

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

**ÉTUDE MUCORUN**  
**ÉVOLUTION DE LA MORBI-MORTALITÉ DES PATIENTS ATTEINTS DE**  
**MUCOVISCIDOSE À LA RÉUNION ENTRE 2006 ET 2017**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

**Marie SUZANNE**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 15 Octobre 2020

**DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE**

Président du jury : Monsieur le Professeur Thierry DEBILLON

Membres :

Monsieur le Professeur Christophe PISON

Madame le Docteur Isabelle PIN, directrice de thèse

Monsieur le Docteur Guillaume MORTAMET

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale  
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine  
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

### Aux membres du jury :

À **Monsieur le Professeur Thierry DEBILLON**, pour votre disponibilité et vos réponses à mes questionnements concernant l'exercice de ma future profession. Merci pour l'énergie et le temps que vous consacrez à l'organisation de la formation des internes en pédiatrie grenoblois.

À **Monsieur le Professeur Christophe PISON**, pour votre accueil chaleureux dans le monde de la pneumologie adulte et votre bienveillance envers les internes. Mon semestre parmi votre équipe fût l'un des plus formateurs qu'il m'ait été donné de réaliser.

À **Madame le Docteur Isabelle PIN**, pour votre accompagnement tout au long de ce travail et vos conseils d'épidémiologiste avisée. Merci de m'avoir donné l'opportunité de me former à cette belle spécialité qu'est la pneumologie pédiatrique et de me permettre de continuer d'apprendre à vos côtés au cours des prochains mois.

À **Monsieur le Docteur Guillaume MORTAMET**, grâce à qui j'ai pu publier mon premier article et qui fût un directeur de mémoire hors pair. Merci pour ta disponibilité, tes conseils toujours bienvenus, ton dynamisme et ta bienveillance qui donnent envie d'apprendre et de s'améliorer au quotidien.

**Aux personnes qui ont rendu ce travail possible :**

**À Monsieur le Professeur Jean-Luc BOSSON**, pour m'avoir accueillie au sein de votre Master 2, qui fût riche d'apprentissages et de rencontres. Merci également à vous et Antoine VILOTITCH d'avoir répondu présent à notre sollicitation d'aide en statistiques.

**À Madame le Professeur Catherine MARIMOUTOU**, pour votre accueil au sein du CIC de La Réunion. Ces six mois dans votre équipe furent une belle expérience humaine.

**À Monsieur le Docteur Jean-Luc RITTIE**, pour m'avoir permis de réaliser ma thèse sur un sujet inspirant pour moi. J'ai apprécié découvrir et apprendre sur cette maladie complexe qu'est la mucoviscidose et espère pouvoir un jour exercer au sein d'un Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM).

**À Madame le Docteur Annabelle PAYET**, d'avoir accepté que je travaille sur votre cohorte de patients. J'espère que ce travail vous donnera satisfaction et pourra servir à l'ensemble des acteurs des CRCM réunionnais.

**À l'équipe du Registre Français de la Mucoviscidose**, Madame LEMONNIER et Madame KABBA, pour votre disponibilité, votre réactivité et l'engagement dont vous faites preuve pour faire fonctionner ce Registre. Merci de m'avoir aidé à concrétiser ce beau projet malgré les obstacles.



**Aux médecins qui m'ont formée tout au long de mon internat :**

**À l'équipe de Thonon-Les-Bains**, avec qui j'ai sauté dans le grand bain de l'internat.

**À l'équipe de néonatalogie de Chambéry**, qui m'a fait découvrir le monde, parfois cruel, mais souvent touchant de la prématurité. Merci également à **tous les médecins de pédiatrie générale de Chambéry** pour votre bienveillance et votre disponibilité envers les internes.

**Au service de la réanimation pédiatrique**, au sein duquel j'ai eu la chance de travailler un an durant. Ce fut l'un des stages les plus éprouvants mais aussi l'un des plus formateurs. J'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec chacun de vous. Merci pour vos enseignements de jour, comme de nuit, dans le calme comme dans la tempête. Vous faites un travail admirable, merci de me l'avoir fait partager.

**À l'équipe dynamique de la pédiatrie polyvalente**, qui réussit à jongler avec succès entre pathologies aiguës, chroniques, sociales, pédopsychiatriques et bien d'autres. Je suis ravie d'intégrer vos rangs à partir de Novembre 2020.

**À l'équipe du Professeur PISON**, qui m'a accueillie à bras ouverts, aussi bien en hospitalisation qu'en hôpital de jour et en fibroscopie. Merci à Johanna et Anne-Laure, des assistantes au top.

**Aux urgences pédiatriques**, avec qui nous avons vécu la grève et le coronavirus pour un semestre riche en émotions.

**Et enfin, à l'équipe du Professeur DUBUS**, qui m'a permis de plonger au cœur de la pneumologie pédiatrique et enseigne avec enthousiasme et bienveillance.

**Merci à tous** pour le temps passé à transmettre votre expérience, merci de m'avoir confortée dans ma passion pour la pédiatrie et de m'avoir donné envie de poursuivre une carrière hospitalière à vos côtés.

**Aux pneumo-pédiatres grenobloises :**

**Au Docteur Eglantine HULLO**, ton dynamisme, ta bonne humeur et ton énergie rendent le travail à tes côtés motivant et agréable. J'ai hâte de faire mes premiers pas de « docteur » à tes côtés.

**Au Dr Catherine LLERENA**, pour ta douceur, ta bienveillance, tes paniers colorés et tes petits carnets. Je suis impatiente de découvrir le CRCM de Grenoble et de partager ton expérience de la mucoviscidose.

**À tous mes co-internes de la cuvée pédiatrie 2015 :**

**À Juliette**, la meilleure assistante des urgences ! Ce fut un plaisir de travailler avec toi le semestre dernier. Merci pour les apéros « clandestins » pendant le confinement, ta bonne humeur et de supporter les envolées lyriques de Manu en soirée.

**À Claire Flot**, la réunionnaise, pour nos pauses midi à rallonge à l'internat de Chambéry.

**À Audrey et Emilien**, merci de votre engagement auprès des internes de notre promo, vous avez été de supers représentants et de vrais soutiens. Emilien, merci pour les goûters « pédiatriques » organisés à l'île verte lors d'après-midi pluvieuses. Audrey, merci d'avoir été une oreille attentive et j'espère que tu as apprécié les six derniers mois passés dans mon « chez moi » !

**À Magali, Léa et Claire Riquet**, pour les semestres en réanimation pédiatrique et en pédiatrie générale passés ensembles.

**À la fournée Marseille 2020**, qui a su me supporter dans mes moments de stress et de doutes au cours de ce dernier semestre haut en couleurs.

Enfin, merci à tous les autres internes croisés, de près ou de loin, pour les moments partagés ensemble, du rire aux larmes (...au milieu des courriers à taper), mais toujours dans l'amitié.

**À Manu** : Je sais que tu n'es pas adepte des longs discours, donc je ne m'épancherai pas. Merci de ton soutien sans faille, de ton amour et ... de savoir me secouer les puces de temps en temps ! Malgré mon manque patent de confiance en moi, je sais que notre avenir sera radieux et la nouvelle aventure que nous sommes en train de vivre à deux et bientôt trois me remplit de joie.

**À ma famille** :

**À mes parents**, pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Merci d'être toujours présents, jour et nuit, même à distance, malgré mes 30 ans ! J'espère que je serai une aussi bonne mère que ce que vous avez été et que vous êtes de merveilleux parents pour moi. Mille fois merci, je vous aime.

**À Céline, Léa et Mattéo**, les amours de ma vie. J'ai adoré grandir à vos côtés, et j'espère que nous conserverons cette complicité et cet amour qui nous unit pour toujours.

**À mes grands-parents** :

**À Papou et Nanou**, les êtres les plus doux et amoureux que je connaisse. Merci pour ces vacances à Carnoux, ces ballades à Cassis, ces bains à La Ciotat, les « pestacles », les soles, les parties de Boogle, les Malheurs de Sophie et j'en passe. Merci pour tous les souvenirs que vous nous avez permis de construire.

**À Mamie Anne**, partie trop tôt mais que je n'oublie pas.

**À Papi Jean-Claude**, ses mots croisés, la télé trop forte et ... son caractère de cochon ! Mais qu'on aime quand même bien fort.

**À tous les autres**, parrains/marraines, oncles/tantes, cousins/cousines, Danielle, Mimi, Anne... qui font que notre famille est si importante pour moi. Merci pour votre soutien de toujours et votre amour.

## Aux Thonnais, amis internes de la première heure :

À **Dédé**, ma coloc, ma copine... NON... mon AMIE !!! Quoi qu'il arrive, et malgré les réponses tardives à nos textos et ton caractère bien trempé, je serai toujours là et je sais que l'inverse est vrai. Pas besoin de long discours pour se comprendre, on s'aime c'est tout. « You're my person », donc t'as intérêt à ramener tes fesses quand le baby va pointer le bout de son nez ! Merci aussi à **Antho** les bons tuyaux pour tous les bons repas et soirées partagés. On part quand à Risoul ??? Prends bien soin de notre Dédé en Corse !

À **Fontaine**, ma co-interne dyslexique mais bien plus encore !!! Notre premier semestre : tous les matins toquer à ta porte... toi, toujours à la bourre, la brosse à dents à la bouche, les cheveux décoiffés... Ces innombrables chocolats au lait ingurgités, ta parole qui va plus vite que tes pensées et surtout ta drôlitude ! Une belle rencontre et une belle amitié, qui j'espère durera longtemps.

À **Ariane**, la douce et la Geek des statistiques ! Merci d'avoir toujours été présente pour moi, surtout ce semestre où j'en ai eu bien besoin. Fais toi confiance, tu es une fille géniale !

À **Cubi**, la deuxième déjantée des Camille. Merci pour cette super semaine à Chamonix, tes blagues lourdingues et ta bonne humeur. Je suis très heureuse de l'amitié que nous sommes en train de construire. Tu es une femme forte et je suis sûre que malgré les obstacles ta vie sera belle maintenant que tu es bien entourée.

À **Damien, Alex, Charlotte, Laure, Caro, Thibaut, Mélanie et les autres**, il faut que l'on se revoie vite, autour d'un barbecue et d'une soirée Molky !

### Aux autres belles rencontres de l'internat :

**À la Gaule**, un vrai de vrai. Merci pour ces soirées raclettes/fondues/croziflette/vin rouge/paillardes et j'en passe. Le meilleur compteur d'histoires de la bande et avant tout un vrai pote !

**À Martin**, merci de supporter le petit caporal que je suis ;) et d'avoir su affronter ma mauvaise humeur et mon stress au cours des derniers mois... Hâte que tu m'emmènes titiller la vague du Paladru !

**À Monsieur De Massias et sa chère et tendre Anne-So**, pour les énormes bouffes avec votre Thermomix et ces belles soirées partagées. Votre venue à La Réunion fût l'un des moments forts de notre été 2019. Adrien, MERCI pour le déménagement épique à Chambéry sous une pluie battante, et d'être le portrait craché de mon père ! Il faut qu'on organise un séjour en kite... peut être pas en avion, vous êtes maudits !

**À Anne-Pauline, Pierre-Louis et Lanila**, pour cette coloc improvisée alors qu'on se connaissait à peine... Ce fût une super rencontre ! Anne popof, tu seras la première à avoir vu notre futur bébé et cela restera un très beau souvenir. Merci aussi pour tous ces cookies aux M&M's et ces petites virées au parc avec le chat pendant le confinement !

**À Thibaut et Anna**, best voisins for ever : pour nos soirées belotte, nos discussions endiablées sur l'écologie et ... le compost ! On a bien hâte de vous retrouver.

### **Aux belles rencontres inattendues :**

**À Jules et Eva**, ces quelques mois à vos côtés à La Réunion nous ont transformé. Vous êtes beaux, inspirants, drôles, amoureux... et maintenant... une partie de notre famille <3.

**À Alix**, LA rencontre du M2... le même vécu, les mêmes névroses... Fonce, la vie est belle ! On se revoit vite pour une journée à refaire le monde en randonnant, j'aurai besoin d'un coach post-accouchement !

**À Cyril et Véro, Lou, Soline et Oslo**, nos autres supers voisins ! Merci pour ces belles soirées printanières partagées, vos attentions tout au long de la grossesse et bien sûr votre amour pour Malo ;) ! Vivement Novembre, que la routine à vos côtés reprenne.

### **Aux amis de toujours :**

**À Fanny**, ma jumelle maléfique. A nos soirées, au Vieux-Port, au Hush-Hush et au Trolley bus, au Jet 27, à Mafate et à notre belle amitié ! C'était tellement bien de se retrouver à La Réunion, une vraie bouffée d'air pour ma part. Il faut qu'on se fasse notre tournée des vins en Afrique du Sud !

**À Benji**, et nos après-midis dans ton petit appart à refaire le monde, à nos bonnes bouffes et, depuis peu... à tes muffins végans !

**À Olivier**, la force tranquille mais qui n'est pas en reste lorsqu'il s'agit de ragoter... Toujours au courant des derniers potins ! A notre weekend à Risoul et aux paninis post-ECN !

**À Florence, Audrey et Amélie**, qui malgré la distance, restent des personnes toujours présentes pour moi.

### A mes mentors :

À **Jean-Luc**, un pédiatre en or. Merci d'avoir exercé ton métier avec passion et dévouement et de m'avoir donné envie d'en faire de même. J'espère que je serai à la hauteur pour prendre soin de la nouvelle génération de petits patients.

À **Marc**, qui restera à jamais l'une des personnes les plus inspirantes et bienveillantes qu'il m'ait été donné de rencontrer.

### Et aux réunionnais :

À **Isa et Lolo**, mes parents adoptifs. Merci pour ses années de théâtre, cette nuit si spéciale à l'Outil à Montpellier, les discussions interminables jusqu'à tomber de fatigue et votre amour tout simplement. Revenez vite !

À **Chouf, Vincent, Clément, Alex ... le clan des colocs !** Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts. Vous êtes les rois des soirées endiablées et les bienvenus à Grenoble quand bon vous chante !

À **SRAM, Bruber et Béa**, Rodrigues fût l'un de nos plus beaux moments à La Réunion, on prend les mêmes et on recommence quand vous voulez # Pédalez vélo # Diocèse et Ken.

À **l'équipe du CIC de Saint-Pierre, Sylvaine, Nadège, Corine, Victorine, Adrian, Nicolas, Soumaya, Karim...** Merci de m'avoir enseigné les rudiments du créole réunionnais. J'ai adoré travailler à vos côtés et apprendre la culture de cette si belle île. Une mention spéciale à Adrian qui a répondu présent pour me sauver d'un mauvais pas en statistiques ! Zot i mank amouen, piouk !

## RÉSUMÉ

### ÉVOLUTION DE LA MORBI-MORTALITÉ DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE À LA RÉUNION ENTRE 2006 ET 2017 (252 mots)

**Contexte :** La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive létale dont l'incidence et la prévalence sont élevées à La Réunion, département d'outre-mer français.

**Objectifs :** Décrire la morbi-mortalité des patients réunionnais atteints de mucoviscidose.

**Matériel et Méthodes :** Etude de cohorte observationnelle rétrospective, à partir des données du Registre Français de la Mucoviscidose sur une période de 12 ans (2006-2017).

**Résultats :** 157 patients ont été inclus (87 hommes, âge médian au diagnostic : 1 mois [0-8]). La proportion d'adultes a augmenté pendant l'étude mais représentait seulement 37% des patients en 2017. Sept facteurs étaient associés péjorativement au Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) : durée de suivi ( $p<0,001$ ), année de naissance ( $p<0,05$ ), VEMS initial ( $p<0,001$ ), génotype F508del/Y122X ( $p<0,05$ ), colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* ( $p<0,001$ ), bactériologie des crachats positive à mycobactérie atypique ( $p<0,05$ ) et dénutrition ( $p<0,001$ ). Le diabète et le Reflux Gastro-Œsophagien (RGO) étaient les principales complications chroniques émergentes, avec 42% d'adultes diabétiques (22/53) et une prévalence du RGO de 49% (67/138) en 2017. Seize patients (10%) sont décédés au cours de l'étude, l'atteinte cardiorespiratoire représentait 56% des décès. La mortalité a baissé de 18 à 2,4/1000 pendant l'étude, mais la survie était significativement moindre qu'en métropole ( $p<0,001$ ).

**Discussion :** La mortalité a diminué au cours de la dernière décennie chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose. Cependant, la survie restait inférieure à la métropole, même si la différence était moins marquée chez les patients les plus jeunes, probablement grâce au dépistage néonatal systématique et à une harmonisation des pratiques cliniques.

**Mots clés :** Mucoviscidose, La Réunion, mortalité, survie, VEMS.



## MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CYCTIC FIBROSIS FROM REUNION ISLAND BETWEEN 2006 AND 2017 (245 words)

**Background:** Cystic fibrosis is a lethal autosomal recessive disorder with high prevalence and incidence in Reunion island, a French overseas territory.

**Objectives:** To describe morbidity and mortality in cystic fibrosis patients from Reunion island.

**Methods:** A retrospective observational cohort study, using data from the French Cystic Fibrosis Registry over a 12-year period (from 2006 to 2017).

**Results:** 157 patients were included (87 males, median age at diagnosis: 1 month [0-8]). The proportion of adults increased during the study period and accounted for 37% of patients in 2017. Seven parameters were significantly associated with lower Predicted Forced Expiratory Volume in 1 sec (FEV1): duration of follow-up ( $p<0.001$ ), date of birth ( $p<0.05$ ), baseline FEV1 ( $p<0.001$ ), F508del/Y122X genotype ( $p<0.05$ ), chronic colonization with *Pseudomonas aeruginosa* ( $p<0.001$ ), positive respiratory culture for Nontuberculous mycobacteria ( $p<0.05$ ) and underweight ( $p<0.001$ ). Cystic fibrosis-related diabetes and gastro-esophageal reflux were identified as emerging chronic comorbidities, with 42% of adults with diabetes (22/53) and an overall reflux prevalence of 49% (67/138) in 2017. Sixteen patients (10%) died during the study period and cardiorespiratory failure accounted for 56% of deaths. Mortality decreased from 18 to 2.4/1000 during the study period but survival remained significantly lower in Reunion island compared to metropolitan France ( $p<0,001$ ).

**Discussion:** Mortality decreased during the last decade in patients with cystic fibrosis from Reunion island. However, survival remains lower as compared to metropolitan France. Difference was less significant in younger patients, probably due to systematic newborn screening and a better harmonization of clinical practices.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, Reunion island, mortality, survival, FEV1.

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MÉDECINE.....	2
REMERCIEMENTS.....	6
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS.....	15
RÉSUMÉ EN ANGLAIS.....	16
TABLE DES MATIÈRES .....	17
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	18
LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE DES TABLEAUX.....	21
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>22</b>
<b>II. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>27</b>
<b>III. RÉSULTATS.....</b>	<b>36</b>
<b>A. PARTIE I : ANALYSE DE LA COHORTE REUNIONNAISE.....</b>	<b>36</b>
1. <i>Description de la population d'étude .....</i>	<i>36</i>
2. <i>Évolution de la mortalité et données de survie .....</i>	<i>41</i>
3. <i>Évolution de la morbidité .....</i>	<i>44</i>
<b>B. PARTIE II : ANALYSE COMPARATIVE REUNION VERSUS METROPOLE.....</b>	<b>58</b>
1. <i>Présentation des cohortes.....</i>	<i>58</i>
2. <i>Données de morbidité respiratoire .....</i>	<i>60</i>
3. <i>Données de mortalité .....</i>	<i>60</i>
3. <i>Comparaisons de survie.....</i>	<i>61</i>
<b>IV. DISCUSSION .....</b>	<b>63</b>
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>72</b>
BIBLIOGRAPHIE .....	74
ANNEXES .....	83
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	94

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

### A

<b>ABPA</b> : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique.....	24
<b>A FDPHE</b> : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant.....	88

### C

<b>CépiDC</b> : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.....	33
<b>CFTR</b> : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator.....	22
<b>CRCM</b> : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose.....	23

### D

<b>DOM</b> : Département d'Outre-Mer.....	25
---	----

### E

<b>ECBC</b> : Examen cyto bactériologique des Crachats.....	29
---	----

### G

<b>GLI</b> : Global Lung Function Initiative.....	31
---	----

### I

<b>IMC</b> : Indice de masse corporelle.....	29
<b>INED</b> : Institut National d'Études Démographiques.....	85

<b>IV</b> : Intraveineux.....	30
-------------------------------	----

<b>IPE</b> : Insuffisance pancréatique exocrine..	25
---	----

### O

<b>ONM</b> : Observatoire National de la Mucoviscidose.....	85
---	----

### P

<b>PNDS</b> : Protocole National de Diagnostic et de Soins.....	83
---	----

### R

<b>RGO</b> : Reflux gastro-oesophagien.....	29
---	----

<b>RGPD</b> : Règlement Général sur la Protection des Données.....	35
--	----

### S

<b>SAMR</b> : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la Méthicilline.....	25
---	----

<b>SAMS</b> : <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la Méthicilline.....	29
--	----

<b>SOID</b> : Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale.....	23
---	----

### V

<b>VEMS</b> : Volume Expiratoire Maximal par Seconde.....	24
---	----

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> – Diagramme de flux de l'étude MUCORUN.....	36
<b>Figure 2</b> – Pyramide des âges de la cohorte MUCORUN en 2017.....	38
<b>Figure 3</b> – Principales circonstances diagnostiques de la maladie avant et après la généralisation du dépistage néonatal (2003) .....	39
<b>Figure 4</b> – Mortalité globale et selon le sexe chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose, évolution entre 2006 et 2017 .....	41
<b>Figure 5</b> – Courbes de survie globale (5a), selon le sexe (5b) et le génotype (5c) chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose suivis entre 2006 et 2017.....	43
<b>Figure 6</b> – Évolution du VEMS médian au sein de la population d'étude entre 2006 et 2017.....	44
<b>Figure 7</b> – VEMS attendu en fonction de l'âge et de 5 covariables : cohorte de naissance, génotype, colonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , identification respiratoire de mycobactéries atypiques et statut nutritionnel.....	47
<b>Figure 8</b> – Prévalences des complications digestives chroniques (6a) et incidences des complications digestives aiguës (6b) au sein de la cohorte MUCORUN entre 2006 et 2017.....	50
<b>Figure 9</b> – Prévalences annuelles des principaux germes respiratoires de la mucoviscidose au sein de la cohorte MUCORUN entre 2006 et 2017.....	52
<b>Figure 10</b> – Répartition selon la classe d'âge des germes respiratoires associés à la mucoviscidose au sein de la cohorte MUCORUN en 2017 .....	54
<b>Figure 11</b> – Prévalences annuelles de l'intolérance glucidique et du diabète au sein de la cohorte réunionnaise de patients atteints de mucoviscidose, évolution entre 2006 et 2017.....	55
<b>Figure 12</b> – Évolution annuelle entre 2006 et 2017 du z-score de l'IMC chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose.....	57
<b>Figure 13</b> – Prévalence de la dénutrition au sein de la cohorte MUCORUN, évolution entre 2006 et 2017 selon l'âge et le sexe.....	57

<b>Figure 14</b> – Comparaison du VEMS moyen à La Réunion versus en métropole selon la classe d'âge et la période d'étude.....	60
<b>Figure 15</b> – Survie des patients atteints de mucoviscidose à La Réunion versus en France métropolitaine entre 2006 et 2017 : a) survie globale, b) selon le sexe, c) selon la cohorte de naissance.....	62
<b>Figure 1 – Annexe 2</b> – Algorithme diagnostique de la Mucoviscidose en France <i>d'après le PNDS 2017</i> .....	86

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> – Principales variables de l'étude MUCORUN.....	29
<b>Tableau 2</b> – Évolution annuelle des principaux indicateurs démographiques au sein de la cohorte MUCORUN sur la période 2006-2017 .....	37
<b>Tableau 3</b> – Facteurs associés au VEMS chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose – Résultats de l'analyse multivariée (n=121 patients) .....	46
<b>Tableau 4</b> – Répartition, âge et fréquence de survenue des principales complications respiratoires de la mucoviscidose au sein de la cohorte MUCORUN.....	48
<b>Tableau 5</b> – Fréquence et âges moyens/médians de la primocolonisation aux principales bactéries respiratoires de la mucoviscidose chez les cas incidents de la cohorte MUCORUN.....	53
<b>Tableau 6</b> – Moyennes des principaux paramètres anthropométriques au sein de la cohorte MUCORUN selon le génotype.....	56
<b>Tableau 7</b> – Comparaison des caractéristiques au diagnostic des patients réunionnais versus métropolitains atteints de mucoviscidose.....	58
<b>Tableau 8</b> – Répartition des principaux éléments pronostiques et des principaux traitements au sein des cohortes de patients réunionnais et métropolitains atteints de mucoviscidose.....	59
<b>Tableau 1 – Annexe 1</b> – Classification des mutations CFTR selon leur impact sur la synthèse et/ou la fonction de la protéine CFTR ( <i>Recopié depuis Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet. 2016</i> ).....	84
<b>Tableau 2 – Annexe 1</b> – Classification phénotypique des mutations CFTR ( <i>Recopié depuis le PNDS de la Mucoviscidose 2017</i> ) .....	85

## I. INTRODUCTION

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies monogéniques autosomiques récessives létales dans les populations caucasiennes nord-européennes<sup>1-3</sup>. En France, l'incidence était de un nouveau-né atteint pour 5211 naissances en 2014<sup>4</sup> et l'on recensait 7114 malades en 2017<sup>5</sup>. Environ 2 millions de français sont par ailleurs porteurs sains d'une mutation du gène CFTR<sup>6</sup> (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator).

