

Les facteurs de risque de la mortalité par mucoviscidose en France

Marie-Hélène Cazes, Gil Bellis, Elisabeth Morand, Arnaud Bringé

Institut National d'Etudes Démographiques
133 boulevard Davout 75980 - Paris cedex 20 - France

Objectifs

On étudie ici la mortalité des patients atteints de mucoviscidose, entrés dans le Registre Français de la Mucoviscidose (RFM) entre 1992 et 2005, dans le but d'analyser les facteurs de risque impliqués dans la survenue des décès.

La mucoviscidose

La mucoviscidose est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes affectant l'enfance, présente dans de nombreux pays particulièrement en France, en Europe, aux Etats-Unis, au Canada.

C'est une maladie létale à hérédité autosomique récessive dont le gène, impliqué dans la synthèse de la protéine *CFTR*, a été identifié en 1989. L'anomalie de cette protéine provoque une pathologie généralisée à toutes les glandes exocrines, qui touche principalement l'appareil respiratoire (encombrement des bronches par le mucus) et l'appareil digestif.

La maladie présente une incidence de 1 nouveau-né sur 4300 en moyenne et on estime à 6000 personnes environ le nombre de patients atteints de mucoviscidose en France.

Si l'on ne sait pas guérir la maladie, l'amélioration de la prise en charge et des soins pratiqués quotidiennement a permis à un nombre croissant d'enfants de parvenir à l'âge adulte. Dans les années soixante, la majorité d'entre eux mouraient avant l'âge de dix ans mais on estime actuellement que la durée de vie moyenne est proche de 40 ans.

Les données

Un Observatoire national de la mucoviscidose (ONM), créé à l'initiative de l'association des malades "Vaincre la Mucoviscidose" (VLM), a été mis en place depuis 1992.

Cet Observatoire enregistre chaque année les patients consultant dans les centres de soins spécialisés et permet de connaître leurs caractéristiques médicales, génétiques, épidémiologiques et sociodémographiques. Le but de l'Observatoire est de collecter ces informations pour faire progresser les connaissances sur la maladie, développer la recherche clinique et améliorer l'état de santé des patients.

Cet Observatoire a évolué ces dernières années en un "Registre Français de la Mucoviscidose", grâce à l'instauration du dépistage néonatal national de la maladie, devenu systématique depuis 2003 chez tous les nouveau-nés en France, ce qui va permettre de tendre progressivement vers un enregistrement exhaustif des patients.

L'enquête annuelle rassemble les données de chaque patient ayant consulté dans l'un des 88 centres existant en France et spécialisés dans la prise en charge de la maladie.

Pour chaque patient, on dispose de données permanentes : identification (sexe, date et lieu de naissance, date du diagnostic, données génétiques (mutations identifiées), et de données qui varient annuellement.

Ainsi, on dispose annuellement :

- de données cliniques (taille, poids, fonction pulmonaire, présence de germes pathogènes)
- de données thérapeutiques (e.g. nombre de consultations et d'hospitalisations, aérosolthérapie, antibiothérapie)
- de données de morbidité (e.g. diabète, chirurgie)
- du statut vital annuel du patient (vivant, décédé ou perdu de vue)

A la création de l'Observatoire, en 1992, 1601 patients ont été recensés cette année-là ; les années suivantes, ce système d'informations a intégré selon les années entre 176 et 588 entrées.

Année d'entrée	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Effectif des entrants	1601	376	211	283	312	176	400	588	303	348	386	366	478	345

Tableau 1. Effectifs des entrées (année de 1^{ère} observation du patient) dans le Registre Français de la Mucoviscidose, par année d'observation.

Principe de l'étude

On veut étudier la mortalité des patients, entrés une année quelconque dans le RFM, de 1992 à 2005.

