âge, dont la diminution avec l'âge est remplacée par une augmentation progressive d'autres bactéries, principalement P. aeruginosa.

Complications

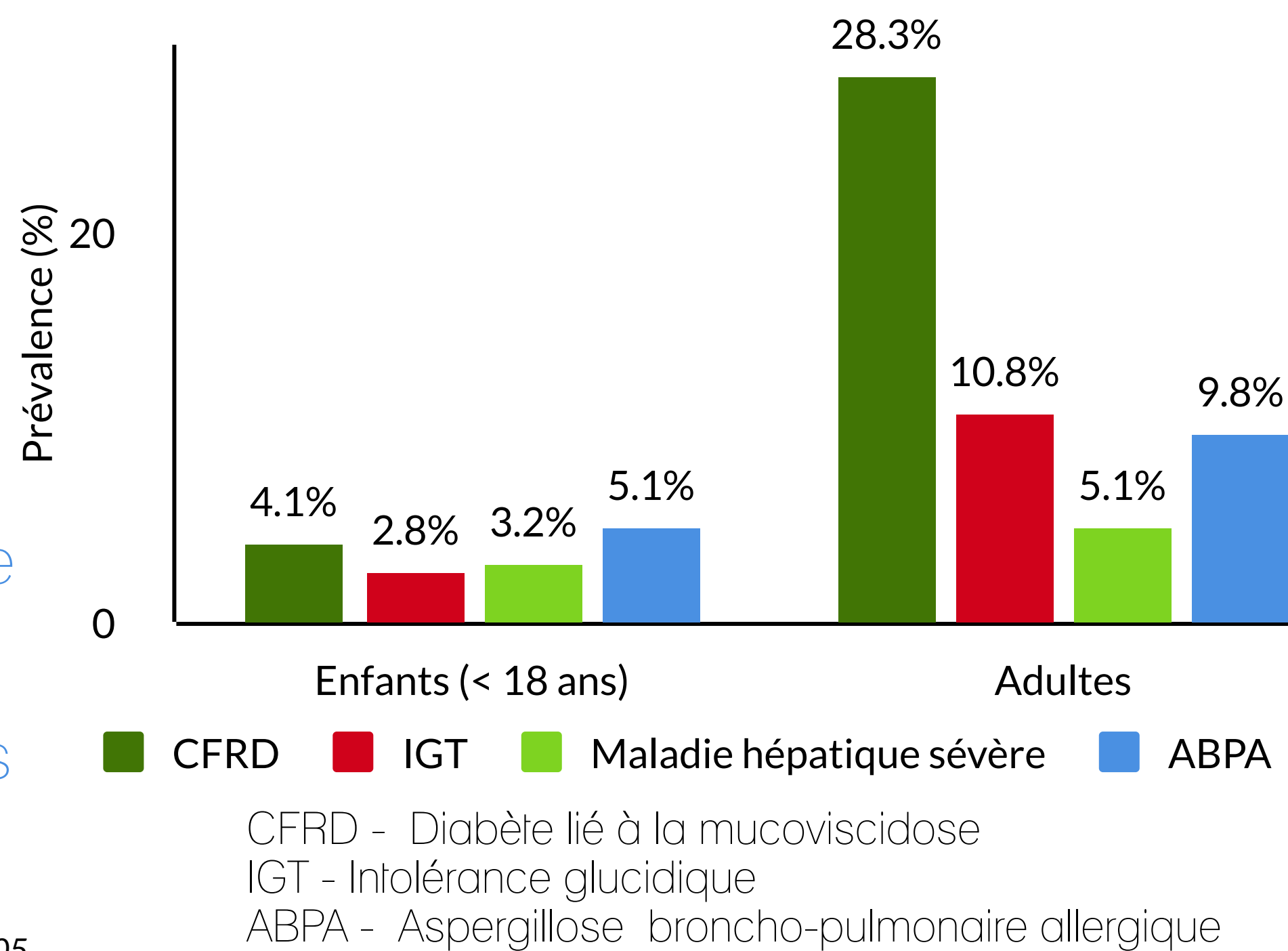
La mucoviscidose affecte les systèmes respiratoire, digestif et reproducteur à des degrés variables de sévérité. La plupart des patients (85,9 % d'enfants et 77,4 % d'adultes) présentent une insuffisance pancréatique.

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

Prévalence des complications en 2021



La plus faible prévalence d'insuffisance pancréatique chez les adultes est due à une proportion plus élevée de patients avec un génotype modéré et une fonction pancréatique suffisante. La complication la plus importante est le diabète (CFRD), principalement chez les adultes.

Parmi les personnes non-transplantées, et qui ont eu un scanner dans l'année, 74.9% présentaient des bronchiectasies (49.1% des enfants et 88.9% des adultes)

Définitions :

- 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.
- La présence de bronchiectasies est une maladie chronique où les voies pulmonaires se rétrécissent, menant à une accumulation de mucus qui rend les poumons plus sensibles aux infections.

