

## **P0516 - Mortalité différentielle et disparités de santé**

**Responsables du projet** : Gil Bellis, Myriam Khat

**Autres participants Ined** : Damien Bricard, Giancarlo Camarda, Emmanuelle Cambois, Sophie Le Cœur, Stéphane Legleye, France Meslé, Gilles Pison

**Participants hors-Ined** : Mauricio Avendano, Irma Elo, Michel Guillot, Florence Jusot, Anne-Françoise Molinié, Wilma Nusselder, Fred Pampel

## Liste des sigles et acronymes

ANR : Agence nationale de la recherche

CEE : Centre d'études de l'emploi

Cnav : Caisse nationale d'assurance vieillesse

CRCM : Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft (équivalent allemand de l'ANR)

EDP : Echantillon démographique permanent

ELM : Echantillon longitudinal de mortalité

EMFS : Enquête Mucoviscidose, famille et société

EPPICC : European pregnancy and paediatric HIV cohort collaboration

ESHRE : European society for human reproduction and embryology

ESRC : Economic and Social Research Council (équivalent britannique de l'ANR)

EVSI : Espérance de vie sans incapacité

FIV : Fécondation *in vitro*

HPV : Papilloma virus humain

HPV-HR : Papilloma virus humain à haut risque carcinogène

HSM : Enquête Handicap santé 2008 – Volet Ménages

Icmart : International committee for monitoring assisted reproductive technology

Inca : Institut national du cancer

Ined : Institut national d'études démographiques

Inpes : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IRD174/PHPT : Unité mixte de recherche internationale Institut de recherche pour le développement/Université de Chiang Mai (Thaïlande)

IReSP : Institut de recherche en santé publique

(Projet) Ishef : Inégalités de santé entre hommes et femmes

LSE : London school of economics

NIH : National institutes of health

NWO : Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (équivalent néerlandais de l'ANR)

(Appel d'offres) Ora : Open research area for the social sciences

Oxfam : initialement Oxford committee for famine relief (Oxfam international est une confédération d'organisations non gouvernementales)

RFM : Registre français de la mucoviscidose

Sidaction : nom pris en 2004 par l'association Ensemble contre le Sida

(Enquête) Share : Survey on health, ageing and retirement in Europe

(Enquête) Sip : Santé et itinéraire professionnel

(Etude) TEEWA : Teens living with antiretrovirals

VIH : Virus de l'immunodéficience humain

## Sommaire

Contexte et positionnement du projet .....	1
Partie 1. Etudes en population générale.....	2
➤ Mortalité selon le statut social (E. Cambois, G. C. Camarda, D. Bricard).....	2
➤ Mortalité des immigrés (M. Guillot, M. Khlat, M. Solognac, M. Wallace, I. Elo).....	3
➤ Inégalités entre hommes et femmes face au vieillissement (E. Cambois, M. Khlat, F. Meslé, W. Nusselder, A.F. Molinié, M. Avendano) .....	4
➤ Inégalités sociales de tabagisme (S. Legleye, M. Khlat, D. Bricard, F. Jusot, F. Pampel) .....	5
Partie 2. Etudes de populations spécifiques .....	6
➤ Cohortes de malades.....	6
a. Mucoviscidose : environnement social et survie des patients (G. Bellis).....	6
b. Infection à VIH en Thaïlande (S. Le Cœur, Eva Lelièvre, Intira Collins, Gonzague Jourdain, Tristan Delory, Isabelle Heard, Nicole Ngo-Giang-Huong) .....	7
➤ Démographie et santé des jumeaux (Gilles Pison) .....	9
Conclusion .....	9
Références.....	11

## Contexte et positionnement du projet

La théorie de la transition sanitaire formalise la dynamique des facteurs qui ont conduit à l'élévation durable de l'espérance de vie (Frenk *et al.*, 1991 ; Vallin et Meslé, 2013). Ce cadre de réflexion met l'accent à la fois sur le caractère discontinu des progrès et innovations réalisés en matière sanitaire et sur le caractère progressif de leur diffusion. En effet, ce sont les groupes les mieux à même d'exploiter les avancées qui en tirent profit les premiers, avant une diffusion plus large. Cette dynamique conduit à l'apparition de disparités entre pays et, de la même façon, entre groupes d'un même pays. Les deux problématiques intéressent de longue date les chercheurs de l'unité « Mortalité, santé, épidémiologie », et ce projet se situe au deuxième niveau d'observation, celui des disparités au sein des populations.

Deux approches différentes sont adoptées. Une première approche **en population générale** mobilise de grands corpus de données à l'échelle nationale. Un de ceux-ci est l'Echantillon démographique permanent (EDP) de l'Insee, déjà bien connu des chercheurs de l'unité, qui fera l'objet d'exploitations inédites. D'autres corpus seront analysés : il s'agit de l'échantillon longitudinal de mortalité associé à l'enquête Famille de 1999, ainsi que d'une base de données fournie par la Caisse nationale d'assurance vieillesse (Cnav). Ces bases de données publiques nationales sont d'un intérêt considérable, mais difficiles d'accès du fait de la complexité des aspects opérationnels. Elles seront mises au service du projet sur la mortalité des immigrés, un sujet largement inexploré en France, déjà abordé dans l'unité, et qui bénéficiera cette fois de collaborations internationales. Enfin, des enquêtes sanitaires à l'échelle nationale (Enquête Santé et itinéraire professionnel (SIP), Baromètre Santé) continueront à être analysées pour explorer, d'une part, les inégalités entre hommes et femmes face au vieillissement et, d'autre part, la construction des inégalités sociales de tabagisme.

Ces projets croisent les axes de stratification habituels des études de mortalité différentielle pour mieux comprendre les mécanismes en jeu dans les écarts observés entre sous-populations. Parmi les questions posées : comment expliquer le « paradoxe de l'avantage de mortalité des immigrés » ? Quel est le rôle des biais d'observation ? Comment expliquer le « paradoxe de genre » consistant en ce que les femmes vivent plus longtemps mais se déclarent en moins bonne santé ? Quel est le rôle des facteurs professionnels, celui des facteurs familiaux, et enfin celui des situations de santé ? Une autre originalité de la démarche consiste dans le développement d'une vision longitudinale avec la reconstitution de parcours professionnels permettant la constitution de variables explicatives plus élaborées, ou encore l'analyse de la diffusion du tabagisme au fil des cohortes pour comprendre les processus de construction des inégalités sociales de tabagisme. A ceci s'ajoute l'approfondissement de la dimension de santé avec l'analyse de la contribution des différentes maladies aux situations d'incapacité. Les aspects méthodologiques sont également abordés, avec la recherche de méthodes optimales d'estimation de la mortalité différentielle dans l'EDP, exploité en lien avec les enquêtes annuelles de recensement. Les préconisations de cette dernière étude pourront être utilement mises à profit pour les analyses de mortalité différentielle du projet.

