

**Observation de la population française atteinte d'une maladie rare :
la mucoviscidose**

Marie-Hélène Cazes, Gil Bellis, Annie Nourry, Alain Parant, Ruxandra Popa

Institut National d'Etudes Démographiques, Paris, France.

Résumé :

Les observations de populations atteintes de maladie rare présentent une double difficulté : mal connues des médecins généralistes et difficiles à diagnostiquer, elles nécessitent de récupérer, non un échantillon, mais la totalité des personnes concernées afin d'obtenir une description fiable de la maladie.

Nous prenons l'exemple de la mucoviscidose, maladie génétique grave affectant l'enfance, présente notamment en Europe. Un Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) s'est créé depuis 1992 sur l'initiative d'une association des malades. Le recueil des données s'effectue annuellement à partir des centres hospitaliers spécialisés dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Les problèmes inhérents à ce type d'enquête sont les suivants :

1. Les modalités d'inclusion sont fortement dépendantes de l'organisation médicale et de l'offre de soins proposée aux malades.
2. La population suivie est fluctuante : sorties d'observation (perdus de vue), entrées tardives (adultes à formes bénignes), entrées manquantes (enfants décédés avant le diagnostic) constituent quelques unes des difficultés rencontrées.
3. L'impossibilité d'avoir une base exhaustive, couvrant toute la population.

Introduction sur les maladies rares

Les observations de populations atteintes de maladie rare présentent, sur le plan épidémiologique, une double difficulté :

1.- Les maladies rares, de façon générale, sont souvent mal connues des médecins généralistes. Leur diagnostic est souvent difficile à poser : les symptômes ne sont pas toujours évocateurs ou discriminants et peuvent être dus à des causes variées, l'expression de la maladie est souvent variable d'un individu à l'autre. L'établissement du diagnostic nécessite parfois de rencontrer le médecin spécialisé qui connaît la maladie. Le diagnostic est d'autant plus difficile à établir que la maladie est rare et peu connue.

2.- Du fait de l'effectif restreint, par définition, de la population concernée et, le plus souvent, de la grande variabilité des formes cliniques des maladies, on ne peut procéder par échantillonnage ; l'objectif, bien au contraire, est de recueillir - idéalement - les données d'observation sur l'ensemble des personnes concernées afin d'obtenir une description fiable et complète de la maladie, de pouvoir faire progresser les connaissances et améliorer les conditions de vie des malades, voire même de pouvoir les guérir.

Rappelons qu'une maladie est rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000 (Orphanet, 1997). A l'échelle de la France, cela signifie - pour une maladie donnée - moins de 30 000 personnes atteintes.

On dénombre environ, selon ce critère, 6 000 à 7 000 maladies rares.

Si on totalise l'ensemble des personnes touchées par ces maladies rares, trois à quatre millions de personnes sont concernées en France, plus de vingt cinq millions en Europe.

Le plus souvent, ces maladies sont graves, chroniques, évolutives et le pronostic vital est souvent en jeu.

Quatre-vingt pour cent d'entre elles sont génétiques, liées à une altération du génome. En outre, les trois quart des maladies rares sont des maladies pédiatriques générant des incapacités sévères.

Le cas de la mucoviscidose

Nous prendrons ici l'exemple de la mucoviscidose, la plus fréquente des maladies génétiques en Europe affectant l'enfance et aussi pour cela, probablement la mieux connue. C'est une maladie létale, à hérédité autosomique récessive, dont le gène responsable (appelé gène *CFTR* pour « *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* ») a été identifié en 1989 : ce gène permet la synthèse de la protéine *CFTR* impliquée dans le transport des ions chlorés à travers la membrane cellulaire. Les enfants atteints sont porteurs de deux gènes *CFTR* défectueux, parce que mutés. Chacun de leurs parents, hétérozygotes, est porteur, souvent sans le savoir, d'un seul gène muté.

La maladie est présente dans la plupart des pays et particulièrement en Europe, aux États-Unis et au Canada, ainsi qu'en Australie et en Nouvelle-Zélande. En France, son incidence est estimée à environ 1/4600 naissances (Sarles et al., 1999, Grosskopf et al., 2003, Munck et al., 2005) et on considère qu'environ 6 000 à 7 000 personnes doivent être atteintes par cette maladie (cf. Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2000).