D'un point de vue physiopathologique, la mucoviscidose est due à une mutation du gène CFTR, situé sur le bras long du chromosome 7<sup>7-9</sup>, qui code pour une protéine du même nom exprimée au pôle apical des cellules épithéliales des glandes exocrines. La mutation la plus fréquente est la F508del, impliquée dans 83% des cas de mucoviscidose en France, toutes formes confondues<sup>5</sup>. A ce jour, plus de 2000 mutations différentes ont été identifiées<sup>10</sup>, pouvant être classées en 6 catégories distinctes selon leurs conséquences sur la synthèse et/ou la fonctionnalité de la protéine CFTR (cf. annexe 1)<sup>11</sup>. Cette protéine est un canal chlorure de la famille des ATP-binding cassette régulé par l'AMP-cyclique<sup>12</sup>. Lorsqu'elle est activée, elle inhibe les canaux sodiques épithéliaux et donc l'absorption intracellulaire de sodium et d'eau<sup>11,13</sup>. Dans la forme classique de mucoviscidose, la plus sévère, la protéine CFTR est absente ou non fonctionnelle. Il en résulte un défaut d'hydratation du liquide extracellulaire et un épaissement des sécrétions responsables d'une exocrinopathie diffuse.

Au plan clinique, la maladie se manifeste principalement par une bronchopneumopathie obstructive surinfectée évoluant vers l'insuffisance respiratoire chronique, et une insuffisance pancréatique exocrine responsable de malabsorption<sup>14</sup>. Ces atteintes débutent généralement au cours de la première année de vie.

Les autres expressions classiques sont : intestinale (iléus méconial et syndrome d'obstruction intestinale distale, SOID), pancréatique endocrine (intolérance glucidique et diabète), hépatique (lithiases et cirrhose biliaires), génitale (infertilité par agénésie bilatérale des canaux déférents), ORL (polypose nasosinusienne et sinusite chronique) et ostéo-articulaire (ostéoporose par malabsorption vitaminique, arthropathie inflammatoire)<sup>1,11</sup>. Malgré une expression rénale de la protéine CFTR, l'atteinte primitive de l'arbre urinaire n'est pas classique<sup>15</sup>.

En 2002, la France a intégré le dépistage néonatal de la mucoviscidose au test de Guthrie. En cas de nouveau-né dépisté positivement ou de symptômes évocateurs de la maladie, la certitude diagnostique repose sur l'identification de 2 mutations du gène CFTR associées à la mucoviscidose et/ou sur un chlore sudoral  $\geq 60$  mmol/l<sup>3</sup>. Si ces éléments ne concluent pas au diagnostic mais qu'une forte suspicion clinique persiste, d'autres explorations sont envisageables : dosage de l'élastase fécale et tests de fonctionnalité épithéliale (différence de potentiel nasal, courant de court-circuit sur biopsie rectale)<sup>3</sup>. L'algorithme diagnostique actuellement recommandé en France est présenté en Annexe 2.

Une fois le diagnostic de mucoviscidose posé, le patient est pris en charge au sein d'un des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), structures pluridisciplinaires créées en 2002. Le traitement est alors essentiellement symptomatique et préventif<sup>3</sup>. La transplantation pulmonaire a longtemps été la seule option curative de l'insuffisance respiratoire chronique terminale, bien que responsable d'une morbi-mortalité importante<sup>16</sup>. En France, la mucoviscidose représentait 19% des transplantations pulmonaires en 2018 (72/373)<sup>17</sup> et le taux de survie à 5 ans des patients greffés entre 2004 et 2017 était de 69%<sup>17</sup>. Récemment, de nouveaux traitements à visée curative ont été développés, les thérapies protéiques ciblées : Ivacaftor (Kalydeco®)<sup>18</sup>, Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)<sup>19</sup>, Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)<sup>20</sup> et Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta®)<sup>21,22</sup>.



Ces nouvelles molécules ont essentiellement deux mécanismes d'action<sup>23</sup> : 1/ Action potentiatrice (Ivacaftor) : restauration partielle de la fonction de la protéine CFTR en augmentant la probabilité d'ouverture du canal chlorure ; 2/ Action correctrice (Lumacaftor, Elexacaftor, Tezacaftor) : amélioration de la maturation et du trafic intracellulaires de la protéine CFTR, augmentant ainsi la quantité de protéine atteignant la surface épithéliale. Pour pouvoir agir, ces traitements supposent que la protéine CFTR soit synthétisée, au moins partiellement. Les patients porteurs de deux mutations de classe I ne sont donc pas éligibles à ces nouvelles molécules. Les bénéfices démontrés de ces thérapies sont principalement : une amélioration du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS), une réduction de la fréquence des exacerbations respiratoires et une amélioration de l'état nutritionnel et de la qualité de vie<sup>24,25</sup>. En 2017, 2% (138) des patients français étaient traités par Ivacaftor et 16% (1099) par Lumacaftor/Ivacaftor<sup>5</sup> ; les deux autres thérapies n'étant pas encore commercialisées en France. Dans les pays développés, la médiane de survie estimée est passée de moins de 5 ans dans les années 1960, à 30 ans dans les années 1990 puis 40 ans dans les années 2000 et près de 50 ans depuis 2015 dans certains pays comme le Canada et le Royaume-Uni<sup>26-29</sup>. L'atteinte respiratoire reste la cause principale de décès (80% à 95% des cas)<sup>30,31</sup>. Les principaux facteurs pronostiques sont la baisse du VEMS en-dessous de 30% de la théorique (risque de décès à 2 ans de 50%)<sup>32,33</sup> et un déclin rapide du VEMS<sup>34-36</sup>. Ces critères nécessitent de référer le patient dans un centre de greffe pulmonaire<sup>3</sup>. La survenue d'une complication respiratoire (pneumothorax<sup>37,38</sup>, hémoptysie<sup>39</sup>, aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou ABPA<sup>40</sup>, hypertension artérielle pulmonaire<sup>41,42</sup>) et le rapprochement des exacerbations altèrent également le pronostic<sup>43-45</sup>. De nombreux autres facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés. Certains, non modifiables, comme le sexe féminin<sup>46,47</sup> et le génotype (association de 2 mutations sévères de classe I à 3)<sup>48</sup>.

D'autres, sociodémographiques : âge réel<sup>44</sup>, conditions socio-économiques défavorables<sup>49,50</sup> et retard au diagnostic<sup>51</sup>. Enfin, des facteurs « dynamiques », apparaissant au cours de l'évolution de la maladie : insuffisance pancréatique exocrine<sup>52</sup> (IPE), diabète relié à la mucoviscidose<sup>53-55</sup>, hépatopathie<sup>56</sup>, dénutrition<sup>57-60</sup> et colonisation chronique des voies aériennes à différents pathogènes tels que *Pseudomonas aeruginosa*<sup>61-63</sup>, *Burkholderia cepacia*<sup>61,64-66</sup>, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline<sup>67,68</sup> (SAMR), *Aspergillus fumigatus*<sup>40,69</sup>, mycobactéries atypiques<sup>70</sup>, *Stenotrophomonas maltophilia*<sup>71-74</sup> et *Achromobacter xylosoxidans*<sup>75</sup>.

La mucoviscidose est particulièrement fréquente à La Réunion, Département d'Outre-Mer (DOM) Français. L'incidence y est de 1 sur 2348 naissances (2 fois plus qu'en métropole)<sup>76</sup> avec une prévalence également élevée de 15 malades pour 100 000 habitants<sup>5</sup>. Au total, environ 150 familles sont concernées par la maladie dans cette région. Les patients réunionnais semblent posséder certaines spécificités : 1/ Deux mutations causales surreprésentées : Y122X et 3120 + 1G→A<sup>77-80</sup> (classe I). Ces particularités génétiques s'expliqueraient par le passé colonial et la situation géographique isolée de l'île, autrefois propice à la consanguinité. La mutation Y122X descendrait des premiers colons français<sup>79</sup>, tandis que la seconde proviendrait des anciens esclaves noirs africains<sup>81</sup>. Y122X serait associée à un phénotype sévère de la maladie et à une petite taille constitutionnelle<sup>78,82</sup>. 2/ Une fréquence plus importante des infections à mycobactéries atypiques<sup>83</sup>. 3/ Un accès à la transplantation pulmonaire plus difficile, La Réunion, située à plus de 10 000km de la France métropolitaine, ne possédant pas de centre de greffe<sup>84</sup>.

A ce jour, aucune donnée n'a été publiée sur la survie des patients réunionnais atteints de mucoviscidose et très peu d'études se sont penchées sur leur morbidité spécifique<sup>78,82</sup>. Pourtant, les particularités historiques, génétiques, climatiques, géographiques, culturelles, socio-économiques et d'accès aux soins, sont susceptibles d'impacter l'évolution clinique et donc le pronostic et la survie de ces patients.

Dans ce contexte, nous avons décidé de mener une étude dont l'objectif principal était de **décrire l'évolution de la morbi-mortalité, entre 2006 et 2017, des patients atteints de mucoviscidose classique à La Réunion**. Nos objectifs secondaires étaient : 1/ Identifier les facteurs associés au VEMS dans notre cohorte de patients et 2/ Comparer la survie globale (et selon l'âge et le sexe) des patients atteints de mucoviscidose à La Réunion versus en métropole, sur la période 2006-2017.

## II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

### A. Design de l'étude

Pour répondre à nos objectifs, nous avons décidé de mener une étude de cohorte observationnelle (descriptive et analytique), rétrospective, au sein des deux CRCM réunionnais sur une période de 12 ans (2006-2017).

### B. Population

➤ **Les critères d'inclusion étaient :**

- Patient inclus dans le Registre Français de la Mucoviscidose (cf. ANNEXE 3) ;
- Vivant au 01/01/2006 ou diagnostiqué entre le 01/01/2006 et le 31/12/2017 ;
- Ayant une forme classique de mucoviscidose définie :
  - Par au moins un test de la sueur  $\geq 60$  mmol/L (chlore sudoral)
  - Et/ou 2 mutations causales identifiées selon la base de données CFTR-France<sup>85\*</sup>
  - Et/ou un diagnostic de forme classique renseigné dans le Registre ;
- Dont plus de la moitié du suivi était effectuée dans un CRCM réunionnais (ou les deux), de son inclusion dans le Registre à la date de fin d'étude ou des dernières nouvelles.

➤ **Critères d'exclusion** : étaient exclus de l'étude les patients remplissant les critères d'inclusion mais dont le diagnostic était finalement éliminé au cours du suivi.

---

\* La base CFTR-France répertorie depuis 2012 les mutations CFTR retrouvées au sein de la population française et les classe selon leur degré de pathogénicité. Le projet, coordonné par le laboratoire de génétique des maladies rares de Montpellier, associe 9 laboratoires de génétiques français et l'Association Vaincre La Mucoviscidose.

### C. Période et durée de l'étude

Les données étudiées concernaient la période 2006-2017, soit 12 ans. Ce choix était justifié par une exhaustivité suffisante du Registre seulement depuis 2006. La fin du suivi était fixée au 31/12/2017, les données de l'année 2018 étant encore en cours de validation par le Registre au début de notre travail.

### D. Taille de l'étude

Tous les patients remplissant nos critères d'inclusion étaient inclus, sans tirage au sort ni appariement, pour être au plus proche de la réalité et répondre ainsi à notre objectif principal de description d'une population. D'après les données du Registre Français de la Mucoviscidose et des médecins des centres réunionnais, 150 inclusions environ étaient attendues.

## E. Choix des variables recueillies

### 1. Variables principales

Le tableau ci-dessous résume les critères d'évaluation choisis pour répondre à nos objectifs.

**Tableau 1 – Principales variables de l'étude MUCORUN**

Objectif	Variables d'intérêt choisies
<b>Mortalité</b>	Nombre de décès par an de 2006 à 2017, cause et date de décès
<b>Morbidité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <u>Statut annuel (OUI/NON) de chaque patient, de leur inclusion dans le Registre à la date des dernières nouvelles, pour les variables suivantes :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Morbidité respiratoire</b> : pneumothorax, hémoptysie, aspergillose, asthme</li> <li>○ <b>Morbidité digestive</b> : fonction pancréatique exocrine anormale, hépatopathie/cirrhose, RGO (Reflux Gastro-Œsophagien), hémorragie digestive, SOID, pancréatite aiguë</li> <li>○ <b>Morbidité métabolique</b> : intolérance glucidique, diabète non traité ou insulino-dépendant</li> <li>○ <b>Morbidité infectieuse</b> → Examen cytbactériologique des crachats (ECBC) annuel retrouvant : <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> sensible (SAMS) ou résistant (SAMR) à la Méthicilline, <i>Aspergillus fumigatus</i>, mycobactéries atypiques, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Hæmophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumocoque)</li> </ul> </li> <li>➤ <u>Années d'apparition des pathologies chroniques suivantes :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Digestives</b> : insuffisance pancréatique exocrine, RGO, cirrhose</li> <li>○ <b>Métaboliques</b> : intolérance glucidique, diabète non traité et diabète insulino-dépendant</li> </ul> </li> <li>➤ <u>Statut nutritionnel entre 2006 et 2017</u> : Poids (kg), taille (cm) et Indice de Masse Corporelle (IMC) annuels</li> <li>➤ <u>Fonction respiratoire entre 2006 et 2017</u> : VEMS annuel en litres</li> </ul>
<b>Survie</b>	Date de naissance, date de décès et date des dernières nouvelles

## 2. Autres variables

En plus des variables mentionnées ci-dessus, nous avons recueilli les variables suivantes pour caractériser notre population d'étude :

- **Données sociodémographiques** : date de naissance, sexe, ethnie, situation professionnelle à la fin du suivi, degrés d'étude, situation matrimoniale et nombre d'enfants à la fin du suivi.
- **Données relatives au diagnostic** : date du diagnostic, circonstances diagnostiques (antécédents familiaux, symptômes, dépistage), données génétiques (mutations identifiées), données du test de la sueur (date, résultat numérique et type de test réalisé).
- **Données relatives à la prise en charge thérapeutique et au suivi sur la période 2006-2017** :
  - Thérapeutiques usuelles respiratoires ;
  - Nombre de cures antibiotiques intraveineuses (IV) par an ;
  - Thérapeutiques usuelles digestives ;
  - Thérapies protéiques : Ivacaftor (Kalydeco®) ou Ivacaftor/Lumacaftor (Orkambi®) ;
  - **Transplantation** :
    - Date d'inscription sur liste d'attente de greffe au cours de la période d'étude ;
    - Statut transplanté ou non du patient ;
    - Si transplanté : date de la ou des transplantation(s), type de transplantation réalisée, complications liées à la transplantation (rejet aigu/chronique) ;
  - **Suivi** :
    - Noms des différents centres ayant assuré le suivi du patient depuis son inclusion dans le Registre à la date des dernières nouvelles ;
    - Années où le patient n'a pas été vu ;
    - Nombre de venues externes annuelles dans les CRCM ;
    - Nombre d'hospitalisations et nombre total de jours d'hospitalisations par an.

### 3. Précisions

#### a) Paramètres de croissance

A partir de l'âge de 2 ans, l'IMC annuel de chaque patient était calculé selon la formule suivante :

$$IMC \left( en \frac{kg}{m^2} \right) = \frac{Poids}{Taille^2}$$

L'IMC était ensuite exprimé en z-score par rapport à la population de référence française de Rolland-Cachera<sup>86</sup>. La dénutrition modérée était définie par un z-score de l'IMC entre - 2 et - 1, correspondant à un IMC chez l'adulte entre 17 et 18,5 kg/m<sup>2</sup><sup>87</sup> ; La dénutrition sévère par un z-score de l'IMC ≤ - 2, équivalant à un IMC ≤ 17 kg/m<sup>2</sup> chez l'adulte<sup>87</sup>.

#### b) VEMS

A partir des valeurs annuelles brutes de VEMS nous avons calculé les correspondances en pourcentage de la prédite selon les dernières normes internationales de la Global Lung Function Initiative (GLI)<sup>88</sup>.

#### F. Obtention de la base de données

La base de données comportant les données **individuelles** des patients réunionnais a été fournie par le Registre Français de la Mucoviscidose, après demande écrite des médecins référents des deux CRCM réunionnais. L'accès des médecins aux données des patients de leurs centres est un droit dont ils disposent en participant au Registre. Les données ont été communiquées via l'interface sécurisée du logiciel MucoRegistre sous forme d'un export Excel.



En parallèle, une demande spécifique d'accès à des données **agrégées** a été formulée auprès du Registre afin d'obtenir des éléments de comparaison avec la métropole, notamment la comparaison des courbes de survie. Les données métropolitaines étaient tirées d'une cohorte « témoin », appariée sur le sexe et l'âge des patients réunionnais. Les patients métropolitains remplissaient les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que les patients réunionnais, à l'exception du lieu de suivi qui ne devait jamais avoir été situé à La Réunion. Pour un patient réunionnais étaient appariés trois patients métropolitains, tirés au sort, de même année de naissance et de même sexe.

## G. Plan d'analyses statistiques

### 1. Statistiques descriptives

Une analyse descriptive simple a été réalisée sur l'ensemble des variables. Les variables qualitatives et ordinales étaient présentées par leurs fréquences (brutes et pourcentages). Les variables quantitatives étaient exprimées sous forme d'effectifs bruts, de moyennes (+ écart-type) ou de médianes (+ intervalle interquartile), selon la distribution de la variable, et d'étendues. Une étude qualitative et quantitative des données manquantes a été menée.

### 2. Statistiques épidémiologiques

**Concernant l'étude de la mortalité**, nous avons calculé des taux bruts moyens annuels de mortalité (pour 1000 patients) sur des périodes de 3 ans, selon la formule suivante :

$$\left( \frac{\text{Nombre de décès enregistrés dans la population pour une période donnée (ici 3 ans)}}{\text{Effectif de la population pendant la même période}} \times 1000 \right) \div \text{durée de la période (en années)}$$

En effet, le calcul du taux brut annuel de mortalité sur une population d'effectif faible (ce qui était attendu dans notre étude) peut être affecté par d'importantes variations aléatoires d'une période à l'autre. Le Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) recommande dans ce cas de travailler plutôt sur des regroupements d'années et de calculer un taux brut moyen annuel de mortalité. Nous avons choisi de travailler sur des périodes de 3 ans.

**Concernant l'étude de la morbidité, ont été calculées :**

- Les incidences annuelles des complications aiguës et chroniques ;
- Les prévalences annuelles des complications chroniques. Afin de limiter les fluctuations annuelles liées aux biais de mémorisation des médecins, nous avons considéré qu'un patient ayant été déclaré une fois comme atteint d'une complication chronique non curable, était porteur de ladite complication jusqu'à son décès ou la date des dernières nouvelles. Faisaient partie de ces complications : l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, la cirrhose et le RGO ;
- L'âge moyen / médian de survenue des principales complications de la maladie.

3. Analyses comparatives classiques

Après vérification des conditions d'application, les comparaisons bivariées des données quantitatives étaient effectuées à l'aide du test de Mann et Whitney ou du test t de Student, celles de pourcentages par les tests du Chi<sup>2</sup> de Pearson ou du test exact de Fisher. Le seuil de significativité  $\alpha$  était fixé à 0,05 et nous avons considéré des intervalles de confiance à 95%.

4. Analyses de survie

Les analyses de survie ont été réalisées avec la méthode Kaplan-Meier et les comparaisons de survie via le Test du Log Rank. Dans l'analyse de survie, étaient censurés à droite : les exclus vivants et les patients perdus de vue.

## 5. Étude du VEMS

Afin d'étudier l'effet de certains paramètres clinico-biologiques sur le VEMS des patients, nous avons utilisé un modèle de régression linéaire mixte multivarié, avec en facteur aléatoire le patient. Pour un patient donné, la meilleure valeur annuelle de VEMS (en pourcentage de la prédite selon les normes internationales) était rentrée dans le modèle, à l'exception des valeurs post-greffe des patients transplantés pulmonaires et des valeurs des patients de moins de 5 ans. Les covariables considérées étaient : le sexe, la cohorte de naissance ( $\leq 1993$ , 1993-2002, 2003-2012), le génotype ( $\geq 1Y122X$  et 0 F508del,  $\geq 1F508del$  et 0 Y122X, F508del/Y122X, ni F508del / ni Y122X), le VEMS initial (1<sup>er</sup> VEMS au cours du suivi), la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* au cours de l'étude (non colonisé ou colonisation intermittente versus colonisation chronique), l'IMC (z-score  $\leq -1$  DS versus  $> -1$  DS) et l'identification à l'ECBC d'une mycobactérie atypique (au moins un ECBC positif au cours de l'étude). Les variables qui obtenaient une p-value inférieure à 0,2 en analyse univariée étaient rentrées dans le modèle multivarié. Ensuite, l'analyse multivariée était menée selon la méthode du « backward stepwise selection », basée sur la significativité  $\alpha$  au seuil 0,05 dans le modèle.

## 6. Impact du génotype sur les paramètres anthropométriques

Un modèle de régression linéaire population-averaged (modèle GEE, Équations Estimantes Généralisées) a été utilisé pour évaluer l'effet du génotype sur la taille (z-score), le poids (z-score) et l'IMC (z-score). Les valeurs d'IMC mesurées avant l'âge de 2 ans n'étaient pas prises en compte dans l'analyse. Quatre groupes de génotypes étaient considérés : homozygotes Y122X, homozygotes F508del, hétérozygotes Y122X/F508del et une dernière catégorie regroupant les génotypes restants. Le groupe de génotype était codé en 3 indicatrices et l'effet global de ce facteur a été évalué par un test du Chi<sup>2</sup> de Wald à 3 degrés de liberté. Le seuil de significativité  $\alpha$  était fixé à 0,05.

## 7. Logiciel utilisé

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels SAS (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), Stata/SE version 13.1 et 15 (StataCorp, College Station, Texas) et Excel (version pour Mac 15.3).

## H. Considérations réglementaires

Notre étude étant réalisée à partir de données de santé déjà collectées, elle s'inscrivait dans le cadre réglementaire des études non interventionnelles n'impliquant pas la personne humaine. Elle était donc hors du champ de la Loi Jardé mais devait répondre aux obligations du code de la Santé Publique, de la Loi Informatique et Libertés et du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Le travail entrait plus particulièrement dans le champ d'application de la Méthodologie de Référence MR004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, homologuée conforme au RGPD le 13 Juillet 2018. Une information collective et individuelle a été adressée aux patients des centres réunionnais via un affichage dans les CRCM et un envoi postal (cf. ANNEXE 4).

## I. Considérations éthiques

La Recherche Clinique non interventionnelle n'impliquant pas la personne humaine ne nécessite pas de soumission obligatoire à un comité d'éthique.

### III. RÉSULTATS

#### A. PARTIE I : ANALYSE DE LA COHORTE REUNIONNAISE

##### 1. Description de la population d'étude

###### a) Diagramme de flux

160 patients remplissaient nos critères d'inclusion, 3 ont été secondairement exclus. Au total, 157 patients ont donc été analysés, 70 femmes (44,6%) et 87 hommes (55,4%). Le diagramme de flux de l'étude est décrit dans la figure 1.

