

Les problèmes de mesure des populations atteintes de maladies rares

Gil Bellis (1), Marie-Hélène Cazes (1), Alain Parant (1)

(1) Institut national d'études démographiques (Ined),
133 boulevard Davout,
F-75980 Paris Cedex 20, France

Résumé

Les maladies rares sont des pathologies à faible prévalence (50 sujets atteints au plus pour 100 000 pour une maladie donnée). Considérées toutes ensemble, elles sont cependant nombreuses et représentent un véritable enjeu de santé publique : les caractéristiques épidémiologiques de ces maladies sont telles qu'il est le plus souvent impossible d'effectuer le recensement du nombre total de patients relevant de chacune de ces maladies.

Partant du cas particulier de la mucoviscidose (prévalence estimée à 12 pour 100 000 en Europe), nous décrivons le mode de fonctionnement d'un système d'information existant sur cette maladie depuis 1992 en France. Reposant sur l'organisation des soins et la spécificité de la prise en charge de la mucoviscidose, ce système d'information permet de collecter par voie d'enquête chaque année des informations démographiques et biomédicales sur les patients. Sur la période 1999-2005, l'effectif de la population des malades a été en constante augmentation (3 186 patients en fin d'année 1999, 4 699 fin 2005) et nous situons, après recours à des données annexes, l'espérance de vie à la naissance à 38,3 ans. Le recours au modèle de la population stationnaire nous permet d'estimer que le système de collecte n'est pas exhaustif (taux de couverture de 60 % environ) et d'argumenter sur les caractéristiques des malades échappant à l'observation. Des propositions concrètes sont formulées pour faire tendre le système vers l'exhaustivité.

Introduction

Contexte

Les maladies rares, qui revêtent des formes assez singulières, se définissent d'abord par leur faible prévalence, le seuil épidémiologique retenu par le Conseil de l'Union européenne étant de 50 sujets atteints au plus pour 100 000 habitants dans la population de l'UE, ce qui représente à l'échelle de la France moins de 30 000 patients pour une maladie donnée. En dépit de leurs faibles prévalences respectives, ces maladies prises dans leur ensemble sont nombreuses (l'Organisation mondiale de la santé en dénombre près de 7 000) et touchent un nombre élevé de personnes (6 % de la population de l'Europe, 8 % de celle des États-Unis, 10 % de celle du Canada). En outre, elles sont responsables d'une morbidité importante, d'invalidités chroniques et d'une réelle diminution de la qualité de vie pour les personnes qui en sont atteintes (la population pédiatrique dans les trois quarts des cas).

La rareté de ces maladies est également à l'origine d'un grave déficit de connaissances :

- les facteurs étiologiques demeurent souvent méconnus ; dans le cas de pathologies ayant une composante génétique – qui représentent environ 80 % des maladies rares –, le gène majeur incriminé n'est, le plus souvent, pas identifié ;

- le manque de connaissances biomédicales se traduit, pour les malades, par une errance diagnostique qui s'accompagne, très souvent, d'une absence de traitements curatifs ;
- la variabilité des formes cliniques, comme celle des âges d'apparition des symptômes, compromet parfois la constitution de bases de données épidémiologiques dotées de critères d'inclusion fiables, ce qui conduit à un recensement incomplet du nombre total de cas relevant d'une maladie.

Pour faire face à ces difficultés et à cet enjeu de santé publique, le Parlement européen a adopté en avril 1999 un programme d'action communautaire. Les actions proposées aux États membres visent essentiellement à coordonner les travaux et recherches entrepris sur les maladies rares, à mobiliser les personnes directement ou indirectement concernées par ces pathologies, de manière à assurer un niveau suffisant d'information, de surveillance et de prévention en matière de santé. En complément de ces actions a été créé un serveur dédié aux maladies rares et aux médicaments orphelins (Orphanet) qui permet d'accéder à de nombreuses données destinées aux malades et aux professionnels, notamment la prévalence de la plupart de ces maladies en Europe, établie sur une étude systématique des publications scientifiques, actualisée chaque année.

Objectifs

Prenant exemple sur l'une de ces maladies, la mucoviscidose⁽¹⁾, qui représente dans les populations d'origine européenne la plus fréquente des maladies autosomiques récessives potentiellement graves dès l'enfance (cf. encadré), les objectifs de cette communication sont :

- d'exposer, dans le cas particulier de la France, les conditions dans lesquelles s'effectue le décompte des patients atteints de cette maladie ;
- d'indiquer les difficultés liées au recueil des données démographiques et biomédicales nécessaires à la connaissance de la population malade, ainsi que les limites de la collecte opérée ;
- d'analyser le mouvement de la population des patients et sa mortalité sur sept années de suivi ;
- d'estimer l'effectif total de la population malade, puis de proposer quelques améliorations du système d'information.

Aspects généraux sur la mucoviscidose en France

Organisation des soins et prise en charge de la mucoviscidose

L'aspect multi viscéral de la mucoviscidose, l'âge d'apparition des symptômes conduisant au diagnostic, l'aspect évolutif de la maladie et la technicité des soins impliquent une prise en charge des malades de la mucoviscidose dans des établissements hospitaliers, par des services de spécialités médicales appropriées : pédiatrie, pneumologie, gastro-entérologie, médecine interne, services réalisant des transplantations d'organes.

En 2002, le ministère de la santé a formalisé les conditions de la prise en charge des malades en restructurant les services hospitaliers préexistants (une centaine environ) pour accréditer 49 « centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose » (CRCM) répartis à raison

(1) Dans le catalogue des gènes humains et des maladies génétiques (Mendelian Inheritance in Man), la mucoviscidose (ou cystic fibrosis) porte le code 219700. Sa prévalence est estimée à 12 malades pour 100 000 habitants en Europe d'après Orphanet.

d'un CRCM au moins par région en France métropolitaine ainsi qu'à l'Île de la Réunion. Ces centres sont constitués par les services (voire les regroupements de services) qui assurent le suivi d'au moins 50 patients, disposent des professionnels de santé nécessaires, réalisent les examens et administrent les soins. Dès l'annonce du diagnostic, le CRCM choisi par les parents du malade (ou le malade lui-même s'il est majeur) devient ainsi la structure assurant durablement le suivi du patient, la coordination des soins et des intervenants, l'éducation thérapeutique aux malades et à leurs familles (Rault *et al.*, 2001).