Les patients bénéficient d'un temps de suivi très divers : pour ceux entrés dans le Registre en 1992, on peut espérer avoir jusqu'à 14 suivis consécutifs tandis que pour ceux entrés dans le Registre en 2005, ils bénéficieront tout au plus d'une seule année de suivi sur la période d'étude.

De plus, des perdus de vue et des retours de patients sont observés tout au long de la période.

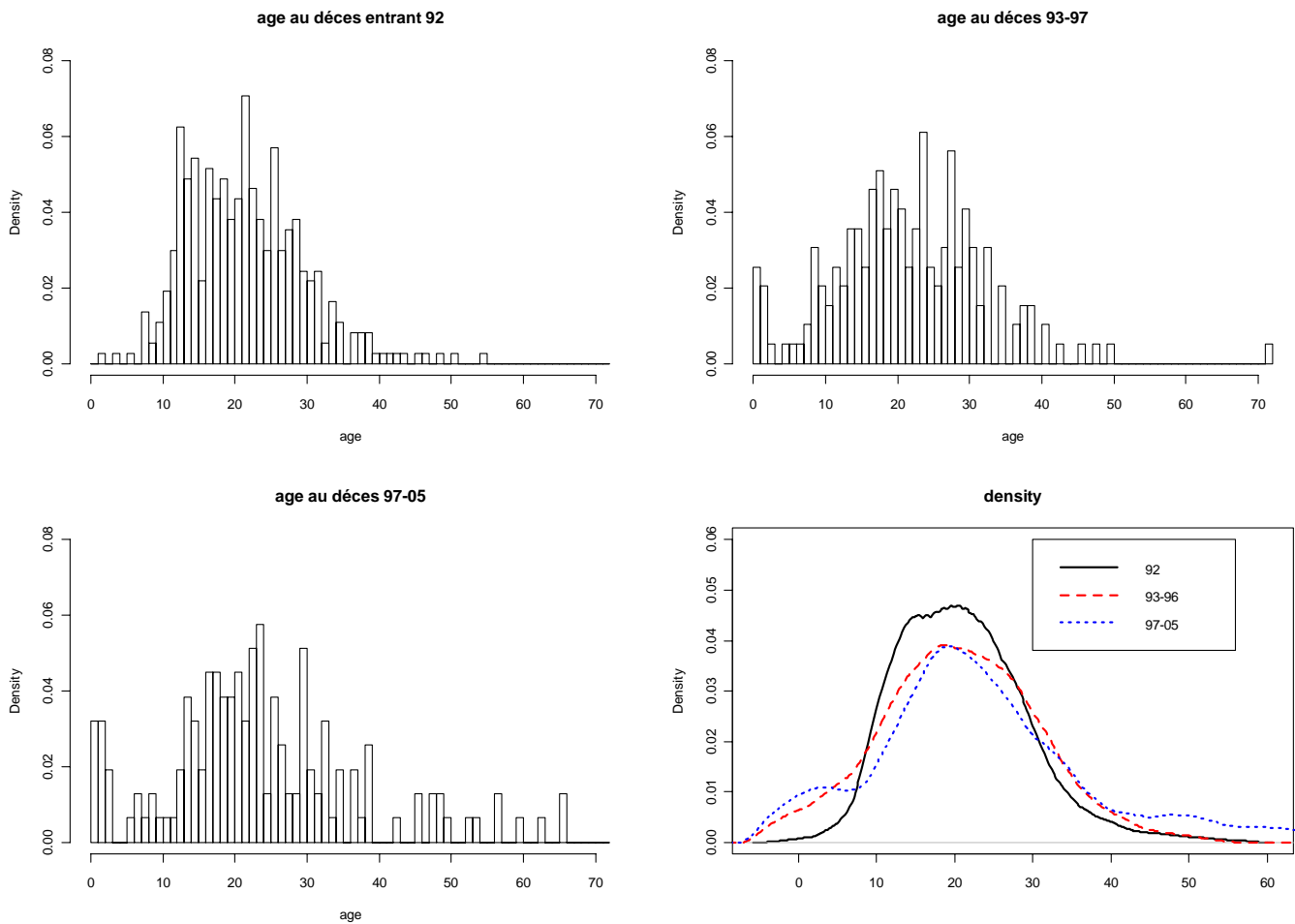
Au total, 6173 patients ont été inscrits dans le registre entre 1992 et 2005. Parmi eux, 4598 ont été suivis intégralement, sans perte de vue, entre l'année de leur premier suivi et celle de leur dernier suivi (673 n'ayant été suivis qu'une seule année, 476 patients ayant été suivis tout au long des 14 années d'observation).