La deuxième approche repose sur le **suivi de populations spécifiques**. Du fait de la moindre létalité des maladies qui accompagne la transition sanitaire, des personnes atteintes à la naissance de maladies graves et parfois invalidantes ont vu leur espérance de vie augmenter de façon spectaculaire. Ces personnes, qui autrefois mouraient jeunes, atteignent de nos jours l'âge adulte, voire le début de la vieillesse. Les « nouvelles longévités » (Azéma et Martinez, 2005) représentent une avancée considérable, tout en posant des problèmes complexes de nature sanitaire, sociale et économique. D'autres sous-populations, sans être malades, ont vu leur fréquence augmenter grâce aux progrès de la médecine, en lien avec les évolutions sociologiques : il s'agit par exemple des jumeaux, dont la fréquence a doublé au cours des quarante dernières années. Les facteurs explicatifs relèvent à la fois des avancées de la médecine néonatale, de celles de la procréation médicalement assistée et du report par les femmes des grossesses vers des âges de plus en plus tardifs.

A partir de ce cadre de réflexion, le projet s'intéresse aux conditions de vie de deux cohortes de personnes atteintes d'affections à la naissance : patients atteints de mucoviscidose (maladie génétique à transmission autosomique récessive) et enfants infectés par le VIH. Dans les deux cas, elles font l'objet d'un suivi prospectif avec collecte de données diagnostiques et biocliniques, ainsi que de données sociodémographiques permettant d'utiliser l'approche biographique pour reconstituer les trajectoires de vie des malades. Les données permettent d'explorer à la fois la question de l'allongement de la durée de vie, celle des disparités au sein de ces cohortes vis-à-vis des conséquences et désavantages sociaux liés à la maladie, et celle des facteurs explicatifs des évolutions différentielles de l'état de santé. Qu'est-ce qui explique l'évolution plus favorable de certains membres des cohortes par rapport à d'autres ? Quel est le rôle des facteurs de prise en charge thérapeutique, des facteurs sociaux, des facteurs familiaux ? On observe également qu'à la faveur du vieillissement que connaissent ces populations, de nouveaux besoins apparaissent, notamment en matière de soins de santé, de dispositifs de prise en charge et d'accompagnement social, ce qui conduit à envisager les conséquences économiques et sociales de ces « nouvelles longévités ».

Enfin, une dernière étude est centrée sur la santé des jumeaux dans les pays développés, une question d'actualité dans un contexte de « jumeau boom » qui pose un problème de santé publique, du fait de la fragilité des jumeaux, entraînant une sur-mortalité. Deux aspects seront abordés dans le projet. En premier lieu, l'évolution du taux de gémellité et l'analyse des facteurs associés, notamment le nombre d'embryons transférés lors des fécondations *in vitro*. En second lieu, le devenir des jumeaux : combien en meurent-ils et de quelles causes décèdent-ils ? La surmortalité dont ils souffrent au début de la vie, en comparaison des enfants issus de naissances simples, se prolonge-t-elle au-delà de la petite enfance ? Leur nuptialité et leur fécondité sont-elles comparables à celles des autres enfants ?

## Partie 1. Etudes en population générale

Cette partie du projet rassemble des études réalisées à partir de corpus de données représentant l'ensemble de la population. En premier lieu, il s'agit de **l'analyse de la mortalité différentielle**. A l'Ined on s'intéresse de longue date à la mortalité différentielle (Vallin, 1979 ; Tribalat, 1980 ; Behm et Vallin, 1982 ; Vallin, 1985 ; Courbage, 1991 ; Khlat, 1992 ; Khlat *et al.*, 1992 ; Khlat, 1993 ; Khlat *et al.*, 1993 ; Khlat et Courbage, 1995 ; Courbage et Khlat, 1995 ; Barbieri et Toulemon, 1996 ; Meslé et Vallin, 1998 ; Vallin *et al.*, 2001 ; Khlat et Darmon, 2003 ; Cambois, 2004 ; Barbieri et Toulemon, 2005 ; Cambois *et al.*, 2008 ; Cambois *et al.*, 2011 ; Cambois et Laborde, 2011 ; Khlat *et al.*, 2014). Les études ci-dessous prolongent cet axe avec l'exploitation de nouveaux corpus de données à grande échelle en étendant, d'une part, l'analyse à des sous-populations d'un abord complexe du fait des biais d'observation, d'autre part, la réflexion à des questions méthodologiques en vue de parvenir à de meilleures estimations de la mortalité différentielle.

Parmi les déterminants de la mortalité différentielle, les **comportements liés à la santé**, et en particulier le tabagisme, figurent en bonne place. Des recherches sont en cours dans l'unité depuis quelques années dans l'unité sur les composantes sociales du tabagisme. L'intérêt porte essentiellement sur la diffusion du tabagisme dans les différentes couches sociales de la population et sur l'évolution des inégalités sociales liée au caractère socialement différencié de cette diffusion.

### ➡ Mortalité selon le statut social (E. Cambois, G. C. Camarda, D. Bricard)

L'Échantillon Démographique Permanent (EDP) permet d'estimer les disparités de mortalité selon la profession, le niveau d'instruction, la situation familiale, etc. Différents travaux ont été réalisés à partir de ces données au sein de l'unité, notamment sur la mortalité en lien avec les parcours professionnels (Cambois, 2004 ; Cambois et Laborde, 2011). Mais il s'agit jusqu'ici d'estimations ponctuelles. De même, les tables de mortalité selon le statut social fournies par l'Insee sont basées

sur un recueil des décès sur des périodes longues (10 ans) (Blanpain, 2011 ; Monteil et Robert-Bobée, 2006). Dans ce projet, nous chercherons à produire des estimations de manière plus régulière, notamment pour pouvoir, par extension, produire les indicateurs complémentaires d'espérance de vie sans incapacité selon le statut social (Cambois *et al.*, 2011). Il s'agira de tester différentes méthodes d'estimations prenant en compte la nature particulière des données de l'EDP. Pour ce faire, nous comparerons les différentes méthodes d'estimation existantes pour modéliser de manière optimale les données de mortalité issues de l'EDP (et des enquêtes annuelles de recensement) et produire des estimations plus régulières de mortalité différentielle. Ce projet est réalisé en partenariat avec les collègues de l'Insee (I. Robert-Bobée, N. Blanpain) en charge de ce sujet : nous discuterons des méthodes et de la convergence des estimations lors de réunions régulières. Il s'agira concrètement de comparer les estimations produites par plusieurs méthodes et de procéder à des recommandations sur le choix des méthodes en fonction des variables sociales sur lesquelles on souhaite stratifier la population (catégories de professions, niveaux d'instructions, situations vis-à-vis de l'emploi, situations familiales...). Initié en 2015, ce projet se développera au cours de l'année 2016.

### ➤ Mortalité des immigrés (M. Guillot, M. Khlata, M. Solignac, M. Wallace, I. Elo)

L'étude de la santé des immigrés est intéressante à plus d'un titre : en épidémiologie descriptive, et particulièrement en épidémiologie du cancer, elle a longtemps représenté une méthode d'investigation de choix pour apprécier la part de l'environnement dans la genèse des maladies chroniques ; en santé publique, elle relève traditionnellement de l'intérêt pour les populations vulnérables. Plus récemment, l'expérience de la migration a été conceptualisée comme le modèle d'une transition sanitaire accélérée (« high-speed transition ») consécutive au changement d'environnement et d'habitudes de vie (Spallek *et al.*, 2011).

