

[10] Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataille M, Maier-Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J, et al. Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin*. 2002;26(3):211-7.

[11] Galactéros F, Kleman K, Caburi-Martin J, Beuzard Y, Rosa J, Lubin B. Cord blood screening for hemoglobin abnormalities by thin layer isoelectric focusing. *Blood*. 1980;56(6):1068-7.

[12] Nagel RL, Steinberg MH. Genetics of the β s gene: origins, genetic epidemiology, and epistasis in sickle cell anemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL (eds). *Disorders of haemoglobin*. Cambridge: Cambridge University Press 2001:711-55.

[13] Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process. *J Clin Pathol*. 2010;63(6):548-51.

[14] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2010. Paris: AFDPHE; 2010. 96 p. Disponible à : http://www.afdphe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php

[15] Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07. *J Clin Pathol*. 2010;63(7):626-9.

[16] Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):26-30.

[17] Bezerra MA, Santos MN, Araújo AS, Gomes YM, Abath FG, Bandeira FM. Molecular variations linked to the grouping of beta- and alpha-globin genes in neonatal patients with sickle cell disease in the State of Pernambuco, Brazil. *Hemoglobin*. 2007;31(1):83-8.

[18] Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Rongé-Collard E, et al. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):49-52.

[19] Giordano PC. Starting neonatal screening for haemoglobinopathies in The Netherlands. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):18-21.

[20] Grosse SD, Olney RS, Baily MA. The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: a critique. *Appl Health Econ Health Policy*. 2005;4(4):239-47.

[21] Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr*. 2000;136(2):201-8.

[22] Giordano PC. Prospective and retrospective primary prevention of hemoglobinopathies in multiethnic societies. *Clin Biochem*. 2009;42(18):1757-66.

Études descriptives de la mortalité et des hospitalisations liées à la drépanocytose en France

Florence Suzan, Annie-Claude Paty (annie-claude.paty@ars.sante.fr)

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Introduction – Dans le cadre des plans nationaux maladies rares 2005-2008 et 2011-2014, les bases du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) et des séjours hospitaliers du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ont été explorées séparément afin de produire des indicateurs épidémiologiques sur la drépanocytose.

Matériel-méthodes – L'analyse de mortalité porte sur les décès survenus chez les individus résidant et décédés en France métropolitaine et dans les DOM, de 1981 à 2005. L'analyse des hospitalisations porte sur la période 2004-2009.

Résultats – Le nombre de décès annuels augmente régulièrement, de 13 par an en moyenne en 1981-1985 à 40 par an en 2001-2005, l'Île-de-France et les départements d'outre-mer concentrant 70% des effectifs de décès. Sur la période 2004-2009, 7 355 patients porteurs de drépanocytose ont été hospitalisés en moyenne tous les ans, avec une augmentation moyenne du nombre d'hospitalisations de 3,5% par an.

Discussion-conclusion – Une augmentation du nombre de décès et d'hospitalisations liées à la drépanocytose est observée, sans que la part due à l'augmentation du nombre de patients puisse être précisément évaluée. Malgré les limites de ces deux bases de données, leur exploitation dans le cadre d'une maladie rare apparaît prometteuse.

Sickle-cell disease related-mortality and hospitalizations in France: descriptive studies

Introduction – Under the French Rare Diseases National Plans 2005-2008 and 2011-2014, the national databases of the Epidemiology Centre on the Medical Causes of Death (CépiDC) and the French Hospital Information System (PMSI) were explored separately to produce epidemiological indicators on sickle cell disease.

Material-methods – The mortality analysis covers deaths among individuals who lived and died in France, including overseas territories, between 1981 and 2005. The hospitalization rate analysis covers the 2004-2009 period.

Results – The number of annual deaths increases regularly, from 13 per year on average in 1981-1985 to 40 per year in 2001-2005, 70% of them occurring in the Paris surrounding region and French overseas territories. Over the period 2004-2009, 7,355 patients with sickle-cell disease are cared for every year on average, with a number of hospitalizations increasing 3.5% per year on average.

Discussion-conclusion – An increase of the number of deaths and hospitalizations due to sickle cell disease is observed, but the part due to the increase of the number of patients can not be precisely assessed. Despite the limitations of these two national databases, their exploitation for a rare disease seems interesting.

