

L'observatoire national de la mucoviscidose : Quelle couverture de la population malade ?

Maryse GAIMARD

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Gil BELLIS, Alain PARANT

Institut national d'études démographiques (INED)

La mucoviscidose (ou fibrose kystique du pancréas) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive : seuls les sujets ayant hérité de deux mutations — l'une provenant du père, l'autre de la mère — sont atteints. Se manifestant principalement par des troubles respiratoires et digestifs, c'est une maladie que l'on ne sait toujours pas guérir. Finissant par détruire les poumons, elle ne laisse qu'une seule issue, encore très aléatoire, la greffe pulmonaire. Elle affecte en France un nouveau-né tous les deux jours et l'on estime communément à quelque 6 000 le nombre total de malades et à environ deux millions le nombre de porteurs sains du gène responsable de la maladie, mais susceptibles de le transmettre, en toute ignorance, à leurs enfants à naître.

L'âge à l'apparition des premiers symptômes est très variable, et si l'on observe des atteintes mineures de la maladie, des formes sévères peuvent entraîner un décès extrêmement précoce. Le dépistage néonatal de la mucoviscidose, déjà pratiqué dans plusieurs régions depuis plus ou moins longtemps (depuis 1980 en Basse-Normandie, région pionnière), a été généralisé à l'ensemble du territoire français en 2002. La mucoviscidose reste au premier plan des préoccupations des pédiatres et des familles éprouvées. Au reste, ce ne sont plus les seuls pédiatres qui sont concernés car la proportion des patients qui arrivent à l'âge adulte ne cesse d'augmenter.

Malgré une forte incidence de cette maladie, estimée à 1/4 600 naissances, la France n'a que récemment procédé à une surveillance épidémiologique de la mucoviscidose et à une organisation adaptée des soins. La recherche, imposée au plan éthique autant qu'économique, d'une plus grande efficacité thérapeutique passe par l'instauration de procédures d'évaluation des pratiques médicales, donc par une bonne connaissance préalable des données épidémiologiques.

L'impulsion décisive fut donnée, en 1993, lorsque l'Association française de lutte contre la mucoviscidose (AFLM rebaptisée, en 2000, Vaincre la Mucoviscidose) décida de se doter d'un observatoire national de cette maladie génétique (ONM). Les objectifs de l'ONM étaient, pour l'essentiel — et ils sont toujours — d'améliorer la connaissance des caractéristiques médicales et sociales de la population malade, de mesurer l'impact des interventions thérapeutiques, d'apprécier le coût socio-économique de la maladie, de fournir toutes les informations utiles aux malades, aux parents et aux partenaires institutionnels.

En privilégiant une telle structure plutôt qu'un simple registre, l'Association affichait clairement sa volonté de ne pas seulement comptabiliser (avec une préoccupation d'exhaustivité) une population de malades, que ceux-ci soient déjà diagnostiqués et suivis ou qu'ils soient encore en attente d'un diagnostic, mais de créer également, d'emblée, les conditions d'une bonne observation longitudinale. Elle favorisait ainsi l'analyse de l'évolution des malades et de la maladie, dans une optique de santé publique et dans le cadre d'une coopération de tous les instants entre toutes les parties prenantes.

L'ONM permet de dresser chaque année un bilan de l'état de santé des malades et d'estimer leur durée de vie. Bien que constituant un remarquable outil de connaissance, l'ONM n'en demeure pas moins lacunaire, nombre de malades en étant exclus et les indicateurs qu'il permet de calculer étant conséquemment entachés d'une certaine approximation.

À partir de l'analyse de la mortalité des patients suivis dans l'Observatoire, nous proposons diverses estimations du taux de couverture, par l'ONM, de la population totale atteinte de la mucoviscidose en France.

1. La connaissance de la population malade de la mucoviscidose par l'ONM

L'ONM consiste en une base de données alimentée par un questionnaire adressé une fois par an aux centres de soins spécialisés dans la mucoviscidose en France et dans l'Île de la Réunion. Ce questionnaire permet de collecter, pour l'année échu, des informations sur l'état civil des malades (leur identification, indirectement nominative, demeurant anonyme), les éléments fondant le diagnostic de mucoviscidose, les événements médicaux les ayant affectés au cours de l'année, les modalités de leur prise en charge thérapeutique, leurs caractéristiques anthropométriques, fonctionnelles respiratoires, bactériologiques, évolutives et, dans un registre différent, socio-familiales.

Le premier questionnaire a été diffusé en 1993, pour relever les informations relatives à l'année 1992. Jusqu'en 1998, les questionnaires furent exploités et analysés par l'Unité 155 de l'INSERM. Depuis 1999, l'INED a pris le relais.

À l'occasion de chaque enquête annuelle, chacun des centres participants déclare à l'ONM les patients vus au moins une fois dans l'année ; ces patients peuvent être des sujets déjà vus par le centre l'année précédente ou des sujets vus pour la première fois au cours de l'année, qu'il s'agisse de nouveaux malades ou de patients transférés d'un centre à l'autre.

Les déclarations faites à l'ONM par les centres concernent :

- d'une part, les patients pour lesquels un diagnostic clinique de la mucoviscidose a été porté (troubles broncho-pulmonaires et/ou ORL chroniques, insuffisance pancréatique exocrine, troubles de croissance staturo-pondérale, azoospermie obstructive) ;
- d'autre part, les patients n'ayant pas nécessairement les manifestations phénotypiques de la maladie ; il peut s'agir de nouveau-nés ayant un test de dépistage néonatal positif ou de sujets ayant des antécédents familiaux et pour lesquels le diagnostic de la mucoviscidose a été confirmé.

Les données traitées dans cette communication portent sur les malades inclus dans l'ONM de 1994 (date à partir de laquelle le fonctionnement de l'Observatoire peut être considéré comme satisfaisant) à 2004 (dernière année d'enquête disponible).