A ce jour, la mortalité des immigrés n'a fait l'objet que de rares études en France (Tribalat, 1980 ; Courbage et Khlata, 1995 ; Khlata et Courbage, 1995 ; Boulogne *et al.*, 2012). Par opposition, il existe une littérature abondante dans d'autres grands pays d'immigration. Aux Etats-Unis, tout un pan de recherches s'est développé autour du dénommé « Hispanic paradox » ou « Latino mortality paradox » (Abraido-Lanza *et al.*, 1999). En épidémiologie, la notion de « healthy migrant effect » (par analogie au « healthy worker effect ») est une référence courante (Rubalcava *et al.*, 2008). Le phénomène de sous-mortalité des immigrés a été observé en Allemagne, en Australie, en Belgique, au Canada, en France, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en Suisse. Cette différence en faveur des migrants est traditionnellement interprétée comme le reflet de plusieurs mécanismes (Palloni et Morenoff, 2001 ; Khlata et Darmon, 2003) : une sélection par la santé à l'entrée, une sélection par la santé à la sortie (retour au pays d'origine des immigrés en mauvaise santé) ou des habitudes de vie plus favorables à la santé.

Malgré une littérature bien fournie et concordante, cet avantage reste discutable. En effet, l'estimation de la mortalité des immigrés présente des difficultés méthodologiques particulières du fait des biais d'observation liés à la mobilité des immigrés entre la France et leur pays d'origine et la difficulté à les identifier dans les sources démographiques classiques. Cet aspect, susceptible de conduire à une sous-estimation des taux de mortalité, est ignoré dans la majorité des études internationales sur le sujet. Etant donné cette limite forte, l'observation selon laquelle les immigrés ont paradoxalement une mortalité plus basse que la population d'accueil au moment de l'arrivée, et que l'écart se réduit avec le temps, pour disparaître, voire s'inverser pour la seconde génération, est à interpréter avec précaution.

L'objectif de ce projet est d'approfondir cette question. Nous examinerons la mortalité différentielle des immigrés à partir de trois sources de données longitudinales françaises : (1) l'Echantillon Démographique Permanent (EDP) ; (2) l'Echantillon Longitudinal de Mortalité (ELM) tiré du recensement de 1999 ; et (3) un échantillon préparé pour ce projet par la Cnav.

Deux analyses inédites pourront être réalisées à partir de ces données : une analyse de la mortalité des personnes percevant une pension de retraite française, quel que soit leur pays de résidence à travers le monde ; une analyse de la mortalité des enfants d'immigrés. Nous capitaliserons sur l'ensemble des bases de données et notamment sur les informations uniques fournies par la Cnav sur les décès à l'étranger pour mettre à l'épreuve deux hypothèses principales : l'hypothèse que le paradoxe de la sous-mortalité des migrants est un *artefact des données* dû au biais d'observation inhérent à l'étude de ces populations ; l'hypothèse que ce paradoxe reflète des *effets de sélection* du fait d'un retour préférentiel des immigrés en mauvaise santé dans leur pays d'origine.

Le projet, qui a commencé en mai 2015, bénéficie d'un financement par les National Institutes of Health (NIH) des Etats-Unis, dans le cadre d'un partenariat de l'Ined avec l'Université de Pennsylvanie. Le responsable du projet est Michel Guillot, professeur de démographie à l'Université de Pennsylvanie aux Etats-Unis. Myriam Khat, qui a une grande expérience des études de migrants (du fait de sa participation à l'étude de la mortalité par cancer des migrants italiens menée au Centre International de Recherche sur le Cancer de Lyon) est responsable du projet à l'Ined. Irma Elo, professeur de démographie à l'université de Pennsylvanie, auteur d'une étude de la mortalité des Hispaniques aux Etats-Unis à partir des bases de données administratives de la sécurité sociale (Turra et Elo, 2008), fait également partie de l'équipe. Enfin, deux post-doctorants ont été recrutés : Matthieu Solignac, qui a une connaissance approfondie de l'EDP et de l'étude des populations immigrées et Matthew Wallace qui, dans le cadre de sa thèse, a conduit l'analyse de la mortalité des immigrés en Angleterre à partir d'un système de données comparable à l'EDP français.

#### ➡ Inégalités entre hommes et femmes face au vieillissement (E. Cambois, M. Khat, F. Meslé, W. Nusselder, A.F. Molinié, M. Avendano)

Le vieillissement des populations est caractérisé par ce qu'on appelle souvent le « paradoxe de genre » qui repose sur le constat que les femmes ont une espérance de vie plus longue que celle des hommes, mais qu'elles se déclarent en plus mauvaise santé que ne le font les hommes. Elles passent plus d'années de vie avec des troubles de la santé et des incapacités, et plus d'années en situation de dépendance que les hommes. Nous avons initié un projet en 2013 avec un financement obtenu dans le cadre de l'appel à projets en santé publique de l'IRESP qui porte sur l'analyse des inégalités de santé entre hommes et femmes (Ishef) ; ce projet s'achèvera en avril 2016. Il implique plusieurs collègues de l'Ined (E. Cambois, M. Khat, F. Meslé, C. Bonnet, A. Pailhé) et des collègues hors Ined (W. Nusselder de l'université ERASMUS, The Netherlands, A. F. Molinié du CEE). Il porte sur l'analyse des différences de santé entre hommes et femmes, et du creusement des écarts d'espérance de vie sans incapacité (EVSI) des toutes dernières années. Nous avons identifié des situations sociales, économiques et de santé, susceptibles d'expliquer ce "paradoxe" et l'évolution récente. Ce projet comporte un volet sur les déterminants sociaux des différences de santé, conduit dans le cadre du projet « Age et Genre » (UR 04 de l'Ined). Dans le cadre de l'UR 05, nous avons développé le volet sur les situations de santé. Il comprend l'analyse des différences face aux maladies chroniques et à leurs conséquences en termes d'incapacité, développée avec W. Nusselder ; cette recherche a mis en évidence les différences d'état de santé des hommes et des femmes en France et l'inégale contribution des maladies aux situations d'incapacité pour les deux sexes (un article est en préparation sur ce sujet). En écho à ces différences en matière de morbidité, le volet santé s'appuie aussi sur les travaux relatifs à la mortalité conduits par F. Meslé ; ils ont mis en évidence des évolutions différentes des taux de mortalité par cause selon le sexe dans les années récentes. Ces évolutions sont aussi à mettre en lien avec les différentes pratiques à risque pour la santé et notamment en matière de consommation de tabac, analysées par M. Khat et D. Bricard, dont les déterminants et les dynamiques sont aussi spécifiques aux parcours de vie des hommes et des femmes. Ce projet sera finalisé dans le courant de l'année 2016. Il sera prolongé par de nouveaux travaux visant à analyser les déterminants sociaux des différences de santé entre hommes et femmes.