Mots-clés / Keywords

Mortalité, hospitalisation, drépanocytose, PMSI-MCO, France / Mortality, hospitalization, sickle-cell disease, hospital discharge data, France

Introduction

Dans le cadre des plans nationaux maladies rares (PNMR) 2005-2008 et 2011-2014 [1;2], l'Institut de veille sanitaire (InVS) est chargé de produire des indicateurs de surveillance épidémiologique de maladies rares. L'exploration de la base du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de la base nationale des séjours hospitaliers du programme de médicalisation des systèmes

d'information (PMSI) a montré la faisabilité d'utiliser ces deux sources d'information. La drépanocytose, maladie génétique se caractérisant par une hémolyse chronique, a été une des premières maladies rares étudiées du fait de sa prévalence élevée parmi les maladies rares, de son impact en termes de santé publique et de l'existence d'un dépistage néonatal, systématique dans les départements d'outre-mer (DOM) et ciblé en métropole. En effet, les populations à risque sont en France majoritairement originaires des Antilles et de l'Afrique subsaharienne.

Matériel-méthodes

Source de données

Les deux bases de données utilisées ont été explorées séparément. Les deux études menées sont donc distinctes.

Le CépiDc procède à la codification des causes de décès mentionnées sur les certificats de décès. Il attribue à chaque maladie un code de la classification internationale des maladies (CIM) et sélectionne la cause initiale de décès, c'est-à-dire

celle qui a déclenché l'évolution morbide conduisant directement au décès. Les autres causes de décès sont retenues comme causes associées, c'est-à-dire comme une maladie ou un état morbide important, ayant contribué au décès mais sans l'avoir provoqué.

Les données sur les hospitalisations sont issues du PMSI, base nationale des séjours hospitaliers.

Les codes CIM sélectionnés sont ceux issus de la 9^e version de la classification utilisée jusqu'en 1999 (282.5 : drépanocytose latente ; 282.6 : drépanocytose manifeste) puis ceux de la 10^e révision (CIM10) à partir de 2000 (D57.0 : anémie à hématies falciformes avec crises (maladie Hb-SS avec crises)) ; D57.1 : anémie à hématies falciformes sans crises ; D57.2 : affections à hématies falciformes hétérozygotes doubles¹ ; D57.3 : trait de la maladie des hématies falciformes et D57.8 : autres affections à hématies falciformes.

Analyse

Mortalité liée à la drépanocytose

L'analyse porte sur les décès survenus de 1981 à 2005 chez les individus résidant et décédés en France métropolitaine et dans les DOM, que la drépanocytose soit codée en cause initiale du décès ou en cause associée. Cette analyse, dite « en cause multiple », prend mieux en compte le poids global de la pathologie étudiée. Les effectifs étant faibles, les taux brut de mortalité ont été calculés sur une période de cinq ans, et les intervalles de confiance calculés selon la loi de Poisson ou loi des événements rares.

Description des hospitalisations liées à la drépanocytose

L'analyse porte sur tous les séjours, hospitalisations et séances, comportant en diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DA), un diagnostic de drépanocytose, pour les patients résidant en France métropolitaine, aux Antilles et à la Réunion sur la période 2004 à 2009 (hors Guyane).

À la différence de l'étude sur la mortalité, le code « D57.3 : trait de la maladie des hématies falciformes » n'a pas été retenu, car la continuité avec les codes CIM9 ne s'imposait pas dans cette analyse portant sur une période plus récente.

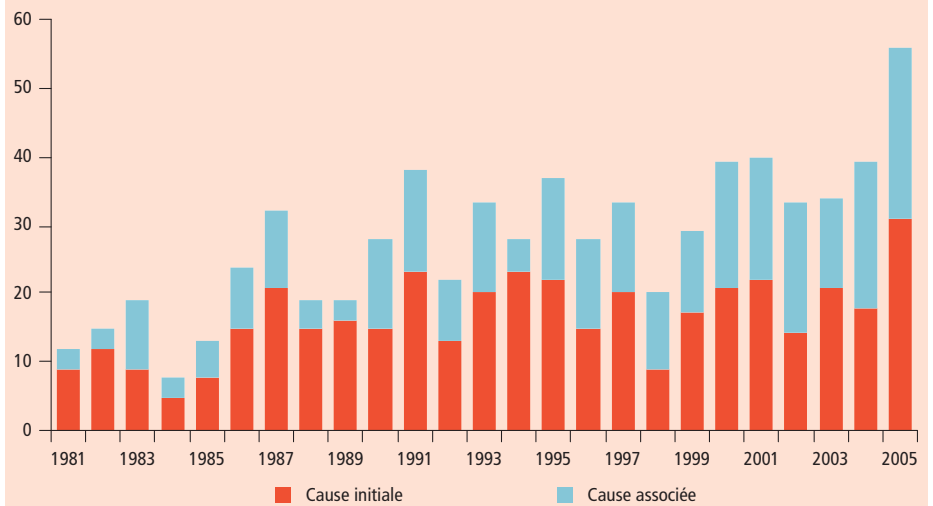
Le taux annuel d'hospitalisations (hors séances) prend en compte l'ensemble des hospitalisations réalisées au cours de l'année. Le taux annuel de patients hospitalisés est calculé après chaînage (procédure faisant le lien entre les hospitalisations d'un même patient) et se rapporte donc au nombre de patients hospitalisés par an, quel que soit leur nombre d'hospitalisations. Ces deux taux sont standardisés sur la population Insee 2006. Afin de quantifier les tendances au cours du temps, des pourcentages de variation annuelle moyenne sont estimés selon un modèle de régression de Poisson.