Parallèlement à la création des CRCM, le ministère de la santé a généralisé en 2002 le dépistage néonatal de la mucoviscidose sur l'ensemble du territoire français, en considérant que des études épidémiologiques avaient démontré qu'une prise en charge précoce améliorerait les caractéristiques nutritionnelles des patients (Farrell *et al.*, 1997). Cette décision a eu pour principal effet de permettre un suivi dans les CRCM des sujets dépistés dès la naissance, le bénéfice attendu étant de retarder le plus possible les troubles les plus délétères de la maladie. D'autre part, cette procédure s'est traduite par une connaissance précise de l'incidence de la mucoviscidose en France, qui est de 2,3 cas pour 10 000 naissances vivantes (Munck *et al.*, 2007).

Outre les aspects liés à l'organisation des soins, la prise en charge de la mucoviscidose s'inscrit en France dans le dispositif des affections de longue durée (ALD). Du fait des traitements prolongés qu'elle nécessite et du coût des thérapeutiques administrées, cette maladie fait partie, par voie réglementaire depuis 1987, des trente pathologies pour lesquelles la participation financière à la charge des assurés sociaux est réduite au minimum, sinon supprimée (Weill *et al.*, 2006).

Organisation d'un système d'information sur la maladie : l'Observatoire national de la mucoviscidose

Bien avant la décision prise en 1999 par le Parlement européen, le Conseil médical d'une association de malades (Vaincre la Mucoviscidose) avait créé dès 1992 en France un système d'information, l'Observatoire national de la mucoviscidose (ONM). Ce système d'information constitue toujours la base de l'enregistrement systématique et du suivi des malades de la mucoviscidose en France. Son fonctionnement s'appuie sur l'organisation des soins telle qu'elle est décrite précédemment et a été créé, dès l'origine, avec les objectifs suivants :

- améliorer la connaissance des caractéristiques médicales, génétiques, épidémiologiques et sociodémographiques de la population atteinte de mucoviscidose en France ;
- situer ces caractéristiques en les comparant à celles d'autres pays ;
- faire progresser les méthodes diagnostiques et thérapeutiques, puis mesurer les effets de ces améliorations ;
- apprécier le coût socio-économique de cette maladie afin d'adapter les stratégies de prise en charge et les ressources nécessaires aux besoins réels ;
- améliorer l'information pour éclairer, d'une part les parents et les patients dans leurs choix personnels, d'autre part les associations et les autres partenaires institutionnels dans leurs choix stratégiques.

Méthode

Dispositif de l'enquête

La population enquêtée par l'observatoire depuis 1992 est composée des personnes pour lesquelles un diagnostic de mucoviscidose a été établi (Rosenstein et Cutting, 1998). Pour cela, deux conditions sont nécessaires.

Il faut d'abord :

- présenter au moins un des signes cliniques évocateurs de la maladie (tableau 1), ou
- avoir un cas avéré de mucoviscidose dans la fratrie, ou
- être dépisté à la naissance (procédure existant depuis 2002 sur l'ensemble de la France).

Il faut ensuite disposer de la preuve d'une anomalie liée au dysfonctionnement du gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose :

- un test de la sueur positif⁽²⁾, ou
- la présence de deux mutations du gène *CFTR*, ou
- des anomalies typiques des différences de potentiel nasal.

Outre les critères liés au diagnostic, les personnes enquêtées sont celles qui sont suivies en France (métropole et Île de la Réunion) dans les centres de soins spécialisés dans la prise en charge de la maladie (dénommés CRCM à partir de 2002) et qui ont accepté de participer au recueil des données réalisé par l'observatoire.

Les critères d'exclusion de l'enquête ONM concernent les personnes qui présentent un tableau clinique atypique, avec :

- un test de la sueur négatif, et
- une étude exhaustive du gène *CFTR* n'ayant pas permis l'identification des deux mutations.

S'ajoutent également à ces critères les patients (ou les parents dans le cas de patients mineurs) n'ayant pas donné leur consentement à la participation de l'enquête.

Tableau 1. Signes cliniques évocateurs de mucoviscidose (d'après Rosenstein, 1998)

Classes de symptômes	Signes cliniques
Symptômes sino-respiratoires chroniques	a) Toux chronique et productive b) Obstruction bronchique c) Colonisation/infection chronique par des pathogènes typiques de la mucoviscidose d) Anomalies radiologiques persistantes e) Polypes nasaux ; anomalies radiologiques ou scanographiques des sinus f) Hippocratisme digital
Anomalies gastro-intestinales et nutritionnelles	a) Intestinales : iléus méconial, syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal b) Pancréatiques : insuffisance pancréatique responsable de diarrhée graisseuse, pancréatites récurrentes c) Hépatiques : atteinte chronique se manifestant par des signes cliniques ou anatomopathologiques de cirrhose biliaire focale ou multilobulaire d) Nutritionnelles : retard de croissance staturo-pondérale, hypoprotéïnémie avec œdèmes, complications secondaires aux carences en vitamines liposolubles
Autres	a) Syndrome de perte de sel b) Anomalies urogénitales masculines responsables d'une azoospermie obstructive

(2) Le test de la sueur est considéré comme positif lorsque la valeur de la concentration sudorale en chlore est égale ou supérieure à 60 mmol/L avec la technique de référence (méthode dite de Gibson-Cooke).

L'enquête réalisée par l'observatoire est prospective, effectuée à rythme annuel et procède au recueil des données de l'ensemble des patients vus au moins une fois dans l'année par les centres de soins participants. Ces patients peuvent être des sujets déjà vus l'année précédente ou des sujets vus pour la première fois au cours de l'année, qu'il s'agisse réellement de nouveaux patients ou de malades transférés d'un centre de soins à un autre. Les informations proviennent des dossiers médicaux ; elles sont fournies par les médecins responsables des centres de soins et sont relatives à l'année échue. Elles portent sur l'identification indirectement nominative des patients, les circonstances et éléments de confirmation du diagnostic, les modalités du suivi dans le centre, le statut vital déterminé en fin d'année, les événements médicaux et les éléments de morbidité connus à la date d'inclusion ou survenus pendant l'année, les paramètres anthropométriques et respiratoires, les données bactériologiques, les modalités de la prise en charge thérapeutique et des données sociales et familiales.

Analyse des données

Pour cette communication, l'analyse des données a porté sur les recensements effectués par l'ONM sur sa période d'activité la plus récente, de 1999 à 2005, période durant laquelle l'Ined a été le gestionnaire de l'observatoire. L'évolution du stock de patients observé chaque année a été analysée en décomposant les caractéristiques des flux d'entrants et de sortants de l'ONM. La qualité d'ensemble du dispositif d'enquête a reposé sur la quantification et la caractérisation des pertes au suivi.