1.1. Hausse du nombre de malades suivis

Le nombre de centres de soins participant à l'ONM qui s'était, dans un premier temps, fortement accru a diminué depuis 2000, sous l'effet d'une restructuration de l'offre de soins (création des Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose ; CRCM). L'effectif des malades vus dans l'année dans l'un au moins des centres participants est, quant à lui, passé de 2 168 en 1994 à 4 533 en 2004¹, soit une croissance annuelle moyenne de 7,6% (tableau 1 et figure 1). À nombre de centres inchangé depuis 1994, le nombre de malades suivis

¹ Cette augmentation ne tient pas uniquement aux nouveaux cas de mucoviscidose diagnostiqués dans l'année, elle s'explique également par l'entrée dans l'ONM de malades diagnostiqués les années précédentes. Ces entrées sont la conséquence de l'adhésion progressive à l'Observatoire de nouveaux centres chaque année. Parallèlement à ces entrées, des sorties ont lieu, chaque année, par décès, élimination du diagnostic et par malades perdus de vue (voir, annexe 1, les caractéristiques du mouvement naturel de la population de l'ONM sur la période 1999-2004).

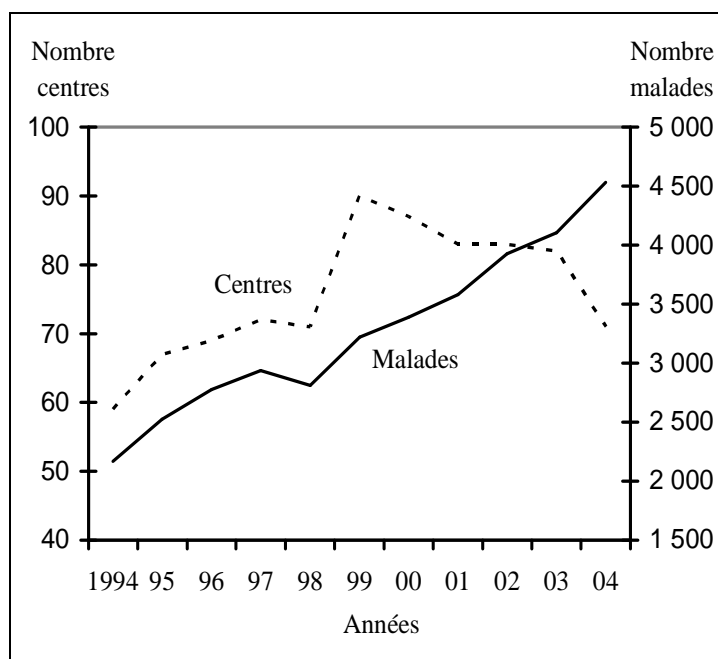
n'aurait progressé que de 43,2% en 10 ans (+20,2% pour les centres participant à l'ONM depuis 1999, tableau 2). L'âge moyen de la population suivie par l'ONM était égal, en 2004, à 15,9 ans et l'âge médian à 14,0 ans ; les adultes (18 ans ou plus) représentant 37% du total.

Si l'on rapproche le nombre de malades suivis par l'ONM de l'estimation la plus communément admise de 6 000 personnes atteintes de la mucoviscidose au total pour la France, on fait alors apparaître un taux de couverture de 75% en 2004.

Cette estimation de 6 000 malades est-elle réaliste ? C'est à tenter de répondre à cette question et à préciser le taux de couverture de l'ONM que l'on va s'efforcer, par estimation du nombre total de personnes atteintes en régime démographique et pathologique permanent, déduite de la table de mortalité des malades.

TABLEAU 1, FIGURE 1 : ONM, 1994-2004. CENTRES PARTICIPANTS ET MALADES SUIVIS.

Année	Nombre de centres	Nombre de malades
1994	59	2 168
1995	67	2 524
1996	69	2 777
1997	72	2 937
1998	71	2 811
1999	90	3 220
2000	87	3 388
2001	83	3 580
2002	83	3 928
2003	82	4 104
2004	71	4 533



Source : ONM

TABLEAU 2 : ONM, 1999-2004. MALADES EFFECTIVEMENT SUIVIS ET MALADES SUIVIS PAR LES SEULS CENTRES PARTICIPANTS DEPUIS 1994 ET DEPUIS 1999.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Malades ONM	3 220	3 388	3 580	3 928	4 104	4 533
Effectifs avec les centres de 1994	2 531	2 722	2 943	3 244	3 285	3 624
Effectifs avec les centres de 1999	-	3 363	3 503	3 765	3 767	4 041

1.2. Survie des malades

À partir des données relatives aux décès de l'année et à la population présente dans l'ONM, une table de mortalité peut être établie, résumée par des indicateurs de tendance centrale (espérance de vie à la naissance, vie médiane). Les effectifs concernés à chaque âge étant faibles, des biais peuvent affecter les calculs. Pour gommer les effets de fluctuations d'effectifs, les tables de mortalité sont donc dressées pour des périodes tri-annuelles, à partir de la moyenne des données enregistrées sur trois années consécutives (exemple pour l'année 1995, la moyenne porte sur les données de 1994, 1995 et 1996) allant de 1994-1996 à 2002-2004.

Les tables de mortalité (dont les quotients ont été déduits des taux de mortalité²) ont été construites pour une longévité de la population étudiée fixée à 80 ans, compte tenu de l'âge atteint par les derniers survivants. Pour plusieurs périodes tri-annuelles, aucun décès n'a été effectivement observé à partir du cinquantième anniversaire. Afin de clore les tables de mortalité, il a donc été nécessaire d'adopter un schéma d'extinction des survivants sur les classes 50-80 ans. Le choix s'est porté sur un schéma d'extinction régulier, en supposant que l'intensité de la mortalité est d'autant plus marquée que les survivants concernés sont plus âgés, les décès intervenant en milieu de période tri-annuelle. Les effectifs de malades survivants aux âges extrêmes étant très faibles, faire le choix d'une telle longévité a pour effet de tirer vers le haut toutes les espérances de vie, mais pas les vies probables.

La comparaison des tables ainsi élaborées reflète un allongement du calendrier de la mortalité des malades, hormis au cours de la période 2000-2002 (tableau 3). Précisons toutefois que cette élévation des divers indicateurs de mortalité ne traduit pas nécessairement une augmentation de la durée de vie des malades. Elle peut, en effet, résulter d'une meilleure prise en compte des malades par l'ONM (voir *infra*) ; notons qu'entre 1994 et 2004 l'âge moyen des malades suivis est passé de 11,8 ans à 15,9 ans. Rappelons également que les tables de mortalité 1994-1996 à 1996-1998 ont été élaborées à partir des statistiques des décès et des effectifs collectés par l'ancien gestionnaire ; les tables de 1997-1999 et 1998-2000 intègrent les données de l'ancien et du nouveau gestionnaire ; depuis 1999-2001, les données proviennent uniquement du nouveau gestionnaire.