Dans ce cadre, nous mettons en place une collaboration avec M. Avendano (King's College/LSE). Il s'agira de réfléchir à la mise en place d'un projet européen sur les différences entre hommes et femmes face à l'incapacité et en lien avec les parcours professionnels et l'état de santé. Ce nouveau projet se construirait sur la base des résultats obtenus dans le cadre du projet Ishef à la fois sur les différences dans les états de santé décrits ci-dessus, et sur les différences dans les parcours socio-professionnels des hommes et des femmes (mise en évidence dans le volet du projet développé dans l'UR 04). A partir des enquêtes européennes Share, il serait possible d'analyser les poids des parcours professionnels dans les inégalités de santé entre hommes et femmes dans les différents pays européens.

### ➤ Inégalités sociales de tabagisme (S. Legleye, M. Khlat, D. Bricard, F. Jusot, F. Pampel)

Ce projet de recherche en cours d'achèvement enrichit l'approche classique des inégalités sociales de tabagisme en épidémiologie sociale par une approche plus démographique des effets de genre, de cohorte et d'âge. L'objectif est de contribuer à une meilleure connaissance des inégalités sociales de consommation de tabac et en particulier des dynamiques socialement différenciées d'entrée et sortie dans le tabagisme et de leurs évolutions dans le temps. Le cadre théorique est celui de la dénommée « épidémie tabagique », qui conceptualise la diffusion des usages de tabac dans les populations (Lopez *et al.*, 1994 ; Thun *et al.*, 2012). Cette théorie s'inspire de celle de la diffusion des innovations, avec une diffusion en premier lieu vers les groupes sociaux favorisés, jouant le rôle de « pionniers » dans une logique de distinction, puis vers les groupes sociaux moins favorisés, jouant le rôle de « suiveurs » dans une logique d'imitation (Pampel, 2002). De la même façon, les femmes « imitent » les hommes, avec un décalage de plusieurs dizaines d'années.

Les décalages de diffusion entre sous-populations au sein des pays sont accompagnés à l'échelle internationale de décalages de calendrier du processus de diffusion entre pays. Si les campagnes anti-tabac ont atteint leurs objectifs de réduction de la consommation dans de nombreux pays occidentaux, elles n'ont pas toujours réussi à réduire les inégalités sociales associées à ces pratiques. Au fur et à mesure du déroulement de l'épidémie tabagique, et du fait de la différenciation des processus de flux et de reflux du tabagisme, les inégalités sociales et de genre sont vouées à changer de direction et d'amplitude. Il existe toutefois très peu d'éléments dans la littérature sur l'évolution temporelle de ces inégalités et sur les disparités de calendrier entre les pays.

Notre approche repose sur l'exploitation des histoires tabagiques rétrospectives recueillies dans le cadre de l'enquête Baromètre santé 2005 de l'Inpes. Ces données rétrospectives se sont avérées très cohérentes, et les résultats déjà publiés illustrent clairement la diffusion et le retournement du gradient social au cours du temps, de même que le décalage entre hommes et femmes (Legleye, Khlat *et al.*, 2011 ; Legleye, Janssen *et al.*, 2011 ; Pampel *et al.*, 2015).

Deux études sont en cours en cette fin de projet. Une première étude aborde les déterminants familiaux du tabagisme dans une perspective longitudinale : il s'agit d'analyser les effets des événements familiaux (unions, séparations, naissances) sur le tabagisme des hommes et celui des femmes, à l'aide d'une approche biographique reposant sur l'exploitation du calendrier des changements de consommation par rapport à celui des événements. Dans le champ de la littérature sur les événements de vie et la santé, les résultats apportent une vision originale en mettant en évidence l'apparition des changements de consommation avant même la survenue des événements. On pourrait interpréter cette chronologie comme le reflet d'un processus d'adaptation ou d'anticipation. La deuxième étude s'intéresse au tabagisme chez les immigrés et à son évolution en fonction de l'ancienneté de l'arrivée en France, et pourra apporter un éclairage intéressant pour l'interprétation de la mortalité différentielle des immigrés.



## Partie 2. Etudes de populations spécifiques

Dans cette partie figurent des études conduites auprès de populations spécifiques caractérisées par une surmortalité liée soit à un état de santé prévalent dès la naissance (patients atteints de mucoviscidose, enfants infectés par le VIH), soit à une autre caractéristique associée à une fragilité particulière (gémellité). Les disparités sont analysées d'un double point de vue : en premier lieu, ces populations sont situées par rapport à la population générale ; en second lieu, c'est l'hétérogénéité interne des populations qui est examinée, de manière à dégager des facteurs d'intérêt par rapport aux évolutions de l'état de santé ou de l'insertion sociale et professionnelle.

### ➔ Cohortes de malades

#### a. Mucoviscidose : environnement social et survie des patients (G. Bellis)

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies monogéniques potentiellement graves dès l'enfance. En France, les patients sont pris en charge et suivis dès la naissance par des centres de soins habilités : les Centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM). Grâce à la participation des CRCM, les principales caractéristiques médicales des patients sont collectées depuis 1992 par le Registre français de la mucoviscidose (RFM), un dispositif quasi exhaustif comportant près de 6 500 patients, dont les données sont analysées par l'Ined (Bellis *et al.*, 2015). On observe depuis plusieurs années un allongement de la durée de vie de la population atteinte de mucoviscidose (Bellis *et al.*, 2007 ; Buzzetti *et al.*, 2009), dans un contexte où la survie et le pronostic sont liés à de nombreux facteurs intrinsèques (mutations du gène incriminé, sexe...) et extrinsèques (âge au diagnostic, état nutritionnel...) déjà bien étudiés (Drumm *et al.*, 2005 ; Emerson *et al.*, 2002 ; Farrell *et al.*, 2001 ; Kerem *et al.*, 1992 ; McKone *et al.*, 2006 ; Moran *et al.*, 2010 ; Sharma *et al.*, 2001 ; Wolfenden et Schechter, 2009), et à de multiples aspects socio-économiques peu documentés jusqu'à présent (Britton, 1989 ; Laborde-Castérot *et al.*, 2012 ; O'Connor *et al.*, 2002 ; Schechter *et al.*, 2001). Dans ce contexte, le projet consiste à enrichir et compléter les données biomédicales du RFM par une seconde source de données sociodémographiques, l'Enquête Mucoviscidose, famille et société (EMFS), de manière à évaluer l'impact de la maladie sur la trajectoire de vie des patients et, réciproquement, l'impact des conditions de vie sur l'état de santé des malades.

Plus précisément, les objectifs sont les suivants :

- Reconstituer, pour la population des adolescents et adultes du RFM (3 630 sujets environ), les biographies individuelles portant sur les parcours familiaux, résidentiels, scolaires et professionnels des patients depuis leur naissance.
- Etablir, pour chacun des patients suivis dans les CRCM participant au Registre, des correspondances entre les données biomédicales du RFM transmises par les cliniciens et les données sociodémographiques d'EMFS transmises par les malades. Ces correspondances permettront de mesurer la nature et l'intensité des interactions entre la mucoviscidose et les parcours de vie : a) les conséquences de la maladie sur les trajectoires individuelles des patients ; b) la contribution des facteurs démographiques, économiques, culturels et sociaux dans le recours plus ou moins systématique aux soins et à l'observance des traitements.
- Comparer les parcours, scolaires notamment, des patients atteints de mucoviscidose avec ceux de la population générale ou de populations présentant certaines formes de handicap.