La mesure de la durée de vie des malades de l'ONM sur la période de l'étude s'est effectuée à partir d'une table de mortalité du moment et des indicateurs qui en ont été déduits : espérance de vie à la naissance et à divers âges et vie médiane. Compte tenu de la faible variation des décès observés chaque année dans l'observatoire, la table de mortalité a été construite selon les principes suivants :

- elle intègre tous les décès enregistrés sur la période 1999-2005, ceux des patients vus chaque année dans les centres participants comme ceux des perdus de vue lorsque l'événement était documenté, sans qu'il soit fait de distinction selon le sexe ;
- la population soumise au risque de décès est celle observée sur la période 1999-2005 ; pour tenir compte des entrées et sorties ainsi que des durées de suivi effectives dans l'observatoire sur cette période, les patients ont été convertis en personnes-années, leur appartenance à une succession de différents groupes d'âges quinquennaux prenant en compte cette transformation ;
- les patients perdus de vue à compter de 1993 (soit la deuxième année de fonctionnement de l'observatoire) mais effectuant un retour dans l'ONM au plus tard en 2005 ont été considérés, sur la période de l'étude (1999-2005), comme vivants ; ils ont donc contribué en tant que personnes-années à la population soumise au risque, jusqu'à la survenue éventuelle d'un décès ;
- les patients perdus de vue chaque année à partir de 1999 et non revus dans l'ONM au plus tard en 2005 (il s'agit là des perdus de vue *a priori* définitifs) ont contribué à la population soumise au risque, leurs effectifs ne comptant que pour 50 % dans leurs groupes d'âges respectifs⁽³⁾ ;
- compte tenu de l'âge atteint par les derniers survivants au cours de la période étudiée, la longévité (durée maximale de vie jamais dépassée jusqu'à présent par un malade suivi dans l'ONM) de la population a été fixée arbitrairement à 80 ans ; afin de clore la table

(3) Par convention (habituelle en démographie), ces individus perdus de vue sont supposés avoir été en observation pendant la moitié de la période considérée.

de mortalité, nous avons adopté le principe d'une extinction complète entre 75 et 80 ans des survivants pour lesquels plus aucun décès n'était observé à partir du quatre-vingtième anniversaire.

Les décès utilisés pour l'élaboration de cette table de mortalité étant limités aux centres ayant contribué à l'ONM, nous avons tenté d'améliorer l'information disponible en interrogeant la base de données du CépiDc de l'Inserm sur la statistique nationale des causes médicales de décès (INSERM, 2006)⁽⁴⁾. Faute de pouvoir vérifier l'identité des patients décédés en provenance des deux sources, nous avons considéré que les décès manquant dans l'ONM étaient dus à des pertes au suivi qui auraient pu être renseignés dans l'observatoire. En conséquence, les données du CépiDc ont complété celles de l'ONM, réparties selon l'âge tant dans la série des décès que dans celle des perdus de vue définitifs soumis au risque de connaître l'événement.

Pour estimer l'effectif total de la population, nous nous sommes placés dans l'hypothèse d'un régime démographique permanent, en considérant que la population totale des malades de la mucoviscidose était stationnaire. L'effectif et la répartition par groupes d'âges de la population malade sont, dans ce cas, déterminés par le nombre annuel de nouveau-nés en France [1], l'incidence de la maladie (fixée à 2,3 pour 10 000) [2] et la mortalité par âge des patients donnée par la table 1999-2005 d'où l'on obtient e_0 , le produit des paramètres [1] et [2] précédents permettant d'obtenir le nombre annuel noté N de nouveau-nés atteints de mucoviscidose. À admettre que la table de mortalité 1999-2005 est la même pour toutes les générations et que le nombre de nouveau-nés atteints reste constant, l'effectif de la population stationnaire est égal à :

$$P = Ne_0.$$

Partant de la table de mortalité de référence, on établit les probabilités de survie entre les âges x et $x+5$ notées ${}_{x+2,5}p_0$ où :

$${}_{x+2,5}p_0 = \frac{S_x + S_{x+5}}{2S_0}.$$

Les effectifs de malades de la population stationnaire par groupes quinquennaux d'âges notés $P(x, x+4)$ sont alors égaux à :

$$P(x, x+4) = 5N \times {}_{x+2,5}p_0.$$

Résultats

La population observée par le dispositif ONM

Le mouvement de la population au sein du dispositif ONM est présenté dans le tableau 2. Le flux des entrants durant chaque année d'enquête se décompose en nouveaux cas diagnostiqués dans le courant de l'année et en nouveaux enquêtés (patients entrant dans l'observatoire une année donnée alors que leur diagnostic de mucoviscidose a été porté avant l'année considérée). Bien que leur contribution soit chaque année très irrégulière, les nouveaux enquêtés constituent l'essentiel des entrants dans l'ONM : 78,5 % du flux des entrées en 1999 et 51,3 % en 2005.

(4) Les décès de mucoviscidose sont codés 277.0 dans la 9^e révision de la Classification internationale des maladies de l'OMS (CIM-9) et E84.0-9 dans la 10^e révision (CIM-10).

Quant au flux des sortants de l'observatoire, il se répartit en éliminations du diagnostic de mucoviscidose (en très faibles proportions), en perdus de vue (patients absents de l'ONM une année donnée alors qu'ils avaient été vus l'année précédente dans les centres participants) et en patients décédés. Les perdus de vue représentent l'essentiel du total des sorties de l'observatoire chaque année : 80,3 % en 1999, proportion qui s'est quasiment maintenue et qui s'est située à 83,8 % en 2005.

Au total, les entrées ont chaque année excédé les sorties (les soldes nets ont varié de 145 patients au 31 décembre 2000, année de la plus faible hausse, à 599 patients au 31 décembre 1999, année de la plus forte hausse), conduisant à un taux d'accroissement annuel moyen de 6,7 % sur l'ensemble de la période étudiée : la population observée par ce dispositif, qui comptait 3 186 malades en fin d'année 1999, en comptait 4 699 en fin d'année 2005.