Les analyses ont été réalisées sur SAS® v9.1.

La méthodologie détaillée de l'étude est accessible à l'adresse : http://www.invs.sante.fr/surveillance/maladies_rares/index.htm

¹ La β -thalassémie à hématies falciformes est incluse dans le code D57.2 depuis 2006.

Figure 1 Évolution des effectifs de décès liés à la drépanocytose entre 1981 et 2005, France entière / Figure 1 Trends in the number of sickle-cell disease related deaths between 1981 and 2005, France, including overseas territories



Source : CépiDc 1981-2005, InVS 2011.

Résultats

Mortalité liée à la drépanocytose

Entre 1981 et 2005, 698 décès liés à une drépanocytose, sans prédominance de sexe, sont survenus en France, dont 414 cas (59,3%) pour lesquels la drépanocytose est retenue en cause initiale (figure 1). Le nombre de décès annuels augmente régulièrement, de 13 par an en moyenne en 1981-1985 à 40 par an en 2001-2005, cette augmentation portant notamment sur les décès avec drépanocytose notifiée en cause associée.

Le taux de mortalité brut France entière est de 0,65 décès par million d'habitants (IC95% [0,56-0,75]) sur la période 2001-2005. Une grande hétérogénéité est constatée entre les quatre DOM (tableau 1) : l'Île-de-France (IdF) et les DOM concentrent 70% des effectifs de décès, dont 28% des décès en IdF et 31% aux Antilles.

En analyse en cause multiple, l'âge médian au décès recule régulièrement, passant de 18 ans en 1981-1985 à 36 ans (34 ans chez l'homme, 38 ans chez la femme) en 2001-2005. Une diminution significative de la part des décès de moins de 24 ans est ainsi observée : de 63% en 1981-1985 elle est passée à 28% en 2001-2005, tandis que le pourcentage de décès des 25-44 ans a augmenté de 16% à 37% et celui des 45-59 ans de 10 à 21%.

Parmi les 241 décès liés à la drépanocytose en 2001-2005, les causes initiales de décès sont la drépanocytose (n=127), une maladie de l'appareil

circulatoire (n=23, dont 7 maladies vasculaires cérébrales), une maladie digestive (n=16), une maladie infectieuse (n=14), une maladie de l'appareil respiratoire (n=7) et une complication de la grossesse et de l'accouchement dans 3 cas.

Hospitalisations liées à la drépanocytose

Sur la période 2004-2009, 7 355 patients porteurs de drépanocytose ont été pris en charge en hospitalisation en moyenne tous les ans (figure 2), ce qui représente environ 23 000 hospitalisations (77%) et séances (23%) par an.

Le taux annuel de patients hospitalisés est passé de 9,7 patients pour 100 000 habitants en 2004 à 13,8 pour 100 000 en 2009, soit une augmentation de 6,8% (IC95% [4,9-8,7]) par an, alors que le taux d'hospitalisations a augmenté de 24,7 hospitalisations pour 100 000 habitants en 2004, à 30,6 hospitalisations pour 100 000 en 2009, soit une augmentation moyenne du nombre d'hospitalisations de 3,5% (IC95% [1,7-5,2]) par an.

La drépanocytose est codée en DP dans 47% des cas, en DR dans 24% et en DA dans 29% des cas.

Les codes D57.0, D57.1 et D57.2 de la CIM10 concernent respectivement 53,2%, 31,7% et 6,4% des hospitalisations.