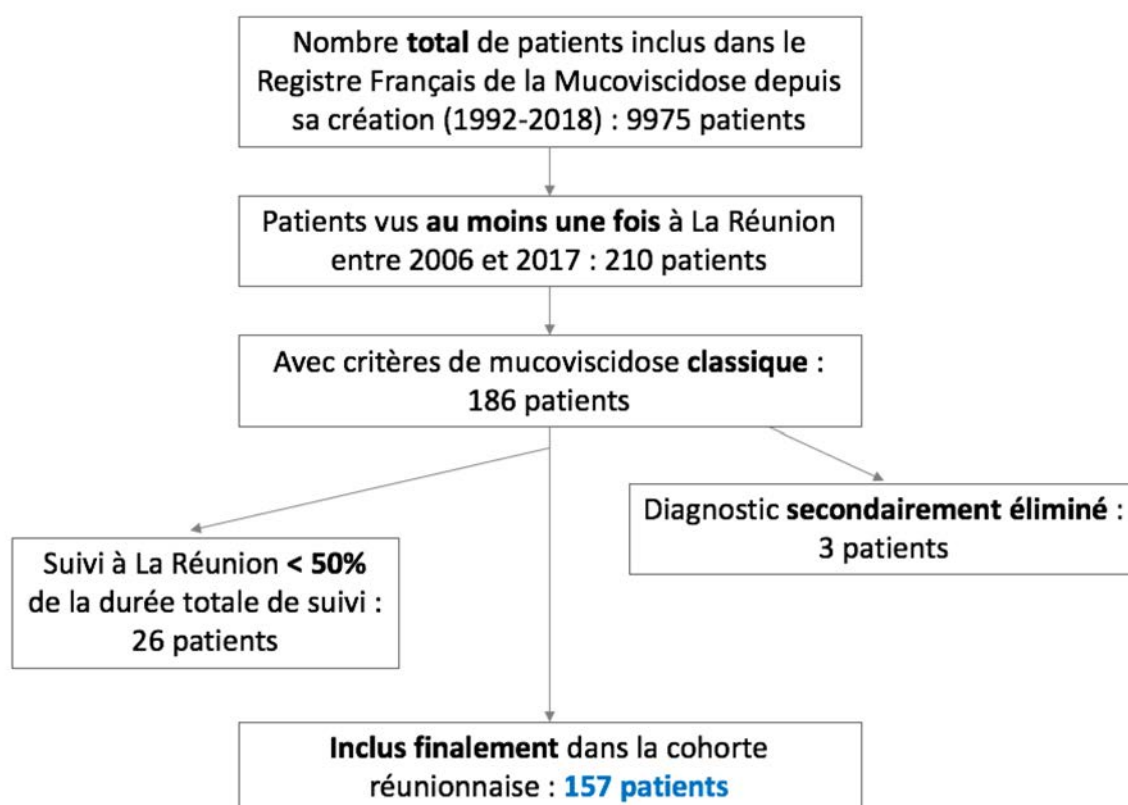


Figure 1 – Diagramme de flux de l'étude MUCORUN

b) Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques démographiques annuelles de la population d'étude sont décrites dans le tableau 2. Entre 2006 et 2017, la file active de patients suivis au sein de la cohorte réunionnaise a augmenté d'environ 35%, avec une augmentation plus marquée de la population adulte. Les adultes représentaient 24,5% de la population d'étude en 2006 versus 37,3% en 2017. Le sex-ratio (Homme/Femme) est resté stable au cours de l'étude, autour de 1,2. La répartition de la population par sexe et classe d'âge en fin d'étude est présentée dans la figure 2.

**Tableau 2 – Évolution annuelle des principaux indicateurs démographiques au sein de la cohorte MUCORUN sur la période 2006-2017**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Effectif total</b>	<b>105</b>	<b>113</b>	<b>116</b>	<b>117</b>	<b>117</b>	<b>117</b>	<b>124</b>	<b>124</b>	<b>131</b>	<b>136</b>	<b>139</b>	<b>142</b>
Vus dans l'année	102	110	113	115	114	114	120	119	125	129	132	138
Femmes vues	45	49	52	52	52	52	57	56	58	57	60	63
Hommes vus	57	61	61	63	62	62	63	63	68	72	72	75
Enfants vus	77	81	81	81	79	76	81	80	88	87	88	85
Adultes vus	25	29	32	34	35	38	39	39	38	42	44	53
Age moyen (années)	11,7 ± 8,9	11,4 ± 8,9	11,9 ± 9,8	12,6 ± 10,7	13,6 ± 11,5	14,0 ± 11,7	14,4 ± 12,0	15,0 ± 12,9	14,9 ± 12,8	15,0 ± 13,3	15,7 ± 14,3	16,5 ± 15,2
Age médian (années)	10,2 [4,3-17,8]	9,1 [4,1-18,1]	9,8 [4,7-18,9]	10,7 [5,3-19,5]	11,5 [6,2-20,3]	11,7 [6,7-21,0]	12,0 [7,1-21,8]	12,9 [7,8-21,0]	12,8 [8,2-21,8]	13,3 [8,7-22,0]	14,3 [9,4-22,3]	15,2 [9,7-23,6]
Âges extrêmes (années)	0,2 - 46,1	0,1 - 47,1	0,1 - 48,1	0,2 - 49,1	0,3 - 50,1	0,1 - 51,1	0,2 - 52,1	0,8 - 53,1	0,3 - 54,1	0,2 - 55,1	0,1 - 56,1	0,5 - 57,1

Concernant les adultes vus en 2017 (53 patients)\* :

- Seulement 6 patients (4 femmes et 2 hommes) soit 11,3% avaient au moins un enfant ;
- 21 (39,6%) vivaient en couple, 14 (26,4%) chez leurs parents et 12 (22,6%) seuls ;
- 9 (17,0%) poursuivaient des études supérieures, 18 (34,0%) exerçaient une activité professionnelle, 6 (11,3%) étaient en recherche d'emploi et 14 (26,4%) sans activité professionnelle.

\* Données manquantes chez 5 patients (9,4%) pour le nombre d'enfants et 6 (11,3%) pour les autres critères.

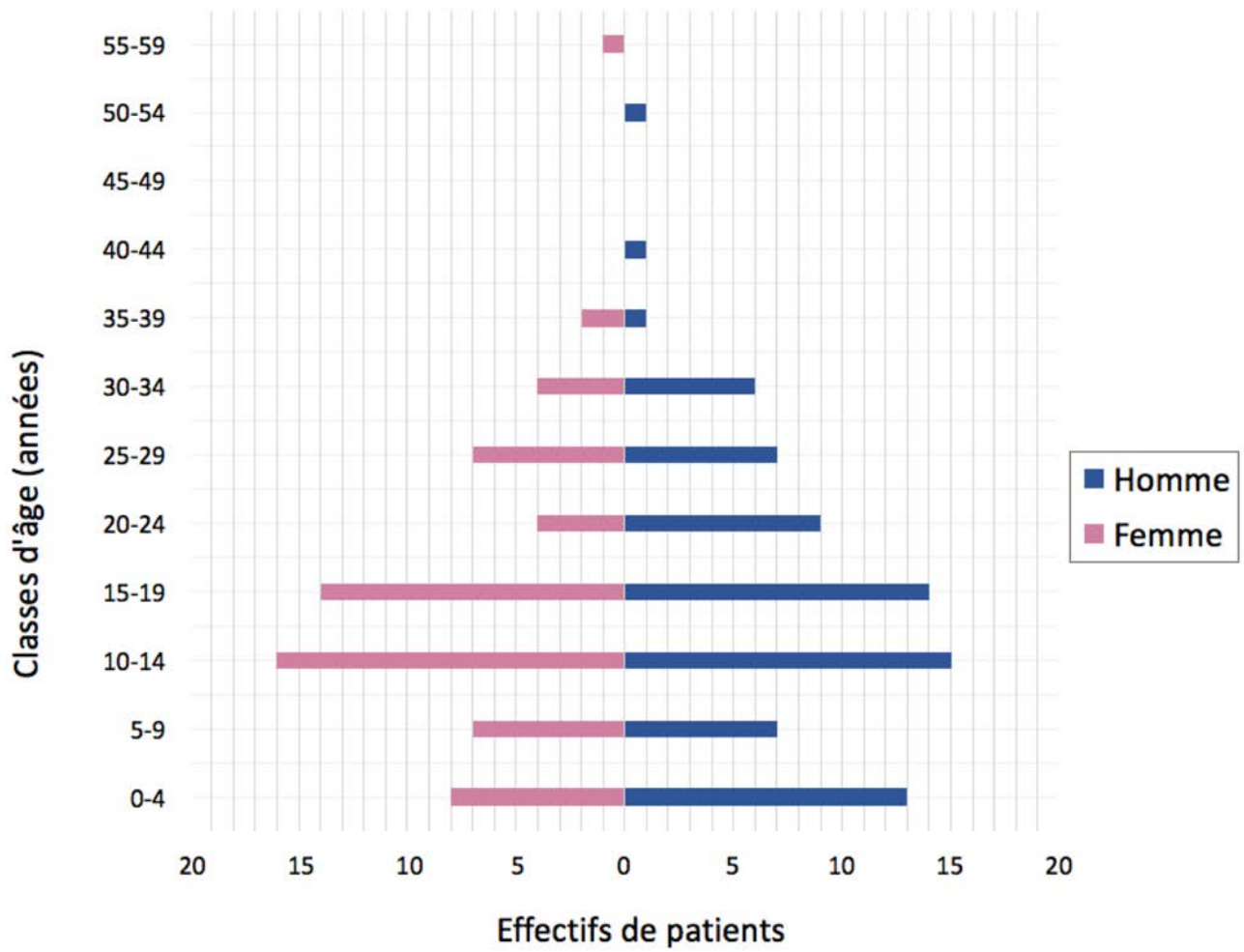


Figure 2 – Pyramide des âges de la cohorte MUCORUN en 2017

c) Caractéristiques diagnostiques

i. Circonstances diagnostiques

Les principales circonstances diagnostiques de la maladie, avant et après la mise en place du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose (effectif en 2003), sont présentées dans la figure 3. Pour les patients de la cohorte nés avant 2003, l'âge moyen au diagnostic était de 3,3 ans  $\pm$  6,3 et l'âge médian de 5 mois [1-46,8]. Pour ceux nés à partir de 2003, l'âge moyen au diagnostic était de 0,2 ans  $\pm$  0,6 et l'âge médian de 1 mois [0-1,5]. Le diagnostic le plus tardif a été porté à 34,8 ans.

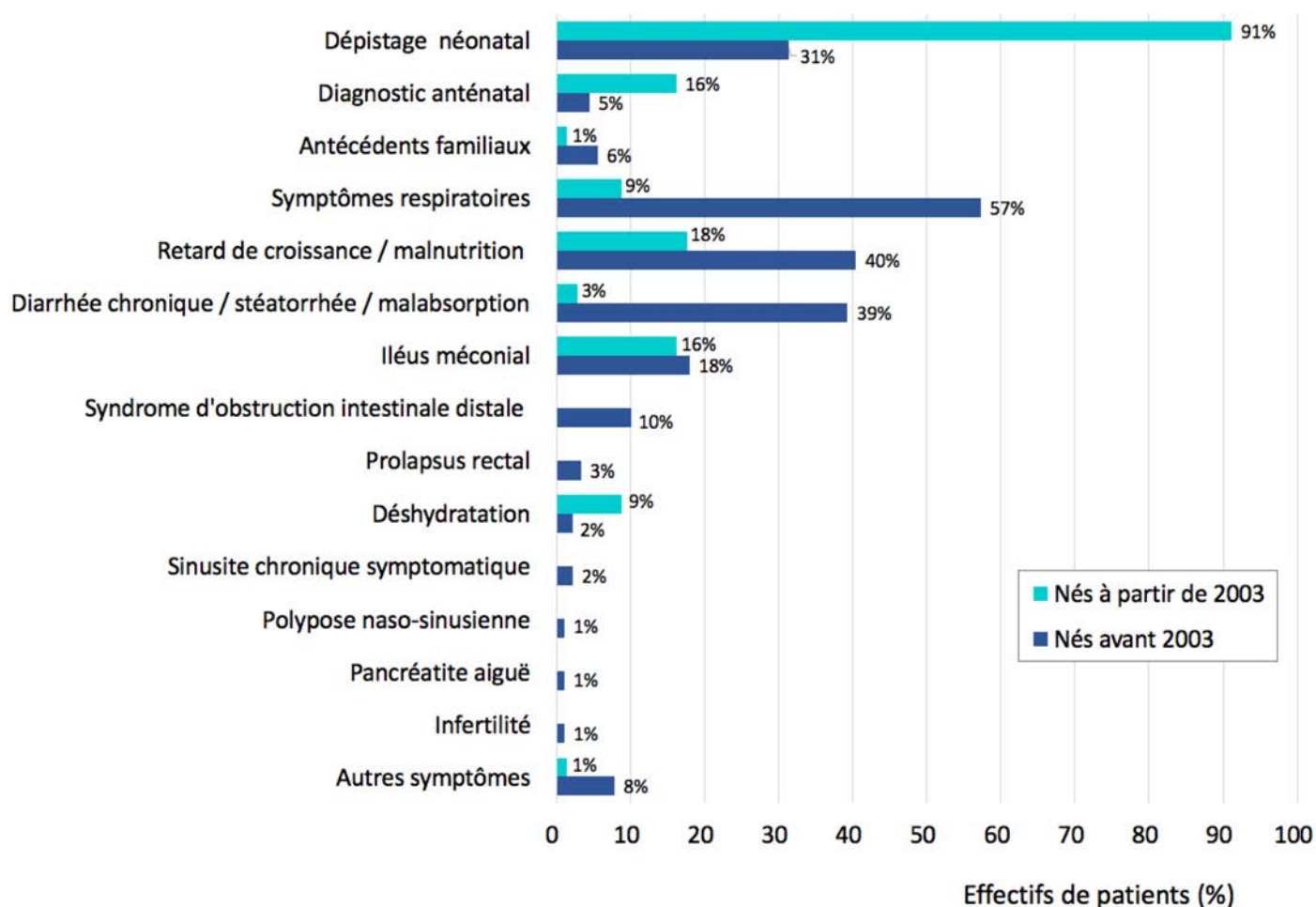


Figure 3 – Principales circonstances diagnostiques de la maladie avant et après la généralisation du dépistage néonatal (2003)



## *ii. Caractéristiques génétiques de la population d'étude*

Au total, 32 mutations différentes étaient retrouvées. Les plus fréquentes étaient :

- **F508del** (classe 2) qui concernait 111 patients (70,7%) dont 46 (29,3%) homozygotes ;
- **Y122X** (classe 1) qui concernait 59 patients (37,6%) dont 16 (10,2%) homozygotes ;
- **3120+1G>A** (classe 1) qui concernait 24 patients (15,3%) dont 4 (2,5%) homozygotes ;
- **G542X** (classe 1) qui concernait 6 patients (3,8%), tous hétérozygotes composites ;
- Enfin **2789+5G>A** (classe 5), **A45E** (classe 5), **R117H** (classe 4) et **G622D** (classe 4) concernaient chacune 4 patients (2,5% de la population).

## *iii. Données de suivi*

Au cours de l'étude :

- 108 patients (68,8%) ont été exclusivement suivis à La Réunion ;
- 29 (18,5 %) ont été suivis initialement à La Réunion puis transférés en métropole ;
- 12 (7,6%) ont été suivis conjointement à La Réunion et en métropole au moins un an ;
- 4 (2,5%) ont été suivis initialement en métropole puis transférés à La Réunion ;
- 4 (2,5%) ont été suivis initialement à La Réunion puis transférés en métropole avant d'être retransférés à La Réunion.

Le nombre moyen de venues ambulatoires au CRCM (consultations externes + hôpital de jour) par patient et par an était de  $10 \pm 7$  et la médiane de 7 [5-12]. Le nombre moyen annuel d'hospitalisations par patient était de  $1 \pm 1$  et la médiane de 0 [0-1]. Ces chiffres sont restés stables tout au long de l'étude. Chez les patients hospitalisés au moins une fois entre 2006 et 2017, la durée moyenne d'hospitalisation était de 15 jours  $\pm$  24 et la durée médiane de 7 jours [3-16]. Quinze patients (9,5%) ont eu un suivi irrégulier, défini par au moins une année d'étude où le patient n'a pas été vu. Parmi eux, 4 patients ont été totalement perdus de vue à la date de point.

## 2. Évolution de la mortalité et données de survie

### a) Évolution de la mortalité

Au total, 16 patients sont décédés sur la période d'étude, 10 hommes (62,7% des décès) et 6 femmes (37,5%). La mortalité globale chez les hommes était de 11,8% (10/87) versus 8,6% (6/70) chez les femmes ( $p=0,602$ ). Parmi les patients décédés, 4 (25%) étaient des enfants. L'âge moyen au décès était de 19,8 ans ( $\pm 7,1$ ) ; l'âge médian de 20,8 ans [18,2-24,1]. Les âges extrêmes de décès étaient de 1 mois, pour le plus jeune patient décédé, et de 29,3 ans pour le plus âgé. L'évolution de la mortalité au cours de la période d'étude est présentée dans la figure 4.

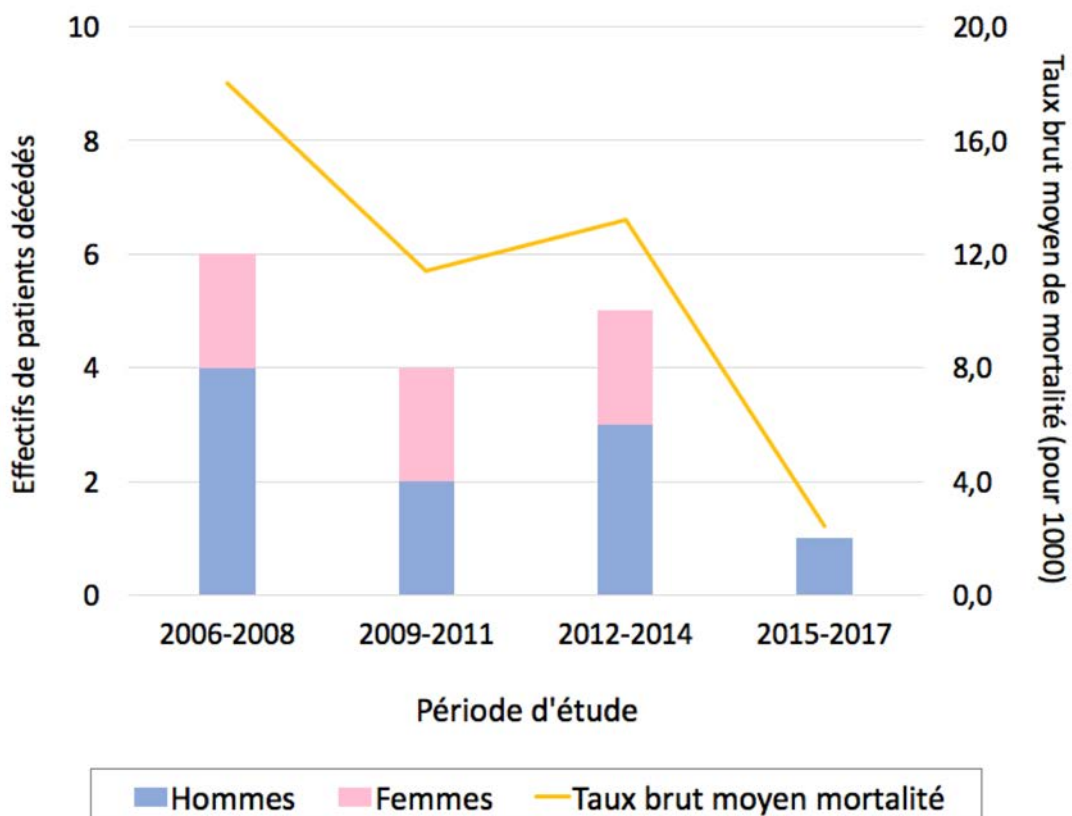


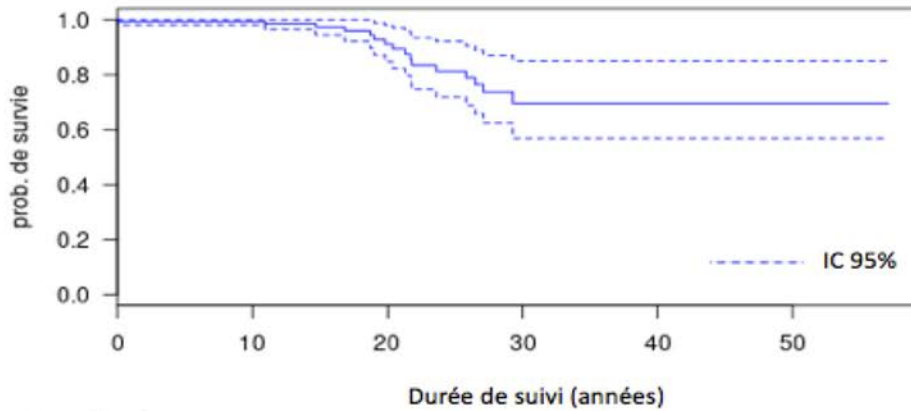
Figure 4 – Mortalité globale et selon le sexe chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose, évolution entre 2006 et 2017

L'atteinte cardio-respiratoire était la principale cause de mortalité, impliquée dans 56,3% des décès (9/16). Chez 4 patients (25%) le décès était en lien avec une transplantation d'organe : greffe bipulmonaire (2 patients), greffe foie-poumon (1) et greffe de cellules souches hématopoïétiques (1). Un patient est décédé des suites d'un rejet chronique de greffe, aucun d'un rejet aigu. De même, aucun patient n'est décédé alors qu'il était en attente d'une transplantation. Les autres causes de décès retrouvées étaient : défaillance multi-viscérale (2 patients), insuffisance rénale aiguë (1), prématurité extrême (1), suicide (1). Enfin, la cause du décès n'était pas connue pour un patient.

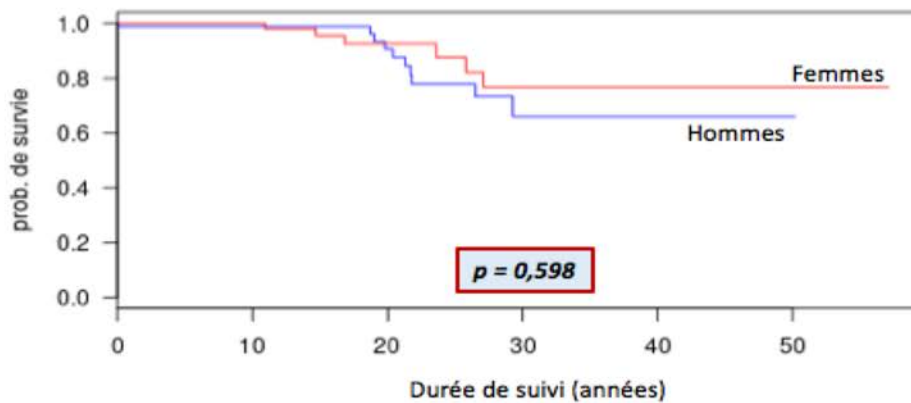
#### *b) Survie*

Le faible effectif de décès au sein de la cohorte réunionnaise ne nous a pas permis de réaliser des comparaisons de survie poussées. La figure 5 représente les courbes de survie globale et selon le sexe et le génotype des patients réunionnais atteints de mucoviscidose sur la période 2006-2017, données qui nous semblaient les plus pertinentes à commenter.

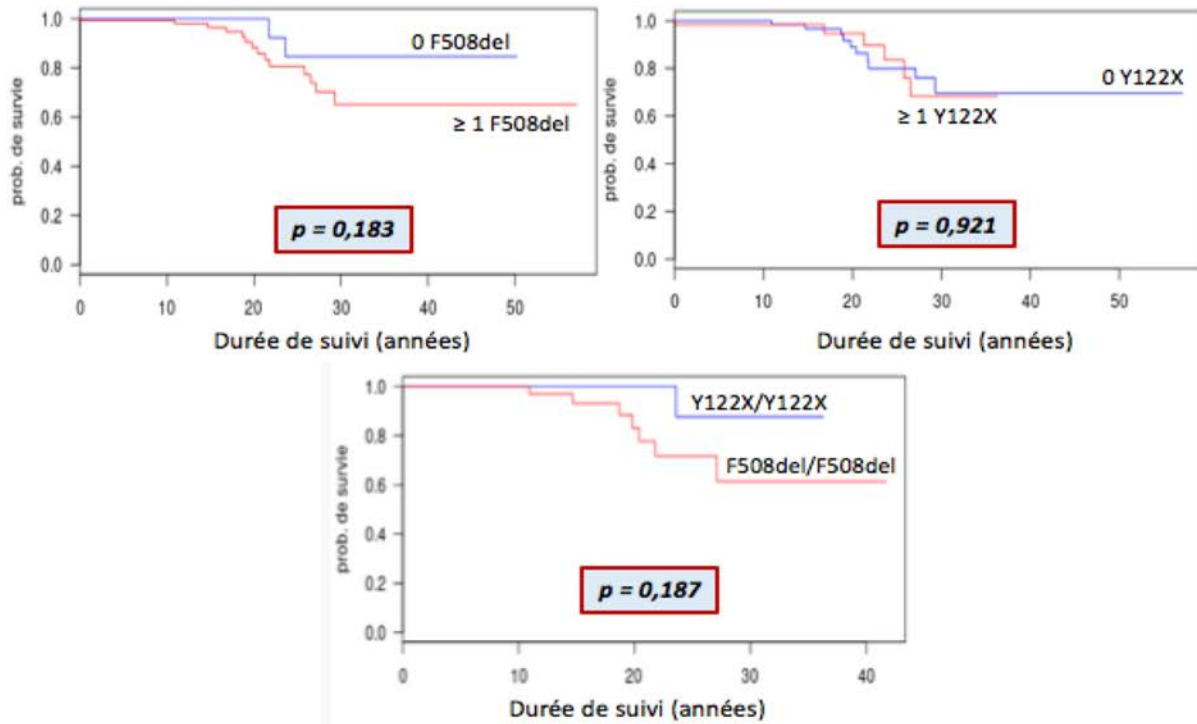
**a) Survie globale**



**b) Survie selon le sexe**



**c) Survie selon la mutation génétique**



IC 95% : intervalle de confiance à 95%; Prob. de survie : probabilité de survie

**Figure 5 – Courbes de survie globale (5a), selon le sexe (5b) et le génotype (5c) chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose suivis entre 2006 et 2017**

### 3. Évolution de la morbidité

#### a) Morbidité respiratoire

##### i. Évolution du VEMS

Les éléments présentés dans cette partie concernent les valeurs de VEMS des patients de 5 ans et plus, à l'exclusion des mesures post-transplantation pulmonaire, soit 127 patients. Six de ces patients n'ont pas été pris en compte dans le modèle d'analyse du VEMS du fait d'une quantité insuffisante de données (une seule mesure par patient). L'évolution du VEMS médian annuel (en % de la prédite) est présentée dans la figure 6. Le VEMS moyen de la cohorte était de 78,8% ( $\pm 23,2$ ).