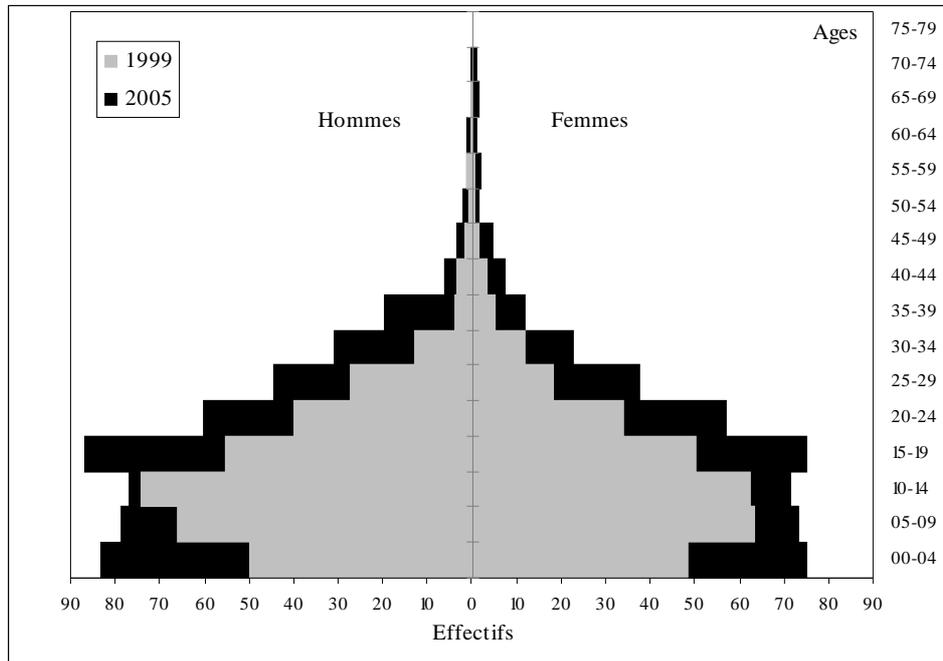
Tableau 2. Caractéristiques annuelles du mouvement de la population de l'ONM

Modalités du renouvellement	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Entrants dans l'ONM dans l'année (en nombre)	827	416	463	524	483	657	503
Dont primo-entrants	593	300	347	388	367	481	346
Sortants de l'ONM dans l'année (en nombre)	228	271	261	188	298	224	291
Dont décès, y compris ceux des perdus de vue	55	53	68	72	63	61	52
Vus dans l'année (en nombre)	3 231	3 377	3 589	3 936	4 111	4 544	4 744
Dont survivants au 31 décembre de l'année*	3 186	3 331	3 533	3 869	4 054	4 487	4 699

* 2 587 survivants au 31 décembre 1998.

De 1999 à 2005, l'examen de l'évolution de la population de l'observatoire fait ressortir une forte croissance des patients les plus jeunes. Durant les trois premières années de l'étude (1999-2001), le sous-enregistrement des malades de moins de 5 ans est manifeste (figure 1) ; il résulte du déficit d'entrée dans l'ONM des cas de mucoviscidose dès la naissance. À partir de 2002, la mise en place du dépistage néonatal permet de combler progressivement ce déficit, si bien qu'en fin d'année 2005 on dénombre quelque 300 patients âgés de 0-4 ans de plus qu'en 1999. Cependant, la part des adultes dans l'ONM à chaque fin d'année n'a cessé de progresser : la proportion de patients âgés de 20 ans ou plus, qui était de 26,2 % en début de période, s'est établie à 33,9 % à la fin de la période étudiée. Cette progression de la part relative des adultes tend à provoquer un vieillissement de la population de l'observatoire : l'âge moyen des patients en fin d'année 2005 est de 16,2 ans contre 14,4 ans en 1999.

Figure 1. Pyramides des âges de la population de l'ONM aux 31 décembre des années 1999 et 2005



Une sous-population particulière : les perdus de vue

L'un des problèmes posés par les enquêtes prospectives s'effectuant sur un grand nombre d'années concerne les sujets perdus de vue. Outre qu'ils contribuent principalement au flux des sorties d'observation, modifiant ainsi les effectifs disponibles à l'issue de chaque année d'enquête, ces sujets représentent une source potentielle de biais de sélection (Goldberg et Luce, 2001). Dans le cas de l'ONM, nous avons ainsi comparé chaque année quelques caractéristiques cliniques et démographiques des perdus de vue à celles des patients vus dans l'année, afin de vérifier si la perte au suivi était liée à un état particulier de morbidité. Ces comparaisons sont détaillées dans le tableau 3, d'où il ressort pour l'essentiel que :

- la part des perdus de vue reste dans des proportions acceptables : de 3,1 à 6,7 % de l'effectif des malades en observation chaque année. Ces proportions sont moindres encore si l'on se restreint aux pertes au suivi *a priori* définitives qui, entre 1999 et 2004, varient de 1,0 à 2,4 % et qui s'élèvent en 2005 à 2,6 %, le caractère définitif de la sortie étant moins assuré pour cette dernière année que pour les précédentes ;
- les perdus de vue sont plus fréquemment suffisants pancréatiques⁽⁵⁾ et, en rapport avec cette donnée, présentent un indice de masse corporelle plus favorable que les patients vus chaque année ;
- si l'on ne note aucune différence selon le sexe, on observe en revanche que les malades perdus de vue sont en moyenne plus âgés ; les écarts d'âge, de plus de 3 ans entre les deux groupes, varient de 1,1 an en 2000 à 5,9 ans en 2004.

(5) L'une des manifestations digestives majeures de la mucoviscidose est la fonction pancréatique exocrine, permettant de classer les malades en sujets insuffisants ou suffisants pancréatiques. L'insuffisance pancréatique est due, dans la plupart des cas, aux mutations affectant la synthèse ou altérant la maturation cellulaire de la protéine *CFTR* (mutations de classes I ou II dites sévères). Près de 90 % des malades de la mucoviscidose sont d'emblée insuffisants pancréatiques. Une fois présente, cette manifestation clinique reste acquise mais elle est compensée par la prise régulière d'enzymes pancréatiques visant à améliorer l'absorption des graisses et des protéines.