TABLEAU 3 : ONM, 1994-2004. SURVIE DES MALADES (EN ANNÉES).

Périodes	Espérance de vie à la naissance	Vie médiane	Espérance de vie à 20 ans
1994-1996	30,4	28,1	16,7
1995-1997	30,2	27,8	18,1
1996-1998	31,2	28,1	18,5
1997-1999	34,1	29,6	20,4
1998-2000	37,1	32,2	21,6
1999-2001	38,9	35,7	23,0
2000-2002	38,1	35,6	22,4
2001-2003	39,1	36,4	23,6
2002-2004	42,4	38,0	27,8

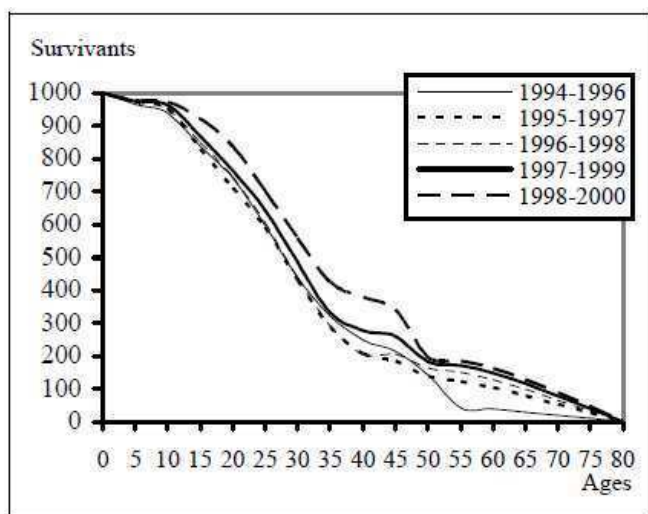
Source : ONM

Les distributions des survivants et de l'espérance de vie aux différents anniversaires illustrent l'évolution du calendrier de la mortalité entre les deux périodes extrêmes de l'étude (figures 2 et 3). Pour nombre de cliniciens, la baisse de la mortalité ainsi révélée par les tables apparaît comme une tendance bien établie, à relier à l'amélioration de la prise en charge globale des malades et de la qualité des soins. On reviendra ci-après, sur certains risques de surestimation de la réalité.

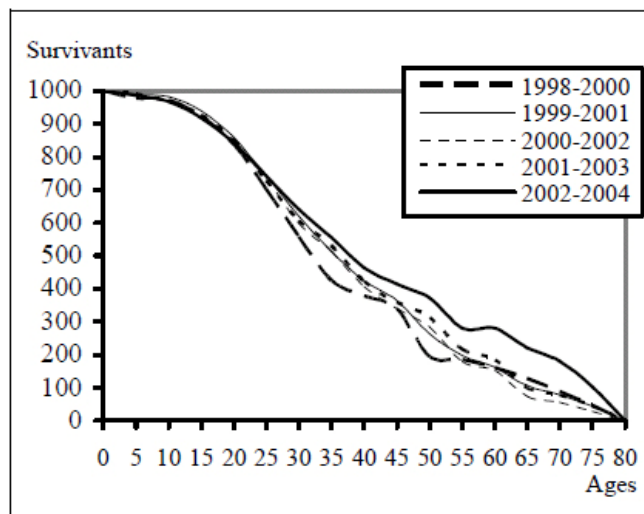
² Les quotients quinquennaux de mortalité ont été déduits des différents taux par groupes d'âges à partir de la relation : ${}_5q_x = 10 \cdot {}_5m_x / (2 + 5 \cdot {}_5m_x)$ ou ${}_5m_x$ est le taux de mortalité par groupe d'âges. La prise en compte des malades perdus de vue (équivalents à des migrations) au cours de chacune des périodes tri-annuelles n'est possible que depuis 1999-2001. Elle n'induit que de très légères modifications sur les indicateurs de mortalité : l'espérance de vie à la naissance passe ainsi, pour la période 2002-2004, de 42,4 ans à 42,0 ans. Par souci d'homogénéité des résultats sur toute la période étudiée, les malades perdus de vue n'ont pas été réintégrés dans les calculs.