La méthodologie repose sur un questionnaire qui s'adresse aux patients, permettant la collecte de données biographiques (parcours familiaux, résidentiels, scolaires et professionnels) et de données de qualité de vie. Après une phase de test qui s'est déroulée en 2015, l'enquête nationale pourrait débuter dans le courant du premier trimestre 2016. Le protocole consiste en un recueil complet la première année d'enquête, puis en un recueil succinct de mise à jour les années suivantes. Le support se présente sous forme de questionnaire électronique pour une saisie en ligne avec des

contrôles automatisés de cohérence et de qualité des données saisies. Les étapes de l'analyse des données sont les suivantes :

- Evaluation de la représentativité de l'enquête.
- Reconstitution des biographies (Lelièvre et Bringé, 1998) et analyses par des méthodes non paramétriques (Aalen *et al.*, 1980).
- Correspondances entre RFM et EMFS par des méthodes conventionnelles de mesures d'association.
- Comparaison des données d'EMFS avec celles d'autres enquêtes, notamment HSM 2008 pour la mesure du taux de scolarisation des enfants selon l'âge, la situation de handicap (lié ou non à la mucoviscidose) et son niveau de sévérité dans les âges de scolarité.

La réalisation de ce projet permettrait, en premier lieu, d'évaluer l'offre de soins pour la mucoviscidose (Rault *et al.*, 2001). L'analyse des interactions maladie-parcours de vie permettrait en effet de vérifier si les patients parviennent à s'approprier l'offre de soins structurée en CRCM, sans distinction d'origine sociale ou économique ; ces résultats permettraient de tenir compte des inégalités sociales de santé lors des actions entreprises par les CRCM pour l'amélioration de la qualité de la prise en charge (George *et al.*, 2010 ; Modi *et al.*, 2006). Ce projet permettrait, en second lieu, de connaître la situation sur l'égalité des droits. En effet, la loi Handicap de février 2005 impose à l'école d'offrir aux élèves handicapés, quelles que soient l'origine et la sévérité de leurs déficiences, les mêmes possibilités de réussite qu'aux autres élèves et instaure le droit à une scolarisation des élèves handicapés en milieu ordinaire. La connaissance des parcours scolaires et la comparaison des données EMFS et HSM 2008 permettraient d'apprécier l'ampleur des écarts entre les aspirations manifestées par les personnes ayant des handicaps liés à la mucoviscidose et les réponses apportées par la société ; des propositions argumentées sur l'adéquation des réponses à apporter pourraient être formulées.

b. Infection à VIH en Thaïlande (S. Le Cœur, Eva Lelièvre, Intira Collins, Gonzague Jourdain, Tristan Delory, Isabelle Heard, Nicole Ngo-Giang-Huong)

i. Etude TEEWA (Teens Living With Antiretrovirals) sur les conditions de vie des adolescents nés avec le VIH.

Grâce aux progrès médicaux, l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH s'est considérablement allongée (Collins *et al.*, 2010). On assiste à l'émergence d'une nouvelle population, celle des adolescents nés avec le VIH qui peuvent désormais parvenir à l'âge adulte. Cependant, si la mortalité des personnes recevant des antirétroviraux s'est effondrée, elle reste élevée chez les adolescents (Agwu et Fairlie, 2013 ; Lowenthal *et al.*, 2014 ; Nachega *et al.*, 2009).

L'objectif de ce projet est d'évaluer la situation et les besoins des enfants nés avec le VIH en Thaïlande, et qui, sous traitement à vie, entrent maintenant dans l'adolescence et l'âge adulte.

L'approche biographique (Courgeau et Lelièvre, 1992) a été utilisée pour reconstituer les trajectoires de vie des adolescents. Néanmoins, la vie des adolescents étant souvent émaillée de lourds traumatismes (maladie et décès de l'un ou des deux parents, problèmes de santé très sévères, expériences de discrimination), la reconstitution des trajectoires de vie est faite auprès des parents ou des tuteurs (care-givers) et recueille, en plus des informations sur l'histoire de la maladie de l'enfant, les circonstances de découverte du diagnostic, la révélation du diagnostic à l'enfant, les problèmes de discrimination et les problèmes relationnels des care-givers avec leurs adolescents. Dans une seconde phase, une enquête similaire a été menée en population générale et porte sur des enfants résidant dans les mêmes villages, de même sexe et de même âge que les enfants infectés, ce qui permet de comparer les deux populations et différencier les facteurs liés spécifiquement à l'infection VIH de ceux liés à l'environnement (Le Cœur et Lelièvre, 2016).

Entre 2012 et 2014, une enquête nationale a ainsi été menée en partenariat avec l'IRD174/PHPT et Chiang Mai University grâce à un financement d'Oxfam et de Sidaction. Un total de 709 adolescents

(12-19 ans) nés avec le VIH et suivis dans 20 hôpitaux de toute la Thaïlande ont pu être enquêtés ainsi qu'un échantillon « témoin » de 694 adolescents non infectés.

Nous envisageons maintenant de répondre à un appel d'offres du NIH pour enquêter à nouveau ces adolescents, 4 ans puis 6 ans après l'enquête initiale et d'évaluer leur mortalité, leur rétention dans le système de santé, et de comparer leur devenir (professionnel, familial, économique, etc.) à celui d'adolescents non-infectés. Nous explorerons également les facteurs associés à des difficultés de transition vers l'âge adulte (échec thérapeutique, échec de l'insertion professionnelle, absence de sexualité, etc). Cette enquête servira de base aux pouvoirs publics pour améliorer la prise en charge sociale et médicale des adolescents nés avec les VIH.

ii. Mortalité des enfants et adolescents sous traitement antirétroviral. Partenariat avec l'IRD174/PHPT et Chiang Mai University, Medical Research Council, Royaume Uni.

Il s'agit d'estimer l'incidence de la mortalité en fonction de l'âge, mais aussi les causes et les facteurs de risque de décès dans le cadre d'une des plus importantes cohortes d'enfants nés avec le VIH et traités par antirétroviraux (n=625) mise en place en 1999 dans 34 hôpitaux de toute la Thaïlande (cohorte PHPT) grâce à un financement du Fonds Mondial de Lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme. La participation à un réseau européen (European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration, EPPICC) permettra aussi la mise en commun des données d'enfants infectés par le VIH suivis dans 18 pays pour l'analyse de la mortalité différentielle selon les pays.

iii. Etude PapilloV : Cancer du col de l'utérus, Infection par le Papilloma virus humain (HPV) et VIH en Thaïlande. Partenariat avec l'IRD174/PHPT, l'Institut Pasteur de Paris, et Chiang Mai University.