Le temps d'observation (ou temps de suivi) est le temps écoulé depuis la première entrée dans le Registre jusqu'à la dernière observation. Ainsi, un individu observé seulement l'année de son entrée dans le Registre aura un temps de suivi égal à 1 an. Un individu entré en 1992 et observé en 2005 aura un temps de suivi maximum de 14 années.

Sur l'ensemble de la population, le temps de suivi est en moyenne de 7,26 ans.

On décompte 720 décès survenus durant ces 14 années d'observation.

Répartition des décès en fonction de l'année d'entrée dans le Registre



La répartition des décès observés selon l'année d'entrée dans le Registre est liée à la transformation progressive de la composition de la population qui évolue au fil des ans. Au début du fonctionnement du Registre, en 1992, on observe une population de patients atteints de mucoviscidose qui ont vécu jusque là et dont les âges se concentrent essentiellement entre 0 et 45 ans. Dans cette population, le décès survient majoritairement entre 15 et 25 ans. Les vagues d'entrées ultérieures présentent des âges plus dispersés, avec cependant une médiane de l'âge qui diminue au fur et à mesure des années d'observation. Ces entrées ultérieures présentent des âges au décès beaucoup plus étalés, tout en conservant un âge modal autour de 20 – 21 ans. L'âge modal des décès, sur l'ensemble de la période, est très stable et égal à 21 ans.

La population étudiée

Parmi les patients, 465 d'entre eux ont subi une transplantation d'organe, c'est-à-dire une greffe pouvant être bi-pulmonaire, cardio-pulmonaire ou hépatique. Ils représentent une sous-population spécifique, homogène, dont les caractéristiques se démarquent nettement de celles des patients non transplantés (les patients transplantés récupèrent, en effet, une fonction respiratoire acceptable ou, dans le cas contraire, ne remplissent plus les critères cliniques ou immunitaires leur permettant d'être inscrits en liste d'attente de greffe).

C'est pourquoi nous avons préféré les retirer de l'analyse, afin de les étudier en comparaison du reste de la population, lors d'une analyse ultérieure.

Sur les 5708 individus non transplantés, on observe ainsi 573 décès.

Deux indicateurs importants fournissent un bon résumé de l'état de santé du patient :

- l'indice de corpulence ou "body mass index" (BMI) est égal au rapport du poids sur la taille au carré. Pour un adulte, un BMI compris entre 19-24 est considéré comme une valeur "normale"; entre 24 et 29, un individu est en "surpoids" ; au-delà de 29, un individu est considéré "obèse". Un BMI inférieur à 19 est considéré comme "sous-nutri".

Les états de surpoids et d'obésité étant peu représentés et considérant l'état sous-nutri comme une dégradation de l'état de santé par rapport à l'état normal, nous avons ici réparti le BMI en deux classes seulement :

BMI_1 rassemblant la classe normale, surpoids et obèse

BMI_2 correspondant aux individus sous-nutris.