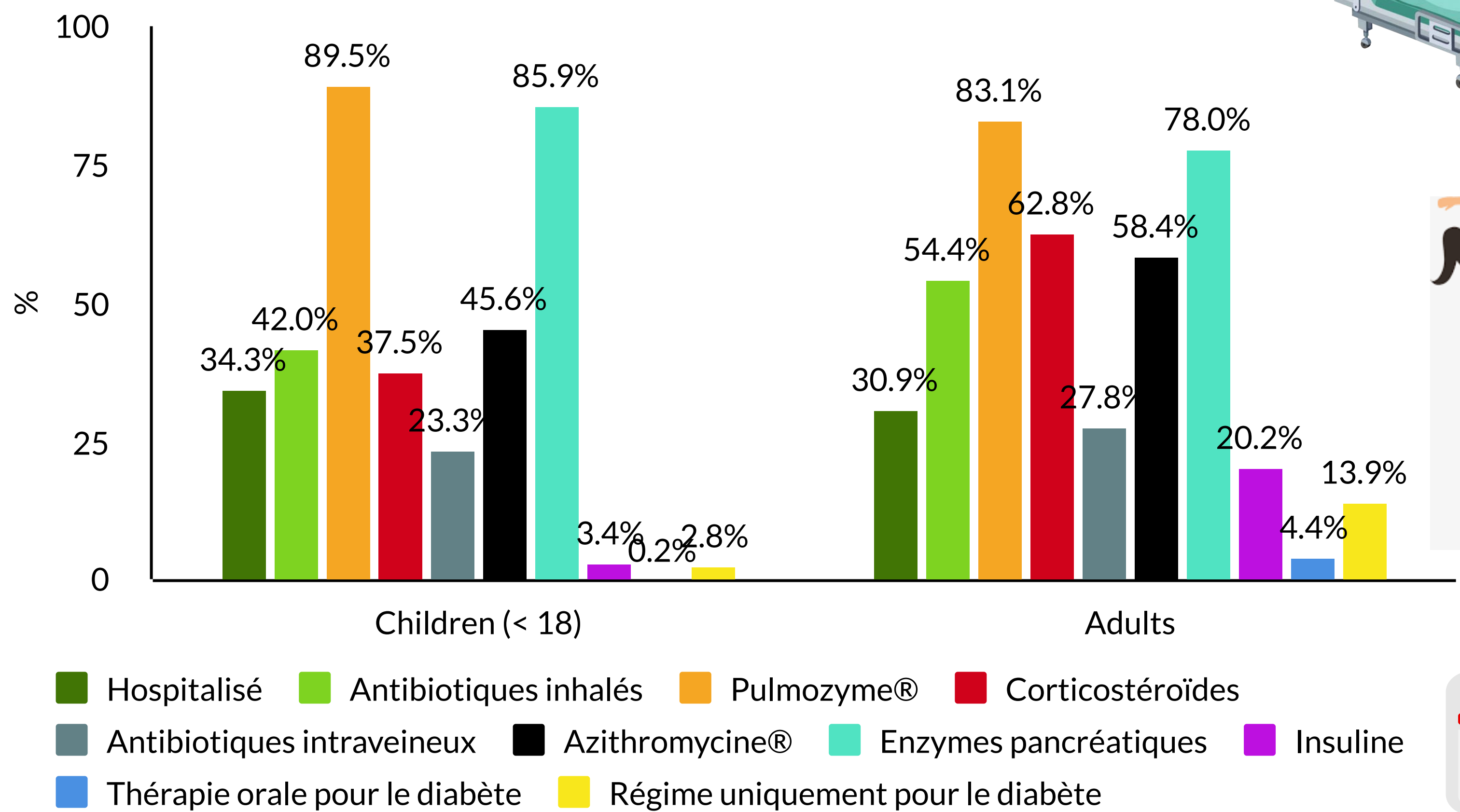
Charge de traitement

Le traitement de la muco était principalement basé sur la prévention et le traitement des symptômes en vue de prévenir les complications ou de les stabiliser. L'introduction de la thérapie modulatrice a radicalement modifié la prise en charge de la mucoviscidose.



La plupart des patients bénéficiaient régulièrement d'une physiothérapie respiratoire (99,9 %). Les thérapies les plus utilisées étaient la désoxyribonucléase humaine (rhDNase, 85,7 %), les bronchodilatateurs (75,3 %) et la solution saline hypertonique (67,4 %). Au cours de l'année 2021, 90,1% des patients ont effectué au moins 4 visites obligatoires à la clinique.