FIGURE 2 : ONM, 1994-2004. SURVIVANTS DES TABLES DE MORTALITÉ SELON L'ÂGE

Périodes 1994-1996 à 1997-1999



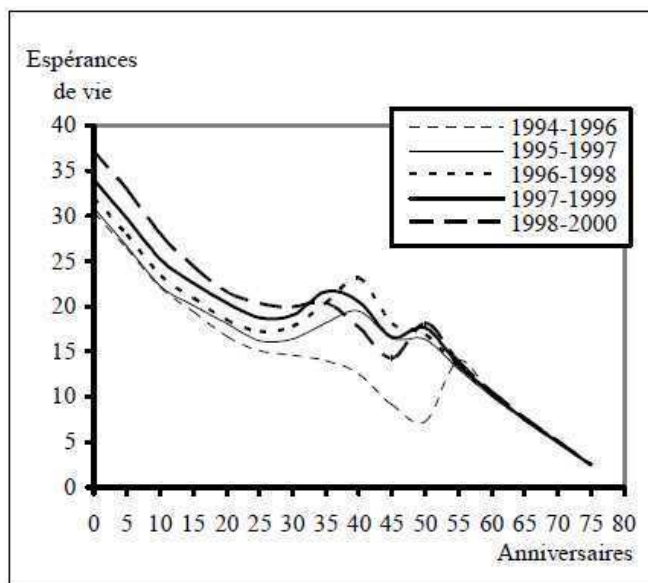
Périodes 1998-2000 à 2002-2004



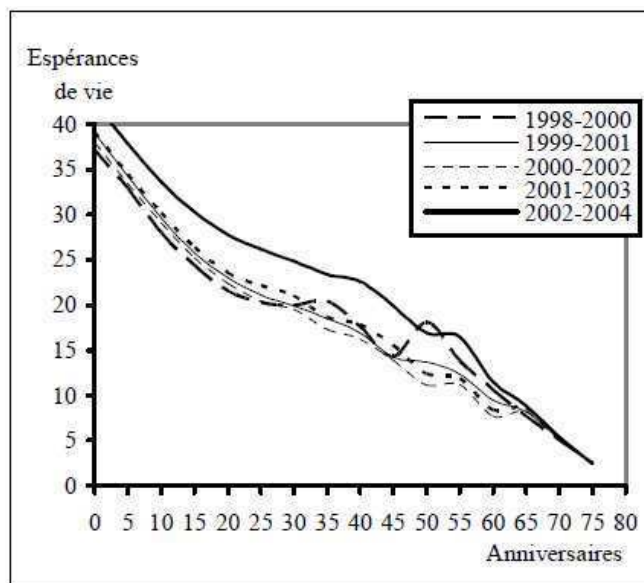
Source : ONM.

FIGURE 3 : ONM, 1994-2004. ESPÉRANCES DE VIE SELON L'ÂGE.

Périodes 1994-1996 à 1998-2000



Périodes 1998-2000 à 2002-2004



Source : ONM.

2. Essai d'estimation de la population malade totale

L'instauration d'un dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose aura pour conséquence à long terme, toutes choses restant égales par ailleurs, de transformer de facto l'Observatoire national de la mucoviscidose en un véritable registre national de cette maladie. Les choses n'en sont pas encore là, et l'ONM ne connaît qu'une partie, fut-elle majoritaire, de la population totale française malade de la mucoviscidose. L'effectif de cette dernière évoluant en fonction du nombre annuel de nouveau-nés, de l'incidence de la maladie à la naissance et de la mortalité par âge des malades, diverses estimations du nombre total de personnes peuvent être produites en fonction des hypothèses faites sur ces trois grandeurs.

- Une première estimation possible (hypothèse H1) repose sur le concept de population stationnaire ; en l'occurrence, la population stationnaire associée à la table de mortalité de

la période 2002-2004 ($e_0 = 42,4$ ans ; annexe 2), ayant pour entrée le nombre annuel moyen des naissances des 42,4 dernières années (soit $N = 776\,800^3$) et une incidence à la naissance de $1/4600$, la plus communément admise aujourd'hui. Sous contrainte d'un régime démographique et pathologique permanent, la population totale malade de la mucoviscidose en France s'élèverait à $7\,160$ ($776\,800/4600 \times 42,4$). Rapportée à cette population — théorique —, la fraction suivie par l'ONM est égale à $57,3\%$ (tableau 4). En restant dans ce cadre de la stationnarité démographique générale, on peut intégrer le fait que l'incertitude subsiste encore quant à la proportion de nouveau-nés réellement affectés par la maladie, la généralisation du dépistage néonatal systématique étant par trop récente ; par rapport à l'incidence de $1/4600$, la fourchette est largement ouverte : de $1/5000$ à $1/3700^4$. En ne retenant que ces valeurs extrêmes et en régime démographique stationnaire : une incidence à la naissance de $1/3700$ élève l'effectif théorique de malades à $8\,904$ et abaisse le taux de couverture à $46,1\%$; une incidence à la naissance de $1/5000$ diminue l'effectif théorique à $6\,572$ et augmente le taux de couverture à $62,4\%$.

- Les naissances n'ayant pas été constantes, mais ayant fluctué dans le temps, une deuxième série d'estimations (Hypothèse H2) s'articule sur la baisse moyenne enregistrée depuis $42,4$ ans : $-0,17\%$. Quelle que soit l'incidence de la mucoviscidose à la naissance, l'effectif de la population stable associée à la table de mortalité 2002-2004 ressort toujours légèrement plus fort que celui de la population stationnaire correspondante associée à cette même table, le taux de couverture de la population totale malade par l'ONM étant, quant à lui, systématiquement, légèrement inférieur.
- La série d'estimations (Hypothèse H3) applique la mortalité 2002-2004 aux naissances observées depuis 80 ans⁵ et conduit à des résultats, globalement, très proches de ceux de H1.
- Trois autres séries d'estimations (Hypothèses H4, H5, H6) prennent acte d'une possible sous-estimation de la mortalité des malades de l'ONM (cf. infra) et reposent sur la loi de mortalité 1999-2001 au lieu et place de celle de 2002-2004. La période 1999-2001 est la première période tri-annuelle pour laquelle la mortalité a été calculée sur des données homogènes, collectées par le nouveau gestionnaire de l'ONM, et pour laquelle l'espérance de vie à la naissance est plus basse qu'en 2002-2004. Indépendamment de l'effectif des naissances et de l'incidence à la naissance, les effectifs théoriques totaux sont systématiquement en retrait de ceux précédemment calculés, l'inverse prévalant pour les taux de couverture. D'un extrême à l'autre, le nombre total des malades fluctue de $6\,030$ à $9\,280$; l'ONM ne couvrant en conséquence que 44 à 68% de cette population.

Par-delà ce constat global, il appert que le taux de couverture de l'ONM varie très fortement selon l'âge (figures 4 et annexe 3). L'écart entre effectif observé et effectif théorique est le plus faible à $10-14$ ans, quelle que soit la série d'estimations considérées, la substitution d'une table de mortalité des malades à une autre ou un changement d'hypothèse sur le nombre annuel de nouveau-nés ayant une incidence relativement limitée contrairement à l'incidence de la maladie à la naissance. Avec l'âge plus élevé des malades, le taux de couverture de l'ONM s'effondre. L'âge, en lui-même, ne pouvant expliquer la couverture variable de la population malade par l'ONM — l'efficacité de la collecte des données par les médecins référents n'est pas fonction de l'âge des patients —, les fluctuations du taux de couverture ne peuvent tenir qu'aux *caractéristiques associées* à l'âge des malades.

³ Approximé par celui des $42,5$ dernières années.

⁴ Incidence moyenne calculée en 1999 pour quatre régions (Bretagne, Centre, Basse-Normandie et Haute-Normandie) pratiquant déjà le dépistage systématique chez les nouveau-nés.