L'expression de la maladie

La maladie, liée à une anomalie de la protéine *CFTR*, provoque une pathologie généralisée à toutes les glandes exocrines (Ratjen et Doring, 2003). La variabilité d'expression est très grande ; l'appareil respiratoire (encombrement des bronches par le mucus), le tube digestif et ses annexes, mais aussi les glandes sudoripares (sueur salée) et le tractus génital sont les principaux organes touchés. La prise en charge est pluridisciplinaire ; elle s'effectue principalement par des pédiatres, des pneumologues et des gastroentérologues. Le traitement symptomatique, à vie, comprend des mesures diététiques, une kinésithérapie respiratoire journalière, une antibiothérapie et d'autres thérapeutiques adjuvantes.

Les difficultés inhérentes aux données de l'Observatoire

A l'initiative de l'association de malades, baptisée "Vaincre la Mucoviscidose" (VLM), un Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) a été créé en 1992, avec l'objectif de recenser les malades atteints de cette maladie en France, d'améliorer la connaissance de leurs caractéristiques médicales, génétiques, épidémiologiques et sociodémographiques et de faire avancer la recherche. Cet observatoire procède à un recueil annuel des données.

Suite à un appel d'offre de l'association VLM, l'Ined est devenu le gestionnaire de l'observatoire depuis l'année 1999.

Nous discuterons ici des données de l'observatoire portant sur les années 1999 à 2004. Un certain nombre de difficultés sont associées à ce type d'enquête, qui ont toutes chances de se retrouver dans d'autres enquêtes de même type, portant sur des populations atteintes de maladies génétiques rares.

1. Les modalités d'inclusion

Les modalités d'inclusion dans une base de données sont fortement dépendantes de l'organisation médicale et de l'offre de soins proposée aux malades. Dans le cas de la mucoviscidose, la fréquence relativement élevée de la maladie et les contraintes liées au traitement ont favorisé, en France, la création de CRCM ou "Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose". Il était donc naturel de passer par ces centres pour procéder à l'enregistrement et au suivi des malades puisque ces derniers sont, dans la très grande majorité des cas, orientés vers ces centres pour y être suivis sur le long terme (Rault et *al.*, 2001).

Il existe actuellement 71 centres de ce type. Chaque année, le médecin référent remplit un questionnaire médical (en version papier) pour chacun des patients suivis dans son centre et renvoie ce questionnaire par courrier au gestionnaire de l'observatoire.

Les informations recueillies pour chaque patient sont relatives à l'année échu et concernent son identification, les éléments cliniques et génétiques du diagnostic, les événements démographiques le concernant, le mode de suivi médical et les modalités de la prise en charge thérapeutique, les paramètres d'anthropométrie, de spirométrie, de bactériologie, de morbidité et quelques données sociales.

Ces modalités d'inclusion impliquent que les patients déclarés aient consulté dans le centre au moins une fois dans l'année.

Les patients ayant été suivis dans un cadre autre (médecin généraliste par exemple ou centre médical non agréé) échappent donc à l'observation. De même, si des enfants décèdent avant que le diagnostic ne soit porté, ils ne peuvent être pris en compte.

2. La fluctuation de l'effectif

Analyse globale des entrées – sorties sur les six années d'enquête de 1999 à 2004.

La difficulté de ce genre de base est que l'effectif des malades enregistrés une année donnée n'est pas stable et définitif. Il correspond à ceux des malades qui ont consulté au moins une fois dans l'année dans un centre agréé. Ce nombre est inévitablement fluctuant : on peut ainsi avoir des malades transitoirement absent de la base de données ou même "perdus de vue", on peut à l'inverse avoir des malades enregistrés dans plusieurs centres de soins, qui constituent alors des comptes multiples.

Si le traitement des comptes multiples est facilement gérable (il suffit de se donner des règles pour ne retenir qu'un seul enregistrement annuel par individu), celui de la fluctuation de la population l'est moins.

Quand on fait le bilan des entrées et des sorties observées entre 1999 et 2004, on constate qu'à chaque année d'enquête, les nouvelles entrées se répartissent en :

- un nombre de nouveaux cas diagnostiqués dans le courant de l'année, qui représentent 5 à 6,6 % de l'effectif ONM enregistré l'année précédente. Parmi eux, on pourrait attendre en principe environ 170 nouveau-nés atteints (correspondant à l'incidence de 1 naissance sur 4600), s'ils étaient repérés et enregistrés dès la naissance.