Tableau 3. Comparaisons sur la période 1999-2005 des patients vus dans l'année et des patients perdus de vue (caractéristiques et différences entre groupes)

Caractéristiques annuelles	Vus dans l'année	Perdus de vue	Valeur du test et degré de signification
1999			
Effectif (part des perdus de vue en %)	3 231	183 (5,7)	
Insuffisants pancréatiques (n et %)	2 892 (90,1)	155 (88,6)	0,45 ns
Suffisants pancréatiques (n et %)	316 (9,9)	20 (11,4)	
Moyenne de l'âge (années)	14,5	15,7	1,59 ns
2000			
Effectif (part des perdus de vue en %)	3 377	225 (6,7)	
Insuffisants pancréatiques (n et %)	2 975 (89,2)	194 (89,0)	0,01 ns
Suffisants pancréatiques (n et %)	359 (10,8)	24 (11,0)	
Moyenne de l'âge (années)	14,9	16,0	1,54 ns
2001			
Effectif (part des perdus de vue en %)	3 589	204 (5,7)	
Insuffisants pancréatiques (n et %)	3 165 (89,3)	162 (80,6)	14,63**
Suffisants pancréatiques (n et %)	378 (10,7)	39 (19,4)	
Moyenne de l'âge (années)	15,2	19,2	5,27**
2002			
Effectif (part des perdus de vue en %)	3 936	121 (3,1)	
Insuffisants pancréatiques (n et %)	3 426 (88,3)	93 (80,2)	7,17*
Suffisants pancréatiques (n et %)	454 (11,7)	23 (19,8)	
Moyenne de l'âge (années)	15,6	19,4	3,74**
2003			
Effectif (part des perdus de vue en %)	4 111	240 (5,8)	
Insuffisants pancréatiques (n et %)	3 574 (88,1)	175 (75,1)	34,00**
Suffisants pancréatiques (n et %)	481 (11,9)	58 (24,9)	
Moyenne de l'âge (années)	15,8	18,8	4,00**
2004			
Effectif (part des perdus de vue en %)	4 544	166 (3,7)	
Insuffisants pancréatiques (n et %)	3 882 (86,0)	118 (74,7)	15,94**
Suffisants pancréatiques (n et %)	631 (14,0)	40 (25,3)	
Moyenne de l'âge (années)	16,0	21,9	6,47**
2005			
Effectif (part des perdus de vue en %)	4 744	244 (5,1)	
Insuffisants pancréatiques (n et %)	3 995 (85,3)	166 (68,9)	47,40**
Suffisants pancréatiques (n et %)	686 (14,7)	75 (31,1)	
Moyenne de l'âge (années)	16,3	20,7	5,61**

Champ : patients enregistrés dans l'ONM de 1999 à 2005 et perdus de vue correspondants.

Tests statistiques de comparaisons entre groupes : χ^2 de Pearson pour les insuffisants/suffisants pancréatiques ; t de Student pour la moyenne de l'âge.

Degrés de signification : * : $p < 0,01$; ** : $p < 0,001$; ns : non significatif.

Au total, soit les patients perdus de vue chaque année n'apparaissent pas comme différents de ceux qui sont en observation (cas des années 1999 et 2000), soit, lorsqu'ils diffèrent, ils présentent un meilleur état de santé que les patients qui sont vus dans les centres.

La mortalité

La table de mortalité 1999-2005 est détaillée dans le tableau 4-A. La série des survivants S_x indique que dans les conditions de mortalité décrites par cette table sur la période 1999-2005, un patient a une probabilité de décéder avant 10 ans de 2,7 %. Entre 10 et 20 ans cette probabilité est de 14,3 % et atteint 25,9 % entre 20 et 30 ans. Ces valeurs, très élevées, reflètent la mortalité qui serait spécifique à la mucoviscidose des premières années de vie jusqu'à l'âge adulte, à tout le moins dans les conditions de fonctionnement de l'ONM. On peut en effet les comparer à celles obtenues pour la population générale en France sur une période analogue (2002-2004) où elles sont de 0,5 % avant 10 ans, de 0,3 % entre 10 et 20 ans

et de 0,6 % entre 20 et 30 ans. La table de mortalité donnée en 4-A indique également qu'un nouveau-né de l'ONM a une chance sur deux d'atteindre l'âge de 36,8 ans, la durée de vie moyenne (espérance de vie à la naissance) s'établissant quant à elle à 40,9 ans (dans la population française, la vie médiane et l'espérance de vie à la naissance étant respectivement de 83,3 ans et 79,6 ans).

Tableau 4. Tables de mortalité période 1999-2005, A : de l'ONM ; B : de l'ONM-corrigé

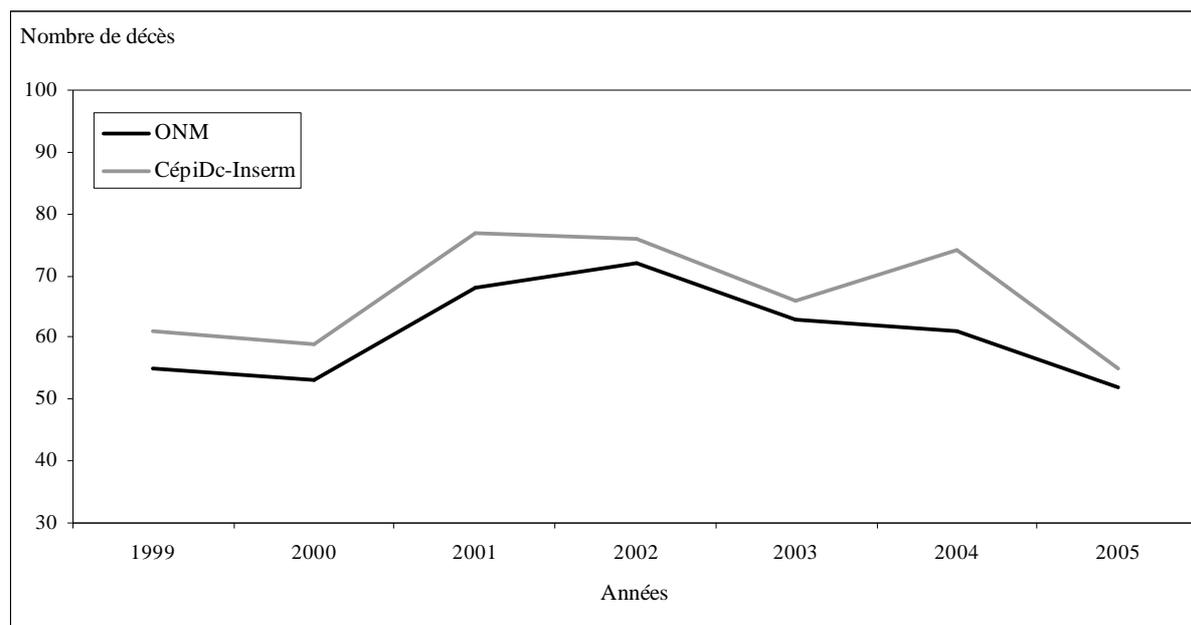
Âge	A : ONM			B : ONM-corrigé		
	S_x	${}_5Q_x$ (pour 1 000)	E_x	S_x	${}_5Q_x$ (pour 1 000)	E_x
0	1 000	12,4	40,9	1 000	21,8	38,3
5	988	14,9	36,4	978	15,9	34,1
10	973	53,1	31,9	962	57,8	29,7
15	921	94,8	28,6	906	102,0	26,4
20	834	138,2	26,3	814	147,7	24,0
25	719	140,4	25,1	694	140,4	22,8
30	618	145,6	23,8	597	145,6	21,1
35	528	147,7	22,4	510	186,8	19,2
40	450	102,9	20,8	415	130,8	18,1
45	404	185,9	17,9	361	207,1	15,4
50	329	218,7	16,4	286	267,3	13,8
55	257	177,3	15,3	210	230,9	12,8
60	211	183,9	13,1	162	265,8	10,9
65	172	101,1	10,5	119	194,5	8,9
70	155	221,4	6,4	96	406,4	5,5
75	121	1000,0	2,5	57	909,0	2,5
80	0			0		