Thérapies et hospitalisations en 2021

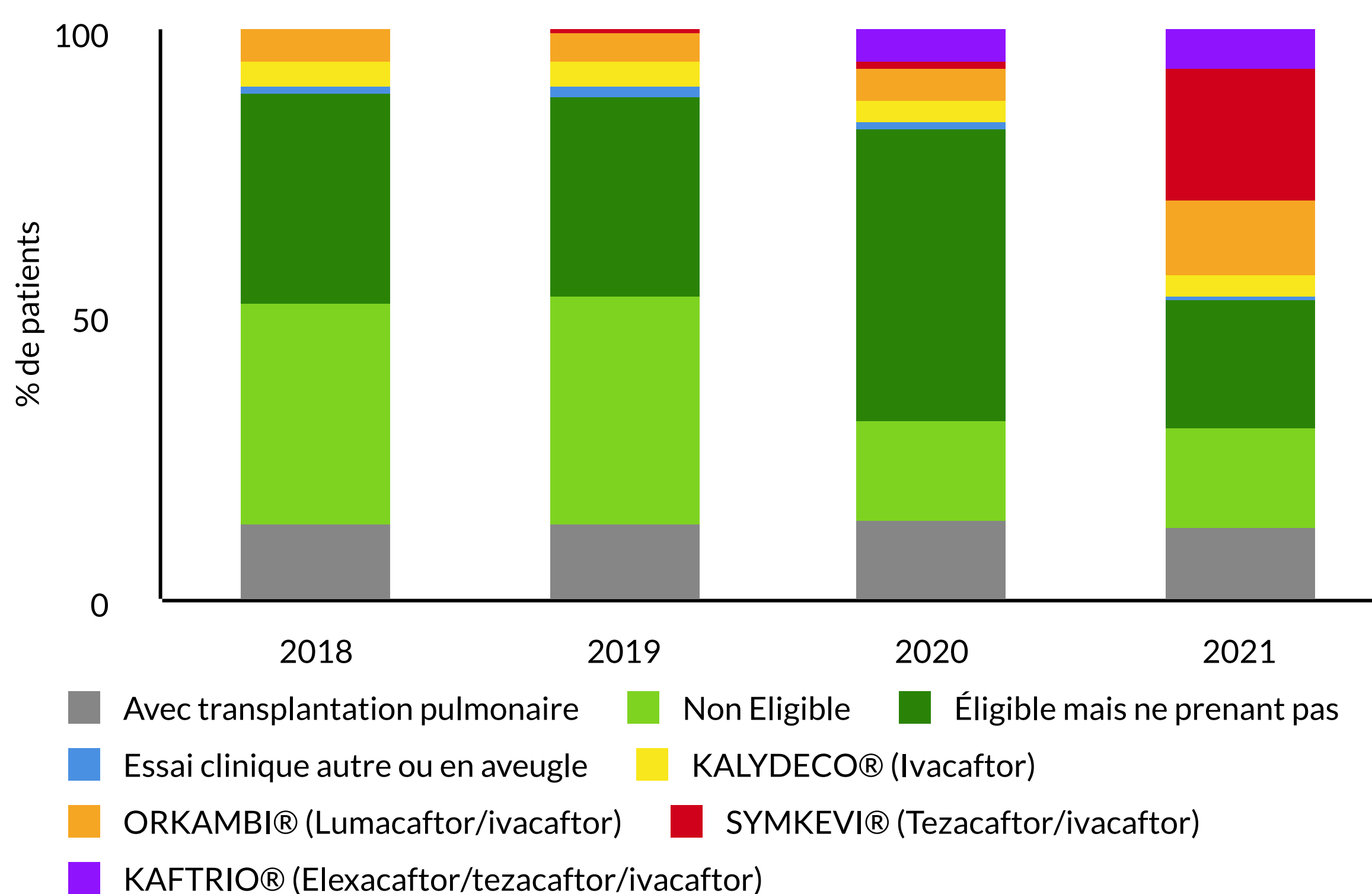


Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR

Les modulateurs du régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR) sont une classe de médicaments qui agit en améliorant la production, le traitement intracellulaire et/ou la fonction de la protéine CFTR défectueuse. Ces médicaments constituent une avancée extraordinaire dans la gestion de la mucoviscidose car ils ciblent la production ou la fonction de la protéine CFTR mutante plutôt que ses conséquences en aval. *Middleton PG, Taylor-Cousar JL, 2021*

Avec l'extension de l'éligibilité aux patients plus jeunes et à davantage de variants génétiques, ainsi que les accords de remboursement des frais de médicaments par l'Institut national d'assurance maladie et invalidité (INAMI, RIZIV), davantage de patients en Belgique continuent d'avoir accès à la thérapie modulatrice.

Utilisation et accès du modulateur CFTR d'ici 2021



Ce chiffre représente la proportion de patients selon le statut de traitement par modulateur CFTR. Il est basé sur le modulateur pris lors de la dernière consultation de l'année. Environ 46,2 % des patients (41,8 % d'enfants et 48,4 % d'adultes) en 2021 ont pris l'un des modulateurs disponibles.