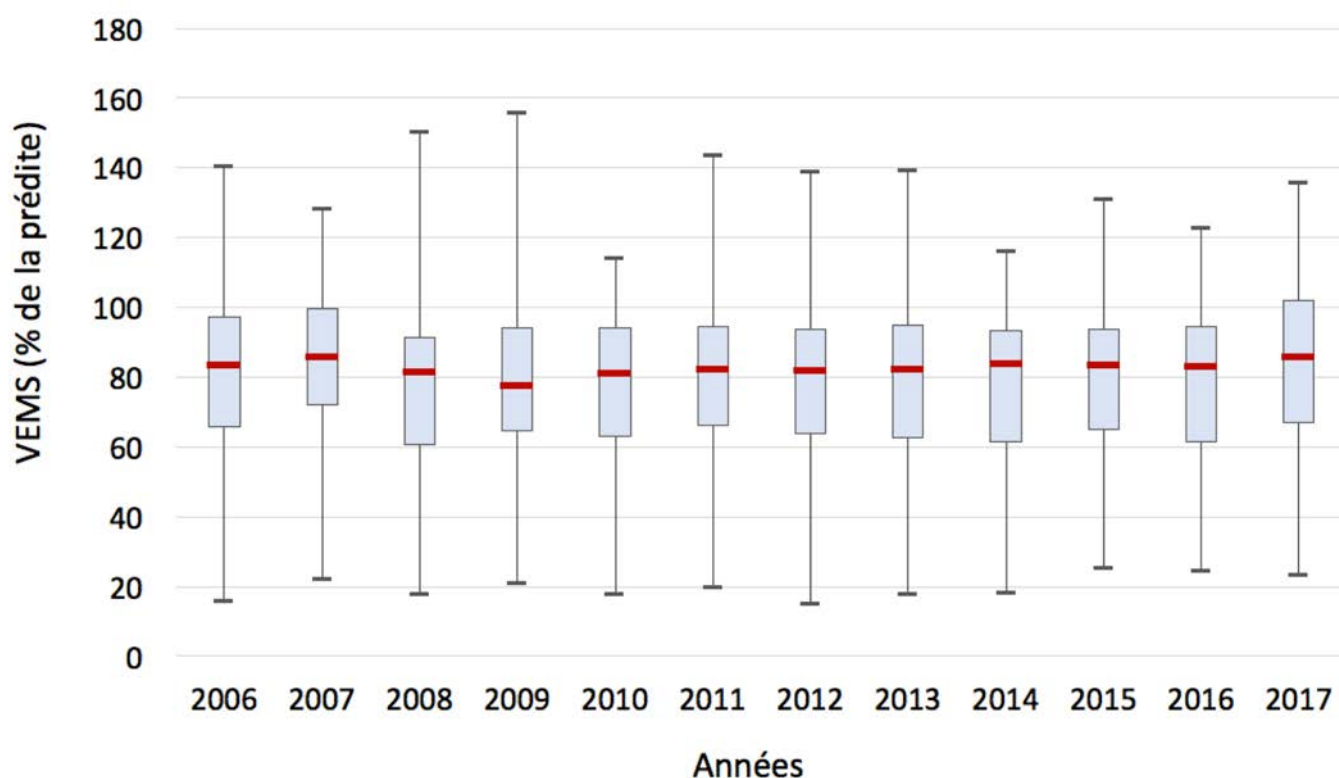


Figure 6 – Évolution du VEMS médian au sein de la population d'étude entre 2006 et 2017

Entre 2006 et 2017, 19 patients (15%) ont eu au moins une valeur de VEMS  $\leq$  30% de la prédite : 12 hommes (soit 13,8% des hommes) et 7 femmes (10%). Parmi ces patients, 9 (47,4%) ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire dans les suites et 7 (36,8%) sont décédés, dont 6 (31,6%) sans avoir été greffés. L'âge moyen du premier VEMS  $\leq$  30% était de 20,6 ans ( $\pm$ 5,8) ; l'âge médian de 20 ans [18,5-22]. La prévalence de l'atteinte respiratoire sévère (VEMS  $\leq$  30%) était similaire en 1<sup>ère</sup> et en 2<sup>ème</sup> partie d'étude (11/102 patients soit 10,8% entre 2006 et 2011 et 12/115 patients soit 10,4% entre 2012 et 2017). Elle était plus fréquente chez les homozygotes F508del (8/46 soit 17,4%) et les hétérozygotes F508del/Y122X (6/31 soit 19,4%) que chez les homozygotes Y122X (1/16 soit 6,3%), même si les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives.

## ii. Facteurs associés au VEMS

Le tableau 3 présente les facteurs associés au VEMS dans notre cohorte. L'âge à l'entrée dans l'étude ( $p=0,679$ ) et le sexe ( $p=0,979$ ) n'ont pas été retenus dans le modèle final multivarié. Toutes choses égales par ailleurs, le déclin annuel du VEMS (% de la prédite) au cours du suivi était de 1,4% par an. Sept facteurs étaient indépendamment associés au VEMS : la durée de suivi, la cohorte de naissance\*, le VEMS initial, le génotype F508del/Y122X (versus Y122X/non F508del), la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, la présence d'une mycobactérie atypique à la bactériologie des crachats et la dénutrition (z-score de l'IMC  $\leq$  -1DS). Le déclin du VEMS au sein de notre cohorte en fonction de l'âge et des covariables précédemment citées est présenté dans la figure 7.

---

\* Les patients les plus âgés avaient un VEMS moyen sur la période d'étude significativement inférieur aux patients les plus jeunes, toutes choses égales par ailleurs

**Tableau 3 – Facteurs associés au VEMS (% de la prédite) chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose – Résultats de l’analyse multivariée (n=121 patients)**

		<b>Différence moyenne de VEMS<sup>1</sup> (% de la prédite)</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>	<b>p-valeur</b>
<b>Suivi<sup>2</sup></b>		-1,359	[-1,607 ; -1,112]	p<0,001
<b>VEMS-initial<sup>3</sup></b>		0,62	[0,503,0,738]	p<0,001
<b>Cohorte de naissance<sup>4</sup></b>	2003-2012*	0	[0,0]	/
	1993-2002	-7,881	[-13,94,-1,825]	p<0,05
	Avant 1993	-16,48	[-23,05,-9,911]	p<0,001
<b>Génotype<sup>4</sup></b>	≥ 1 Y122X et aucune F508del*	0	[0,0]	/
	≥ 1 F508del et aucune Y122X	-3,569	[-10,26,3,122]	NS
	F508del / Y122X	-9,707	[-17,45,-1,965]	p<0,05
	Ni F508del ni Y122X	-1,029	[-10,18,8,118]	NS
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i><sup>4</sup></b>	Non colonisé ou colonisation intermittente*	0	[0,0]	/
	Chronique	-8,526	[-13,83,-3,218]	p<0,01
<b>Mycobactéries atypiques<sup>4</sup></b>	NON*	0	[0,0]	/
	OUI	-5,67	[-10,74,-0,602]	p<0,05
<b>Statut nutritionnel<sup>4</sup></b>	z-score IMC > -1 *	0	[0,0]	/
	z-score IMC ≤ -1	-5,66	[-8,176,-3,144]	p<0,001

\* Classes de référence pour les comparaisons

NS : Non significatif

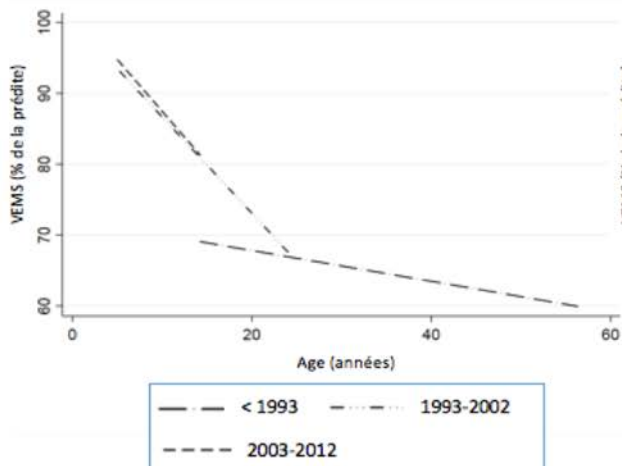
<sup>1</sup> Seules les meilleures valeurs annuelles de VEMS de chaque patient ont été prises en compte dans le modèle

<sup>2</sup> Pour le suivi, la différence moyenne de VEMS correspond à la différence moyenne de VEMS entre l’année de suivi n et l’année n+1.

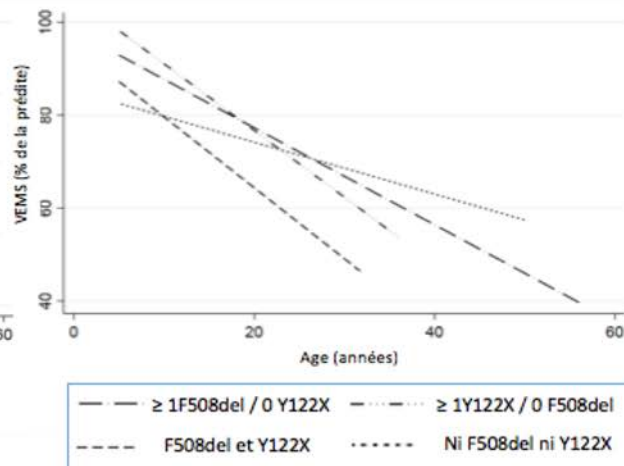
<sup>3</sup> Pour le VEMS initial, la différence moyenne de VEMS correspond à la différence moyenne de VEMS sur la période totale d’étude, pour 1% supplémentaire de VEMS à l’entrée dans l’étude.

<sup>4</sup> Pour les variables catégorielles, la différence moyenne de VEMS reflète la différence moyenne entre la catégorie considérée et celle de référence (définie par une \*)

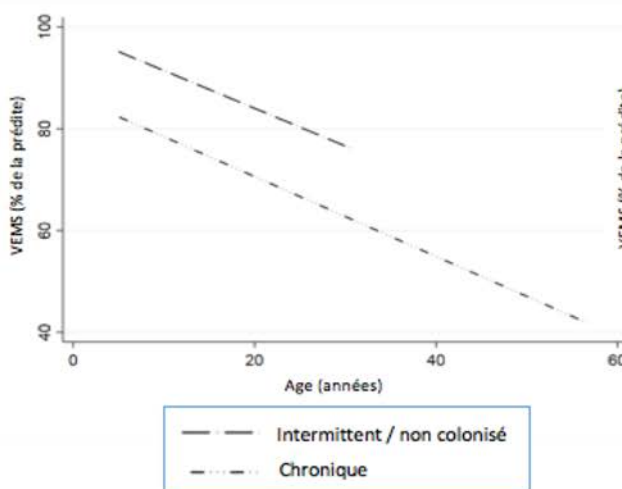
A- VEMS attendu selon la cohorte de naissance



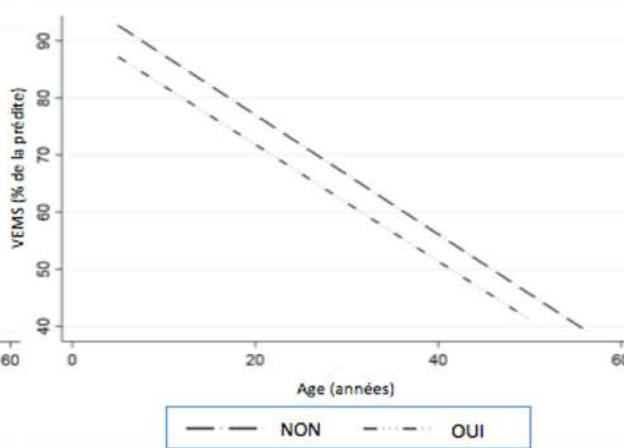
B- VEMS attendu selon le génotype



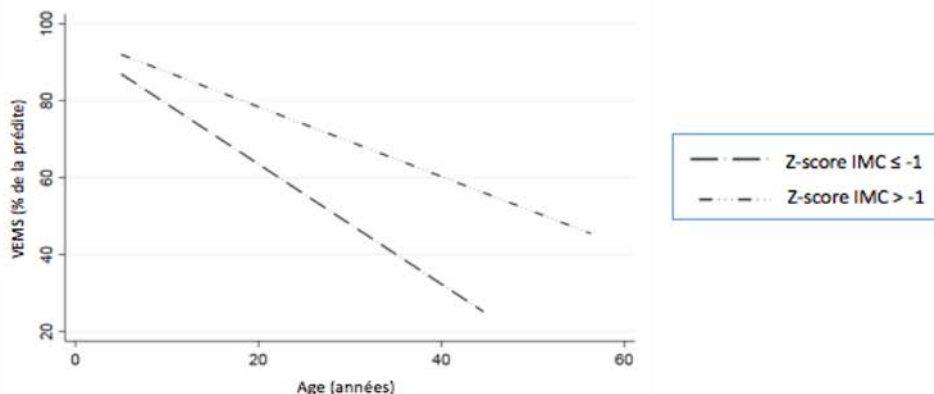
C- VEMS attendu selon la colonisation à *P. aeruginosa*



D- VEMS attendu selon l'identification d'une Mycobactérie atypique à l'ECBC



E- VEMS attendu selon l'IMC (z-score)



VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde ; *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; IMC : Indice de Masse Corporelle

Figure 7 – VEMS attendu en fonction de l'âge et de 5 covariables : cohorte de naissance, génotype, colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, identification de mycobactéries atypiques à l'ECBC et statut nutritionnel



### iii. Complications et comorbidités respiratoires

Le tableau 4 décrit la fréquence et l'âge de survenue des principales complications respiratoires liées à la maladie au sein de la cohorte MUCORUN. Les différences entre les sexes n'étaient pas statistiquement significatives, exceptées pour l'aspergillose (p=0,04).

**Tableau 4 – Répartition, âge et fréquence de survenue des principales complications respiratoires de la mucoviscidose au sein de la cohorte MUCORUN**

	Effectif total n=157	Hommes n=87	Femmes n=70	Antécédent avant 2006 n=97 <sup>1</sup>	Âge (années) au 1 <sup>er</sup> épisode / début de la complication <sup>2</sup>		Nombre d'épisodes pendant l'étude	
					Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane
≥ 1 Exacerbation respiratoire <sup>3</sup> n (%)	116 (73,9%)	66 (75,9%)	50 (71,4%)	71 (73,2%)	4,1 (± 5,1)	2 [1-5]	1 / an (±1,5)	0 / an [0-2]
≥ 1 Pneumothorax n (%)	10 (6,4%)	7 (8,0%)	3 (4,3%)	3 (3,1%)	17,6 (±9,8)	19 [15,5-20,0]	2 (±1,3)	2 [1-3]
≥ 1 Hémoptysie n (%)	47 (29,9%)	22 (2,3%)	25 (3,7%)	4 (4,1%)	19,9 (±8,2)	20 [14,0-23,0]	2 (±1,8)	2 [1-4]
Aspergillose n (%)	29 (18,5%)	11 (12,6%)	18 (25,7%)	0	17,4 ± 6,7	17 [12-22]		
Asthme n (%)	93 (59,2%)	50 (57,5%)	43 (61,4%)	Non connu <sup>4</sup>	9,2 ± 8,9	7 [3-12]		

<sup>1</sup> Nombre de patients diagnostiqués avant 2006 = 97 patients

<sup>2</sup> Âge du premier épisode ou du début de la complication pour les patients n'ayant pas d'antécédent préalable

<sup>3</sup> Exacerbation respiratoire traitée par cure antibiotique intraveineuse

<sup>4</sup> Variable « asthme » intégrée au Registre en 2008

**Exacerbations respiratoires** : Sur les 116 patients (21,0%) ayant eu au moins une exacerbation respiratoire traitée par antibiothérapie IV, 33 avaient un nombre moyen d'exacerbations annuelles ≥ 2. Parmi ces patients, 11 (33,3%) ont été transplantés et 11 (33,3%) sont décédés, dont deux après avoir été greffés.

**Pneumothorax** : Parmi les 10 patients ayant présenté un pneumothorax, 4 (40%) ont été transplantés dans les suites et 4 (40%) sont décédés, dont un après greffe pulmonaire. L'incidence annuelle de la complication semblait moins fréquente en deuxième partie d'étude (entre 0 et 2,5%) qu'en première (entre 1,8 et 4,3%).

**Hémoptysie** : Sur les 47 patients ayant présenté au moins un épisode d'hémoptysie, 8 (17,0%) ont été transplantés dans les suites et 11 (23,4%) sont décédés, dont 3 après transplantation. L'incidence annuelle de la complication semblait légèrement plus fréquente en deuxième partie d'étude (7,8 à 13,3%) qu'en première (2,7 à 13,2%).

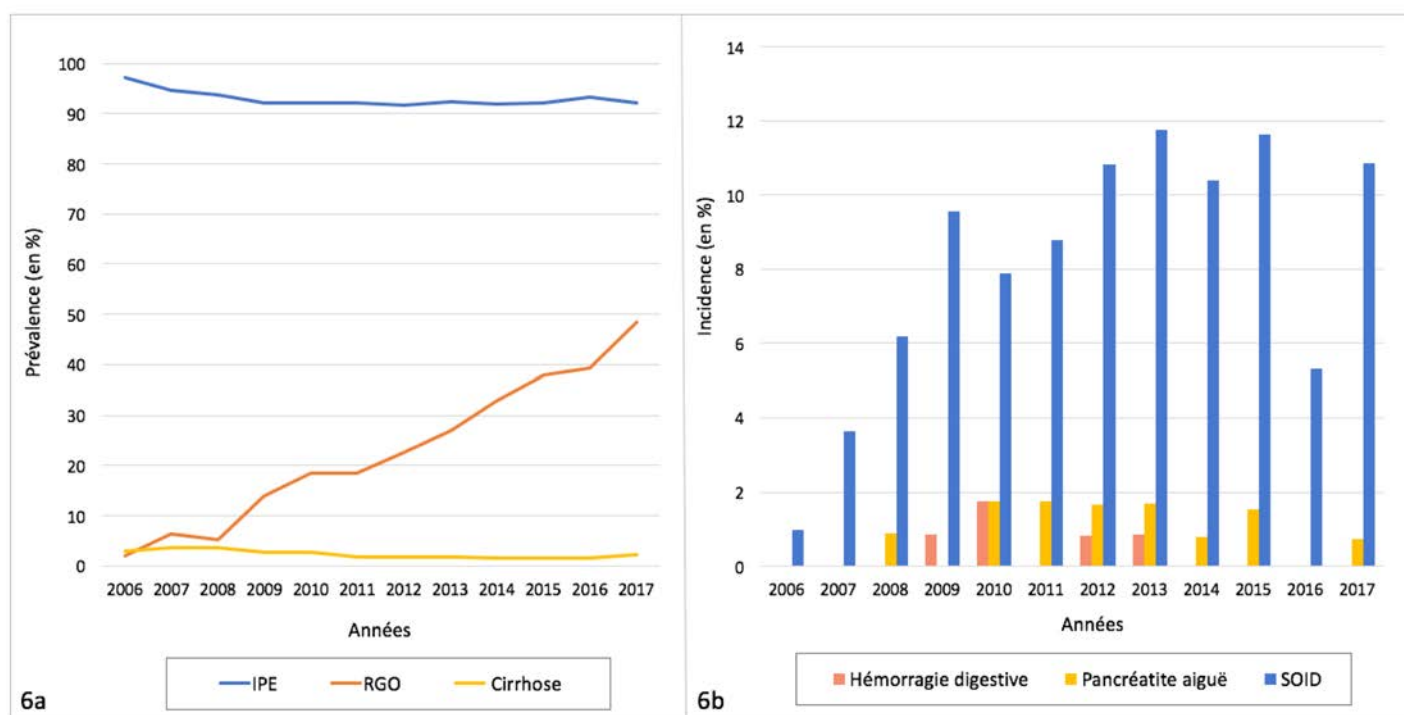
**Aspergillose** : Au cours de la période d'étude, 29 patients (18,5%) ont présenté une complication aspergillaire, plus fréquemment des femmes ( $p=0,04$ ). Cependant, il ne nous a pas été possible de déterminer précisément de quel type de complication il s'agissait (ABPA, aspergillose invasive, greffe aspergillaire...).

**Asthme** : En considérant l'asthme comme une affection chronique « non curable », la prévalence de la maladie asthmatique a régulièrement augmenté au cours de la période d'étude : de 15,0% en 2008, année d'introduction de la variable dans le Registre (prévalence probablement sous-estimée), à 67,4% en 2017.

**Transplantation pulmonaire** : 12 patients (7,6%) ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire au cours de la période d'étude : 11 ont reçu une greffe bipulmonaire et un une greffe monopulmonaire. Pour deux patients la greffe bipulmonaire était associée à une transplantation hépatique et pour un autre à une greffe d'îlots de Langerhans. Parmi les patients transplantés, on comptait 5 femmes (38,5%), 7 hommes (53,8%) et 3 enfants (25%). L'âge moyen de la greffe était de 23,3 ans ( $\pm 4,7$ ) et l'âge médian de 23,1 ans [20,1-26,6]. Le délai moyen d'attente entre la mise sur liste de greffe et la greffe était de 4,3 mois ( $\pm 3,9$ ) et le délai médian de 4 mois [0-7,5]. Au moins 3 patients ont présenté un rejet aigu et un patient un rejet chronique (*résultats possiblement sous-estimés en raison d'une proportion importante de données manquantes sur ces données, statut non connu pour 5 patients sur 12*).

b) Morbidité digestive

L'évolution de la prévalence des complications digestives chroniques et celle de l'incidence des complications digestives aiguës de la mucoviscidose au sein de la cohorte réunionnaise sont présentées dans la figure 8. L'incidence des complications digestives chroniques était globalement stable sur la période d'étude.



*IPE : Insuffisance Pancréatique exocrine – RGO : Reflux gastro-œsophagien – SOID : Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale. NB : variable hémorragie digestive introduite dans le Registre en 2007*

**Figure 8 – Prévalences des complications digestives chroniques (6a) et incidences des complications digestives aiguës (6b) au sein de la cohorte MUCORUN entre 2006 et 2017**

**Insuffisance pancréatique exocrine** : 145 patients (92,4%) avaient une insuffisance pancréatique exocrine ; 78/87 hommes (89,7%) et 67/70 femmes (95,7%),  $p=0,228$ . L'âge moyen au diagnostic\* de la complication était de 2,2 ans ( $\pm 7,5$ ) et l'âge médian de 0 ans [0-0]. Tous les patients transplantés et tous les patients décédés au cours de l'étude étaient insuffisants pancréatiques.

\* Âge moyen chez les patients ayant débuté la complication au cours de l'étude.

**Cirrhose** : 7 patients (4,5%) ont présenté une cirrhose, 6/87 hommes (6,9%) et 1/70 femmes (1,4%), p=0,132. Trois de ces patients (42,9%) ont été transplantés (1 greffe bipulmonaire et 2 foie-poumon) et 4 (57,1%) sont décédés, dont deux après transplantation. L'âge moyen au diagnostic\* de cirrhose était de 11 ans ( $\pm$  2,8) et l'âge médian était également de 11 ans [10-12].

**Reflux gastro-œsophagien** : 74 patients (47,1%) ont développé un RGO, 38/87 hommes (43,7%) et 36/70 femmes (51,4%), p=0,341. L'âge moyen de début du RGO\* était de 13,3 ans ( $\pm$  10,1) et l'âge médian de 13,5 ans [3,8-20,3].

**SOID** : 39 patients (24,8%) ont présenté au moins un SOID, 23/87 hommes (26,4%) et 16/70 femmes (22,9%), p=0,710. Cinq de ces patients (12,8%) avaient déjà un antécédent. L'âge moyen du premier épisode sur la période\*\* était de 11,0 ans ( $\pm$  8,8) et l'âge médian de 10,5 ans [4,0-13,8]. Le nombre médian d'épisodes par patient au cours de l'étude était de 2 [1-4].