- une mesure de la fonction respiratoire, le VEMS (volume expiré maximal en une seconde), qui est définie en pourcentage de la valeur théorique attendue dans une population habituelle de référence. De ce fait, nous l'avons répartie en quatre classes :

VEMS_1 jugé "bon", correspondant à une mesure de 80 à 100% de la valeur théorique

VEMS_2 jugé "moyen", correspondant à une mesure de 60 à 80% de la valeur théorique

VEMS_3 jugé "médiocre", correspondant à une mesure de 40 à 60% de la valeur théorique

VEMS_4 jugé "mauvais", correspondant à une mesure inférieure à 40% de la valeur théorique

Pour chaque année d'observation, on dispose d'une valeur mesurée du VEMS et du BMI. En cas de non affectation de cette valeur une année donnée, on a pris celle de l'année antérieure pour réduire les mesures manquantes et en faisant l'hypothèse d'une non-dégradation en cas d'absence de mesure.

Le phénotype décrit l'expressivité clinique de la maladie et son degré de sévérité. Il dépend des deux types de mutations du gène *CFTR* possédées par le patient. Selon la combinaison des mutations, le phénotype peut être modéré, sévère ou indéterminé si l'une des mutations ou les deux n'ont pas pu être identifiées (cas des mutations rares ou en cours d'analyse).

Les conditions de prise en charge de la maladie ayant beaucoup évolué au cours de la période d'observation, on a pensé qu'un effet de génération d'entrée dans le Registre était possible. C'est pourquoi on a créé une variable "période d'entrée" avec deux modalités : "entrée avant 1997" et "entrée après 1997".

La méthode : régression logistique à temps discret

On souhaite estimer le risque d'occurrence du décès des patients atteints de mucoviscidose au cours du temps, en fonction de caractéristiques individuelles. On dispose pour cela d'une observation annuelle et on sait chaque année si le patient est décédé ou en vie.

Dans ce cadre de données censurées, la mesure d'observation étant obtenue chaque fin d'année, on emploiera ici pour l'analyse des données un modèle logistique à temps discret.

L'analyse porte donc sur des patients-années, c'est-à-dire que chaque patient est comptabilisé autant d'années qu'il est suivi. Cela implique que le tableau de données inclut autant de lignes, pour un individu que d'années de suivi (Tableau 2).

Identifiant	Année	Temps de suivi	Décédé	Date de naissance	Âge	BMI	VEMS
10003	1992	1	0	1982	10	normal	classe 2
10003	1993	2	0	1982	11	sous nourri	classe 3
10003	1994	3	1	1982	12	sous nourri	classe 4
10004	1997	1	0	1975	22	normal	classe 2
10004	1998	2	0	1975	23	normal	classe 3
10004	1999	3	0	1975	24	sous nourri	classe 2
10004	2000	4	0	1975	25	sous nourri	classe 3
10004	2001	5	0	1975	26	normal	classe 3
10004	2002	6	0	1975	27	normal	classe 3

Tableau 2 : Aperçu du tableau de données "patients-années", pour deux individus, utilisé pour une régression logistique à temps discret.

On étudie alors la relation entre la probabilité conditionnelle de décéder au temps t sachant que l'on n'est pas décédé jusque là, avec les diverses caractéristiques de l'individu.

Le modèle fournit les résultats sous la forme d'odd ratios mais comme la probabilité de décéder est très faible, on pourra, au niveau de l'interprétation, assimiler ici les odd ratios à des risques relatifs.

L'étude a été menée séparément chez les hommes et les femmes.

Dans un premier modèle, nous introduisons le temps d'observation (temps écoulé depuis la première entrée dans le Registre), l'âge (exprimé en classes d'âge), la période d'entrée (avant ou après 1997), le phénotype (modéré, sévère ou indéterminé), le BMI (normal/surpoids/obèse ou sous-nutri).

L'individu de référence est entré dans le registre après 1997, est âgé de 19 à 24 ans, a une période de suivi d'une seule année, un phénotype modéré et un BMI normal.

Résultats

Les résultats, chez les hommes sont présentés dans le tableau 3.