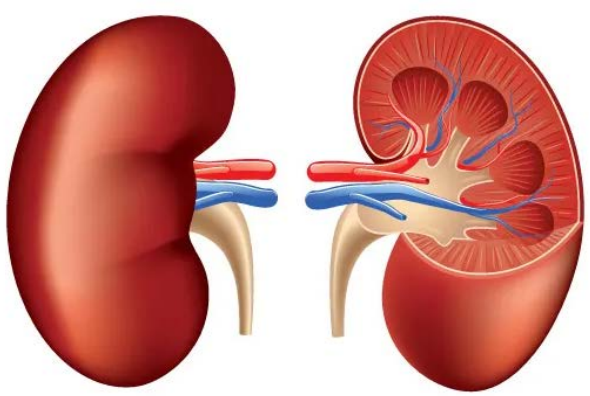
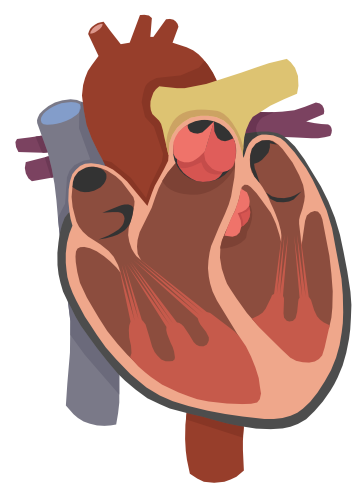
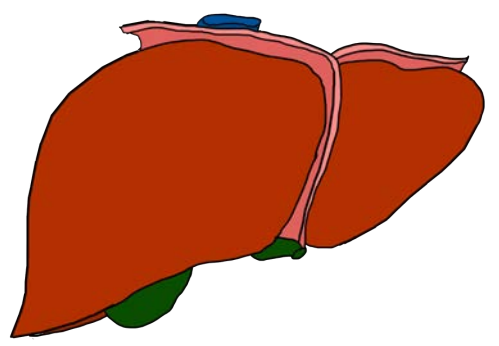
Définitions : • L'ABPA est une réaction allergique à l'Aspergillus fumigatus qui colonise les voies respiratoires de certaines personnes atteintes de mucoviscidose.

- Le dysfonctionnement de la partie endocrine du pancréas par la fibrose conduit à une sécrétion insuffisante d'insuline conduisant à IGT puis au diabète.
- 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).

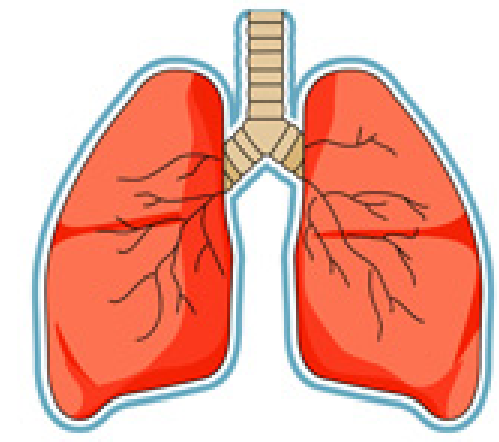
Transplantation et mucoviscidose

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 conventionnels sont devenues insuffisantes et ceux dont la survie à court terme est compromise.

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.



Type de transplantation	n
Poumons	275
Rien	22
Foie	21
Poumon-Cœur	15
Poumon Foie	11
Poumon-Rein	3
Foie-Rein	2
Cœur	1
Poumon-Foie-Rein	1