**Hémorragie digestive** : 4 patients (2,5%) ont présenté au moins un épisode d'hémorragie digestive, 2/87 hommes (2,3%) et 2/70 femmes (2,9%), p=1,00. Trois de ces patients (75%) ont été transplantés (1 bipulmonaire et 2 foie + poumon) dans les suites et 2 sont décédés, dont un après transplantation. L'âge moyen du premier épisode\*\* était de 20,8 ans ( $\pm$  6,7) et l'âge médian de 19 ans [16,5-23,3]. Le nombre médian d'épisodes par patient était de 1 [1-1,3].

**Pancréatite aiguë** : 4 patients (2,5%) ont présenté au moins une pancréatite aiguë, 2/87 hommes (2,3%) et 2/70 femmes (2,3%), p=1,00. Aucun n'avait d'antécédent préalable. L'âge moyen du premier épisode était de 28,5 ans ( $\pm$  11,5) et l'âge médian de 28 ans [24-32,5]. Le nombre médian d'épisodes par patient était de 3 [1-5,3].

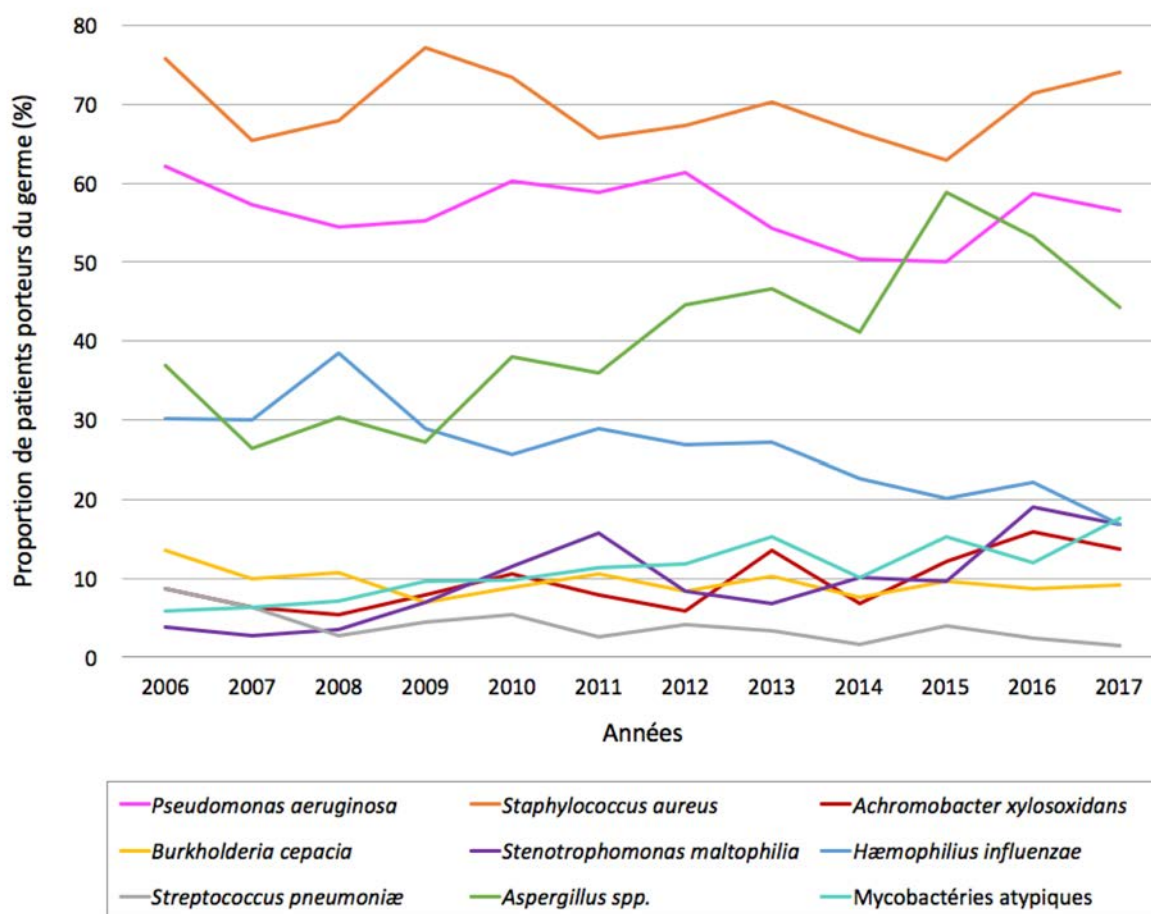
---

\* Âge moyen chez les patients ayant débuté la complication au cours de l'étude.

\*\* Âge moyen du 1<sup>er</sup> épisode chez les patients ayant présenté la complication pour la première fois durant l'étude.

c) Morbidité infectieuse

Le nombre médian d'ECBC annuels par personne était de 6 [4-9]. Les prévalences annuelles des différents germes respiratoires associés à la mucoviscidose sont présentées dans la figure 9. Il n'y avait pas de différence notable entre les sexes.



**Figure 9 –Prévalences annuelles des principaux germes respiratoires de la mucoviscidose au sein de la cohorte MUCORUN entre 2006 et 2017**

Les prévalences étaient stables pour *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cepacia*. Celles du *Stenotrophomonas maltophilia* (de 3,8 en 2006 à 16,8% en 2017), de l'*Achromobacter xylosoxidans* (de 8,7 à 13,7%), des mycobactéries atypiques (de 5,8 à 18,3%) et de l'*Aspergillus spp.* (de 36,9 à 44,3%) ont augmenté. Enfin, celles du *Streptococcus pneumoniae* (8,7 à 1,5%) et de l'*Hæmophilus influenzae* (30,1 à 16,8%) ont plutôt diminué.

Le tableau 5 présente les âges moyens et médians de primocolonisation aux principales bactéries respiratoires identifiées dans la mucoviscidose chez les cas incidents (60 patients). Sur l'ensemble de la population d'étude, 112 patients (71,3%) étaient colonisés de manière chronique (plus de 50% des ECBC positifs au cours de l'étude) à *Staphylococcus aureus* et 83 patients (52,8%) à *Pseudomonas aeruginosa*.

**Tableau 5 – Fréquence et âges moyens/médians de la primocolonisation aux principales bactéries respiratoires de la mucoviscidose chez les cas incidents de la cohorte MUCORUN**

Bactérie identifiée à l'ECBC	Nombre de cas incidents primocolonisés (n=60)	Âge moyen de la primocolonisation (années)	Âge médian de la primocolonisation (années)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	44 (73,3%)	4,8 ± 5,8	3 [1-6,75]
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (90,0%)	3 ± 8	1 [0-3]
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	12 (20,0%)	6 ± 5,2	6 [2-9]
<i>Burkholderia cepacia</i>	7 (11,7%)	6 ± 1,9	6 [4-8]
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20 (33,3%)	6 ± 5,1	6 [1,75-9]
<i>Hæmophilus influenzae</i>	44 (73,3%)	2,8 ± 4,5	1 [0,75-2]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21 (35,0%)	2,7 ± 3,2	1 [1-3]
Mycobactéries atypiques	11 (18,3%)	10,3 ± 6,1	8 [7,5-13,5]

**Précisions sur les données microbiologiques\*** :

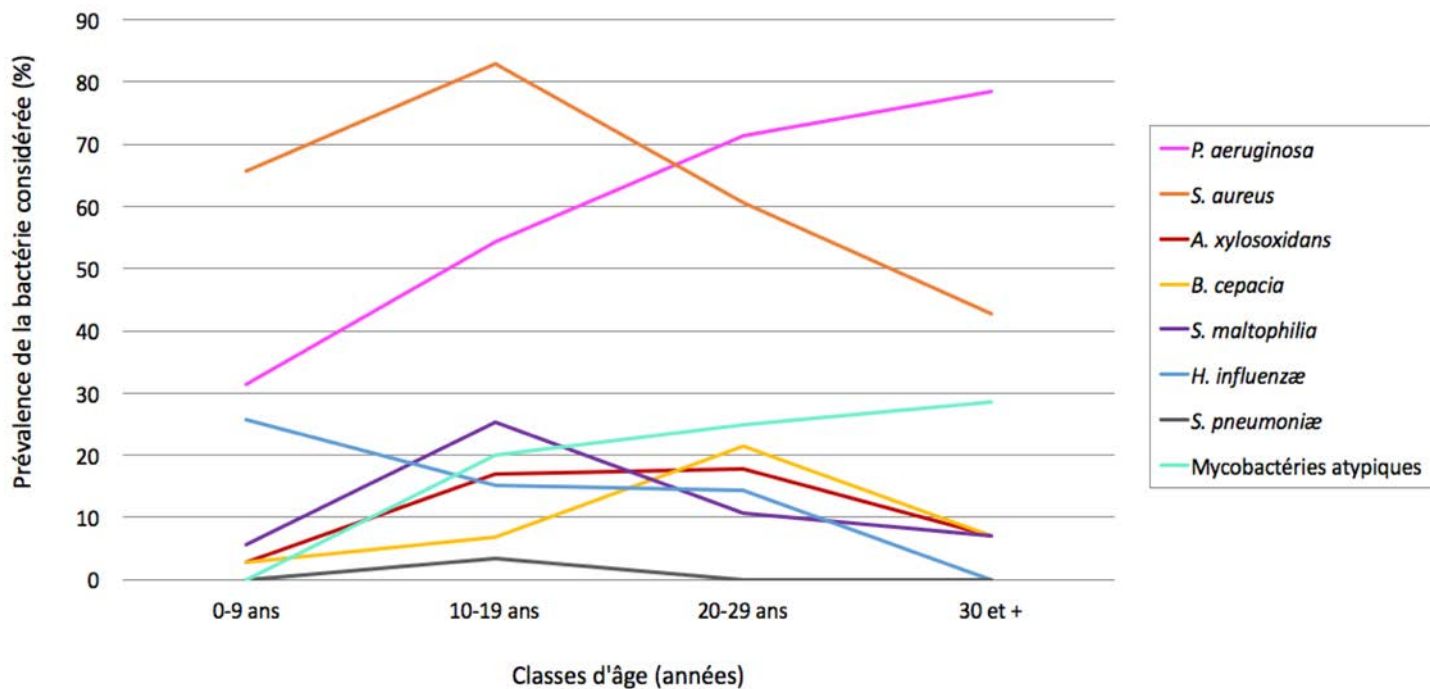
Sur les 131 patients ayant eu au moins un ECBC en 2017 :

- Un SAMR était retrouvé chez 3 patients (2,3% des malades) ;
- 73,9% des mycobactéries identifiées (17/23) appartenait au complexe *abscessus* ;
- *Aspergillus fumigatus* était retrouvé chez 98,3% des patients ayant un ECBC positif à *Aspergillus* (58/131). Sept de ces patients (12,3%), avaient une seconde espèce d'*Aspergillus* identifiée sur les prélèvements, et dans plus de la moitié des cas (4/7), il s'agissait d'un *Aspergillus flavus* (donnée manquante chez 2 patients).

---

\* Ces informations ont été recueillies dans le Registre de manière fiable seulement en 2017

La figure 10 représente la prévalence, en 2017 et selon la classe d'âge, des principaux germes respiratoires associés à la mucoviscidose au sein de la population d'étude.



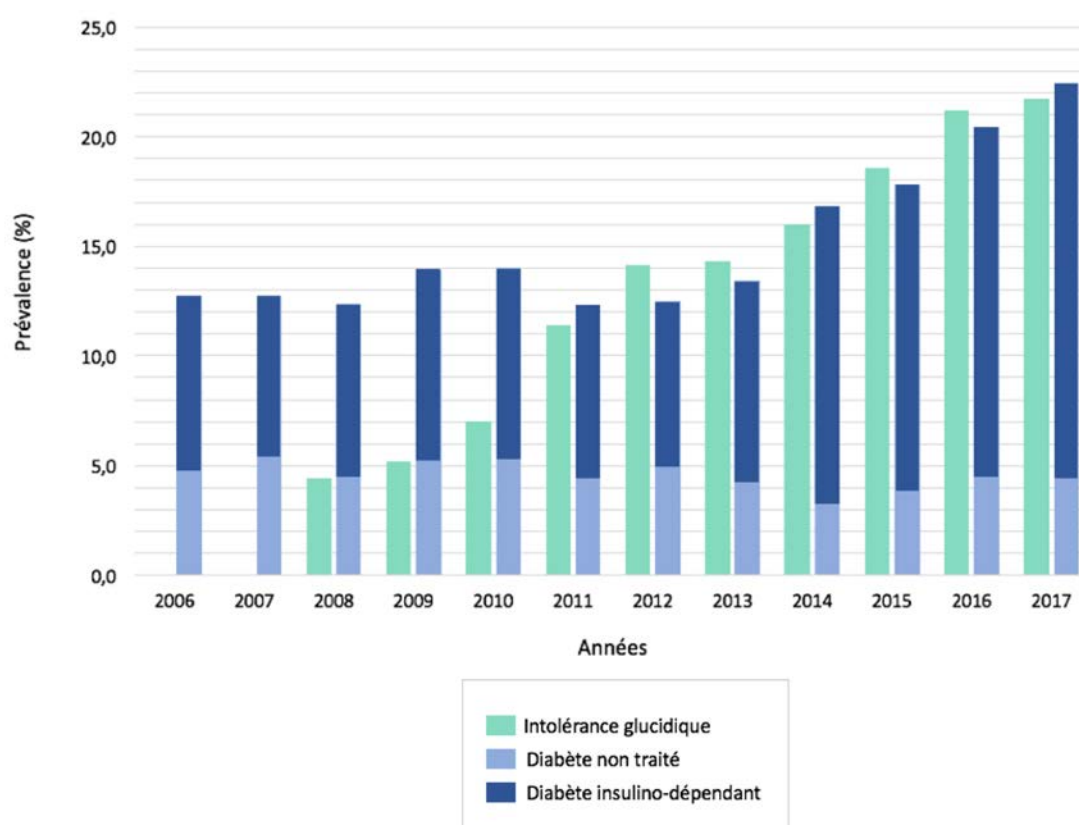
*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa* ; *S. aureus* : *Staphylococcus aureus* ; *A. xylosoxidans* : *Achromobacter xylosoxidans* ; *B. cepacia* : *Burkholderia cepacia* ; *S. maltophilia* : *Stenotrophomonas maltophilia* ; *H. influenzae* : *Hæmophilus influenzae* ; *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*.

**Figure 10 – Répartition selon la classe d'âge des germes respiratoires associés à la mucoviscidose au sein de la cohorte MUCORUN en 2017**

d) Morbidité métabolique et nutritionnelle

i. Troubles du métabolisme glucidique

L'évolution de la prévalence de l'intolérance glucidique et du diabète au cours de l'étude est décrite dans la figure 11 ; il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes. L'incidence annuelle de ces complications est restée stable entre 2006 et 2017. L'âge moyen de début de l'intolérance glucidique était de 17,4 ans ( $\pm 8,9$ ) et l'âge médian de 15 ans [13-18] ; l'âge moyen de début du diabète était de 18,8 ans ( $\pm 6,7$ ) et l'âge médian de 18 [13,8-23]\*. En 2017, l'intolérance glucidique touchait 33,3% des 12-17 ans (11/33) et 34,0% des adultes (18/53) ; le diabète 21,2% des 12-17 ans (7/33) et 41,5% des adultes (22/53).



Remarque : variable intolérance glucidique introduite dans le Registre Français de la Mucoviscidose en 2008.

**Figure 11 – Prévalences annuelles de l'intolérance glucidique et du diabète au sein de la cohorte réunionnaise de patients atteints de mucoviscidose, évolution entre 2006 et 2017**

\* Chez les patients ayant débuté un trouble du métabolisme glucidique pendant l'étude



## ii. Anthropométrie

Les z-scores moyens de la taille, du poids et de l'IMC au sein de la cohorte sont figurés dans le tableau 6. Il existait un effet significatif du génotype sur la taille, avec une taille significativement inférieure chez les patients homozygotes Y122X ( $p=0,002$ ). A contrario, nous n'avons pas retrouvé d'effet du génotype sur le poids et l'IMC ( $p=0,258$  pour le poids et  $0,951$  pour l'IMC).

**Tableau 6 – Moyennes des principaux paramètres anthropométriques au sein de la cohorte MUCORUN et selon le génotype**

	Population totale	Homozygotes Y122X	Homozygotes F508del	Hétérozygotes Y122X/F508del	Autres génotypes
<b>Taille moyenne</b> (z-score)	-0,3 ± 1,3	-1,2 ± 1,2	-0,2 ± 1,3	-0,5 ± 1,1	0,1 ± 1,2
<b>Poids moyen</b> (z-score)	-0,3 ± 1,7	-1,2 ± 1,6	-0,1 ± 1,8	-0,6 ± 1,8	-0,2 ± 1,6
<b>IMC moyen</b> (z-score)	-0,3 ± 1,2	-0,5 ± 1,3	-0,1 ± 1,0	-0,2 ± 1,4	-0,3 ± 1,2

Les figures 12 et 13 présentent respectivement l'évolution annuelle de l'IMC (z-score) et la prévalence annuelle de la dénutrition chez les patients de plus de 2 ans. La prévalence globale de la dénutrition était significativement plus élevée en début qu'en fin d'étude : 31,0% (26/84) versus 18,6% (24/129),  $p=0,030$ .

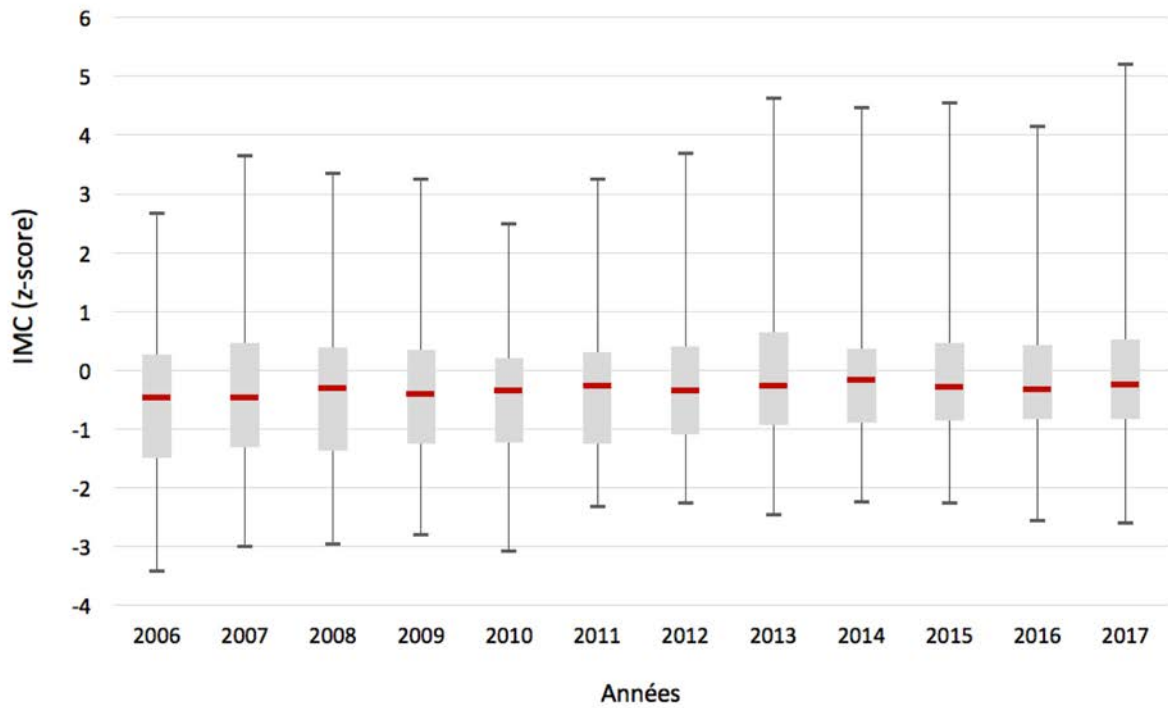
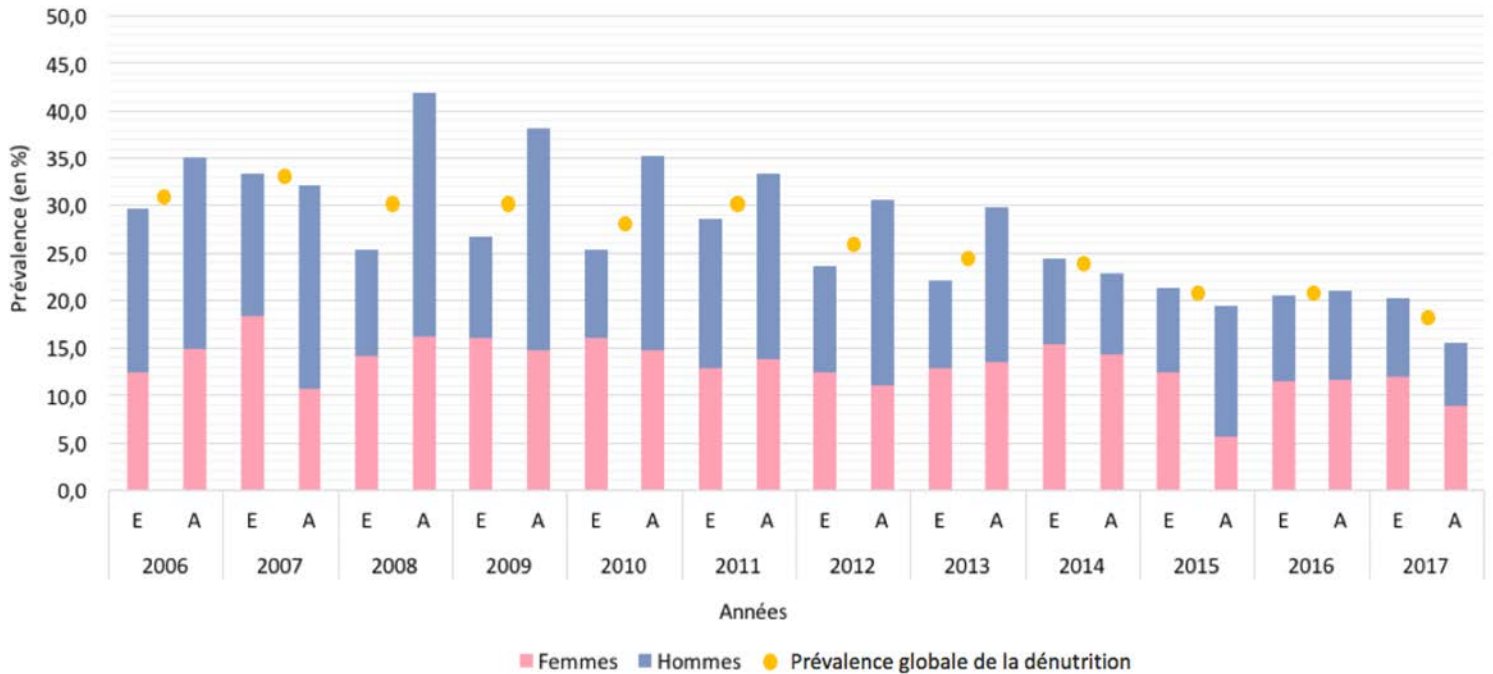


Figure 12 – Évolution annuelle, entre 2006 et 2017, du z-score de l’IMC chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose



E : Enfants ; A : Adultes

Figure 13 – Prévalence de la dénutrition au sein de la cohorte MUCORUN, évolution entre 2006 et 2017 selon l’âge et le sexe

## B. PARTIE II : ANALYSE COMPARATIVE REUNION VERSUS METROPOLE

Dans cette deuxième partie, nous présenterons des éléments de comparaison entre la cohorte réunionnaise et une cohorte « témoin » de patients métropolitains appariés sur le sexe et l'âge.

Au total, 157 patients ont été inclus à La Réunion et 471 en métropole.

### 1. Présentation des cohortes

Les tableaux 7 et 8 comparent respectivement les caractéristiques diagnostiques et la répartition des principaux facteurs pronostiques entre la cohorte réunionnaise et celle métropolitaine.