Les personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral ont vu leur espérance de vie augmenter considérablement. Elles développent alors de nouvelles pathologies qui n'étaient que peu visibles lorsque la maladie progressait rapidement, en particulier des cancers liés à des co-infections virales comme le cancer du col de l'utérus due à l'infection par le Papillomavirus humain.

Le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause mondiale de cancer chez les femmes et une cause importante de mortalité chez les femmes en Thaïlande, où environ 10 000 femmes développent la maladie chaque année et 5 000 en décèdent. Le rôle des Papillomavirus à haut risque carcinogène (HPV-HR) dans le cancer du col de l'utérus est aujourd'hui bien établi. La prévalence de l'infection par HPV-HR pourrait être beaucoup plus élevée chez les femmes infectées par le VIH, l'infection à VIH favorisant l'infection par le papillomavirus (Cappiello *et al.*, 1997 ; Baay *et al.*, 2004 ; Levi *et al.*, 2002 ; Clifford *et al.*, 2006). Alors qu'un programme national de dépistage du cancer du col par frottis cervico-vaginal a été mis en place en Thaïlande en 2002, la couverture reste faible. Le dépistage basé sur la détection des HPV-HR au niveau du col, une méthode plus simple à appliquer (possibilité d'auto-prélèvements) représenterait une alternative au dépistage par frottis dont la sensibilité est modeste.

L'étude PapilloV vise à évaluer la prévalence de l'infection cervicale par Papillomavirus (distribution des génotypes et infections multiples) et des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col, ainsi que leurs incidences, persistance et clairance chez des femmes infectées par le VIH. Elle permettra également de comparer les performances d'un dépistage des lésions précancéreuses du col par frottis ou par la détection de HPV-HR et d'en déduire un algorithme de dépistage mieux adapté.

Une étude de cohorte multicentrique, nationale, dans laquelle 829 femmes infectées par le VIH et traitées par antirétroviraux sont suivies annuellement pendant 3 ans a débuté en 2011 grâce à un financement de la Fondation de France et de l'Institut national du cancer (Inca) (Le Cœur *et al.*, 2015).

En précisant pour la première fois les caractéristiques de l'infection à HPV chez des femmes séropositives thaïlandaises, cette étude fournira des données tangibles pour évaluer l'intérêt d'une politique de prévention primaire du cancer du col par la vaccination anti-HPV.

## ➤ Démographie et santé des jumeaux (Gilles Pison)

La fréquence des jumeaux a doublé dans les pays développés depuis une quarantaine d'années, en relation avec les traitements de la stérilité, mais pas seulement (Pison et d'Addato, 2006). Les facteurs du taux de gémellité sont multiples : certains relèvent de la biologie (l'âge de la mère, le rang de naissance), d'autres de la génétique (il existe des prédispositions génétiques liées à la famille et à l'origine géographique), d'autres encore des comportements (la limitation des naissances) ou des pratiques médicales (les traitements contre la stérilité). Nous avons montré avec Nadège Couvert comment les différents facteurs du taux de gémellité interagissaient entre eux, faisant de ce taux un indicateur des changements biologiques et sociaux (Pison et Couvert, 2004).

Le « jumeau boom » des pays développés pose un problème de santé publique car il s'agit d'enfants fragiles qui demandent plus de soins et ont une mortalité plus élevée que les autres. Nous cherchons actuellement à mieux connaître l'avenir du taux de gémellité. Nos travaux montrent que le jumeau boom serait peut-être proche de sa fin, ayant constaté un pic suivi d'une baisse dans un pays développé sur quatre (Pison *et al.*, 2014). Nous étudions le rôle de différents facteurs dans ce retournement, notamment la limitation du nombre d'embryons transférés lors des fécondations *in vitro*, et nous élaborons des scénarios d'évolution future.

Nous cherchons aussi à mieux connaître le devenir des jumeaux : combien en meurent-ils ? De quelles causes décèdent-ils ? La surmortalité dont ils souffrent au début de la vie en comparaison des enfants issus de naissances simples se prolonge-t-elle au-delà de la petite enfance ? Au-delà des questions de santé, leur nuptialité et leur fécondité se distinguent-elles de celles des autres enfants ?

De façon plus générale, nous nous intéressons aux perspectives en matière de développement de l'assistance médicale à la procréation et à leurs conséquences, notamment sur la démographie, la santé et la diversité biologique de l'espèce humaine.

Avec plusieurs collègues des universités d'Oxford (Royaume-Uni) et de Nimègue (Pays-Bas), nous avons monté et soumis en début d'année le projet Twins à l'appel d'offres Ora (Open research area for the social sciences), appel conjoint de l'ANR française et de ses équivalents britanniques (ESRC), allemands (DFG) et néerlandais (NWO) (Gilles Pison est le coordinateur du projet). La réponse est attendue prochainement (automne 2015).

Les sources seront les données sur les naissances multiples fournies par les différents instituts nationaux de statistiques ainsi que les statistiques issues des cliniques pratiquant des FIV, rassemblées et publiées par la "European Society of Human Reproduction and Embryology" (ESHRE) et le "International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology" (Icmar).

## Conclusion

Les deux types d'études de ce projet-phare (population générale/populations spécifiques) apportent des visions différentes et complémentaires des disparités au sein des populations. Les premières, en population générale, se situent dans la tradition des études sur la mortalité différentielle en démographie ou de celles sur les inégalités de santé en épidémiologie sociale. Dans ce pan de recherches, l'apport spécifique de ces études pour éclairer les déterminants sociaux de la santé est de plusieurs ordres. En premier lieu, la taille et l'envergure des corpus de données mobilisées permettent, par des croisements de caractéristiques individuelles, d'explorer les facteurs les plus significatifs des variations, dans une perspective longitudinale du fait de la disponibilité des informations biographiques. En second lieu, l'étude portant sur les immigrés donnera lieu à des analyses uniques de la mortalité en France et hors de France, et permettra d'affranchir en grande partie les estimations des biais d'observation inhérents à ces analyses dans les grands pays d'immigration à travers le monde. En troisième lieu, ces études s'intéressent à des schémas de disparités bien connus et considérés comme paradoxaux dans la littérature (« paradoxe de l'avantage

de mortalité des immigrés », « paradoxe de genre ») et la compréhension des mécanismes sous-jacents à ces schémas constituera un apport intéressant et important à la réflexion sur le sujet. En dernier lieu, la recherche méthodologique sur les estimations de mortalité différentielle devrait conduire à la mise au point de meilleures approches pour apprécier les écarts, et permettrait d'appliquer ces approches à différents jeux de données empiriques.

Les études de populations spécifiques ciblent des populations trop peu nombreuses pour être visibles en population générale, et dont le suivi permet d'éclairer la question encore mal connue de ces « nouvelles longévités ». Les analyses devraient permettre de documenter les conditions et parcours de vie de ces sujets qui, il y a quelques décennies, n'atteignaient encore que rarement l'âge adulte. Enfin, l'examen des disparités au sein même des cohortes devrait permettre de cerner les conditions et facteurs les plus propices à une évolution favorable de leur état de santé.