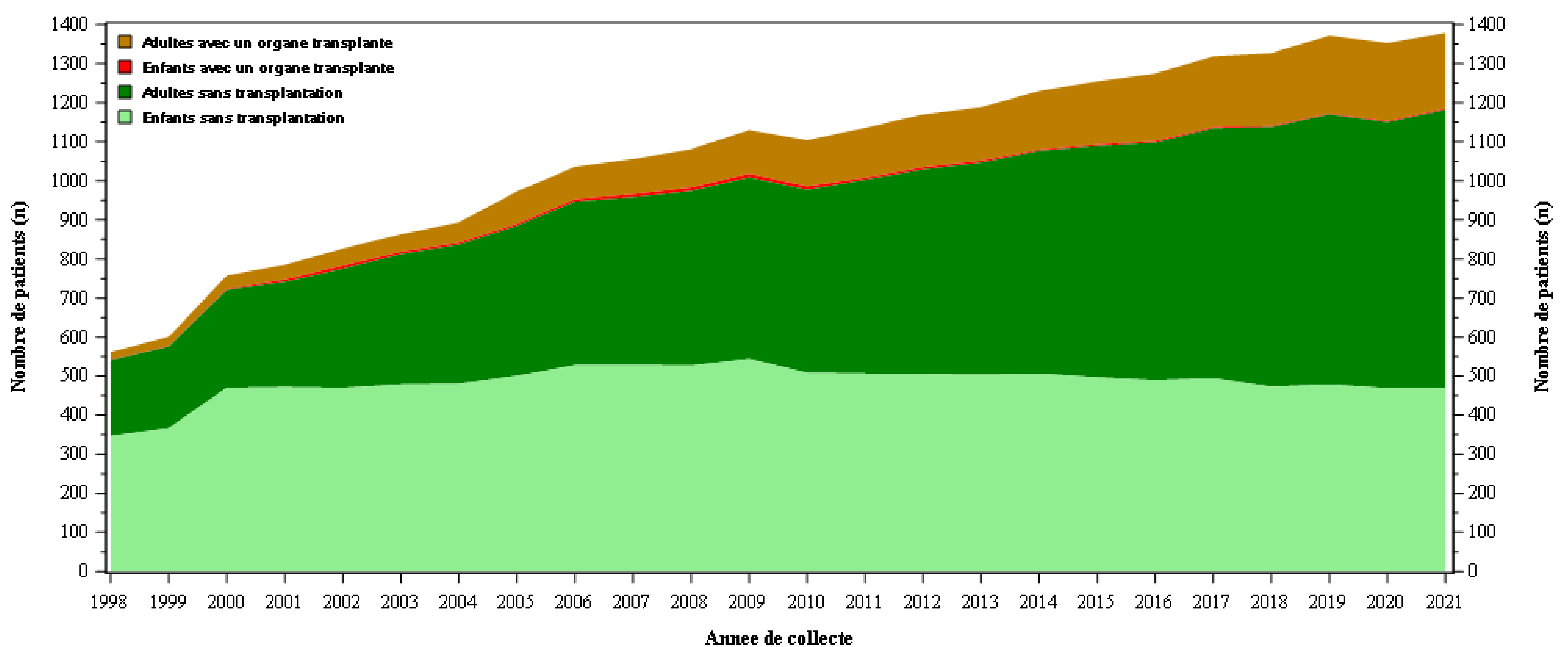


En 2021, il y avait 216 personnes ayant la muco (102 hommes et 114 femmes) qui avaient reçu une transplantation.

L'âge médian (et extrêmes) était de 39,4 (2,6 - 69,1) ans à la dernière consultation. 97,7% de ces patients transplantés étaient des adultes.

Les données du registre montrent que depuis ses débuts en 1999, au moins 307 patients (146 hommes et 161 femmes) ont bénéficié d'une transplantation d'un ou de plusieurs organes. Alors que la plupart étaient des patients adultes, au moins 31 étaient des enfants.

Nombre de patients par statut de transplantation



©BCFR. Generated on 08/11/2023

En 2021, au moins un patient adulte sur 5 (20,8%) était un patient transplanté.