**Tableau 7 – Comparaison des caractéristiques au diagnostic des patients réunionnais versus métropolitains atteints de mucoviscidose**

Variables		REUNION (n=157)	METROPOLE (n=471)	p-valeur
Sexe n (%)	Hommes	87 (55,4%)	261 (55,4%)	1
	Femmes	70 (44,6%)	210 (44,6%)	
Âge au diagnostic (en années)	Médiane	0,1 [0-0,7]	0,1 [0,1-1,1]	-
	Moyenne	1,9 ± 5,0	2,2 ± 6,3	0,384
	Minimum-Maximum	0-34,8	0-57,9	-
Dépistage (patients nés à partir du 01/01/2003) n (%)	Effectif total	68	204	-
	Manquant	0	16 (7,8%)	-
	Non réalisé	5 (7,3%)	4 (2,0%)	-
	Réalisé positif	62 (91,2%)	178 (87,3%)	0,106
	Réalisé négatif	1 (1,5%)	6 (2,9%)	
Symptômes au diagnostic n (%)	Antécédent	6 (3,8%)	5 (1,1%)	0,033
	Diagnostic anténatal	15 (9,6%)	14 (3,0%)	0,002
	Signes respiratoires	57 (36,3%)	142 (30,1%)	0,166
	Polypes nasaux	1 (0,6%)	12 (2,5%)	0,202
	Sinusite chronique	2 (1,3%)	8 (1,7%)	1
	Déshydratation	8 (5,1%)	10 (2,1%)	0,091
	Retard de croissance	48 (30,6%)	93 (19,7%)	0,006
	Atteinte hépatique	0 (0%)	1 (0,2%)	1
	Iléus méconial	27 (17,2%)	77 (16,3%)	0,805
	SOID*	9 (5,7%)	12 (2,5%)	0,071
	Prolapsus rectal	3 (1,9%)	19 (4%)	0,316
	Diarrhée chronique**	37 (23,6%)	91 (19,3%)	0,255
	Pancréatite aiguë	1 (0,6%)	2 (0,4%)	1
	Infertilité	1 (0,6%)	3 (0,6)	1
Mutations n (%)	F508del	111 (70,7%)	383 (81,3%)	0,007
	Y122X	59 (37,6%)	1 (0,2%)	< 0,0001
	3120+1G>A	24 (15,3%)	2 (0,4%)	< 0,0001

\* SOID : Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale ; \*\* Diarrhée chronique, stéatorrhée, malabsorption

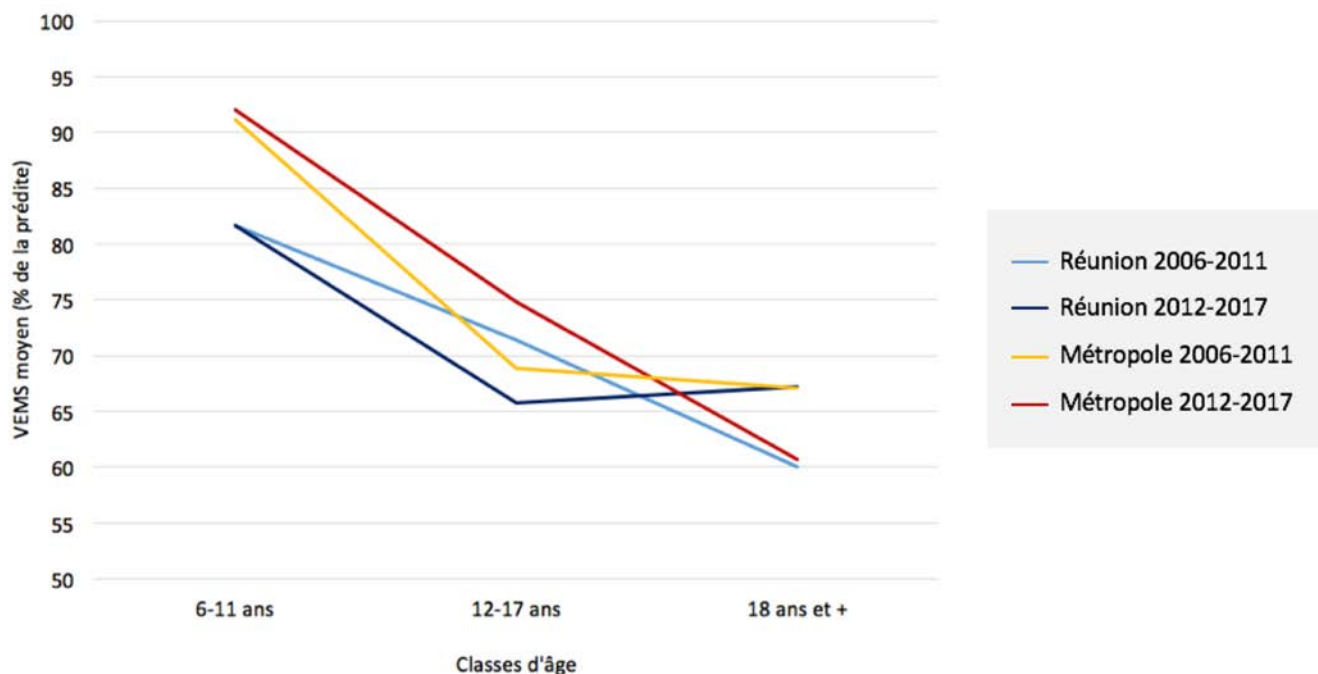
**Tableau 8 – Répartition des principaux éléments pronostiques et des principaux traitements au sein des cohortes de patients réunionnais et métropolitains atteints de mucoviscidose**

Variables		REUNION (n=157)	METROPOLE (n=471)	p-valeur
<b>Morbidité pronostique</b>				
VEMS des > 5 ans * (% de la prédite)	Effectifs, n (%)	125	382	-
	VEMS moyen	75,3 ± 22,4	82,0 ± 22,7	0,085
	VEMS médian	80,6 [59,2-91,5]	86,4 [68-98,5]	-
	VEMS min – max	17-119,7	19,6 -132,5	-
	Déclin annuel moyen	-0,6 ± 2,6	-0,5 ± 2,1	0,173
	VEMS < 30% prédite au moins une fois, n (%)	10 (8,0%)	21 (4,5%)	0,394
Complications respiratoires, n (%)	Hémoptysie (≥ 1 épisode)	47 (29,9%)	15 (3,2%)	< 0,0001
	Pneumothorax (≥ 1 épisode)	10 (6,4%)	87 (18,5%)	0,0002
Germes respiratoires (≥ 1 ECBC positif) n (%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	135 (86,0%)	347 (73,7%)	0,001
	<i>Staphylococcus aureus</i>	144 (91,7%)	451 (95,8%)	0,062
	<i>Burkholderia cepacia</i>	34 (21,7%)	3 (0,6%)	< 0,0001
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	58 (36,9%)	191 (40,6%)	0,452
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	53 (33,8%)	96 (20,4%)	0,001
	Mycobactéries atypiques	47 (29,9%)	38 (8,1%)	< 0,0001
Cures antibiotiques IV	Moyenne annuelle par patient	1,0 ± 1,5	1,8 ± 1	0,055
	Médiane annuelle par patient	0 [1-2]	1-2	-
Complications digestives et métaboliques, n (%)	Insuffisance pancréatique exocrine	145 (92,4%)	429 (91,1%)	0,743
	Diabète	52 (33,1%)	104 (22,1%)	0,008
	Cirrhose	7 (4,5%)	46 (9,8%)	0,046
IMC des enfants (z-score)	Moyenne	-0,3 ± 1,1	-0,1 ± 1,1	0,126
	Médiane	-0,4 [-1 ; -0,4]	-0,3 [-0,8 ; -0,4]	-
IMC des adultes (kg/m <sup>2</sup> )	Moyenne	20,4 ± 2,8	20,6 ± 3,0	0,680
	Médiane	20,5 [18,6-21,8]	20,2 [18,4-22]	-
<b>Thérapeutiques et suivi</b>				
Transplantation pulmonaire	Effectif de patients transplantés, n (%)	12 (7,6%)	40 (8,5%)	1
	Age moyen première greffe	24,3 ± 5,1	18,8 ± 5,4	0,450
	Age médian première greffe	23,8	18,7	-
	Age extrêmes première greffe	17,3-33,6	7,0-30,2	-
Traitements n (%)	Kalydeco®	1 (0,6%)	13 (2,8%)	0,208
	Orkambi®	10 (6,4%)	87 (18,5%)	0,0002
	Oxygénothérapie longue durée	10 (6,4%)	21 (4,5%)	0,394
	Ventilation non invasive	7 (4,5%)	23 (4,9%)	1
	Nutrition entérale au long cours	26 (16,6%)	31 (6,6%)	0,0004
	Antibiotiques inhalés	70 (44,6%)	188 (39,9%)	0,305
	Bronchodilatateurs nébulisés	56 (35,7%)	196 (41,6%)	0,222
Suivi	Perdus de vue, n (%)	4 (2,5%)	6 (1,3%)	0,278

\*Les valeurs de VEMS en % de la prédite telles qu'elles figuraient dans le Registre ont été considérées dans les comparaisons. Etaient exclues les valeurs post-greffe pulmonaire. Le déclin annuel moyen du VEMS au sein de chaque cohorte était calculé à partir du déclin annuel moyen de chaque patient de plus de 5 ans selon le calcul : VEMS final-initial / nombre d'années de suivi.

## 2. Données de morbidité respiratoire

La figure 14 compare le VEMS médian selon la classe d'âge et la période d'étude, à La Réunion versus en métropole.



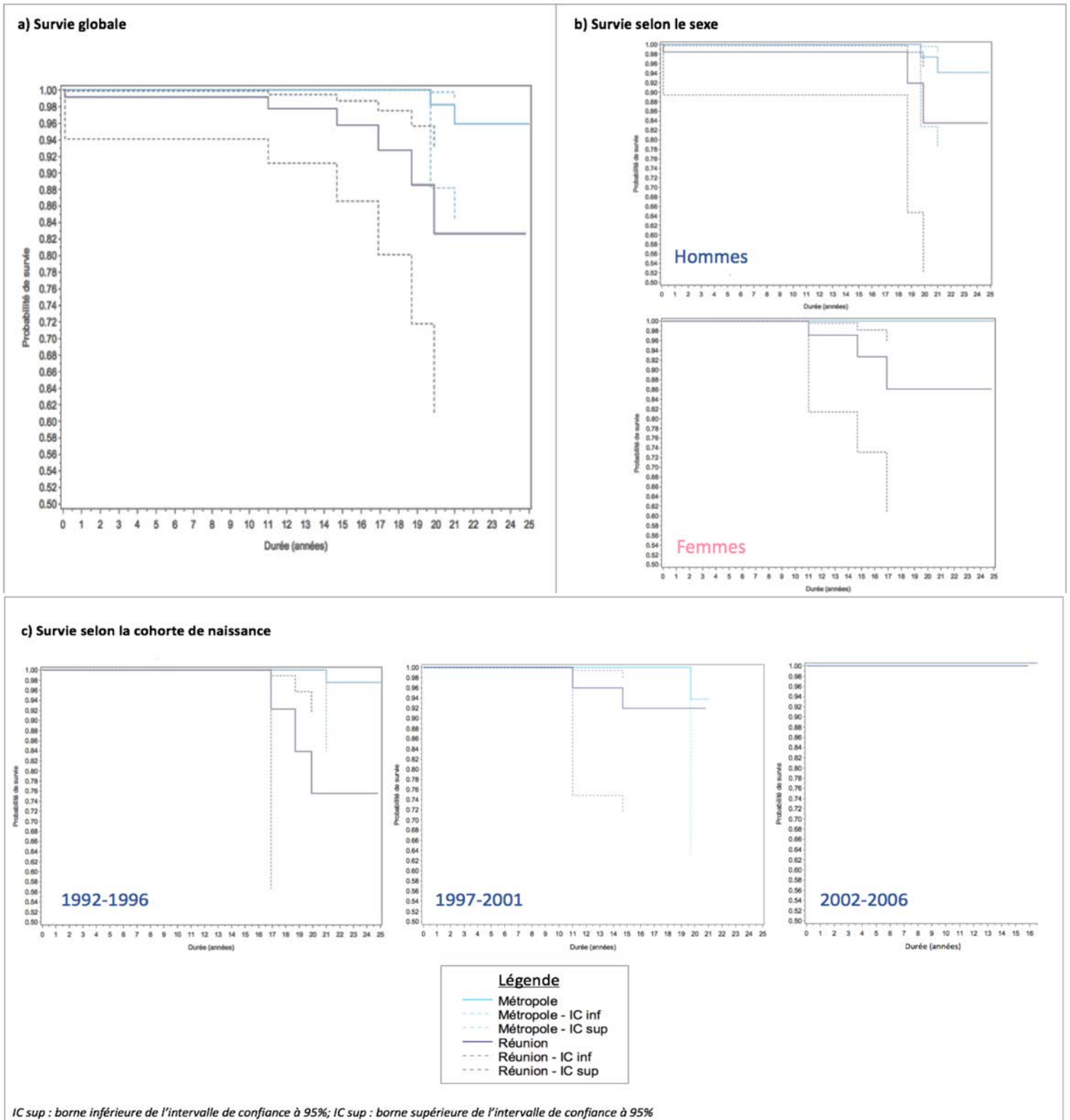
**Figure 14 – Comparaison du VEMS moyen à La Réunion versus en métropole selon la classe d'âge et la période d'étude**

## 3. Données de mortalité

Au total, sur la période 2006-2017, 16/157 patients (10,2%) sont décédés dans la cohorte réunionnaise versus 3/471 (0,6%) dans la cohorte métropolitaine témoin ( $p < 0,0001$ ). L'âge moyen au décès était de  $19,8 \pm 7,1$  ans à La Réunion et de  $22,2 \text{ ans} \pm 3,3$  en métropole ; les âges médians de 20,8 ans [18,2-24,1] versus 21 ans [19,7-26]. Tous les patients décédés en métropole étaient des hommes (versus 10/16 soit 62,5%) et des adultes (versus 12/16 soit 75%), les différences observées n'étant pas statistiquement significatives. Sur les 3 décès métropolitains, un seul (33,3%) était dû à une atteinte respiratoire versus 9/16 (56,3%) à La Réunion ( $p = 0,582$ ) ; et deux (66,7%) étaient directement liés à une transplantation pulmonaire versus 4/16 (25%) à La Réunion ( $p = 0,222$ ).

#### 4. Comparaisons de survie

La figure 15 compare la survie globale et selon le sexe et la cohorte de naissance entre La Réunion et la France métropolitaine. La survie était significativement moins bonne dans la cohorte réunionnaise ( $p=0,0004$ ), que ce soit chez les hommes ( $p=0,05$ ) ou les femmes ( $p=0,0022$ ). Les courbes de survie tendaient à se rejoindre au fil des années : survie significativement moins bonne à La Réunion qu'en métropole pour les patients nés entre 1992 et 1996 ( $p=0,0073$ ), puis persistance d'une différence de survie en défaveur de La Réunion pour la cohorte de naissance 1997-2001, cette fois non significative ( $p=0,0877$ ) et enfin aucun décès constaté dans chacune des cohortes pour les patients nés entre 2002 et 2006.



**Figure 15 - Survie des patients atteints de mucoviscidose à La Réunion versus en France métropolitaine entre 2006 et 2017\* : a) survie globale, b) selon le sexe, c) selon la cohorte de naissance**

\* L'abscisse représente la durée de suivi des patients à partir de leur inclusion dans le Registre Français de la Mucoviscidose et non de leur année de naissance. Seuls les patients nés après la création du Registre (1992) ont été pris en compte dans l'analyse.

## IV. DISCUSSION

### Rappel du contexte

La mucoviscidose, maladie génétique autosomique récessive létale, est particulièrement représentée à La Réunion, DOM français situé dans l'Océan Indien. Nous avons mené une étude épidémiologique observationnelle dont l'objectif était de décrire l'évolution de la morbi-mortalité des patients réunionnais atteints de cette affection au cours de la dernière décennie. Nous avons pu mettre en évidence des changements épidémiologiques en termes de démographie et de morbi-mortalité ; identifier des facteurs associés péjorativement à la fonction respiratoire dans cette population ; et dégager des spécificités susceptibles d'impacter le pronostic de la maladie.

### Une évolution démographique

La file active de patients a augmenté de 35% au cours de la période d'étude avec une augmentation plus marquée de la population adulte. Ces chiffres concordent avec ceux des registres français et internationaux<sup>5,27,28</sup> qui ont montré un vieillissement de la population au cours des vingt dernières années. Cependant, la proportion d'adultes réunionnais restait très inférieure à la moyenne française. En effet, en 2017, les adultes représentaient 53% des formes classiques de mucoviscidose en France (DOM inclus)<sup>5</sup> versus 37% dans notre étude. La mucoviscidose était donc encore une maladie majoritairement pédiatrique à La Réunion. Par ailleurs, la fréquence de la maladie était légèrement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, ce qui est communément retrouvé en Europe et en Amérique du Nord<sup>5,27,28</sup>.



## Des complications émergentes

La prévalence de certaines complications chroniques a régulièrement augmenté au cours de la période d'étude : troubles du métabolisme glucidique et RGO. Les prévalences de ces complications en fin d'étude (42% d'adultes diabétiques et 49% de la population porteuse d'un RGO en 2017) étaient superposables aux valeurs rapportées dans la littérature<sup>54,89,90</sup>. L'augmentation de la prévalence des troubles du métabolisme glucidique s'expliquerait principalement par la plus grande longévité des patients, ces manifestations débutant généralement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune<sup>54,91</sup>. Celle du RGO serait plutôt en lien avec une recherche plus systématique de la complication au fil des années, sa présence étant associée à une moins bonne fonction respiratoire<sup>92</sup>. Nous n'avons pas observé d'augmentation de prévalence de la cirrhose, probablement car cette complication apparaît tôt, dès la première décennie, et reste pourvoyeuse d'une mortalité élevée (60% de mortalité dans notre travail)<sup>89,93</sup>.

## Une meilleure connaissance de l'atteinte fonctionnelle respiratoire

Nous avons pu mettre en évidence 7 facteurs associés péjorativement au VEMS dans notre cohorte : la durée de suivi, l'année de naissance, le VEMS initial, le génotype, la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, l'identification d'une mycobactérie atypique sur la bactériologie des crachats et la dénutrition.

A partir de l'âge adulte, le VEMS décline physiologiquement avec les années, y compris chez les sujets indemnes de toute pathologie<sup>94</sup>. Dans la mucoviscidose, le déclin de la fonction respiratoire débute dès l'enfance du fait de l'installation précoce d'une bronchopathie chronique obstructive surinfectée<sup>1,11</sup>. Il était donc attendu que la durée de suivi soit associée au déclin du VEMS, indépendamment de tout autre facteur, et que les valeurs de VEMS soient significativement inférieures dans les cohortes de naissance les plus âgées.

Cependant, plus la cohorte de naissance était ancienne, plus le déclin du VEMS paraissait lent (figure 7), ce qui pourrait sembler paradoxal mais s'explique par deux phénomènes. Premièrement, un biais de survie sélective, les cas prévalents inclus en début d'étude étant des « survivants » avec un meilleur pronostic que les patients, de même année de naissance, décédés avant le début d'étude. Deuxièmement, bien que nous ayons choisi de représenter l'évolution du VEMS sous une forme linéaire, il a été montré une importante variabilité de ce paramètre au cours de la vie des patients et notamment une vitesse de déclin plus rapide à l'adolescence qu'à l'âge adulte<sup>52,95-96</sup>.

Plus le VEMS initial (% de la prédite) était élevé, plus le VEMS moyen au cours du suivi restait élevé (et inversement), ce qui avait déjà été retrouvé dans plusieurs travaux.<sup>95-96</sup> Toutefois, d'autres auteurs ont montré un déclin accéléré du VEMS chez les enfants et adolescents dont les valeurs de base étaient élevées<sup>52,97,98</sup>, possiblement du fait d'une moins bonne reconnaissance et prise en charge des exacerbations respiratoires<sup>99</sup>. Selon Taylor-Robinson et Al.<sup>95</sup>, ces constatations ne sont pas forcément contradictoires : un VEMS élevé peut être un facteur de risque de déclin plus important à court terme, tout en étant associé à un VEMS relativement plus élevé sur le long terme.

D'autre part, dans notre cohorte comme dans de nombreux travaux, la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et la dénutrition étaient associées à un moins bon VEMS au cours du suivi<sup>52,100</sup>. La définition de la dénutrition était très variable selon les études<sup>52</sup>. Nous avons choisi une définition basée sur l'IMC en z-score afin qu'elle soit applicable aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Etait considéré comme dénutri tout patient ayant un z-score de l'IMC  $\leq -1$ , correspondant à un IMC  $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$  chez l'adulte, seuil devant faire envisager une nutrition entérale<sup>3,87</sup>.

Concernant le génotype, les patients F508del/Y122X avaient un VEMS significativement moins bon que ceux ayant au moins une mutation Y122X sans F508del associée. Les données publiées à ce jour concernaient essentiellement la mutation F508del pour laquelle il a été mis en évidence des valeurs moyennes inférieures et un déclin accéléré du VEMS chez les homozygotes versus hétérozygotes. Nous n'avons pas comparé précisément ces deux sous-groupes, ayant fait le choix de nous intéresser plutôt à la mutation Y122X, spécifique de La Réunion.

Nous avons également montré que l'identification à l'ECBC d'une mycobactérie atypique (toutes espèces confondues) était associée à des valeurs de VEMS moyen significativement plus basses que chez le sujet non colonisé/infecté. En 2017, *Mycobacterium abscessus* était la principale mycobactérie retrouvée à La Réunion, corroborant les résultats de Ho et Al.<sup>83</sup> où l'espèce représentait 61% des mycobactéries atypiques identifiées sur l'île entre 2002 et 2014. Cette espèce serait la principale mycobactérie associée au déclin du VEMS dans la mucoviscidose<sup>52,101</sup>.

De nombreux autres paramètres impactant péjorativement le VEMS ont été rapportés, notamment : le sexe féminin (non retrouvé dans notre étude), l'IPE, le diabète, l'infection à *Burkholderia cepacia*, la colonisation chronique à SAMR, *Aspergillus fumigatus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, ou encore à *Achromobacter xylosoxidans*, l'ABPA, les exacerbations respiratoires fréquentes<sup>52,75</sup>... Nous avons dû limiter le nombre de covariables étudiées afin de garantir une puissance suffisante de notre modèle. Nous avons donc décidé d'intégrer : 1/ Les covariables indispensables (sexe, âge et VEMS initial), 2/ Deux des trois principaux facteurs de risque déjà identifiés dans la littérature (*Pseudomonas aeruginosa*, dénutrition et IPE) et 3/ D'étudier l'impact de deux variables à forte prévalence à La Réunion : la mutation Y122X et les mycobactéries atypiques. Ayant inclus uniquement des formes classiques de mucoviscidose, l'intégration du critère « insuffisance pancréatique exocrine » (oui/non) ne nous semblait pas pertinente, un très faible effectif de suffisants pancréatiques étant attendu.

## Une baisse de la mortalité ...

Dans notre cohorte, la mortalité a diminué entre 2006 et 2017, de 18/1000 à 2,4/1000. Afin de lisser les variations aléatoires liées à notre faible effectif de population, nous avons calculé des taux moyens bruts de mortalité sur des périodes de 3 ans, comme recommandé par le CépiDC. Une baisse globale de la mortalité chez les patients atteints de mucoviscidose a également été constatée en France et en Amérique du Nord sur cette même période<sup>5,27,28</sup>. L'atteinte cardio-respiratoire était la principale cause de mortalité, comme communément admis<sup>31</sup>. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact du sexe sur la mortalité, voire une tendance à une surmortalité masculine (non significative) alors que les données françaises et internationales retrouvaient plutôt une surmortalité féminine<sup>5,47,102,103</sup>. Ceci pourrait s'expliquer par une mortalité masculine, toutes causes confondues, plus importante à La Réunion qu'en France métropolitaine<sup>104</sup>.

## ... Mais une survie globalement moins bonne qu'en métropole...

Dans une deuxième partie, plus exploratoire, nous avons comparé les patients réunionnais à une cohorte métropolitaine appariée sur le sexe et l'âge. Il apparaissait une surmortalité significative et une survie inférieure chez les patients réunionnais, et ce, quel que soit le sexe. Plusieurs éléments pourraient expliquer ces différences. Tout d'abord, d'une manière générale, la mortalité ajustée sur le sexe et l'âge est significativement supérieure à La Réunion qu'en métropole<sup>104,105</sup>.

Deuxièmement, certains facteurs pronostiques connus étaient significativement plus fréquents chez les patients réunionnais que dans la cohorte métropolitaine : 1/ Des complications respiratoires aiguës : hémoptysie ; 2/ Des complications chroniques : diabète relié à la mucoviscidose ; 3/ La colonisation à certains germes respiratoires : *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* et mycobactéries atypiques.

La survenue d'une hémoptysie massive serait associée à une mortalité à 2 ans d'environ 35%<sup>37</sup>. Dans notre étude, l'abondance de l'hémoptysie n'était pas connue (excepté en 2017), mais 23% des patients ayant présenté la complication sont décédés dans les suites. Concernant le diabète, la prévalence du diabète dans la population générale réunionnaise était deux fois plus élevée que la moyenne française (8% versus 4,6% en 2012)<sup>105-107</sup>. Comparativement à la métropole, la pathologie débute plus précocement et touche d'avantage les femmes et les personnes de poids normal<sup>105,106,108</sup>. Les habitudes alimentaires (surconsommation de produits sucrés et gras), la plus grande sédentarité (notamment féminine), le plus faible niveau socio-économique des habitants ainsi que la probable prédisposition génétique de certaines ethnies expliqueraient la surreprésentation de la maladie à La Réunion<sup>106</sup>. Concernant les germes respiratoires, dans une revue de la littérature, Ramsay et Al.<sup>109</sup> retrouvaient une association entre climat tropical (chaud et humide) et acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* et bactéries du complexe *Burkholderia cepacia* chez les patients atteints de mucoviscidose. Il était également montré une prévalence des infections à mycobactéries atypiques plus importante en population générale dans les milieux tropicaux. Il se pourrait donc que le climat tropical explique une partie des différences observées avec la métropole en termes de colonisation respiratoire à germes de mauvais pronostic.