⁵ Les malades les plus âgés de l'ONM ont aujourd'hui 80 ans.

TABLEAU 4 : EFFECTIF THÉORIQUE DES MALADES ET TAUX DE COUVERTURE DE L'ONM SELON DIFFÉRENTES HYPOTHÈSES.

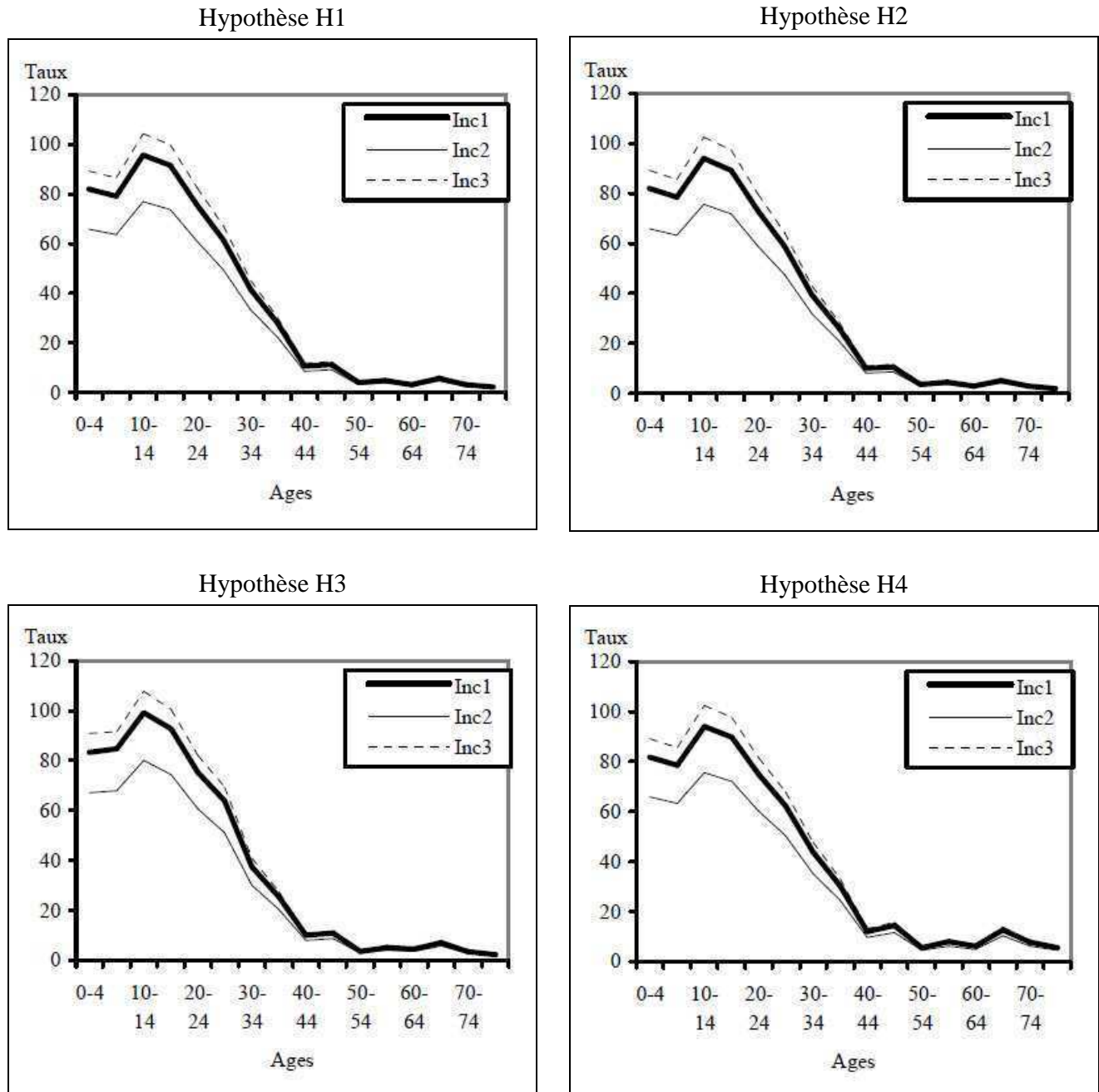
Hypothèses	Incidence 1/4600		Incidence 1/3700		Incidence 1/5000	
	Effectif théorique	Taux de couverture de l'ONM (en %)	Effectif théorique	Taux de couverture de l'ONM (en %)	Effectif théorique	Taux de couverture de l'ONM (en %)
Hypothèse H1 : - Population stationnaire - Mortalité 2002-2004 - Nombre moyen de nouveau-nés des 42,4 dernières années	7 160	57,3	8 904	46,1	6 572	62,4
Hypothèse H2 : - Population stable - Mortalité 2002-2004 - Variation annuelle moyenne du nombre de nouveau-nés des 42,4 dernières années (-0,17 %)	7 466	55,0	9 278	44,2	6 848	60,0
Hypothèse H3 : - Mortalité 2002-2004 - Naissances observées des 80 dernières années	7 104	57,8	8 833	46,5	6 537	62,9
Hypothèse H4 : - Population stationnaire - Mortalité 1999-2001 - Nombre moyen de nouveau-nés des 42,4 dernières années	6 583	62,3	8 180	50,2	6 037	68,0
Hypothèse H5 : - Population stable - Mortalité 1999-2001 - Variation annuelle moyenne du nombre de nouveau-nés des 42,4 dernières années (-0,17 %)	6 828	60,1	8 485	48,4	6 263	65,5
Hypothèse H6 : - Mortalité 1999-2001 - Naissances observées des 80 dernières années	6 554	62,6	8 149	50,4	6 030	68,1

On peut supposer que la population des malades de la mucoviscidose, avant et après 10-14 ans, présente des caractéristiques qui la font plus ou moins grandement différer de la population théorique prise pour référence. Pour les malades âgés de moins de 10 ans, la différence entre les effectifs théoriques et les effectifs observés s'explique par un retard au diagnostic et donc un retard de l'entrée en observation dans l'ONM. Les enfants atteints de mucoviscidose figurent dans la population totale estimée, mais une proportion non négligeable d'entre eux n'a pas encore été diagnostiquée (les symptômes de la maladie ne s'étant pas encore déclarés) et ne figure donc pas dans la population de l'ONM. Ce retard sera progressivement comblé par la généralisation du dépistage néonatal. Pour les patients âgés de 15 ans ou plus, la moindre couverture de l'ONM peut s'expliquer soit par le fait qu'ils ont été exposés depuis leur naissance à des risques de décéder supérieurs à chaque âge à ceux des