- S'ajoute à cela, un pourcentage de 3,3 à 13 % de l'effectif ONM, qui sont des "nouveaux enquêtés" (diagnostiqués antérieurement mais nouvellement enregistrés).

L'ensemble de ces entrées représente chaque année 9 à 20 % de l'effectif ONM précédent (soit 300 à 550 nouveaux enquêtés chaque année entre 1999 et 2004).

Par ailleurs on observe, chaque année, des sorties qui se répartissent en :

- quelques éliminations de diagnostic (en nombre négligeable) ;
- 1,15 % à 1,68 % de décès (soit 44 à 66 décès annuels) ;
- un certain pourcentage de patients déclarés "non vus" qui représentent 1,6 % à 2,5 % de l'effectif de l'année précédente.

En combinant ces deux effets d'entrées et de sorties (9 à 20 % d'entrées et de l'ordre de 4 à 5 % de sorties), on obtient un gain moyen annuel de 8,5 % (cf. Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2002-2003).

De fait, l'effectif annuel de l'ONM entre 1999 et 2004 est passé de 2748 à 4481 ce qui représente, sur 5 années consécutives, une augmentation globale de 61 % de l'effectif de l'ONM. Cela signifie que le taux de couverture de la population des malades progresse sans discontinuer depuis la création de l'Observatoire.

Analyse du suivi des patients sur les six années d'enquête de 1999 à 2004.

Quand un patient est inclus dans la base, on aimerait pouvoir suivre son évolution clinique d'année en année et procéder à des analyses longitudinales de cohortes de patients. Mais du fait des perdus de vue, la population suivie n'est pas toujours permanente.

Nous avons exploré le nombre total de patients passés en revue tout au long des 6 années d'enquête de 1999 à 2004. Ils sont au nombre de 5 393 parmi lesquels on comptabilise 316 décès survenus dans l'intervalle (soit 5,86 %).

En principe donc, 5 077 patients devraient rester en fin de période, mais seuls 4 533 étaient vus en 2004 (544, soit un peu plus de 10 %, ont été perdus sur le cours de ces six années).

Sur les 5 393 patients enregistrés à un moment ou à un autre dans l'ONM entre 1999 et 2004, 48 % d'entre eux ont été présents dès 1999 et ont eu un suivi régulier sur les six années

successives (43 % étant toujours vivants en fin 2004, 5 % d'entre eux étant décédés entre temps) ; 34 % ont eu un suivi complet, une fois introduits dans l'ONM entre 2000 et 2004. Au total, c'est donc 82 % des patients qui ont été suivis régulièrement à partir du moment où ils ont été enregistrés dans l'Observatoire.

Ce résultat est assez satisfaisant mais il souligne néanmoins que sur les 18 % restants :

- 6,7 % d'entre eux ont été "absents" une seule année d'enquête ;
- 3,5 % ont été absents deux années d'enquête ;
- 8,1 % d'entre eux ont eu un suivi vraiment irrégulier, étant "absents" au moins trois années sur les six.

Au final, c'est donc près d'un cinquième de la population qui fluctue à la marge. Dans le cadre d'études longitudinales, cette proportion est loin d'être négligeable et peut introduire de gros biais d'analyse.

3. L'hétérogénéité de la population

Elle est liée aux nombreuses mutations qui existent dans le gène *CFTR*. Plus de 1 200 mutations ont été identifiées à ce jour, qui engendrent des formes plus ou moins sévères de la maladie (CF consortium, 1994, Ferec et *al.*, 1994). Cependant la mutation $\Delta F508$ (liée à la forme la plus sévère) est de loin la plus fréquente, on la rencontre dans 70 % des cas. Et cependant, même dans ce cas, les symptômes ne sont pas homogènes d'un patient à un autre. On doit donc dans la mesure du possible analyser les paramètres cliniques selon une typologie des atteintes, plus ou moins sévères, de la maladie. Il existe notamment dans la mucoviscidose des formes bénignes (repérées parfois par la découverte d'une stérilité) qui ne sont diagnostiquées qu'à l'âge adulte, parfois même à un âge très avancé et qui ne sont pas représentatives des formes les plus courantes de la maladie.