Le troisième élément pouvant expliquer la différence de survie entre La Réunion et la métropole est l'absence de centre de greffe sur le territoire réunionnais. La distance ainsi que les répercussions psychologiques et financières d'un déménagement sont vraisemblablement des freins à la transplantation et, de fait, un possible facteur de surmortalité. Dans notre cohorte, sur les 19 patients ayant présenté une atteinte fonctionnelle respiratoire sévère (VEMS  $\leq$  30%), seulement 9 ont été greffés et 6 sont décédés sans avoir été mis sur liste d'attente pour une transplantation.

Enfin, les patients réunionnais possédaient des particularités génétiques notamment une mutation, la Y122X, retrouvée chez près de 40% des malades. Nous n'avons pas montré de différence de survie entre les homozygotes F508del versus homozygotes Y122X ni entre les patients porteurs d'au moins une mutation Y122X versus ceux n'ayant pas cette mutation. Cependant, le faible effectif de population et le faible nombre de décès ne permettaient pas de conclure quant à l'impact de la mutation Y122X sur la survie des patients. Par contre, le statut homozygote Y122X ressortait comme significativement associé à une petite taille, ce qui avait déjà été rapporté, avec l'hypothèse d'une petite taille constitutionnelle d'origine génétique<sup>82,110</sup>.

### ... Qui tendrait à s'améliorer

Les comparaisons de survie selon la cohorte de naissance montraient une tendance à un rapprochement des courbes entre La Réunion et la métropole pour les cohortes les plus jeunes. Ceci est à interpréter avec prudence du fait des faibles effectifs de patients décédés mais pourrait s'expliquer par un impact positif du dépistage néonatal systématique (prise en charge plus précoce des patients), de la création des CRCM (homogénéisation des pratiques) et des progrès thérapeutiques survenus au cours des deux dernières décennies. Dans le futur, les thérapies protéiques vont probablement transformer le pronostic des patients. Cependant, les spécificités génétiques de La Réunion, notamment la moindre fréquence de l'allèle F508del, risquent de limiter l'accès des patients à ces nouveaux traitements et d'impacter leur survie.

### Limites de l'étude MUCORUN

A ce jour, très peu d'études ont été publiées sur les patients réunionnais atteints de mucoviscidose, la plupart portant sur les particularités génétiques de cette population. A notre connaissance, ce travail est le premier à retracer de manière exhaustive l'évolution de la morbi-mortalité liée à la mucoviscidose à La Réunion. Cependant, il comporte plusieurs limites qu'il convient de souligner.

Tout d'abord, la définition du statut réunionnais mérite d'être discutée. Il nous a été difficile de s'accorder sur la définition la plus pertinente à employer. Une caractérisation basée sur l'ethnie ne semblait pas recevable, la plupart des patients réunionnais ayant des origines ethniques multiples. Nous avons ensuite envisagé de n'inclure que les patients suivis exclusivement à La Réunion, mais cela revenait à méconnaître les flux migratoires avec la métropole, au risque de ne pas prendre en compte les malades les plus graves, partis se faire greffer en métropole. Nous avons donc décidé d'inclure tous les patients suivis plus de 50% du temps sur l'île, de leur inclusion dans le Registre aux dernières nouvelles. Cela permettait de conserver les malades qui déménageaient en métropole en début d'étude alors qu'ils avaient été suivis majoritairement à La Réunion auparavant.

Ensuite, le recours aux données déjà collectées du Registre Français de la Mucoviscidose nous a permis un gain de temps et une grande exhaustivité mais exposait aux problématiques suivantes : 1/ Imprécisions dans le recueil, inhérentes aux modalités de renseignement du Registre. En effet, le Registre est alimenté une fois par an par le(s) médecin(s) des CRCM, ce qui expose à un biais de mémorisation et à des erreurs de saisie. De plus, certaines variables collectées avaient des définitions imprécises, à risque de biais d'interprétation ; 2/ Perte d'information liée au codage et à la modification de certaines variables au cours de la période d'étude ; 3/ Gestion des données manquantes. Jusqu'en 2017, les variables binaires (oui/non) étaient codées uniquement lorsque la réponse était positive, rendant impossible l'identification et la mise en place de stratégie de remplacement des données manquantes.

Troisièmement, notre effectif de population était faible et ne nous a pas permis une puissance suffisante pour réaliser des analyses de survie poussées et une étude des facteurs pronostiques.

Enfin, dans la deuxième partie du travail, le recours à des données agrégées métropolitaines limitait également nos possibilités d'analyse et de comparaison entre les cohortes. Ce choix était justifié par un objectif principal et une méthodologie basés sur la description de la cohorte de patients réunionnais et non pas sur la comparaison de ces patients avec la métropole. En effet, devant la paucité des connaissances publiées sur la population de malade réunionnais, il paraissait indispensable de mener d'abord une première étude descriptive afin d'identifier les particularités de la population réunionnaise avant d'envisager un travail comparatif de plus grande ampleur. Les données agrégées ont donc été demandées essentiellement afin de valider l'hypothèse d'une moins bonne survie à La Réunion et de nous permettre d'agrémenter notre discussion.



ÉTUDE MUCORUN

ÉVOLUTION DE LA MORBI-MORTALITÉ DES PATIENTS ATTEINTS DE  
MUCOVISCIDOSE À LA REUNION ENTRE 2006 ET 2017

V. CONCLUSION

Entre 2006 et 2017, la mucoviscidose était encore une maladie majoritairement pédiatrique à La Réunion, DOM français. Cependant, la part de jeunes adultes n'a cessé de croître, témoignant d'une augmentation de la longévité et d'une baisse de la mortalité. L'atteinte cardiorespiratoire était la première cause de décès. Sept facteurs étaient associés péjorativement au VEMS : la durée de suivi, l'année de naissance, le VEMS initial, le génotype F508del/Y122X, la dénutrition, l'infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, et l'acquisition respiratoire d'une mycobactérie atypique. Malgré la baisse de la mortalité, la survie des patients réunionnais était inférieure à celle des malades métropolitains. L'existence d'une surmortalité générale à la Réunion comparativement à la métropole ainsi que les spécificités génétiques, climatiques, géographiques et culturelles pourraient expliquer une partie des différences observées. Cependant, la survie des patients réunionnais les plus jeunes tendait à rejoindre celle de la métropole, reflétant probablement un impact positif du dépistage néonatal, de la création des CRCM et des progrès thérapeutiques. L'augmentation de la longévité sera l'un des challenges de la prochaine décennie pour les médecins réunionnais qui devront assurer la transition à l'âge adulte des patients pédiatriques et faire face à des complications chroniques émergentes telles que le diabète. L'accès aux thérapies protéiques sera l'autre grand enjeu, d'autant plus à La Réunion où les particularités génétiques limitent, à l'heure actuelle, l'accès de certains patients à ces molécules.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 30.09.2020

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Thierry DEBILLON

Pour le Président  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

## BIBLIOGRAPHIE

1. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2009;373(9678):1891–1904. doi:10.1016/S0140-6736(09)60327-5
2. Burgel P-R. Évolutions épidémiologiques de la mucoviscidose en France: perspectives à 10 ans. *Archives de Pédiatrie*. 2016;23(12):12S4-12S8. doi:10.1016/S0929-693X(17)30056-8
3. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
4. bilan\_afdphe\_2014.pdf. [accessed 2019 Aug 29]. [http://phenylcetonurie.org/WordPress3/wp-content/uploads/2016/01/bilan\\_afdphe\\_2014.pdf](http://phenylcetonurie.org/WordPress3/wp-content/uploads/2016/01/bilan_afdphe_2014.pdf)
5. [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_du\\_registre\\_-\\_donnees\\_2017.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf)
6. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49.pdf>
7. Riordan, Rommens J, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou J, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066–1073. doi:10.1126/science.2475911
8. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, Drumm M, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole J, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245(4922):1059–1065. doi:10.1126/science.2772657
9. Kerem B, Rommens J, Buchanan J, Markiewicz D, Cox T, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui L. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245(4922):1073–1080. doi:10.1126/science.2570460
10. Cystic Fibrosis Mutation Database. [accessed 2020 Aug 16]. <http://www.genet.sickkids.on.ca/>
11. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2016;388(10059):2519–2531. doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6
12. Klein I, Sarkadi B, Váradi A. An inventory of the human ABC proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 1999;1461(2):237–262. doi:10.1016/S0005-2736(99)00161-3
13. Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of Lung Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;40(06):715–726. doi:10.1055/s-0039-1694021
14. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2003;361(9358):681–689. doi:10.1016/S0140-6736(03)12567-6
15. Montagnac R, Sanlaville F, Soto B, Vuiblet V, Schillinger F. Mucoviscidose et rein. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2009;5(6):550–558. doi:10.1016/j.nephro.2009.05.005
16. Snell G, Reed A, Stern M, Hadjiliadis D. The evolution of lung transplantation for cystic fibrosis: A 2017 update. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2017;16(5):553–564. doi:10.1016/j.jcf.2017.06.008
17. Agence de la biomédecine. [accessed 2020 Aug 17]. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire>

18. CT-12472\_KALYDECO\_Ins\_avis\_2\_CT12474.pdf. [accessed 2020 Aug 17]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12472\\_KALYDECO\\_Ins\\_avis%20CT12474.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12472_KALYDECO_Ins_avis%20CT12474.pdf)
19. CT-17846\_ORKAMBI\_PIC\_INS\_Avis2\_CT17846.pdf. [accessed 2020 Aug 17]. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17846\\_ORKAMBI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17846.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17846_ORKAMBI_PIC_INS_Avis2_CT17846.pdf)
20. SYMKEVI / KALYDECO. Haute Autorité de Santé. [accessed 2020 Aug 17]. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184439/fr/symkevi/-kalydeco](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184439/fr/symkevi/-kalydeco)
21. Trikafta - FDA prescribing information, side effects and uses. Drugs.com. [accessed 2020 Aug 17]. <https://www.drugs.com/pro/trikafta.html>
22. Hoy SM. Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor: First Approval. *Drugs*. 2019;79(18):2001–2007. doi:10.1007/s40265-019-01233-7
23. Gentsch M, Mall MA. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2018;154(2):383–393. doi:10.1016/j.chest.2018.04.036
24. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Jan 7 [accessed 2020 Aug 13]. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009841.pub3>. doi:10.1002/14651858.CD009841.pub3
25. Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ. Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 [accessed 2020 Aug 17];(8). <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD010966.pub2>. doi:10.1002/14651858.CD010966.pub2
26. <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/uk-cf-registry/reporting-and-resources>
27. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
28. <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/RegistryReport2018/2018RegistryAnnualDataReport.pdf>
29. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel P-R. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *La Presse Médicale*. 2017;46(6):e87–e95. doi:10.1016/j.lpm.2017.04.012
30. Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Annales Nestlé (Ed. française)*. 2006;64(3):101–109. doi:10.1159/000099043
31. Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abely M, Hubert D, Munck A, Lemonnier L, Burgel P-R. Étude des causes de décès des patients mucoviscidosiques en France : 2007–2010. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015;32:A8–A9. (19e Congrès SPLF). doi:10.1016/j.rmr.2014.11.023
32. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199204303261804>. 2010 Jan 14 [accessed 2020 Aug 17]. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199204303261804>. doi:10.1056/NEJM199204303261804

33. Grasemann H, Wieseemann HG, Ratjen F. [The importance of lung function as a predictor of 2-year mortality in mucoviscidosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1995;49(8):466–469.
34. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*. 1997;131(6):809–814. doi:10.1016/S0022-3476(97)70025-8
35. Milla CE, Warwick WJ. Risk of Death in Cystic Fibrosis Patients With Severely Compromised Lung Function. *Chest*. 1998;113(5):1230–1234. doi:10.1378/chest.113.5.1230
36. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung Function Decline in Cystic Fibrosis Patients and Timing for Lung Transplantation Referral. *Chest*. 2004;126(2):412–419. doi:10.1378/chest.126.2.412
37. Flume PA, Strange C, Ye X, Ebeling M, Hulseley T, Clark LL. Pneumothorax in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2005;128(2):720–728. doi:10.1378/chest.128.2.720
38. Simmonds NJ, MacNeill SJ, Cullinan P, Hodson ME. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a case-control study. *European Respiratory Journal*. 2010;36(6):1277–1283. doi:10.1183/09031936.00001710
39. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, Hulseley T, Clark LL. Massive Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2005;128(2):729–738. doi:10.1378/chest.128.2.729
40. Kaditis AG, Miligkos M, Bossi A, Colombo C, Hatziaorou E, Kashirskaya N, de Monestrol I, Thomas M, Mei-Zahav M, Chrousos G, et al. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on FEV<sub>1</sub> in children and adolescents with cystic fibrosis: a European Cystic Fibrosis Society Patient Registry analysis. *Archives of Disease in Childhood*. 2017;102(8):742–747. doi:10.1136/archdischild-2016-311132
41. Scarsini R, Prioli MA, Milano EG, Castellani C, Pesarini G, Assael BM, Vassanelli C, Ribichini FL. Hemodynamic predictors of long term survival in end stage cystic fibrosis. *International Journal of Cardiology*. 2016;202:221–225. doi:10.1016/j.ijcard.2015.09.009
42. Li D, Wang B, Wang H, Liu Q. Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(7):e9708. doi:10.1097/MD.0000000000009708
43. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, Paterson N, Jackson M, Loughheed MD, Kumar V, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(8):680–685. doi:10.1136/thx.2011.161117
44. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-Year Survivorship Model of Cystic Fibrosis. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(4):345–352. doi:10.1093/aje/153.4.345
45. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148(2):259–264. doi:10.1016/j.jpeds.2005.10.019
46. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145(9):794–803. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009172

47. McIntyre K. Gender and survival in cystic fibrosis: Current Opinion in Pulmonary Medicine. 2013;19(6):692–697. doi:10.1097/MCP.0b013e328365af49
48. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. Chest. 2006;130(5):1441–1447. doi:10.1378/chest.130.5.1441
49. O'Connor GT, Quinton HB, Kneeland T, Kahn R, Lever T, Maddock J, Robichaud P, Detzer M, Swartz DR. Median Household Income and Mortality Rate in Cystic Fibrosis. PEDIATRICS. 2003;111(4):e333–e339. doi:10.1542/peds.111.4.e333
50. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The Association of Socioeconomic Status with Outcomes in Cystic Fibrosis Patients in the United States. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;163(6):1331–1337. doi:10.1164/ajrccm.163.6.9912100
51. Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S, Hilton J, Wiley V, Wilcken B, Gaskin KJ, et al. Differences in Outcomes between Early and Late Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Newborn Screening Era. The Journal of Pediatrics. 2017;181:137–145.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.10.045
52. Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews. 2016;20:55–66. doi:10.1016/j.prrv.2016.03.002
53. Adler AI, Shine B, Haworth C, Leelarathna L, Bilton D. Hyperglycemia and Death in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. Diabetes Care. 2011;34(7):1577–1578. doi:10.2337/dc10-2289
54. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, Slovis B, the CFRD Consensus Conference Committee. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A technical review. Diabetes Care. 2010;33(12):2677–2683. doi:10.2337/dc10-1279
55. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, Oberdorfer E, Wells D, Dunitz J, Thomas W, Moran A. Diabetes-related Mortality in Adults with Cystic Fibrosis. Role of Genotype and Sex. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;191(2):194–200. doi:10.1164/rccm.201403-0576OC
56. Rowland M, Gallagher C, Gallagher CG, Laoide RÓ, Canny G, Broderick AM, Drummond J, Grealley P, Slattery D, Daly L, et al. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. Journal of Cystic Fibrosis. 2015;14(1):120–126. doi:10.1016/j.jcf.2014.05.013
57. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better Nutritional Status in Early Childhood Is Associated with Improved Clinical Outcomes and Survival in Patients with Cystic Fibrosis. The Journal of Pediatrics. 2013;162(3):530–535.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.08.040
58. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal Changes in Growth Parameters Are Correlated With Changes in Pulmonary Function in Children With Cystic Fibrosis. PEDIATRICS. 2003;112(3):588–592. doi:10.1542/peds.112.3.588

59. Stephenson AL, Tom M, Berthiaume Y, Singer LG, Aaron SD, Whitmore GA, Stanojevic S. A contemporary survival analysis of individuals with cystic fibrosis: a cohort study. *European Respiratory Journal*. 2015;45(3):670–679. doi:10.1183/09031936.00119714
60. Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. Are Measures of Body Habitus Associated With Mortality in Cystic Fibrosis? *Chest*. 2012;142(3):712–717. doi:10.1378/chest.11-2124
61. Courtney JM, Bradley J, Mccaughan J, O'connor TM, Shortt C, Bredin CP, Bradbury I, Elborn JS. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2007;42(6):525–532. doi:10.1002/ppul.20619
62. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2002;34(2):91–100. doi:10.1002/ppul.10127
63. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, Morgan WJ. RISK FACTORS FOR RATE OF DECLINE IN FEV1 IN ADULTS WITH CYSTIC FIBROSIS. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(5):405–411. doi:10.1016/j.jcf.2012.03.009
64. Jones AM, Dodd ME, Govan JRW, Barcus V, Doherty CJ, Morris J, Webb AK. *Burkholderia cenocepacia* and *Burkholderia multivorans*: influence on survival in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(11):948–951. doi:10.1136/thx.2003.017210
65. Courtney JM, Dunbar KEA, McDowell A, Moore JE, Warke TJ, Stevenson M, Elborn JS. Clinical outcome of *Burkholderia cepacia* complex infection in cystic fibrosis adults. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004;3(2):93–98. doi:10.1016/j.jcf.2004.01.005
66. Somayaji R, Goss CH, Khan U, Neradilek M, Neuzil KM, Ortiz JR. Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations Attributable to Respiratory Syncytial Virus and Influenza: A Population-Based Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(12):1760–1767. doi:10.1093/cid/cix203
67. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, Regelman WE, for The Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatric Pulmonology*. 2007;42(6):513–518. doi:10.1002/ppul.20604
68. Dasenbrook EC. Association Between Respiratory Tract Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Survival in Cystic Fibrosis. *JAMA*. 2010;303(23):2386. doi:10.1001/jama.2010.791
69. Amin R, Dupuis A, Aaron SD, Ratjen F. The Effect of Chronic Infection With *Aspergillus fumigatus* on Lung Function and Hospitalization in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2010;137(1):171–176. doi:10.1378/chest.09-1103

70. Esther CR, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010 [accessed 2020 Aug 18];9(2)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837580/>. doi:10.1016/j.jcf.2009.12.001
71. Waters V, Yau Y, Prasad S, Lu A, Atenafu E, Crandall I, Tom S, Tullis E, Ratjen F. *Stenotrophomonas maltophilia* in Cystic Fibrosis: Serologic Response and Effect on Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(5):635–640. doi:10.1164/rccm.201009-1392OC
72. Waters V, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12(5):482–486. doi:10.1016/j.jcf.2012.12.006
73. Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(10):1276–1282. doi:10.1002/ppul.23781
74. Goss CH. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(11):955–959. doi:10.1136/thx.2003.017707
75. Tetart M, Wallet F, Kyheng M, Leroy S, Perez T, Le Rouzic O, Wallaert B, Prevotat A. Impact of *Achromobacter xylosoxidans* isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Research*. 2019 [accessed 2020 Sep 7];5(4).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6899338/>. doi:10.1183/23120541.00051-2019
76. [tb\\_ors\\_maladies\\_respiratoires\\_2017.pdf](https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/tb_ors_maladies_respiratoires_2017.pdf). [accessed 2019 Aug 29]. [https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/tb\\_ors\\_maladies\\_respiratoires\\_2017.pdf](https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/tb_ors_maladies_respiratoires_2017.pdf)
77. Bienvenu T, Viel M, Leroy C, Cartault F, Lesure JF, Renouil M. Spectrum of CFTR Mutations on Reunion Island: Effect of Neonatal Screening. *Human Biology*. 2005;77(5):705–714. doi:10.1353/hub.2006.0002
78. Flodrops H, Renouil M, Lesure F, Maréchal D, Piyaraly S, Arvin-Bérod C, Robillard PY, Fourmaintraux A, Cartault F. Aspects cliniques et spécificités génétiques de la mucoviscidose à l’île de la Réunion. *Archives de Pédiatrie*. 2003;10(11):955–959. doi:10.1016/j.arcped.2003.09.008
79. Chevalier-Porst F, Chomel JC, Hillaire D, Kitzis A, Kaplan JC, Goutaland R, Mathieu M, Bozon D. A nonsense mutation in exon 4 of the cystic fibrosis gene frequent among the population of the Reunion Island. *Human Molecular Genetics*. 1992;1(8):647–648. doi:10.1093/hmg/1.8.647
80. Bienvenu T, Cartault F, Lesure F, Renouil M, Beldjord C, Kaplan JC. A Splicing Mutation in Intron 16 of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene, Associated with Severe Disease, Is Common on Reunion Island. *Human Heredity*. 1996;46(3):168–171. doi:10.1159/000154347



81. Cwtuult F, Stefjrrrn J, Viduud D, Botrsquet S, Lestire F, Renotiil M, MeDonell N, Feingold J, Belrljord C, Bienvenu T. Detection of more than 91% cystic fibrosis mutations in a sample of the population from Reunion Island and identification of two novel mutations (A309G, S1255L) and one novel polymorphism (L49L). *Clinical Genetics*. 1998;54(5):437–439. doi:10.1111/j.1399-0004.1998.tb03760.x
82. Duguépérroux I, Bellis G, Lesure J-F, Renouil M, Flodrops H, Braekeleer MD. Cystic fibrosis at the Reunion Island (France): spectrum of mutations and genotype-phenotype for the Y122X mutation. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2004;3(3):185–188. doi:10.1016/j.jcf.2004.03.011
83. Ho D, Payet A, Tasset C, Rittie J-L, Allou N. Mycobactéries atypiques dans la mucoviscidose à La Réunion. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018;35:A46. doi:10.1016/j.rmr.2017.10.096
84. Simon C, Allou N, Schlossmacher P, Gendry T, Delay L, Gazaille V. État des lieux de la transplantation pulmonaire à la Réunion de janvier 2005 à mai 2015. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2017;73(2):75–80. doi:10.1016/j.pneumo.2016.10.003
85. Claustres M, Thèze C, des Georges M, Baux D, Girodon E, Bienvenu T, Audrezet M-P, Dugueperoux I, Férec C, Lalau G, et al. *CFTR* -France, a national relational patient database for sharing genetic and phenotypic data associated with rare *CFTR* variants. *Human Mutation*. 2017;38(10):1297–1315. doi:10.1002/humu.23276
86. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1991;45(1):13–21.
87. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Haute Autorité de Santé. [accessed 2020 Aug 19]. [https://has-sante.fr/jcms/p\\_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte](https://has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitration-de-l-enfant-et-de-l-adulte)
88. Guillien A, Soumagne Th, Regnard J, Degano B. Les nouvelles équations de référence du Global Lung Function Initiative (GLI) pour les explorations fonctionnelles respiratoires. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2018;35(10):1020–1027. doi:10.1016/j.rmr.2018.08.021
89. Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *La Presse Médicale*. 2017;46(6):e125–e138. doi:10.1016/j.lpm.2017.05.011
90. Macey J, Mas E, Languépin J, de Miranda S. Mucoviscidose et reflux gastro-œsophagien. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2016;8(3):205–207. doi:10.1016/S1877-1203(16)30094-5
91. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626–1631. doi:10.2337/dc09-0586
92. Pauwels A, Decraene A, Blondeau K, Mertens V, Farre R, Proesmans M, Van Bleyenbergh P, Sifrim D, Dupont LJ. Bile acids in sputum and increased airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2012;141(6):1568–1574. doi:10.1378/chest.11-1573
93. Debray D. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose. *Archives de Pédiatrie*. 2012;19:S23–S26. doi:10.1016/S0929-693X(12)71104-1

94. Guénard H, Rouatbi S. [Physiological aspects of the decline of pulmonary function with age]. *Revue Des Maladies Respiratoires*. 2004;21(5 Pt 3):8S13-24.
95. Taylor-Robinson D, Whitehead M, Diderichsen F, Olesen HV, Pressler T, Smyth RL, Diggle P. Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study. *Thorax*. 2012;67(10):860–866. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200953
96. Szczesniak RD, Li D, Su W, Brokamp C, Pestian J, Seid M, Clancy JP. Phenotypes of Rapid Cystic Fibrosis Lung Disease Progression during Adolescence and Young Adulthood. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(4):471–478. doi:10.1164/rccm.201612-2574OC
97. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR. Characterizing aggressiveness and predicting future progression of CF lung disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009;8:S15–S19. doi:10.1016/S1569-1993(09)60006-0
98. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, Morgan W, Rosenfeld M, for the EPIC Study Group. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients: Lung Function Decline Risk Factors in Pediatric CF. *Pediatric Pulmonology*. 2015;50(8):763–770. doi:10.1002/ppul.23217
99. Morgan WJ, VanDevanter DR, Pasta DJ, Foreman AJ, Wagener JS, Konstan MW, Morgan W, Konstan M, Liou T, McColley S, et al. Forced Expiratory Volume in 1 Second Variability Helps Identify Patients with Cystic Fibrosis at Risk of Greater Loss of Lung Function. *The Journal of Pediatrics*. 2016;169:116-121.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2015.08.042
100. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, Drevinek P, Gulmans V, Krivec U, Olesen H. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS Patient Registry. *European Respiratory Journal*. 2014;43(1):125–133. doi:10.1183/09031936.00166412
101. Qvist T, Taylor-Robinson D, Waldmann E, Olesen HV, Hansen CR, Mathiesen IH, Høiby N, Katzenstein TL, Smyth RL, Diggle PJ, et al. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2016;15(3):380–385. doi:10.1016/j.jcf.2015.09.007
102. Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R. Gender Differences in Outcomes of Patients with Cystic Fibrosis. *Journal of Women’s Health*. 2014;23(12):1012–1020. doi:10.1089/jwh.2014.4985
103. Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. Update of literature from cystic fibrosis registries 2012-2015. Part 6: Epidemiology, nutrition and complications: Non-Pulmonary Topics From Cystic Fibrosis Registries. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(3):390–398. doi:10.1002/ppul.23611
104. Naissances et décès sont stables en 2017 - Insee Flash Réunion - 148. [accessed 2020 Sep 7]. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3704706>

105. Filipovic-Pierucci A, Rigault A, Fagot-Campagna A, Tuppin P. L'état de santé des populations des départements d'outre-mer en 2012, comparativement à la métropole : une analyse de la base nationale de l'Assurance maladie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016;64(3):175–183. doi:10.1016/j.respe.2016.01.099
106. TDB\_Diabete\_2015.pdf. [accessed 2020 Sep 24].  
[https://irepsreunion.org/CCD/ressources/TDB\\_Diabete\\_2015.pdf](https://irepsreunion.org/CCD/ressources/TDB_Diabete_2015.pdf)
107. orsoi\_chiffres\_diabete\_reunion\_14112019.pdf. [accessed 2020 Sep 24]. [https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/orsoi\\_chiffres\\_diabete\\_reunion\\_14112019.pdf](https://www.ors-ocean-indien.org/IMG/pdf/orsoi_chiffres_diabete_reunion_14112019.pdf)
108. Favier F, Jausent I, Moullec NL, Debussche X, Boyer M-C, Schwager J-C, Papoz L. Prevalence of Type 2 diabetes and central adiposity in La Réunion Island, the REDIA Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2005;67(3):234–242. doi:10.1016/j.diabres.2004.07.013
109. Ramsay K, Stockwell R, Bell S, Kidd T. Infection in cystic fibrosis: impact of the environment and climate. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016;10(5):505–519. doi:10.1586/17476348.2016.1162715
110. Flodrops H, Renouil M, Lesure F, Maréchal D, Piyaraly S, Arvin-Bérod C, Robillard PY, Fourmaintraux A, Cartault F. Aspects cliniques et spécificités génétiques de la mucoviscidose à l'île de la Réunion. *Archives de Pédiatrie*. 2003;10(11):955–959. doi:10.1016/j.arcped.2003.09.008
111. Welcome to CFTR2 | CFTR2. [accessed 2020 Aug 19]. <https://cftr2.org/>

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : CLASSIFICATION DES MUTATIONS CFTR

La mucoviscidose est due à une mutation du gène CFTR situé sur le bras long du chromosome 7<sup>7</sup>.