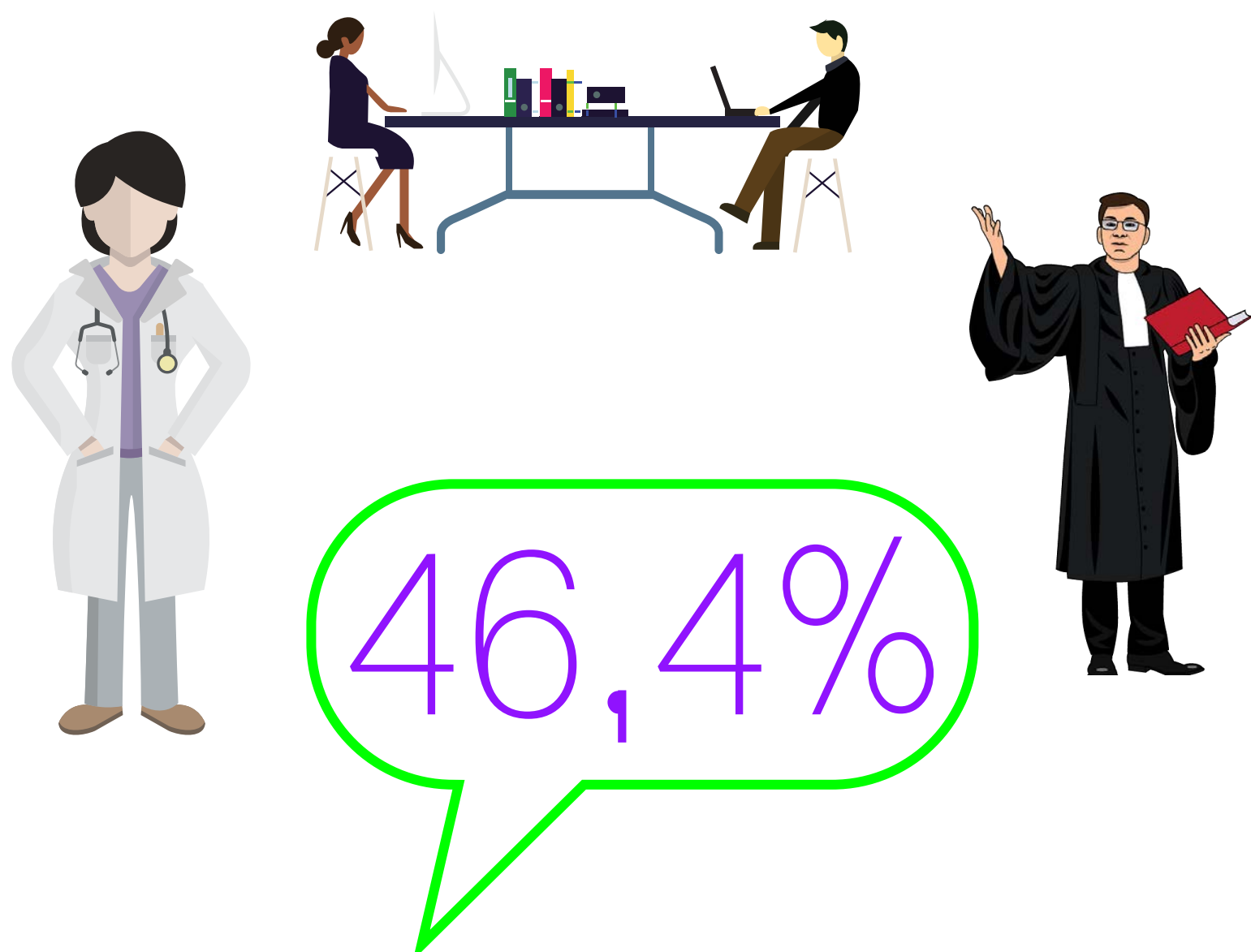


Formation, travail et espérance de vie

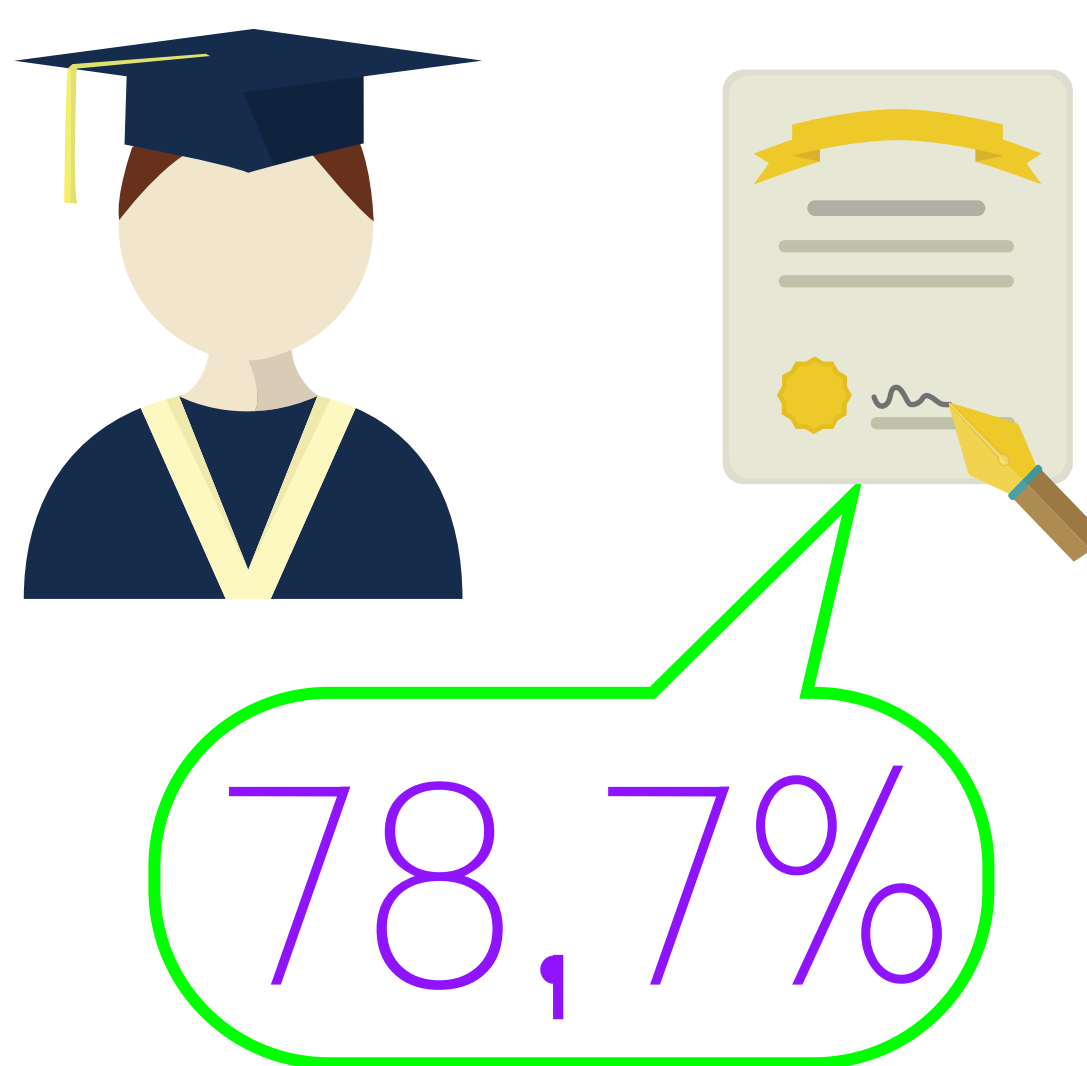


Les personnes atteintes de mucoviscidose vivent actuellement plus longtemps. Ceci amène de nouveaux défis et attentes. Malgré la lourdeur du traitement, elles obtiennent leur diplôme et entreprennent une carrière à temps partiel ou même à temps plein et certains fondent une famille. Elles prennent un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

En 2021, près de la moitié des patients adultes (18 ans et plus) travaillaient à temps plein ou à temps partiel.