Variables	OR	Signif.
Âge		
0-2 ans	0,529	
3-11 ans	0,182	***
12-18 ans	1,053	
19-24 ans (ref)	1,000	
25-33 ans	1,800	**
34 ans et +	2,783	***
Phénotype		
Modéré (ref)	1,000	
Sévère	1,421	
Indéterminé	2,318	*
BMI		
Normal/surpoids/obèse	1,000	
Sous-nutri	4,258	***
Entrée dans le registre		
Après 1997 (ref)	1,000	
Avant 1997	2,256	***
Temps de suivi		
1 année (ref)	1,000	
2 années	2,023	*
3 années	1,831	•
4 années	1,238	
5 années	1,733	
6 années	1,523	
7 années	0,990	
8 années	1,670	
9 années	1,215	
10 années	1,524	
11 années	0,744	
12 années	1,776	
13 années	1,421	
14 années	0,685	

Tableau 3 : Résultats du modèle 1 chez les hommes (-2LL = 2182 (p<0,0001))

• 0.05<p<0.10 ; * 0,01<p<0.05 ; ** 0,001<p<0.01 ; *** p<0.001

On note que la probabilité conditionnelle de décéder augmente durant les deux années qui suivent l'entrée dans le Registre.

L'âge a également un effet : à temps de suivi égal, pour une même période d'entrée dans le Registre, à phénotype et BMI identiques, être un enfant (âgé de 3 à 11 ans) diminue la probabilité conditionnelle du décès par rapport à l'âge de référence qui est de 19-24 ans, alors qu'au-delà de 24 ans, plus on avance en âge, plus la probabilité de décéder augmente. On peut considérer alors que la probabilité conditionnelle de décéder augmente avec la dégradation de l'état de santé.

Le même modèle appliqué chez les femmes donne des résultats qui diffèrent légèrement (Tableau 4).

L'effet du temps se prolonge davantage chez les femmes que chez les hommes. Toutes choses égales par ailleurs, la probabilité conditionnelle de décéder augmente avec la durée du suivi. Elle est deux fois plus élevée au bout de 4 ans de suivi que durant la 1^{ère} année de suivi.

Un effet du phénotype apparaît : à temps de suivi égal, âge égal, période d'entrée similaire et BMI égal, avoir un phénotype sévère double le risque de décéder.

Variabes	OR	Signif.
Âge		
0-2 ans	0,395	*
3-11 ans	0,321	***
12-18 ans	1,311	
19-24 ans (ref)	1,000	
25-33 ans	1,552	*
34 ans et +	1,637	*
Phénotype		
Modéré (ref)	1,000	
Sévère	2,049	•
Indéterminé	2,475	*
BMI		
Normal/surpoids/obèse	1,000	
Sous-nutri	5,187	***
Entrée dans le registre		
Après 1997 (ref)	1,000	
Avant 1997	1,537	*
Temps de suivi		
1 année (ref)	1,000	
2 années	2,305	**
3 années	2,104	*
4 années	2,139	*
5 années	1,957	*
6 années	1,712	
7 années	1,885	•
8 années	1,635	
9 années	1,511	
10 années	1,529	
11 années	2,024	*
12 années	1,419	
13 années	2,135	*
14 années	1,504	

Tableau 4 : Résultats modèle 1 chez les femmes (-2LL = 2484 (p<0,0001))

• 0,05<p<0,10 ; * 0,01<p<0,05 ; ** 0,001<p<0,01 ; *** p<0,001

En conclusion de ce premier modèle, le risque de décéder au cours des années de suivi est le plus important dans les premières années suivant l'entrée du patient dans le Registre.

L'âge est une variable complexe dont l'effet se conjugue à celui du suivi d'observation. Nous avons pris pour classe de référence [19-24 ans] celle qui inclut l'âge modal au décès. En conséquence, on constate qu'on a plus de risques de décéder au-delà de 25 ans plutôt qu'entre 19-24 ans, et moins de chances de décéder jeune (entre 3-11 ans ou même avant pour les filles) que de décéder entre 19 et 24 ans.