Cette hétérogénéité se retrouve classiquement dans de nombreuses maladies génétiques monogéniques (*i.e.* liées à l'altération d'un seul gène), en lien avec les différentes mutations du gène impliqué. Le gène muté, si son action est majeure sur l'apparition de la maladie, peut ne pas être le seul facteur en cause dans l'expressivité de la maladie : on pense de plus en plus, actuellement, que des gènes modificateurs interviennent dans l'aggravation ou l'atténuation de la maladie.

Il peut arriver aussi qu'une même maladie génétique se présente sous des formes différentes, mettant chacune en cause un gène différent, et impliquant une forme différente de transmission héréditaire.

Il est, dès lors, important d'étudier les caractéristiques et l'évolution clinique des patients, en fonction des mutations portées. Cette hétérogénéité renforce de plus le risque d'un suivi discontinu des malades, les moins atteints ne consultant pas nécessairement chaque année dans un centre.

4. La non exhaustivité de l'Observatoire (insuffisance du taux de couverture).

En 2004, la population recensée par l'ONM comptait 4 533 patients ; en partant d'un taux d'incidence de 1/4600 et en se basant sur le calcul épidémiologique classique de la prévalence, on évalue le nombre de malades vivant en France entre 6 et 7 000. L'ONM couvrirait alors entre 65 et 75 % de la population française atteinte de mucoviscidose (Bellis et *al.*, à paraître).

On voit donc que, même dans des conditions "privilégiées", dans la mesure où la prise en charge de cette maladie est véritablement organisée et coordonnée grâce aux centres de soins

évoqués plus haut, il est difficile d'atteindre un taux de couverture de la population satisfaisant.

A l'avenir cependant, ce taux de couverture ira progressivement en s'améliorant car le projet de faire évoluer l'*Observatoire* en un *Registre de population* qui tend à l'exhaustivité, a été accepté. Cette évolution n'est envisageable en France que grâce à la mise en place du dépistage systématique de la maladie chez les nouveau-nés, qui a été instauré courant 2002 à l'échelon national, et qui va permettre progressivement d'inclure dès la naissance tous les enfants porteurs de mutations du gène *CFTR*.

5. Evolution de l'Observatoire en Registre de population

L'évolution de l'Observatoire en Registre implique la mise en place de tout un processus administratif et technologique. En France, le lancement d'un registre d'une population de malades est sous l'égide d'un Comité National des Registres, présidé conjointement par la Direction Générale de la Santé et l'INSERM. Un certain nombre de règles et de conditions requises sont imposées pour qu'une base de données soit reconnue en tant que registre et puisse fonctionner comme tel. Les registres doivent être préalablement déclarés auprès d'instances ministérielles (CCTIRS et CNIL) qui doivent fournir un avis favorable avant qu'ils puissent être proposés au Comité National des Registres.

Ces registres doivent répondre aux objectifs suivants :

- la population étudiée doit avoir une définition territoriale ;
- l'information concernant les malades répertoriés doit être multi-source (en pratique, il faut qu'un cas soit déclaré par au moins deux sources différentes et indépendantes) ;
- le suivi des malades est imposé dans la longue durée (car un registre s'accompagne d'une mission de veille sanitaire) ;
- ils ont une finalité de recherche dans le domaine de la santé.

Ce processus administratif s'accompagne de la mise en place technologique du recueil des données. Pour la mucoviscidose, l'enregistrement des données va se faire par deux sources différentes :

- la saisie directe des données en ligne, effectuée annuellement par les médecins des CRCM (acteurs qui assurent le suivi des malades)
- la communication, tout au long de l'année, de tous les nouveau-nés dépistés, de la part de l'organisme chargé du dépistage néonatal de la mucoviscidose (AFDPHE, acteur ne s'occupant que des nouveaux diagnostiqués de l'année)

Une troisième source est à l'étude et concernerait la communication, par les caisses d'assurance maladie, des données d'identité des patients atteints de mucoviscidose, bénéficiant d'une prise en charge à 100 % de la sécurité sociale. Cette source permettrait d'inclure des malades non suivis dans des CRCM mais suivis par des médecins généralistes.