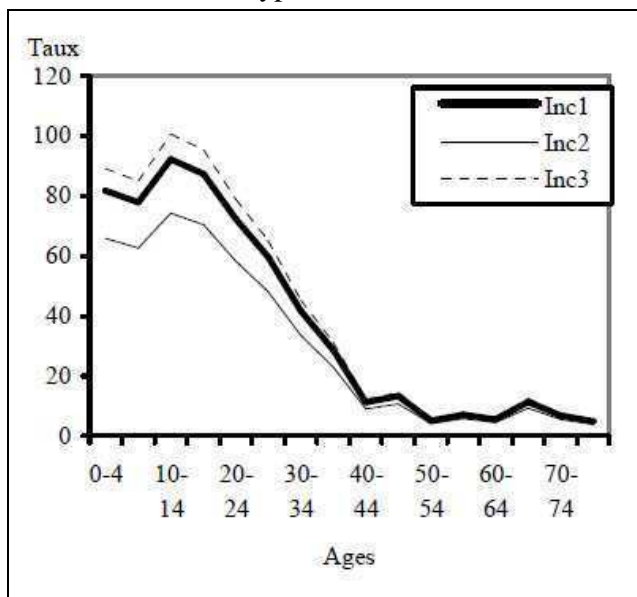
tables de mortalité 1999-2001 et 2002-2004, soit qu'il existe un nombre important de malades adultes ayant une mutation moins sévère de la mucoviscidose, ce qui les soustrait à l'observation assurée par les centres de soins.

De plus, il n'est pas tenu compte des mouvements migratoires qui peuvent avoir une incidence sur l'écart entre populations observée et théorique ; les perdus de vue viennent diminuer l'effectif de la population suivie par l'ONM.

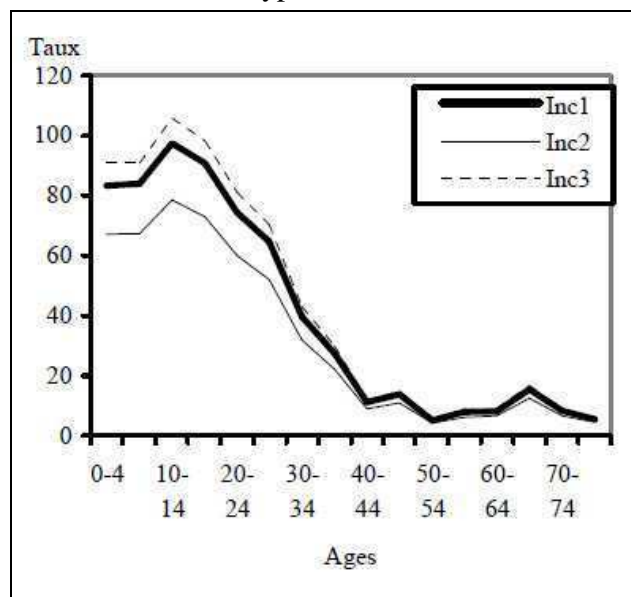
FIGURE 4 : VARIATION ESTIMÉE DU TAUX DE COUVERTURE DE L'ONM SELON L'ÂGE



Hypothèse H5



Hypothèse H6



Notes : Inc1 : incidence à la naissance de 1/4600 ; Inc2 : incidence de 1/3700 ; Inc3 : incidence de 1/5000.

3. Lacunes de l'ONM et des estimations déduites

Le mode d'observation actuel de la mucoviscidose ne permet pas d'appréhender l'intégralité de la population malade avec, pour conséquence, de rendre délicate l'interprétation des indicateurs de durée de vie. Sans contester que le calendrier de la mortalité des malades de la mucoviscidose se soit substantiellement allongé depuis quelques années (hausse des durées de vie moyenne et médiane), les progrès mesurés peuvent diverger, par excès, des progrès effectifs, pour plusieurs raisons.

- Les données sur lesquelles portent les analyses ne sont pas exhaustives. En toute rigueur, les seuls décès retenus pour les calculs des quotients de mortalité par âge concernent des malades vus dans l'année dans les centres de soins participant à l'ONM ; un nombre non négligeable de malades échappent à l'enquête, qu'ils soient suivis en dehors des centres, qu'ils n'aient pas encore été diagnostiqués ou qu'ils aient une forme modérée de la mucoviscidose ne nécessitant pas de consulter chaque année. Il manque ainsi les données de mortalité des malades qui décèdent hors des centres participants à l'ONM. Compte tenu du nombre relativement limité de décès enregistrés chaque année, la non-prise en compte de quelques décès de malades ne relevant pas de la population étudiée peut fortement influencer sur le niveau des indicateurs de tendance centrale calculés ; inflexion à la hausse, par exemple, si les décès écartés concernent des individus jeunes. Ainsi, la non prise en compte des décès des premiers mois de vie lorsque le diagnostic n'a pas encore été établi conduit à une sous-estimation de la mortalité aux âges très jeunes. La généralisation du dépistage néonatal systématique est encore trop récente pour que les déficits de malades jeunes aient pu être intégralement résorbés. Si, de surcroît, d'une année à l'autre, les décès écartés concernent plus que proportionnellement des malades dans les tranches d'âges à faible risque de décès, alors l'allongement du calendrier s'en trouve de fait davantage surestimé.
- Il faut ensuite tenir compte de la structure par âge du solde des entrées et des sorties d'observation, lesquelles mettent en jeu, dans des proportions variables d'une année sur l'autre, des centres ne participant pas à l'ONM. Les entrées et les sorties d'observations dégagent chaque année un solde positif dont la structure par âge joue en faveur d'un allongement du calendrier de la mortalité. D'une façon générale, les excédents caractérisent

les groupes d'âges pour lesquels les risques de décéder sont les plus faibles (particulièrement pour le groupe 0-4 ans) et les déficits concernent les groupes d'âges pour lesquels, au contraire, les probabilités de décès sont les plus fortes.