Le fait d'être entré dans le registre avant 1997, toutes choses égales par ailleurs, augmente également le risque de décéder par rapport à ceux qui sont entrés après 1997, ce qui semble confirmer un effet de période et peut être un effet de prise en charge moins adapté pour les personnes entrés dans le Registre avant 1997.

En ce qui concerne le phénotype, il joue peu. Il inclut un grand nombre d'"indéterminés", c'est-à-dire des patients dont l'une au moins des mutations n'a pas pu être identifiée. On peut espérer que cette variable sera progressivement mieux renseignée à l'avenir, à mesure des progrès réalisés en génétique moléculaire.

Si on utilise le BMI comme un indicateur de l'état de santé, il semble bien que la dégradation de cet indicateur, toutes choses égales par ailleurs, augmente le risque de décéder, autant chez les hommes que chez les femmes.

Deuxième modèle incluant le VEMS

Le VEMS est une variable déterminante qui décrit l'état de la fonction respiratoire.

Mais les enfants âgés de moins de six ans sont trop jeunes pour participer à cet examen fonctionnel et ne disposent pas de cette mesure.

Pour bénéficier d'un suivi du VEMS en parallèle de l'observation des patients, nous nous sommes donc restreints aux plus de 6 ans, à l'entrée dans le Registre.

Le modèle inclut les mêmes variables que précédemment, en excluant la période d'entrée (non significative) et en y rajoutant le VEMS. Ce modèle explique donc le décès en fonction du temps de suivi, de l'âge du patient, de son VEMS, de son phénotype et de son BMI.

L'individu de référence est âgé entre 19 et 24 ans, a un bon VEMS (80 à 100% de la valeur théorique attendue), une période de suivi d'une seule année, un phénotype modéré et un BMI normal.

Résultats

Les résultats, chez les hommes sont présentés dans le tableau 5.

Variables	OR	Signif.
VEMS		
bon (80-100%) (ref)	1,000	
moyen (60-80%)	7,797	**
médiocre (40-60%)	12,430	***
mauvais (<40%)	130,166	***
Phénotype		
Modéré (ref)	1,000	
Sévère	1,003	
Indéterminé	1,907	
BMI		
Normal/surpoids/obèse	1,000	
Sous-nutri	1,707	**
Âge		
7-11 ans	1,921	
12-18 ans	1,790	*
19-24 ans (ref)	1,000	
25-33 ans	1,121	
34 ans et +	1,374	
Temps de suivi		
1 année (ref)	1,000	
2 années	1,693	
3 années	1,587	
4 années	1,332	
5 années	1,648	
6 années	1,589	
7 années	0,925	
8 années	1,732	
9 années	1,288	
10 années	1,738	
11 années	0,677	
12 années	2,165	•
13 années	1,426	
14 années	0,787	

Tableau 5 : Résultats du modèle 2 avec VEMS, chez les hommes âgés de plus de 6 ans au moment de leur première entrée dans le registre (-2LL = 1420 (p<0,0001))

• 0.05<p<0.10 ; * 0,01<p<0.05 ; ** 0,001<p<0.01 ; *** p<0.001

Le VEMS a un effet sur la probabilité conditionnelle de décéder. Plus celui-ci se dégrade, plus le risque de décéder augmente, toutes choses égales par ailleurs.

C'est en particulier vrai pour les mesures du VEMS inférieures à 40% de la valeur théorique attendue, où le risque de décéder, toutes choses égales par ailleurs, est bien plus conséquent. Cependant, il faut attirer l'attention sur le faible nombre de décès sur lequel porte cette étude (573 en tout). A l'analyse des données, on constate que 84% des hommes qui décèdent ont une mesure du VEMS, l'année du décès, inférieure à 40% de la valeur théorique attendue, ce qui explique un tel facteur multiplicatif.