## Références

- Aalen O, Borgan O, Keiding N, Thorman J, 1980. Interaction between life history events: nonparametric analysis for prospective and retrospective data in presence of censoring. *Scand J Stat*, 7, p. 161-171.
- Abraido-Lanza A, Dohrenwend B, Ng-Mak D, Turner B, 1999, The latino mortality paradox: a test of the “salmon bias” and healthy migrant hypotheses. *Am J Public Health*, 89, 10, p. 1543-1548.
- Agwu AL, Fairlie L, 2013. Antiretroviral treatment, management challenges and outcomes in perinatally HIV-infected adolescents. *J Int AIDS Soc*, doi: 10.7448/IAS.16.1.18579.
- Azéma B., Martinez N., 2005. Les personnes handicapées vieillissantes : espérances de vie et de santé ; qualité de vie. Une revue de la littérature. *Rev Fr Aff Soc*, 2, p. 295-333.
- Baay MF, Kjetland EF, Ndhlovu PD, Deschoolmeester V, Mduluza T, Gomo E, Friis H, Midzi N, Gwanzura L, Mason PR, Vermorken JB, Gundersen SG, 2004. Human papillomavirus in a rural community in Zimbabwe: the impact of HIV co-infection on HPV genotype distribution. *J Med Virol*, 73(3), p. 481-485.
- Barbieri M, Toulemon L, 1996, L'inégalité sociale des enfants devant la mort : problèmes d'observation et de mesure, in *Morbidité, mortalité : problèmes de mesure, facteurs d'évolution, essai de prospective*, p. 1-10.
- Barbieri M, Toulemon L, 2005, Les enfants tous égaux devant la mort ? Problèmes d'observation et de mesure des différences sociales de la mortalité infantile, in Lefèvre C, Filhon A (dir.) *Histoires de familles, histoires familiales : les résultats de l'enquête Famille de 1999*, Paris, Ined, p. 407-422.
- Behm H, Vallin J, 1982, Mortality differentials among human groups, in Preston S (dir.) *Biological and social aspects of mortality and the length of life*, Liège, Editions Ordina, p. 11-37.
- Bellis G, Cazes MH, Parant A, Gaimard M, Travers C, Le Roux E, Ravilly S, Rault G, 2007. Cystic fibrosis mortality trends in France. *J Cyst Fibros*, 6, p. 179-186.
- Bellis G, Lemonnier L, Sponga M, 2015. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données 2013. Paris, Vaincre la Mucoviscidose et Ined, 48 p.
- Blanpain N, 2011. L'espérance de vie s'accroît, les inégalités sociales face à la mort demeurent. *Insee Première*, n° 1372.
- Boulogne R, Jouglu E, Breem Y, Rey G, 2012. Mortality differences between the foreign-born and locally-born population in France (2004-2007). *Soc Sci Med*, 74(8), p. 1213-1223.
- Britton JR, 1989. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. *Br Med J*, 298, p. 483-487.
- Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, Marinelli I, Messori B, Neri AS, Raia V, Furnari ML, Mastella G, 2009. An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 8, p. 229-237.
- Cambois E, 2004. Careers and mortality: Evidences on how far occupational mobility predicts differentiated risks. *Soc Sci Med*, 58, p. 2545–2558.
- Cambois E, Laborde C, Robine J-M, 2008. La double peine des ouvriers : plus d'incapacité au sein d'une vie plus courte. *Population et Sociétés*, n° 441.
- Cambois E, Laborde C, Romieu I, Robine J-M, 2011. Occupational inequalities in health expectancies in France in the early 2000s: Unequal chances of reaching and living retirement in good health. *Demogr Res*, 25, p. 407-436.

- Cambois E, Laborde C, 2011, Mobilité socioprofessionnelle et mortalité en France : des liens qui se confirment pour les hommes et qui s'affirment pour les femmes. *Population*, 66(2), p. 373-400.
- Cappiello G, Garbuglia AR, Salvi R, Rezza G, Giuliani M, Pezzotti P, Suligoï B, Branca M, Migliore G, Formigoni Pomponi D, D'Ubaldo C, Ippolito G, Giacomini G, Benedetto A, 1997. HIV infection increases the risk of squamous intra-epithelial lesions in women with HPV infection: an analysis of HPV genotypes. DIANAIDS Collaborative Study Group. *Int J Cancer*, 72(6), p. 982-986.
- Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S; HPV and HIV Study Group, 2006. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS*, 20(18), p. 2337-2344.
- Collins IJ, Jourdain G, Hansudewechakul R, Kanjanavanit S, Hongsiriwon S, Ngampiyasakul C, Sriminiphant S, Technakunakorn P, Ngo-Giang-Huong N, Duong T, Le Cœur S, Jaffar S, Lallemand M; Program For HIV Prevention And Treatment Study Team, 2010. Long-term survival of HIV-infected children receiving antiretroviral therapy in Thailand: a 5-year observational cohort study. *Clin Infect Dis*, 51(12), p. 1449-1457.
- Courbage Y, 1991. Surmortalité féminine chez les musulmans de Yougoslavie : Islam ou culture méditerranéenne. *Population*, 2, p. 299-325.
- Courbage Y, Khat M, 1995. La mortalité et les causes de décès des Marocains en France (1979-1991), 1995, I.- La mortalité générale, *Population*, 1, p. 7-32.
- Courgeau D, Lelièvre E, 1992. Event history analysis in demography, Clarendon Press, Oxford University Press, Oxford, 226 p.
- Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F, Zariwala M, Fargo D, Xu A, Dunn JM, Darrah RJ, Dorfman R, Sandford AJ, Corey M, Zielenski J, Durie P, Goddard K, Yankaskas JR, Wright FA, Knowles MR, the Gene Modifier Study Group, 2005. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 353, p. 1443-1453.
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL, 2002. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 34, p. 91-100.
- Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML, the Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group, 2001. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. *Pediatrics*, p. 107, 1-13.
- Frenk J, Bobadilla JL, Stern C, Frejka T, Lozano R, 1991. Elements for a theory of the health transition. *Health Transit Rev*, 1, p. 21-38.
- George M, Rand-Giovannetti D, Eakin MN, Borrelli B, Zettler M, Riekert KA, 2010. Perceptions of barriers and facilitators: self-management decisions by older adolescents and adults with CF. *J Cyst Fibros*, 9, p. 425-432.
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H, 1992. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 326, p. 1187-1191.
- Khat M, Legleye S, Falissard B, Chau N, Lorhandicap group, 2014. Mortality gradient across the labour market core-periphery structure: a 13-year mortality follow-up study in north-eastern France. *Int Arch Occup Environ Health*, 87; 7, p. 725-733.
- Khat M, Darmon N, 2003. Is there a Mediterranean migrants mortality paradox in Europe ? *Int J Epidemiol*, 32, p. 1115-1118.
- Khat M, Courbage Y, 1995. Mortalité des immigrés Marocains en France, de 1979 à 1991, II.- Les causes de décès. *Population*, 2, p. 447-472.