- Une part d'arbitraire a été introduite dans les quotients de mortalité aux âges élevés (50 ans ou plus), estimés sur la base d'une longévité fixée à 80 ans et tirant vers le haut la durée de vie moyenne.
- Nonobstant les biais de calculs inhérents à la configuration actuelle de l'ONM et à sa couverture partielle de la population totale malade, il convient de garder à l'esprit que les indicateurs de mortalité présentés et discutés ne sont que des synthèses du moment. Leur détermination repose sur un artifice : celui de la cohorte fictive. L'introduction très prochaine, dans l'ONM, des questionnaires des années 1993 à 1998, selon les critères définis par l'actuel gestionnaire, permettra — par extension de la période d'observation et réintégration de nombreux perdus de vue dans la base — de remettre sur le métier l'analyse de la mortalité et de juger de son évolution au sein des générations (ou regroupements de générations) de malades. L'exercice sera, tout naturellement, mis à profit pour procéder à de nouvelles estimations de la population malade totale.

Conclusion

Il est vraisemblable que le nombre de malades non recensés par l'ONM régresse dans l'avenir. La généralisation du dépistage néonatal systématique conduira à l'élimination totale du phénomène du retard à l'entrée en observation, avec un effet contrasté selon l'horizon temporel sur l'évolution du calendrier de la mortalité. Le dépistage néonatal systématique va, en effet, favoriser l'augmentation de deux catégories très particulières de malades : d'une part, celle des nouveau-nés qui, jusque-là, décédaient avant que leur mucoviscidose ait été diagnostiquée ; d'autre part, celle des patients dont les symptômes n'apparaîtront que tardivement. Le repérage des malades du premier type entraînera une augmentation quasi instantanée du nombre et du risque de décès dans les premiers mois de la vie, à l'origine d'un raccourcissement du calendrier de la mortalité (baisse des durées de vie médiane et moyenne). L'introduction, dès leur naissance, d'individus destinés à développer tardivement les symptômes de la mucoviscidose contribuera, au contraire, à allonger le calendrier de la mortalité. Mais, à la différence du précédent, cet effet jouera forcément avec retard.

La généralisation du dépistage néonatal systématique ne règle pas la question de la connaissance incertaine du calendrier de la mortalité des générations les plus âgées de malades. Une mesure plus fiable de la survie des malades passe subséquemment par une couverture la plus exhaustive possible de la population et par la mise en place d'un registre français de la mucoviscidose (RFM). Ce registre repérerait non seulement tous les nouveaux malades de l'année, mais il conserverait, en outre, une trace de tous les anciens malades ; sous réserve seulement que ces derniers ne soient pas décédés ou n'aient pas émigré hors de l'espace couvert (France métropolitaine et Île de la Réunion).

Le biais résultant de l'élimination des décès de malades inconnus de l'ONM s'amenuiserait en conséquence et la mesure de la mortalité gagnerait en fiabilité.

Le registre français de la mucoviscidose : état des lieux

Depuis la proposition de structure et d'organisation d'un registre français de la mucoviscidose (RFM), émise par le gestionnaire de l'ONM dans son rapport publié en 2002 (*Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2000*), de notables avancées se sont produites. Plus particulièrement depuis le début de 2004, avec le soutien au projet manifesté par la Direction générale de la santé (DGS) et l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Voyant dans le champ de la mucoviscidose un contexte compatible avec la surveillance épidémiologique d'une maladie rare, ces deux organismes ont, en effet, initié et encadré les démarches et travaux préparatoires au cours desquels un groupe de travail a été constitué qui réunit des représentants des cliniciens (au travers de la Fédération des CRCM), du monde associatif (Vaincre la mucoviscidose, SOS mucoviscidose, ABCF Protéines, Association française de dépistage et de prévention des handicaps de l'enfant — AFDPHE) et des organismes de recherche (INED, INSERM).

Depuis lors, ce groupe de travail a réuni les conditions compatibles avec une observation suivie des malades. Une information « multisources » attachée à chaque patient — condition *sine qua non* d'un fonctionnement en registre — a pris conjointement appui sur les CRCM et l'AFDPHE. Afin d'étendre encore le champ de la collecte, une information émanant de la Caisse nationale d'assurance maladie est également examinée.

Des objectifs de recherche et de santé publique ont été établis qui, pour l'essentiel, mettent en jeu l'ensemble des indicateurs, épidémiologiques notamment, issus des études de cohortes. La situation est ici des plus favorables, l'ONM disposant d'une base de données régulièrement alimentée depuis 1993.

Le support de l'information a évolué, les traditionnels questionnaires « papier » utilisés jusqu'à l'enquête de 2004 ayant fait place à une saisie des données sur un format électronique, transmises au gestionnaire de l'ONM via Internet. Cette évolution du support de l'information s'est également accompagnée d'une actualisation de quelques items du questionnaire, de manière à rendre le RFM compatible avec la mise en place d'un registre européen de la mucoviscidose (European cystic fibrosis registry — ECFR).

Enfin, le RFM a été officiellement déclaré aux autorités françaises de tutelle et a obtenu, en 2007, les avis favorables et autorisations du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

BIBLIOGRAPHIE

- BELLIS G., PARANT A., CAZES M-H., GAIMARD M., TRAVERS C., RAVILLY S., 2007, « Cystic fibrosis mortality trends in France », *Journal of Cystic Fibrosis*, Vol. 6, n° 3, pp. 179-186.
- DE BRAEKELEER M., BELLIS G., 2001, « Observatoire national de la mucoviscidose (ONM) : structure de l'observatoire et résultats de l'enquête 1999 », *Référence Mucoviscidose*, 6, 42-48.
- FITZSIMMONS SC., 1993, « The changing epidemiology of cystic fibrosis », *J Pediatr*, 122, 1-9.
- MOREAU T., 2003, « Mucoviscidose et survie : quelle interprétation ? », *Rev Mal Resp*, 20, 2-C2, 29-35.
- ONM, 2001, *Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 1999*, Paris, Vaincre la mucoviscidose et INED.