Note : les chiffres en italiques correspondent à des estimations fondées sur un schéma arbitraire d'extinction des survivants.

D'après les données du CépiDc de l'Inserm sur la période 1999-2005, les décès de mucoviscidose en France métropolitaine et à l'Île de la Réunion sont au nombre de 468, contre 424 rapportés par l'observatoire. La comparaison des deux sources de données est illustrée sur la figure 2. Dans l'ensemble, l'ONM présente un sous-enregistrement de 9,4 % des décès, relativement constant selon les années à l'exception de 2004 où l'écart aux données du CépiDc est plus important (17,6 %). Les distributions selon l'âge provenant des deux sources indiquent par ailleurs que le sous-enregistrement caractérise surtout les classes extrêmes : 0-4 ans d'une part, 55 ans ou plus d'autre part, où le déficit accusé par l'observatoire à ces âges est de 30 % ou plus.

La statistique des décès de l'ONM corrigée par celle du CépiDc a donné lieu à l'élaboration d'une deuxième table de mortalité (tableau 4-B). La correction apportée modifie assez sensiblement les données initiales : une hausse de 1,6 point pour le taux brut de mortalité qui se situe alors à 17,3 ‰ (contre 15,7 ‰ précédemment), une baisse de 1,3 an et de 2,6 ans respectivement pour la vie médiane et e_0 ; de même peut-on observer avec les données corrigées que la probabilité de décéder avant 10 ans est de 3,8 %, de 15,4 % entre 10 et 20 ans puis de 26,7 % entre 20 et 30 ans.

Figure 2. Décès de mucoviscidose provenant de l'ONM ou du CépiDc-Inserm, selon l'année



Estimation de la population totale des malades et nécessité d'une réforme du système d'information existant

La réalisation des objectifs assignés à l'ONM repose sur un décompte correct des malades de la mucoviscidose ; sur une couverture exhaustive du nombre total de cas. Étant alors en charge de ce système d'information, nous avons relevé plusieurs éléments suggérant qu'il existait une incertitude sur l'effectif réel de la population des malades et avons considéré que l'observatoire, dans son mode de fonctionnement initial, ne semblait pas en donner une statistique exacte. Ces éléments sont les suivants :

- l'entrée dans l'ONM des patients dépistés à la naissance est en constante évolution depuis 2002, l'optimum ne semble pas encore être atteint ; compte tenu de l'incidence de la maladie, environ 175 nouveau-nés dépistés auraient dû en effet être inclus chaque année depuis l'instauration du dépistage néonatal systématique, contre les 156 patients enregistrés par exemple en 2004, année où les dépistés ont été les plus nombreux dans l'observatoire ;
- les pyramides des âges de 1999 à 2005 font apparaître une sous-représentation des hommes qui pourrait s'expliquer par un déficit dans l'observatoire de la fraction des malades masculins ne présentant comme seul signe clinique de la maladie qu'une stérilité, celle-ci ne pouvant être alors qu'une mucoviscidose de révélation tardive ;
- les patients ayant une forme modérée de la maladie, principalement ceux présentant une suffisance pancréatique (12 % du total des malades), totalisent sur la période 1999-2005 une durée moyenne de suivi dans l'ONM de 3,3 ans, contre 4,8 ans pour l'ensemble de la population de l'observatoire ; la permanence de perdus de vue durables – ayant de surcroît une forme clinique particulière de la mucoviscidose – affecte nécessairement la représentativité du décompte que l'ONM fournit chaque fin d'année ;
- les données du CépiDc semblent traduire un sous-enregistrement des décès de mucoviscidose dans l'observatoire, principalement chez les patients les plus jeunes et chez les adultes.

Dès lors, nous avons eu recours au modèle démographique de la population stationnaire pour estimer l'effectif de la population totale des malades de la mucoviscidose en France et, ainsi, la représentativité de l'observatoire⁽⁶⁾.

La population stationnaire associée à la table de mortalité corrigée 1999-2005 où $e_0 = 38,3$ ans⁽⁷⁾ comporterait un effectif théorique de 6 700 patients environ. Avec une population moyenne observée par l'ONM durant cette période s'élevant à 4 045 patients⁽⁸⁾, le taux de couverture de l'observatoire serait de 60,4 %, pour une prévalence de la mucoviscidose de 11,2 malades pour 100 000 habitants⁽⁹⁾, valeur au demeurant très proche de celle rapportée par Orphanet pour la mucoviscidose en Europe (12 pour 100 000).

Considérés selon l'âge, il ressort que les écarts entre la population observée et la population estimée par le modèle de la population stationnaire sont très différenciés (figure 3) : le taux de couverture de l'ONM atteint son maximum pour les 15-19 ans et les 10-14 ans (environ 88 et 92 % respectivement) ; il se situe aux environs de 77 % chez les patients âgés de moins de 10 ans ; à 20-24 ans ce taux est encore de 75 % puis décroît très nettement ensuite avec l'âge des malades et ne dépasse guère 10 % après 50 ans.

Les écarts ainsi constatés entre population observée et population estimée sont très vraisemblablement liés à des caractéristiques associées à l'âge des malades. Avant 10-14 ans, tous les cas potentiels de mucoviscidose n'ont pas été intégralement diagnostiqués (sur la période 1999-2005, l'âge médian au diagnostic de mucoviscidose est en effet de 4,0 mois et l'âge moyen de 43,1 mois), ce qui se traduit par un retard à l'entrée dans l'observatoire des patients n'ayant pu bénéficier du dépistage néonatal et pour lesquels les signes évocateurs de la maladie ne se sont pas encore manifestés ; gageons cependant que ce retard sera progressivement résorbé par la généralisation du dépistage à la naissance mis en place depuis 2002. Après 15-19 ans, on peut supposer que la mortalité des générations anciennes est à chaque âge en réalité supérieure à celle décrite par la table de mortalité prise comme référence ; par ailleurs, on peut à l'inverse considérer qu'il existe un nombre non négligeable d'adultes ayant des formes atténuées ou atypiques de mucoviscidose (c'est le cas des porteurs de génotypes constitués de mutations *CFTR* de classes IV ou V dites modérées) et qui de ce fait n'intègrent pas, ou très tardivement, la filière de soins des CRCM (Gaillard *et al.*, 2009).