- Khlat M, 1993. Mortalité des Levantins en Australie : 1969-1983. *Population*, 4, p. 1072-1081.
- Khlat M, Bouchardy C, Parkin M, 1993. Mortalité par cancer des immigrés du Proche-Orient en Australie. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 41, p. 208-217.
- Khlat M, 1992, Application des méthodes de l'épidémiologie à l'analyse de la mortalité différentielle : l'exemple des études de migrants. *Population*, 4, p. 933-958.
- Khlat M, Darmon N, 2003. Is there a Mediterranean migrants mortality paradox in Europe? *Int J Epidemiol*, 32, p. 1115-1118.
- Khlat M, Vail A, Parkin DM, Green A, 1992. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am J Epidemiol*, 135, 10, p. 1103-1115.
- Laborde-Castérot H, Donnay C, Chapron J, Burgel PR, Kanaan R, Honoré I, Dusser D, Choudat D, Hubert D, 2012. Employment and work disability in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 11, p. 137-143.
- Le Coeur S, Lelièvre E, 2016. Recueil d'informations biographiques auprès d'adolescents nés avec le VIH : questions méthodologiques et éthiques. In *Enfance et Genre*. Editions Ined, sous presse.
- Le Cœur S, Delory T, Ngo-Giang-Huong N, Rangdaeng S, Heard I, Limtrakul A, Chotivanich N, Putiyanun C, Leenasirimakul P, Jourdain G. HPV Genotypes and factors associated with HR-HPV infection in HIV-infected women on Antiretroviral Therapy (ART) in Thailand: a national cohort. 30th International Papillomavirus Conference (HPV 2015), 17-21 Septembre 2015, Lisbonne, Portugal.
- Legleye S, Janssen E, Beck F, Chau N, Khlat M, 2011. Social gradient in initiation and transition to daily use of tobacco and cannabis during adolescence: a retrospective cohort study. *Addiction*, 106, 8, p. 1520-1531.
- Legleye S, Khlat M, Beck F, Peretti-Watel P, 2011. Widening inequalities in smoking initiation and cessation patterns. A cohort and gender analysis in France. *Drug Alcohol Depend*, 117 (2-3), p. 233-241.
- Lelièvre E, Bringé A, 1998. Manuel pratique pour l'analyse statistique des biographies. Paris, Ined et Presses Universitaires de France, 189 p.
- Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, Linhares I, Segurado A, Vanderborght B, Neto JE, Van Doorn LJ, 2002. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol*, 40(9), p. 3341-3345.
- Lopez AD, Collishaw NE, Piha T, 1994. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control*, 3, p. 242-247.
- Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA, 2014. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis*, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70363-3. Epub 2014 Jan 7. Review.
- Meslé F, Vallin J, 1998. Evolution et variations géographiques de la surmortalité masculine : du paradoxe français à la logique russe. *Population*, p. 1079-1101.
- McKone EF, Goss CH, Aitken ML, 2006. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*, 130, p. 1441-1447.
- Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL, 2006. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 5, p. 177-185.
- Monteil C, Robert-Bobée I. 2006, Différentiels sociaux et familiaux de mortalité aux âges actifs: quelles différences entre les femmes et les hommes ? *Econ Stat*, 398-399, p. 11-31.



- Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, Slovis B, the CFRD Consensus Conference Committee, 2010. Epidemiology, pathophysiology and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*, 33, p. 2677-2683.
- Nachega JB, Hislop M, Nguyen H, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Cotton M, Maartens G, 2009. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*, doi: 10.1097/QAI.0b013e318199072e.
- O'Connor GT, Quinton HB, Kahn R, Robichaud P, Maddock J, Lever T, Detzer M, Brooks JG, the Northern New England Cystic Fibrosis Consortium, 2002. Case-mix adjustment for evaluation of mortality in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 33, p. 99-105.
- Palloni A, Morenoff J, 2001. Interpreting the paradoxical in the Hispanic paradox. Demographic and epidemiologic approaches. *Ann N Y Acad Sci*, 954, p. 140-174.
- Pampel F, 2002,. Inequality, Diffusion, and the Status Gradient in Smoking. *Soc Probl*, 49, p. 35-57.
- Pampel F, Legleye S, Goffette C, Piontek D, Kraus L, Khlal M, 2015. Cohort changes in educational disparities in smoking: France, Germany and the USA. *Soc Sci Med*, 127, p. 41-50.
- Pison G, Couvert N, 2004. La fréquence des accouchements gémellaires en France : la triple influence de la biologie, de la médecine et des comportements familiaux. *Population*, 59, p. 877-908.
- Pison G, d'Addato AV, 2006. Frequency of twin births in developed countries. *Twin Res Hum Genet*, 9, p. 250-259.
- Pison G, Monden C, Smits J, 2014. Is the twin-boom in developed countries coming to an end? Document de travail de l'Ined, p. 1-28.
- Rault G, Roussey M, Desrues B, Turck D, Perez T, Wallaert B, Derelle J, Tréguer R, 2001. Mucoviscidose : recommandations pour l'organisation des centres et réseaux de soins. *Arch Pédiatr*, 8, p. 802-817.
- Rubalcava LN, Teruel GN, Thomas D, Goldman N, 2008. The healthy migrant effect: new findings from the Mexican Family Life Survey. *Am J Public Health*, 98, 1, p. 78-84.
- Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC, 2001. The association of socioeconomic statut with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, p. 1331-1337.
- Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, Hodson ME, Anker SD, Henein MY, 2001. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 56, p. 746-750.
- Spallek J, Zeeb H, Razum O, 2011. What do we have to know from migrants' past exposures to understand their health status? A life course approach. *Emerg Themes Epidemiol*, doi:10.1186/1742-7622-8-6.
- Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD, 2012. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*, 21, p. 96-101.
- Tribalat M, 1980. La mortalité des étrangers en France. *Population*, 3, p. 603-622.
- Turra C, Elo I, 2008. The impact of salmon bias on the Hispanic mortality advantage: New evidence from social security data. *Popul Res Policy Rev*, 27, 5, p. 515-530.
- Vallin J, 1979. Facteurs socio-économiques de la mortalité dans les pays développés, in Organisation Mondiale de la Santé, *Délibération de la réunion sur les facteurs et les conséquences socio-économiques de la mortalité. El Colegio de Mexico, Mexico, 19-25 juin 1979*, Genève, New York, OMS/PAHO.

Vallin J, 1985. La mortalité différentielle, in Pressat R. (dir.) *Manuel d'analyse de la mortalité*, Paris, Institut National d'Etudes Démographiques/Organisation Mondiale de la Santé, p. 62-97.

Vallin J, Meslé F, Valkonen T, 2001. Tendances en matière de mortalité et mortalité différentielle, in *Etudes démographiques*. Strasbourg, Editions du Conseil de l'Europe, p. 344.

Vallin J, Meslé F, 2013. De la transition épidémiologique à la transition sanitaire : l'improbable convergence générale, in Tabutin D., Masquelier, B. (dir.) *Ralentissements, résistances et ruptures dans les transitions démographiques*, Chaire Quetelet 2010, Louvain-la-Neuve, p.257-290.

Wolfenden LL, Schechter MS, 2009. Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 10, p. 32-36.