- ONM, 2002, *Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2000*, Paris, Vaincre la mucoviscidose et INED.
- ONM, 2004, *Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2001*, Paris, Vaincre la mucoviscidose et INED.
- ONM, 2005, *Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2002-2003*, Paris, Vaincre la mucoviscidose et INED.
- PRESSAT R., 1983, *L'analyse démographique*, Paris, PUF.
- RAULT G., ROUSSEY M., DESRUE B. et al., 2001, « Mucoviscidose : recommandations pour l'organisation des centres et réseaux de soins », *Arch Pédiatr*, 8 supplément 5, 802-817.
- ROUSSEY M., 2001, « Généralisation du dépistage néonatal de la mucoviscidose en France », *Référence Mucoviscidose*, 6.

ANNEXE 1 : ONM 1999-2004. Caractéristiques du mouvement de la population

Niveau géographique	Année d'enquête	ENTRÉES DANS L'ONM DANS L'ANNÉE			SORTIES DE L'ONM DANS L'ANNÉE				Population ONM vivante au 31 décembre = [2] - [1]	
		Nouveaux malades ONM diagnostiqués dans l'année	Malades suivis auparavant dans des centres	Malades non suivis auparavant dans des centres	Malades dont le diagnostic de mucoviscidose a été éliminé	Malades transférés vers des centres non ONM	Malades perdus de vue	Malades décédés [1]		Malades ONM vus dans l'année [2]
France	1999							44	3 220	3 176
France	2000	176	88	35	4	22	61	45	3 388	3 343
France	2001	167	127	51	5	22	81	53	3 580	3 527
France	2002	215	234	35	8	20	55	66	3 928	3 862
France	2003	231	97	32	8	15	95	56	4 104	4 048
France	2004	269	156	235	9	56	110	52	4 533	4 481

ANNEXE 2 : Survivants des tables de mortalité 2002-2004 et 1999-2001.

Classe d'âges (x, x+4)	Population observée en 2003	Survivants à l'âge x de la table 2002-2004	Survivants à l'âge x de la table 1999-2001
0-4	687	1000	1000
5-9	654	987	990
10-14	762	967	982
15-19	681	918	939
20-24	507	842	859
25-29	360	742	745
30-34	210	642	620
35-39	120	556	513
40-44	40	463	423
45-49	38	415	365
50-54	11	372	263
55-59	12	281	199
60-64	7	281	163
65-69	10	222	107
70-74	4	182	79
75-79	1	104	43
80-84	0	0	0
Ensemble	4 104		

ANNEXE 3 : Taux de couverture de l'ONM selon l'âge et selon différentes hypothèses

Classe d'âges (x, x+4)	H1			H2			H3			H4			H5			H6		
	Inc1	Inc2	Inc3	Inc1	Inc2	Inc3	Inc1	Inc2	Inc3	Inc1	Inc2	Inc3	Inc1	Inc2	Inc3	Inc1	Inc2	Inc3
0-4	81,83	65,86	89,23	81,83	65,86	89,23	83,31	67,14	90,99	81,71	65,76	89,09	81,71	65,76	89,09	83,19	67,03	90,85
5-9	79,22	63,75	86,37	78,55	63,21	85,64	84,73	67,96	91,70	78,50	63,17	85,59	77,83	62,63	84,86	83,96	67,34	90,86
10-14	95,68	77,00	104,3	94,06	75,70	102,5	99,20	80,05	107,8	93,89	75,56	102,4	92,30	74,28	100,6	97,34	78,55	105,8
15-19	91,58	73,70	99,85	89,27	71,84	97,34	92,68	74,41	100,5	89,65	72,14	97,74	87,39	70,33	95,28	90,72	72,84	98,38
20-24	75,76	60,97	82,60	73,22	58,93	79,84	75,31	60,68	82,07	74,81	60,21	81,57	72,31	58,19	78,84	74,37	59,92	81,05
25-29	61,57	49,55	67,13	59,00	47,48	64,33	63,83	51,25	69,36	62,42	50,24	68,06	59,82	48,14	65,23	64,72	51,97	70,33
30-34	41,49	33,39	45,24	39,42	31,73	42,99	37,50	30,09	40,77	43,87	35,30	47,83	41,69	33,55	45,45	39,65	31,82	43,10
35-39	27,87	22,43	30,39	26,26	21,13	28,63	25,33	20,39	27,55	30,34	24,42	33,09	28,59	23,01	31,17	27,57	22,20	29,99
40-44	10,78	8,68	11,76	10,07	8,11	10,98	10,01	8,06	10,85	12,01	9,67	13,10	11,22	9,03	12,24	11,16	8,98	12,09
45-49	11,43	9,20	12,46	10,59	8,52	11,54	10,97	8,82	11,92	14,32	11,53	15,62	13,27	10,68	14,46	13,75	11,05	14,94
50-54	3,99	3,21	4,35	3,66	2,95	3,99	3,70	2,97	4,01	5,64	4,54	6,14	5,18	4,17	5,64	5,23	4,20	5,67
55-59	5,05	4,07	5,51	4,60	3,70	5,02	5,08	4,09	5,55	7,85	6,31	8,55	7,15	5,75	7,79	7,89	6,34	8,61
60-64	3,29	2,65	3,59	2,97	2,39	3,24	4,42	3,57	4,80	6,14	4,94	6,69	5,54	4,46	6,04	8,23	6,65	8,94
65-69	5,86	4,71	6,39	5,25	4,22	5,72	7,12	5,72	7,74	12,73	10,24	13,87	11,39	9,17	12,42	15,47	12,43	16,80
70-74	3,31	2,66	3,61	2,94	2,36	3,20	3,54	2,85	3,86	7,76	6,25	8,46	6,89	5,54	7,51	8,30	6,69	9,04
75-79	2,28	1,83	2,48	2,00	1,61	2,18	2,33	1,87	2,53	5,50	4,43	6,00	4,84	3,90	5,28	5,64	4,52	6,12
Total	58,51	46,12	62,49	54,97	44,23	59,93	57,77	46,46	62,78	62,35	50,17	67,98	60,10	48,37	65,53	62,62	50,36	68,05

Note : Inc1 : incidence à la naissance de 1/4600 ; Inc2 : incidence à la naissance de 1/3700 ; Inc3 : incidence à la naissance de 1/5000.