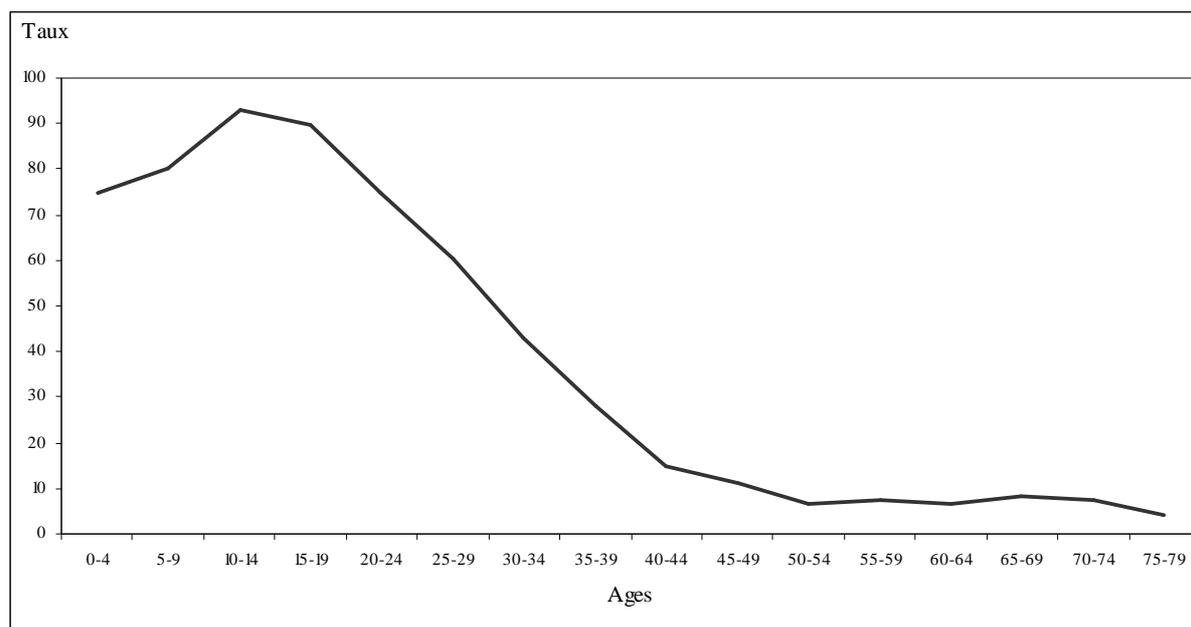
(6) Nous avons également eu recours au modèle de la population stable, qui a produit des résultats du même ordre que ceux de la population stationnaire.

(7) Du fait de cette espérance de vie à la naissance, nous avons pris en compte les naissances s'étant produites en moyenne en France au cours des 38,3 dernières années à partir de 2005, soit 760 955.

(8) Moyenne pondérée des personnes-années ayant servi à la construction de la table de mortalité 1999-2005 et de leurs répartitions par groupes d'âges quinquennaux. Cette moyenne est quasiment centrée sur l'année 2002.

(9) Sur la base d'une population de 59 863 milliers d'habitants en milieu d'année 2002 (source Insee).

Figure 3. Estimation du taux de couverture de l'ONM selon l'âge par le modèle de la population stationnaire



Compte tenu des recommandations nationales, des enjeux de santé publique et de recherche dans le cadre des maladies rares, il nous a paru indispensable de faire évoluer le système d'information utilisé jusqu'alors et de passer ainsi d'un observatoire, où l'enregistrement des malades est incomplet, à un registre, où l'inclusion et le suivi doivent être exhaustifs (Bellis *et al.*, 2007 ; Bellis et Parant, 2008). Parvenir à cet objectif nécessite, selon nous, de mettre en place une série de mesures réglementaires, techniques et méthodologiques⁽¹⁰⁾ :

- une structure scientifique *ad hoc* ayant pour mission d'authentifier les cas de mucoviscidose, en conformité avec l'évolution des consensus ;
- un protocole d'accord devant assurer la participation pérenne de tous les CRCM ;
- un dispositif d'information multi-sources garantissant la déclaration de tous les malades situés sur l'aire géographique définie et qui devrait impliquer, en plus des structures de soins habituelles représentées par les CRCM : l'organisme chargé du dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose (AFDPHE) ; les structures s'occupant du diagnostic et du traitement des stérilités masculines ; les structures réalisant les transplantations d'organes en coordination avec l'Agence de Biomédecine ; les différentes caisses d'assurance maladie pour les patients déclarés en ALD ; le CépiDc de l'Inserm pour les décès de mucoviscidose ;
- l'application de la méthode de « capture-recapture » pour mesurer les taux de déclaration et l'exhaustivité des multiples sources d'information (Gallay *et al.*, 2002).

(10) Suite à nos propositions, l'ensemble de ces mesures a fait l'objet, de la part de l'opérateur du système d'information (association Vaincre la Mucoviscidose), d'une demande de qualification au Comité national des registres-Maladies rares. La qualification en tant que Registre français de la mucoviscidose a été obtenue et rendue effective au 1^{er} janvier 2009.

Conclusion

Du fait de leur gravité, de la faible espérance de vie des personnes qui en sont atteintes, mais aussi du manque de connaissances qui les accompagne et d'un accès aux soins limité, les maladies rares (à prévalence de 50 pour 100 000 au maximum) sont devenues un véritable enjeu de santé publique. Depuis une dizaine d'années, les gouvernements nationaux, voire le Parlement européen, se sont fortement impliqués au travers de directives incitant à une surveillance épidémiologique de ces maladies et à une coordination de l'ensemble des travaux entrepris dans ce domaine. Ce faisant, ils ont relayé les actions menées sur le terrain, depuis fort longtemps parfois, par les associations de parents de malades et qui consistaient, le plus souvent, en dispositifs diversément organisés mais devant permettre de compter et caractériser les sujets relevant de telle ou telle pathologie rare ou orpheline.