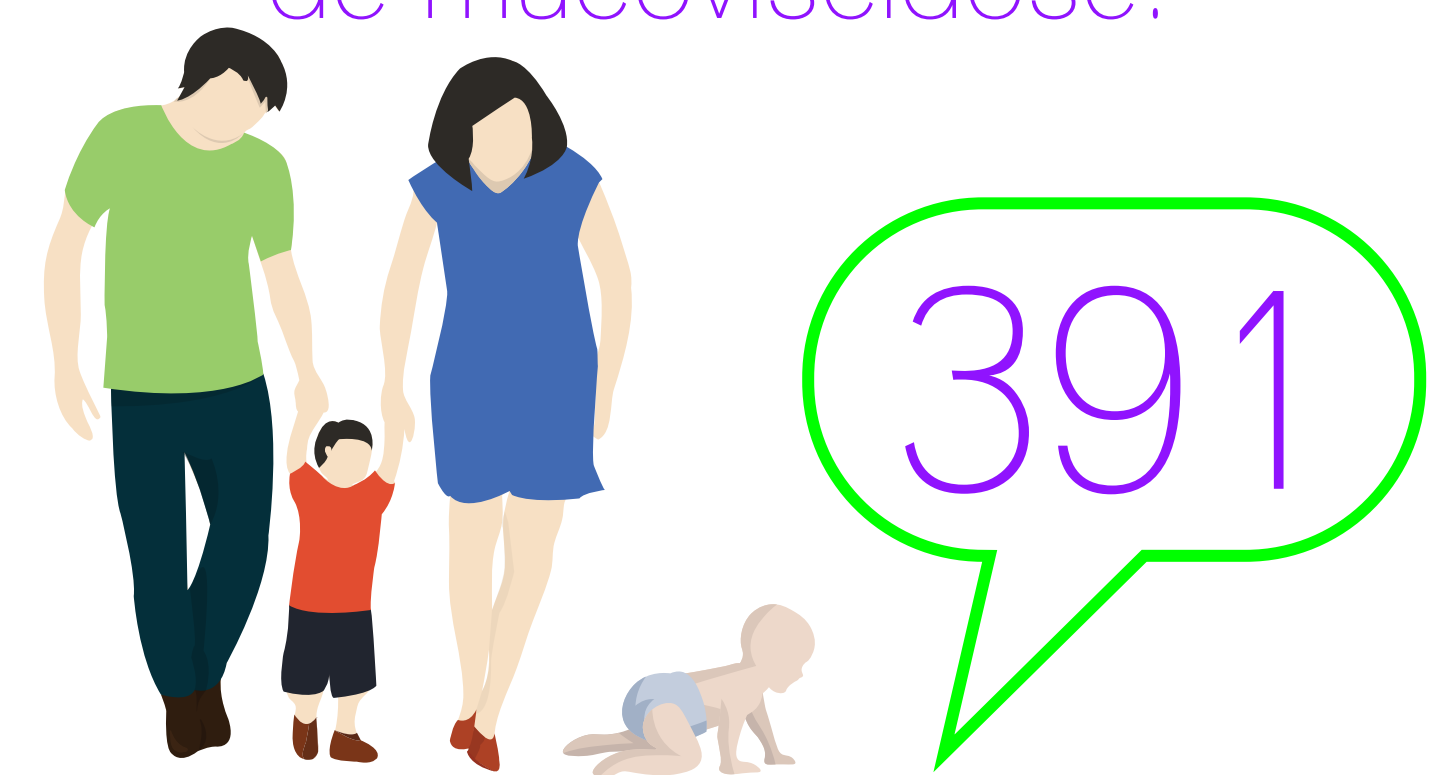


Plus de trois-quarts des adultes avaient un diplôme d'études secondaires ou d'études supérieures.



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

Il y a eu au moins 391 enfants (biologique ou adopté) rapportés chez 239 patients muco depuis le début du registre. En 2021, 222 de ces patients muco étaient vivants et il y avait 18 enfants (dont neuf grossesses) d'un parent 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.