La mutation la plus fréquente est la F508del, impliquée dans 83,4% des cas de Mucoviscidose en France, toutes formes confondues<sup>5</sup>. A ce jour, plus de 2000 mutations différentes ont été identifiées<sup>10</sup>, pouvant être classées en 6 catégories distinctes selon leurs conséquences sur la synthèse et/ou la fonctionnalité de la protéine CFTR (cf. Tableau 1 – Annexe 1) :

- **Classe I : absence de synthèse protéique ;**
- **Classe II : protéine CFTR synthétisée mais blocage de maturation dans le réticulum endoplasmique puis destruction ;**
- **Classe III : défaut de régulation de la protéine avec défaut d'ouverture du canal chlore ;**
- **Classe IV : altération de la conductance ;**
- **Classe V : anomalies de transcription avec synthèse réduite d'une protéine CFTR normale ;**
- **Classe VI : défaut de stabilité de la protéine CFTR.**

**Tableau 1 – Annexe 1 : Classification des mutations CFTR selon leur impact sur la protéine CFTR (Recopié depuis Elborn JS. Cystic fibrosis. The Lancet. 2016<sup>11</sup>)**

Normal	I	II	III	IV	V	VI
CFTR defect	No functional CFTR protein	CFTR trafficking defect	Defective channel regulation	Decreased channel conductance	Reduced synthesis of CFTR	Decreased CFTR stability
Type of mutations	Nonsense; frameshift; canonical splice	Missense; aminoacid deletion	Missense; aminoacid change	Missense; aminoacid change	Splicing defect; missense	Missense; aminoacid change
Specific mutation examples	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Les mutations de classe I à III sont associées aux formes les plus sévères de la maladie. Cette classification se basant sur les conséquences de la mutation sur la protéine CFTR est principalement utilisée par les laboratoires pharmaceutiques développant les nouvelles thérapies ciblées et pour déterminer l'éligibilité d'un patient à ces nouveaux traitements.

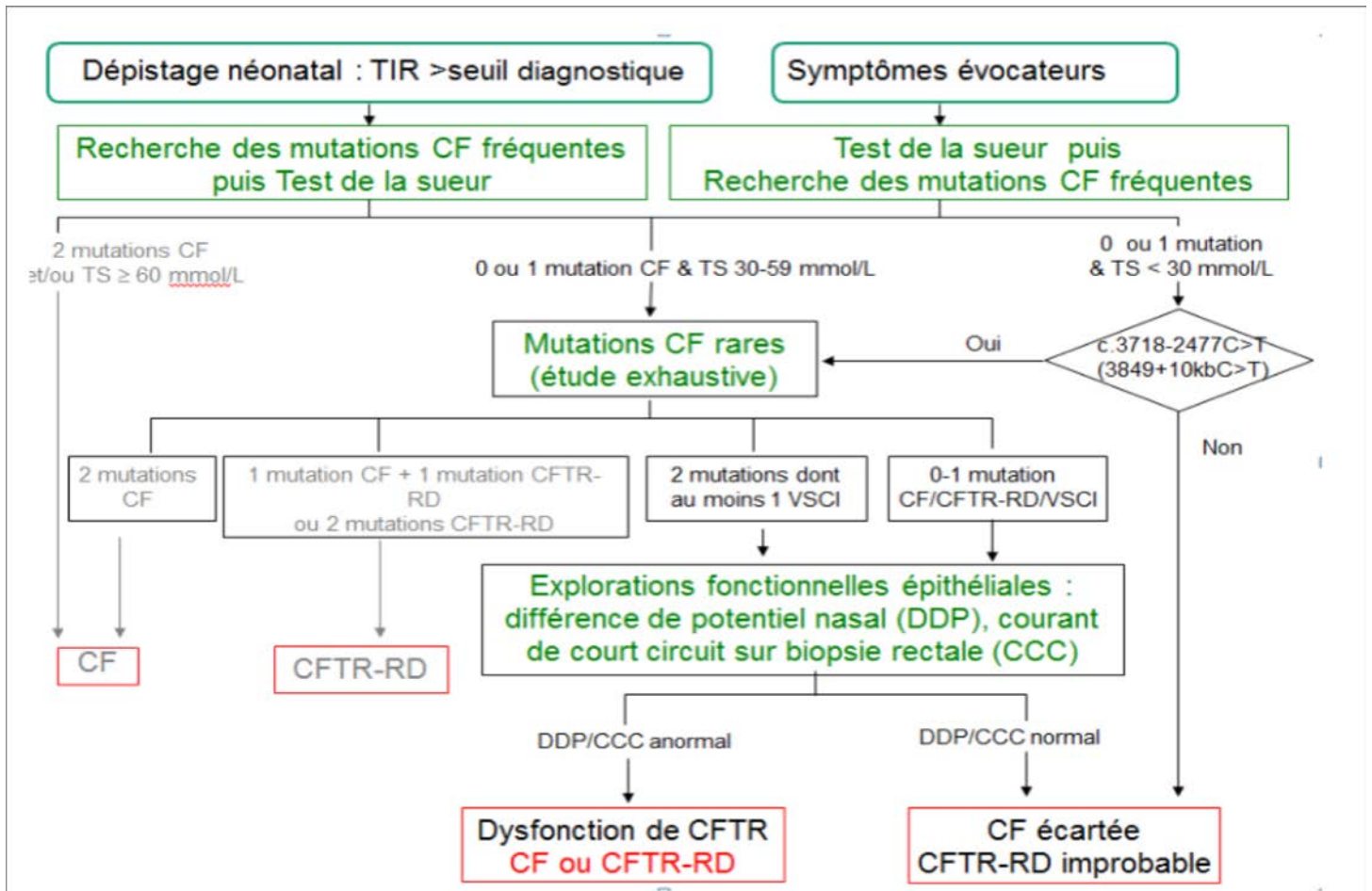
Une autre classification des mutations a également été définie, se basant cette fois sur les conséquences phénotypiques de la mutation. Elle est utilisée dans les bases de données des mutations internationales (CFTR-1<sup>10</sup> et CFTR-2<sup>111</sup>) et françaises (CFTR-France<sup>85</sup>). Elle est présentée dans le tableau 2 – Annexe 1, tirée du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) 2017.

**Tableau 2 – Annexe 1 : Classification phénotypique des mutations CFTR (Recopié depuis le PNDS de la mucoviscidose 2017<sup>3</sup>)**

Classes de mutations	Définition	Conséquences pour le conseil génétique	Exemples
<b>A. Associées à la mucoviscidose ou « CF »</b>	Mutations dont l'effet délétère est démontré ou supposé et qui, à l'état hétérozygote composite avec une autre mutation CF, sont observées chez des patients atteints de mucoviscidose.	A considérer pour le DPN/DPI* ou le test chez des apparentés majeurs asymptomatiques.	- microdélétion c.1521_1523del (F508del) - non-sens (stop) c.3846G>A (W1282X) - épissage (site invariant) c.1585-1G>A (1717-1G>A), - décalant le cadre de lecture c.2051_2052delinsG (2183AA>G) - grande délétion c.54-5940_273+10250del (CFTRdele2.3(21kb)).
<b>B. Associées à la pathologie CFTR ou « CFTR-RD »</b>	Mutations dont l'effet délétère est supposé modéré ou mineur et qui, sans autre mutation en cis, et à l'état hétérozygote composite avec une mutation CF sévère, n'ont pas été retrouvées chez des patients atteints de mucoviscidose.	Ne pas considérer pour le DPN/DPI ou le test chez des apparentés majeurs asymptomatiques.	- variant d'épissage c.1210-12T[5] (variant T5 de l'intron 8) - faux-sens c.350G>A (R117H), c.2991G>C (L997F) - certains allèles complexes faux-sens c.[220C>T;3808G>A] ([R74W;D1270N]), c.[1327G>T;1727G>C;2002C>T] ([G576A;R668C;D443Y])
<b>A/B. Associées à un large spectre phénotypique, CF/CFTR-RD</b>	Mutations retrouvées à la fois chez des patients atteints de mucoviscidose modérée (voire très modérée) avec conservation de la fonction pancréatique et des patients adultes atteints de forme mono-symptomatique.	La discussion d'un DPN/DPI ou d'un test chez les apparentés majeurs asymptomatiques doit tenir compte du caractère modéré des phénotypes associés.	- faux-sens : c.617T>G (L206W), c.3454G>C (D1152H) - épissage : c.3140-26A>G (3272-26A>G), c.2657+5G>A (2789+5G>A).
<b>C. Neutres</b>	Variations de séquence sans effet pathogène supposé d'après plusieurs arguments, notamment la présence en trans d'une mutation CF chez un individu asymptomatique.	Pas de conséquence pour le conseil génétique	c.224G>A (R75Q), c.743+40A>G (875+40A/G), c.1210-34TG[11]T[5] (IVS8(TG)11T5), c.1408G>A (M470V), c.1584G>A (E528E), c.2562T>G (T854T), c.3870A>G (P1290P)
<b>D. De signification clinique inconnue</b>	Variations exoniques ou introniques potentiellement pathogènes, nouvelles ou connues mais dont la description antérieure apporte peu d'éléments en faveur ou défaveur d'un caractère délétère.	L'incertitude doit être expliquée en conseil génétique. Un DPN/DPI ainsi que la recherche chez les apparentés majeurs asymptomatiques sont à discuter au cas par cas.	Nombreuses mutations faux-sens ou d'épissage

## ANNEXE 2 : ALGORITHME DIAGNOSTIQUE DE LA MUCOVISCIDOSE

### EN FRANCE



TIR : Trypsine Immuno-Réactive

TS : Test de la Sueur

CF : Mucoviscidose

CFTR-RD : Maladies reliées à une mutation de CFTR (atteintes monosymptomatiques)

VSCI : Conséquences cliniques variables (Large spectre)

DDP : Différence de Potentiel Nasal

CCC : Courant de court-circuit sur biopsie rectale

**Figure 1 – Annexe 2 : Algorithme diagnostique de la mucoviscidose en France (Recopié depuis le PNDS de la mucoviscidose 2017<sup>3</sup>)**

## ANNEXE 3 : PRÉSENTATION DU REGISTRE FRANÇAIS DE LA

### MUCOVISCIDOSE

#### a) Historique : de l'Observatoire National au Registre Français de la Mucoviscidose

En 1992, l'Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose, aujourd'hui rebaptisée Vaincre la Mucoviscidose, crée l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) afin d'étudier les caractéristiques médicales et sociales des patients atteints de mucoviscidose en France. La gestion et l'exploitation scientifiques des données sont confiées à l'INED (Institut National d'Etudes Démographiques) à partir de 1998. Entre 1992 et 2005, l'ONM était parvenu à recenser environ 70% des malades, rendant incomplètes et potentiellement biaisées les analyses démographiques et épidémiologiques.

En 2006, l'ONM évolue et devient le Registre Français de la Mucoviscidose. Depuis 2008, la gestion du Registre se fait conjointement par l'association Vaincre la Mucoviscidose, en charge de la partie logistique et du data management, et l'INED qui conserve la partie analyses statistiques des données.

A partir de 2010, de nouvelles sources de données sont intégrées progressivement au Registre :

- L'observatoire Cepacia, mis en place en 1993 et géré par le laboratoire de bactériologie et d'hygiène du Professeur CHABANON à Toulouse. Il assure la surveillance épidémiologique des colonisations et infections respiratoires aux bactéries Burkholderia du complexe « cepacia » et apparentés chez les malades atteints de Mucoviscidose ;
- La base du Cépi-Dc, sous unité de l'INSERM qui répertorie et produit des statistiques nationales sur les causes médicales de décès via l'exploitation des certificats de décès ;



- La base CFTR-France, créée en 2012, qui collecte rétrospectivement toutes les mutations du gène CFTR identifiées au sein de 9 laboratoires français et les compile avec les données cliniques des patients afin de déterminer les niveaux de pathogénicité de ces mutations. L'équipe du Professeur Claustres à Montpellier en assure la coordination ;
- Et celle de l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE), association créée en 1972, chargée d'organiser, de coordonner et de suivre la réalisation du programme national de dépistage néonatal systématique sur le territoire français.

### b) Qualification du Registre Français de la Mucoviscidose

Le Registre Français de la Mucoviscidose a été labellisé par le Comité National des Registres de Maladies Rares (en 2008 et 2011) puis, par son remplaçant le Comité d'Évaluation des Registres en 2016, pour une durée de 5 ans, pour son intérêt en santé publique. Il a également reçu une autorisation de la Commission Nationale Informatique et Libertés en Mars 2007 après avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé, prérequis indispensables à sa qualification en tant que registre agréé avant la mise en place de la Loi Jardé.

### c) Objectifs du Registre Français de la Mucoviscidose

Les principaux objectifs du Registre sont :

- **Epidémiologiques :**
  - o Descriptif :
    - Description annuelle et de l'évolution de la morbi-mortalité de la population atteinte de mucoviscidose en France,
    - Etude des corrélations génotype-phénotype ;

- Analytique :
  - Identification des facteurs pronostiques de la maladie,
  - Comparaison des données françaises avec celles des d'autres pays,
  - Mesure des effets de l'introduction de nouvelles méthodes diagnostiques, du dépistage et des nouvelles thérapeutiques ;
- **L'évaluation des pratiques de soins ;**
- **L'aide à la recherche.**

#### d) Population et données recueillies

##### i. Inclusion dans le Registre

Actuellement, seuls les CRCM participent au renseignement du Registre. Les critères d'inclusion au Registre sont larges : tout patient pour lequel le diagnostic de mucoviscidose est porté par un clinicien exerçant dans un CRCM en France peut être inclus, sans aucune limite d'âge après information du patient et recueil de sa non opposition. Peuvent également être inclus les patients pour lequel le diagnostic est supposé mais non confirmé.

##### ii. Données recueillies

Le recueil de donnée prospectif est assuré annuellement par les CRCM soit par questionnaire papier, soit par saisie directe sur la plateforme en ligne MucoRegistre, soit encore par un export de données via un dossier patient informatisé. Les données suivantes sont recueillies annuellement :

- Données d'identification : premières lettres du nom et prénom, date de naissance, département de naissance et de résidence, lieu de suivi ;

- Données médicales : résultats des examens fonctionnels respiratoires et microbiologiques, données anthropométriques, manifestations cliniques et complications de la maladie ;
- Thérapeutiques reçues par chaque patient ;
- Données sur la grossesse pour les femmes enceintes au cours de l'année ;
- Données sociales.

Les éléments relatifs au diagnostic et à la naissance sont eux, recueillis rétrospectivement lors de l'année d'inclusion du patient dans le Registre mais peuvent être complétés et/ou modifiés lors d'une saisie annuelle ultérieure, ceci dans un but d'exhaustivité.

Outre les données annuelles renseignées par les centres, le Registre est également alimenté par les informations provenant des bases du Cépi-Dc-Inserm, de l'AFDPHE, et de CFTR-France.

Depuis 2006, toutes les données des patients sont centralisées dans l'outil informatique MucoRegistre et ce, quel que soit le support de collecte utilisé et la source d'information.

#### e) [Valorisation des données du Registre : rapport annuel et recherche](#)

A la fin de la saisie, chaque centre reçoit un rapport d'activité non publié. Les données validées font ensuite l'objet d'une publication annuelle sur le site de l'association sous la forme d'un bilan annuel des données nationales. Les données du Registre peuvent également être utilisées, sous forme de données individuelles anonymisées ou de données agrégées, dans des projets de recherche après examen par le comité consultatif d'expertise scientifique.

ANNEXE 4 : NOTE D'INFORMATION PATIENT

**ÉTUDE MUCORUN**  
**ÉVOLUTION DE LA MORBI-MORTALITÉ DES PATIENTS**  
**ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE À LA RÉUNION ENTRE**  
**2006 ET 2017**

**Note d'information aux patients relative à l'étude MUCORUN**

Madame, Monsieur,

Les CRCM (Centres de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose) de La Réunion, réalisent actuellement une étude sur les patients suivis dans leurs centres entre 2006 et 2017.

***Quel est l'objectif de l'étude?***

Cette étude décrira l'évolution de la Mucoviscidose à La Réunion entre 2006 et 2017 : diagnostic, complications, survie et mortalité. Ce travail a donc une mission d'intérêt public, à savoir améliorer les connaissances sur la maladie au sein de la population Réunionnaise.

***Qui en est le promoteur ?***

Le CHU de La Réunion (allée des Topazes, 97400 SAINT DENIS, La Réunion).

***Quelles données seront utilisées dans la recherche ?***

Cette étude sera réalisée à partir des données des patients inscrits dans le Registre Français de la Mucoviscidose sur la période 2006 à 2017. **Aucune donnée supplémentaire que celles déjà présentes dans le Registre ne sera recueillie.** Il s'agira de données démographiques et médico-sociales vous concernant : comment le diagnostic a-t-il été posé, votre état clinique passé et actuel, les résultats d'examens biologiques et fonctionnels respiratoires réalisés, les traitements que vous avez reçus ou que vous recevez actuellement...

***Qui a accès aux données ?***

Vos données de santé sont couvertes par le secret médical et sont strictement confidentielles. Le responsable scientifique de la recherche recevra du Registre Français de la Mucoviscidose vos données sous forme pseudonymisées; aucune donnée directement nominative ne sera fournie. Pourront être destinataires de ces données les personnes en charge du contrôle qualité, du traitement et de l'analyse de ces données (méthodologistes, biostatisticiens, data manager, médecins des CRCM).

***Quels sont vos droits concernant vos données personnelles de santé ?***

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement sur vos données personnelles de santé. Vous pouvez faire valoir ce droit auprès d'un des médecins du CRCM. De même, vous pouvez à tout moment retirer votre participation à l'étude en cours ou n'autoriser qu'une utilisation partielle de vos données, sans que cela ne modifie votre prise en charge médicale. Il suffit de vous signaler auprès de votre médecin référent au sein d'un des deux CRCM réunionnais.

***Combien de temps seront conservées mes données personnelles dans le cadre de l'étude ?***

Vos données pourront être conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la Recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche.

***Vous avez des questions concernant la protection de vos données de santé ?***

Vous pouvez joindre le délégué à la protection des données, Mr Duschene à l'adresse suivante [stephane.duchesne@chu-reunion.fr](mailto:stephane.duchesne@chu-reunion.fr).

***Autorisations réglementaires***

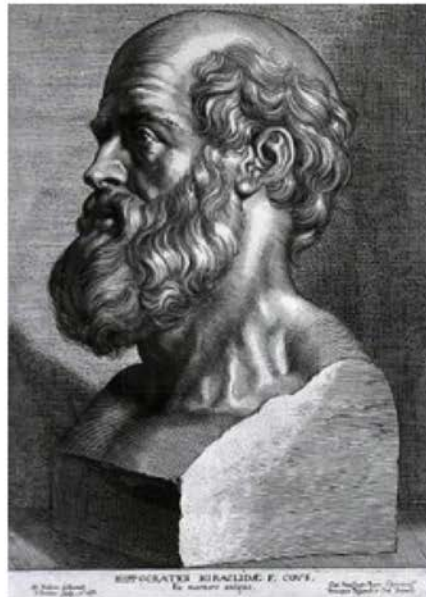
La présente étude est conforme à la MR004 de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) ainsi qu'au RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données).

Nous vous remercions par avance de votre participation à l'étude MUCORUN,

Bien cordialement,

**L'ensemble des équipes des CRCM Sud et Nord**

## SERMENT D'HIPPOCRATE



### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## ÉTUDE MUCORUN

### ÉVOLUTION DE LA MORBI-MORTALITÉ DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE À LA RÉUNION ENTRE 2006 ET 2017

**Contexte :** La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive létale dont l'incidence et la prévalence sont élevées à La Réunion, département d'outre-mer français.

**Objectifs :** Décrire la morbi-mortalité des patients réunionnais atteints de mucoviscidose.

**Matériel et Méthodes :** Etude de cohorte observationnelle rétrospective, à partir des données du Registre Français de la Mucoviscidose sur une période de 12 ans (2006-2017).

**Résultats :** 157 patients ont été inclus (87 hommes, âge médian au diagnostic : 1 mois [0-8]). La proportion d'adultes a augmenté pendant l'étude mais représentait seulement 37% des patients en 2017. Sept facteurs étaient associés péjorativement au Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) : durée de suivi ( $p<0,001$ ), année de naissance ( $p<0,05$ ), VEMS initial ( $p<0,001$ ), génotype F508del/Y122X ( $p<0,05$ ), colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* ( $p<0,001$ ), bactériologie des crachats positive à mycobactérie atypique ( $p<0,05$ ) et dénutrition ( $p<0,001$ ). Le diabète et le Reflux Gastro-Œsophagien (RGO) étaient les principales complications chroniques émergentes, avec 42% d'adultes diabétiques (22/53) et une prévalence du RGO de 49% (67/138) en 2017. Seize patients (10%) sont décédés au cours de l'étude, l'atteinte cardiorespiratoire représentait 56% des décès. La mortalité a baissé de 18 à 2,4/1000 pendant l'étude, mais la survie était significativement moindre qu'en métropole ( $p<0,001$ ).

**Discussion :** La mortalité a diminué au cours de la dernière décennie chez les patients réunionnais atteints de mucoviscidose. Cependant, la survie restait inférieure à la métropole, même si la différence était moins marquée chez les patients les plus jeunes, probablement grâce au dépistage néonatal systématique et à une harmonisation des pratiques cliniques.

**Mots clés :** Mucoviscidose, La Réunion, mortalité, survie, VEMS.