Parmi les maladies rares, la situation de la mucoviscidose est à plus d'un titre exemplaire : la localisation du gène responsable a été identifiée, le mode de transmission est parfaitement établi, il existe un consensus sur les critères de diagnostic et les conditions de la prise en charge des malades, les filières de soins sont structurées en conséquence, la mise en commun de données démographiques et cliniques est effective pour un certain nombre de pays en Europe. Malgré la situation très favorable due à l'existence d'un Observatoire national de la mucoviscidose en France, nous parvenons aux conclusions suivantes :

- le taux de couverture de l'observatoire, dans son mode de fonctionnement initial, n'est pas complet et serait de 60 % environ de la population totale, les sujets manquants étant inégalement répartis selon l'âge ;
- de ce fait la prévalence de la maladie ne peut être établie avec précision ;
- compte tenu des recommandations nationales, des enjeux de santé publique et de recherche, il apparaît indispensable de transformer le dispositif existant, de manière à fonctionner sur le mode d'un registre où l'enregistrement et le suivi des cas relevant du champ de l'étude deviendraient exhaustifs ;
- des propositions concrètes peuvent être faites pour parvenir à un fonctionnement sur le mode souhaité.

Références

- BELLIS G., CAZES M.-H., PARANT A. *et al.*, 2007, « Cystic fibrosis mortality trends in France », *Journal of Cystic Fibrosis*, 6, p. 179-186.
- BELLIS G., PARANT A., 2008, « Bien-fondé d'un registre français de la mucoviscidose », in Actes du XII^e colloque national de démographie *Collecte des données et connaissance des populations*, Amiens, Cudep, p. 95-108.
- FARRELL P.M., KOSOROK M.R., LAXOVA A. *et al.*, 1997, « Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis », *The New England Journal of Medicine*, 337, p. 963-969.
- GAILLARD D., CLAVEL C., BESSACI-KABOUYA K. *et al.*, 2009, « Les formes atténuées de la mucoviscidose : génétique – suivi prolongé nécessaire », *Archives de Pédiatrie*, 16, p. 387-390.
- GALLAY A., NARDONEI A., VAILLANT V. *et al.*, 2002, « La méthode capture-recapture appliquée à l'épidémiologie : principes, limites et applications », *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 50, p. 219-232.
- GOLDBERG M., LUCE D., 2001, « Les effets de sélection dans les cohortes épidémiologiques : nature, causes et conséquences », *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 49, p. 477-492.
- INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), 2006, *Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès*, Portail CépiDc-IFR69, www.cepfdc.vesinet.inserm.fr.

- MUNCK A., DHONDT J.-L., HOUSSIN E. *et al.*, 2007, « Dépistage national de la mucoviscidose, mise en place, implication des laboratoires et résultats nationaux », *Revue Francophone des Laboratoires*, 397, p. 67-72.
- RAULT G., ROUSSEY M., DESRUES B. *et al.*, 2001, « Mucoviscidose : recommandations pour l'organisation des centres et réseaux de soins », *Archives de Pédiatrie*, 8, p. 802-817.
- ROSENSTEIN B.J., CUTTING G.R., 1998, « The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement », *The Journal of Pediatrics*, 132, p. 589-595.
- WEILL A., VALLIER N., SALANAVE B. *et al.*, 2006, « Fréquence des trente affections de longue durée pour les bénéficiaires du Régime général de l'Assurance maladie en 2004 », *Pratiques et Organisation des Soins*, 37, p. 173-188.

Encadré : la mucoviscidose

La mucoviscidose (encore appelée fibrose kystique du pancréas) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive : seuls les sujets (garçons ou filles) homozygotes sont atteints, c'est-à-dire ceux ayant hérité de deux mutations, l'une provenant du père et l'autre de la mère. Avec ce mode d'hérédité, les personnes ne portant qu'une seule mutation, les hétérozygotes, ne présentent pas la maladie ; de ce fait, on les qualifie de porteurs sains pour le gène concerné.

Les premières descriptions cliniques de la mucoviscidose datent de la fin des années 30, mais la nature précise du défaut génétique est restée longtemps méconnue. En effet, le gène responsable de la maladie a été localisé en 1989 ; il est situé sur le bras long du chromosome n° 7 (position 7q31.2) et code pour la protéine *CFTR*, une protéine constituée de 1 480 acides aminés, intervenant dans la régulation du transport des ions chlore au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 1 500 mutations dans ce gène ont été identifiées à ce jour, la plus fréquente (rencontrée chez près de 70 % des malades) est la mutation F508del, à l'origine d'une élimination du 508^e acide aminé de la protéine *CFTR* et rendue de ce fait non fonctionnelle.

En dehors d'une procédure de dépistage néonatal, le contexte le plus fréquent du diagnostic est le suivant : alerté par des signes d'appel cliniques (diarrhée graisseuse, encombrement des bronches, infections récidivantes des voies respiratoires), le médecin fait pratiquer un test biologique, le test de la sueur, mesurant la quantité de chlore sudoral ; la présence d'un taux élevé d'ions chlore dans la sueur confirme le diagnostic clinique. Celui-ci est complété par l'examen moléculaire du gène *CFTR* et la recherche des mutations en cause.

Au plan pathologique, l'anomalie de fonctionnement s'exprime chez les sujets atteints au niveau du tube digestif, des voies respiratoires et des glandes sudoripares, qui sécrètent un mucus insuffisamment hydraté ; l'anomalie s'exprime également au niveau du tractus génital. À la diversité de ces atteintes est associée une diversité d'expression clinique, tant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes que pour l'évolution de la maladie, la sévérité de l'atteinte respiratoire conditionnant dans la majorité des cas le pronostic vital.

Les traitements – longs, contraignants et à visée symptomatique – reposent essentiellement sur la prise en charge respiratoire (kinésithérapie, antibiothérapie, oxygénothérapie, greffe pulmonaire) ainsi que sur la prise en charge digestive et nutritionnelle (apports d'extraits pancréatiques et régime alimentaire hypercalorique).

Un couple parental ne se révèle « à risque » que si les deux membres sont hétérozygotes et à partir du moment où le diagnostic de mucoviscidose a été porté sur l'un au moins des enfants (ce risque est de 1/4 à chaque conception). Dans ces circonstances, si le couple souhaite avoir d'autres enfants, il lui est proposé – à condition que les mutations aient été identifiées chez le premier enfant atteint – de recourir au diagnostic anténatal en procédant à l'analyse de l'ADN du fœtus.

Remerciements : association Vaincre la Mucoviscidose.