L'ensemble de ce processus répond à l'exigence d'une information multi-sources et contribue à la recherche de l'exhaustivité ; il impose par ailleurs au gestionnaire de coordonner de manière cohérente les informations nominatives issues de ces différentes sources

~~~~~

Le cas de la mucoviscidose présenté ici reste atypique car, étant relativement fréquente, les instances médicales ont pris cette maladie résolument en charge, d'abord avec l'instauration du dépistage néonatal à l'échelle nationale, puis avec l'acceptation du projet d'évolution en registre. Nous pouvons cependant faire quelques observations générales concernant la constitution de bases de données sur les populations atteintes de maladies rares :

- a- le rôle des associations de malades est déterminant ; notamment en France où le mouvement associatif est très actif. Dans le cadre des maladies rares qui n'affectent qu'une minorité de personnes, seules les associations parviennent à mobiliser les instances de santé et possèdent la détermination nécessaire pour faire avancer et progresser les projets de recherche. Elles apportent le plus souvent les moyens financiers à la collecte des données.
- b- il faut tenir compte de l'organisation et du système de soins existant pour élaborer une procédure de recensement des malades. Si cette infrastructure de soins n'existe pas, la tâche est rude. Pour suivre une population spécifique de malades, il faudra identifier le meilleur moyen pour atteindre le maximum de malades et tenir compte de leur effectif.  
Il faut savoir que si une cinquantaine de maladies rares affectent chacune quelques milliers de personnes, 500 d'entre elles affectent quelques centaines de malades, et plusieurs milliers d'entre elles n'affectent que quelques dizaines de malades<sup>1</sup>.
- c- enfin le suivi longitudinal des patients risque souvent d'être entravé par la fluctuation de la population à la marge.

Les observatoires de populations de maladies rares seront donc toujours entachés d'un certain nombre de biais et de difficultés liés à la difficulté d'inclure puis de suivre la totalité des personnes concernées. Malgré ces imperfections, ils sont cependant le seul moyen de décrire et d'étudier correctement la population, de caractériser les symptômes, d'évaluer les besoins des malades, de faire évoluer les connaissances, d'améliorer leur qualité de vie et de faire progresser la recherche.

---

<sup>1</sup> C'est pour pallier cette difficulté qu'un consortium s'est fondé, en France et en Europe, l'Alliance Maladies Rares, qui associe de nombreuses associations de malades, toutes confrontées aux mêmes difficultés : reconnaissance de la maladie, isolement, difficulté du diagnostic, absence ou difficulté de traitement, disponibilité des médicaments appropriés, etc.

## Références :

Bellis G., Cazes M-H., Parant A., Gaimard M., Travers C., Le Roux E., Ravilly S., Rault G., à paraître. "Cystic Fibrosis mortality trends in France", *J. of Cystic Fibrosis*.

The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium, 1994, "Population variation of common cystic fibrosis mutations", *Hum. Mutat.*, 4, pp. 167-177.

Ferec C., Mercier B., Audrezet M.-P., 1994. "Les mutations de la mucoviscidose : du génotype au phénotype", *Médecine/Science*, 10, pp. 631-639.

Grosskopf C, Farriaux JP, Vidailhet M et al., 2003. "National neonatal screening program for cystic fibrosis: management and organisation", *Arch Pediatr*; 10 suppl 2 : 364-9.

Munck A, Sahler C, Briard M, Vidailhet M, Farriaux JP, 2005. "Cystic fibrosis: the French neonatal screening organization, preliminary results", *Arch Pédiatr*; 12 : 646-9.

Orphanet, 1997, Base de données en ligne sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Copyright, INSERM 1997. Disponible à l'adresse <http://www.orpha.net>

Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2000, Paris : Vaincre la Mucoviscidose et Ined, 2002.

Rapport sur la situation de la mucoviscidose en France en 2002-2003. Paris : Vaincre la Mucoviscidose et Ined, 2005.

Ratjen F., Doring G., 2003, "Cystic fibrosis", *Lancet*, 361, pp. 681-689.

Rault G, Roussey M, Desrues B et al., 2001. "Mucoviscidose: recommandations pour l'organisation des centres et réseaux de soins", *Arch Pédiatr*; 8 suppl 5 : 802-17.

Sarles J, Barthelémy S, Férec C et al., 1999. "Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis", *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 80 : 118-22.