Le fait d'être adolescent (âge compris entre 12 et 18 ans), toutes choses égales par ailleurs, augmente le risque de décéder par rapport aux jeunes adultes âgés de 19 à 24 ans.

Chez les femmes (Tableau 6), les conclusions sont les mêmes, si ce n'est que le VEMS a un effet moins marqué que chez les hommes.

Les adolescentes, comme les adolescents, ont un risque de décéder supérieur aux jeunes adultes, toutes choses égales par ailleurs.

Chez les hommes comme chez les femmes, le fait d'être "sous-nutri" semble encore jouer sur le risque de décéder, toutes choses égales par ailleurs.

Variables	OR	Signif.
VEMS		
bon (80-100%) (ref)	1,000	
moyen (60-80%)	1,273	
médiocre (40-60%)	5,686	***
mauvais (<40%)	44,254	***
Phénotype		
Modéré (ref)	1,000	
Sévère	1,293	
Indéterminé	1,739	
BMI		
Normal/surpoids/obèse	1,000	
Sous-nutri	2,290	***
Âge		
7-11 ans	1,718	
12-18 ans	2,095	***
19-24 ans (ref)	1,000	
25-33 ans	1,240	
34 ans et +	1,122	
Temps de suivi		
1 année (ref)	1,000	
2 années	2,066	*
3 années	2,162	*
4 années	1,976	•
5 années	2,337	*
6 années	1,583	
7 années	1,829	
8 années	1,352	
9 années	1,544	
10 années	1,453	
11 années	2,349	*
12 années	1,707	
13 années	2,828	*
14 années	1,681	

Tableau 6 : Résultats du modèle 2 avec VEMS, chez les femmes âgées de plus de 6 ans au moment de leur première entrée dans le registre (-2LL = 1532 (p<0,0001))

• 0,05<p<0,10 ; * 0,01<p<0,05 ; ** 0,001<p<0,01 ; *** p<0,001

Conclusion

En conclusion, cette analyse a permis de mettre en évidence que :

- le risque de décéder au cours des années de suivi croît avec les années, mais avec un risque plus élevé dans les premières années qui suivent l'entrée du patient dans le Registre, ceci surtout chez les hommes.
- L'âge a un effet certain : on a moins de risques de décéder du fait d'une mucoviscidose quand on est enfant qu'entre 19-24 ans ; plus ou autant de risque de décéder à l'adolescence qu'entre 19 et 24 ans ; et ensuite plus de risque de décéder au-delà de 25 ans qu'entre 19-24 ans, à caractéristiques fixées par ailleurs (au-delà de 25 ans, cependant, on inclut des patients âgés dont l'effet d'âge peut se confondre avec l'effet de la mortalité par mucoviscidose).
On peut considérer que la probabilité conditionnelle de décès augmente avec la dégradation de l'état de santé.
- La dégradation du VEMS, de même que celle du BMI augmentent le risque de décéder chez les hommes et les femmes, à caractéristiques fixées.
- Enfin, un effet de période semble avoir été décelé, que nous approfondirons lors d'études ultérieures.

Par la suite, nous prévoyons de compléter cette analyse en travaillant sur un indicateur composite d'état de santé ainsi que sur l'impact de la transplantation d'organes sur la survie des patients. On envisagera également d'analyser un modèle ne prenant en compte que la population adulte, afin d'examiner les facteurs spécifiques de mortalité de cette sous-population.

Il semble que la composition de la population ait changé depuis 2002 (chute de la médiane de l'âge à l'entrée dans le Registre) correspondant à un changement de prise en charge de la population pédiatrique. De plus, le recensement des patients tendra progressivement vers l'exhaustivité avec la mise en place du dépistage néonatal, ce qui permettra des analyses de plus en plus précises.

Remerciements :

Les auteurs remercient expressément l'association Vaincre la Mucoviscidose sans laquelle cette étude n'aurait pu être menée.