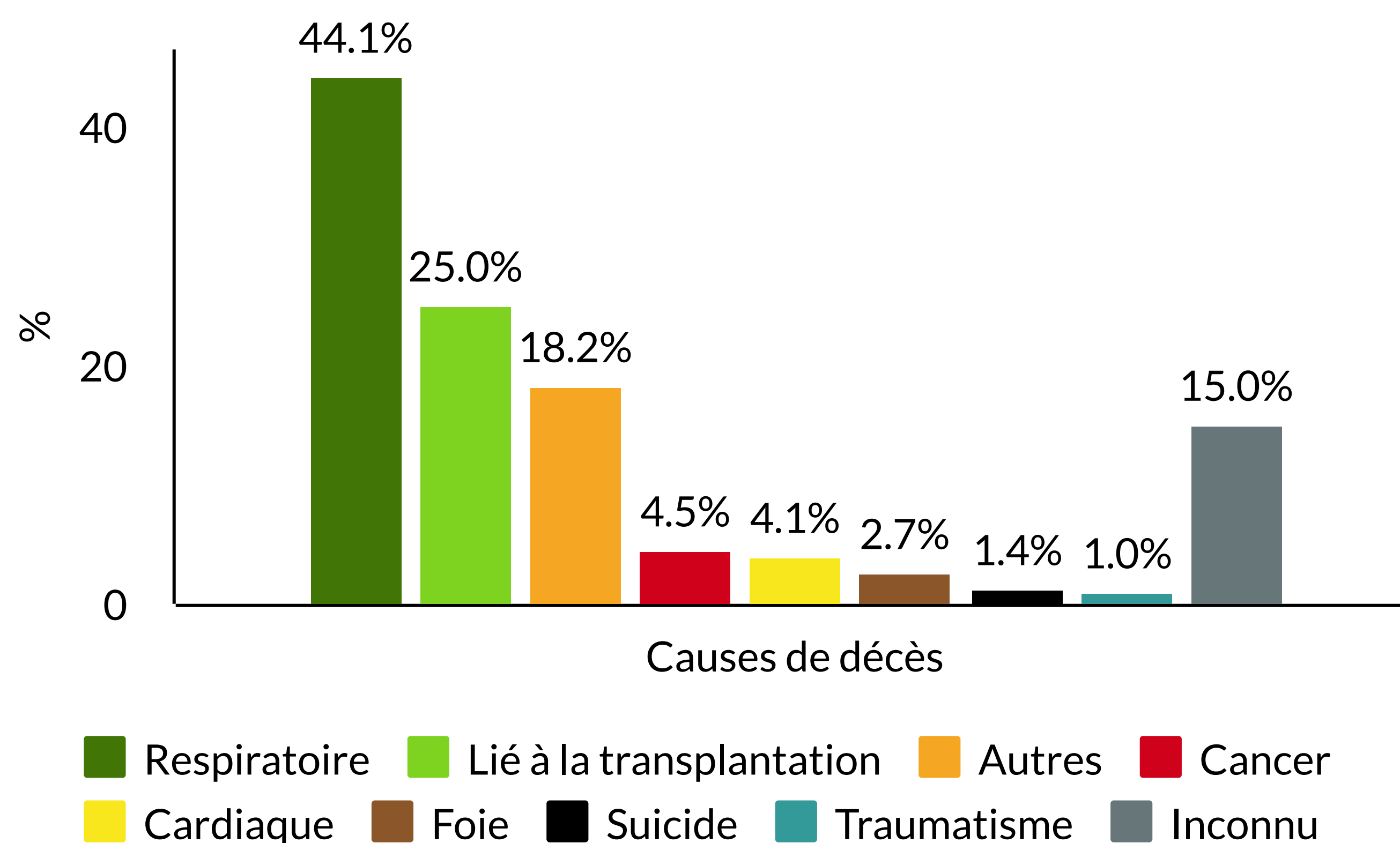
Depuis le début du registre, environ 1837 patients ont été enregistrés, et 220 décès, principalement de cause respiratoire. Environ 9,1% des décès ont été rapportés chez des enfants de moins de 18 ans.

Une estimation de la survie des patients muco en Belgique n'est pas disponible, mais la survie médiane prédite pour les enfants nés entre 2017 et 2021 est d'environ 53,1 ans selon la foundation CF.

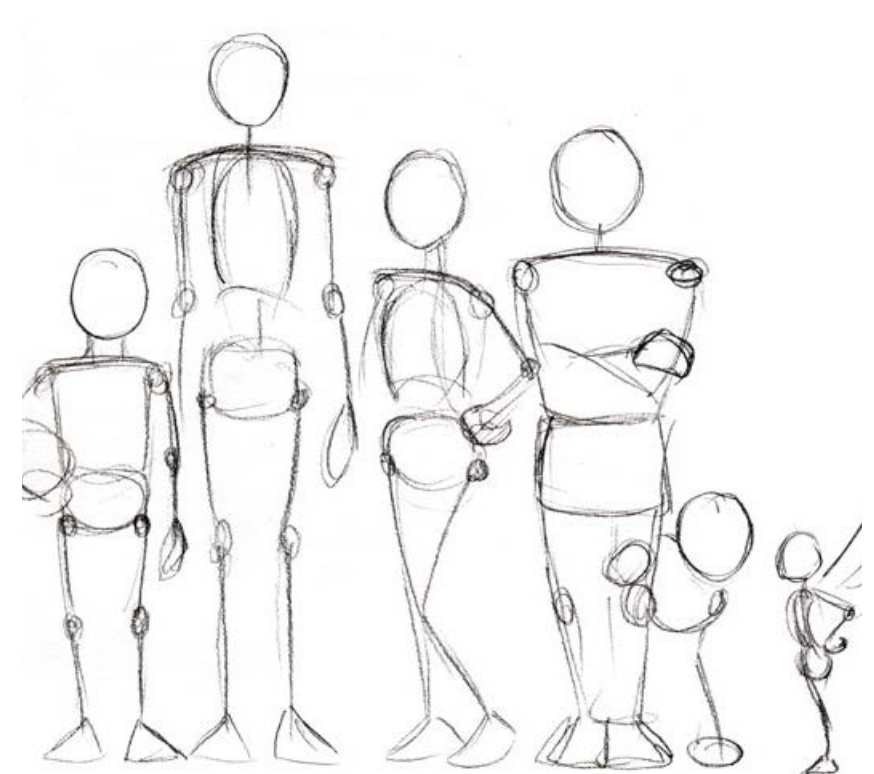
Ceci signifie que 50% des bébés nés entre 2017 et 2021 peuvent espérer vivre au-delà de 53,1 ans, en supposant qu'il n'y ait aucune amélioration supplémentaire du taux de mortalité ou des soins cliniques et en ignorant l'impact potentiel des modulateurs CFTR chez les patients plus jeunes.

Cystic Fibrosis Foundation 2021

Causes principales de décès*



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



Référence suggérée: *The Belgian Cystic Fibrosis Registry highlights 2021, Brussels, Belgium. ©2023 Sciensano*
 Source : *Annual report Belgian Cystic Fibrosis Registry (BCFR) 2021*