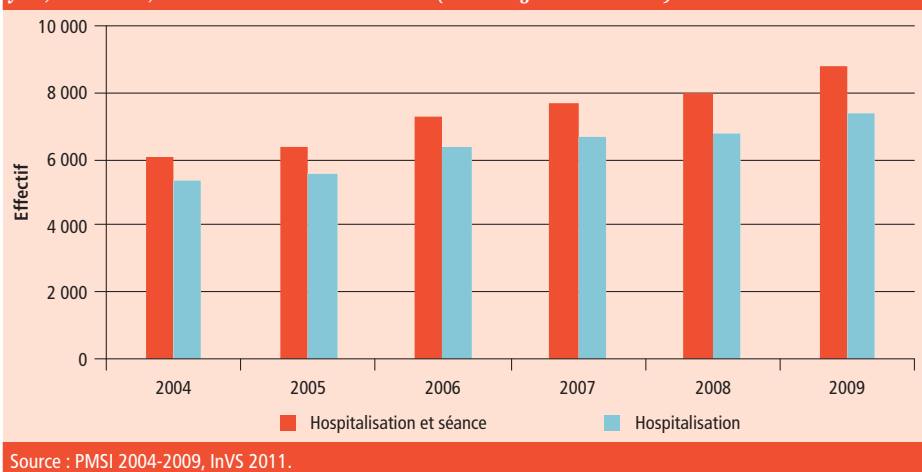
L'IdF regroupe 56% des personnes atteintes de drépanocytose hospitalisées pour séjour ou séance, en raison de la population à risque de

Tableau 1 Distribution régionale des décès liés à la drépanocytose pendant la période 2001-2005, France entière (analyse en cause multiple) / Table 1 Regional distribution of sickle-cell disease related deaths in 2001-2005, France (multiple cause analysis)

Région	Total des décès sur 5 ans	Nombre moyen annuel de décès	Taux brut de mortalité (par millions d'habitants)	IC à 95%
Île-de-France	57	11,4	1,01	[0,76-1,31]
Martinique	37	7,4	18,87	[13,29-26,02]
Guadeloupe	26	5,2	11,87	[7,75-17,39]
Guyane	12	2,4	12,75	[6,59-22,26]
La Réunion	8	1,6	2,11	[0,91-4,16]
France entière	202	40,4	0,65	[0,56-0,75]

Source : CépiDc 2001-2005, InVS 2011.

Figure 2 Évolution du nombre de patients drépanocytaires hospitalisés par an, 2004-2009, France et DOM (sauf Guyane) / Figure 2 Trends in the number of patients with sickle-cell disease hospitalized per year, 2004-2009, France and overseas territories (excluding French Guiana)



cette région (tableau 2). Dans les DOM, ce sont les Antilles qui ont les pourcentages les plus élevés de séjours.

Le sex-ratio des hospitalisations varie selon l'âge : il est de 1,2 chez les moins de 20 ans et s'inverse au delà, à 0,6, les hospitalisations devenant alors plus fréquentes chez les femmes.

L'âge médian au moment de l'hospitalisation est de 15 ans chez les hommes et de 21 ans chez les femmes et ne varie pas entre 2004 et 2009. Un peu plus de 65% des séjours sont effectués avant l'âge de 25 ans.

Sur un suivi de 12 mois, les personnes atteintes de drépanocytose sont hospitalisées en moyenne 3 fois, sans évolution au cours de la période étudiée : près de 60% d'entre elles ont été réadmis au moins 1 fois au cours des 12 mois qui ont suivi leur première hospitalisation, 25% plus de 2 fois et 5% plus de 7 fois.

La durée des hospitalisations est courte, avec 57% des hospitalisations d'une durée inférieure ou égale à 2 jours, dont 37% sont inférieures à 24 heures. La durée moyenne de séjour sur 12 mois est de 3,7 jours, tous motifs d'hospitalisation confondus. La durée cumulée des séjours sur 12 mois est de près de 10 jours en moyenne : elle est de 11 jours chez les 15-24 ans, 10 jours chez les 25-49 ans, 9 jours chez les 1-14 ans et les plus de 50 ans, et 6 jours chez les enfants de moins d'un an.

Discussion-conclusion

La qualité du codage CIM est un enjeu majeur pour analyser les maladies rares à partir de bases de données. Dans le cadre de la drépanocytose, l'évolution de la CIM9 vers la CIM10 s'est effectuée sans réelle continuité. La CIM9 privilégie le phénotype avec une terminologie ne permettant pas de distinguer, dans le code « drépanocytose latente », les porteurs sains des formes homozygotes sans crise. Ainsi, pour l'analyse de la mortalité qui couvre une longue période de 25 ans, le code D57.3 de la CIM10 correspondant au trait drépanocytairre a dû être conservé afin d'assurer la comparabilité avec les données plus anciennes. En revanche, la période d'étude récente de l'analyse des hospitalisations a permis d'exclure les porteurs sains.

La CIM10 spécifie, en revanche, à la fois le génotype et/ou le phénotype, avec cependant une ambiguïté sur le code D57.1. En 2006, une mise à jour de cette classification a inclus la drépanocytose hétérozygote composite S/β-thalassémie dans le code déjà existant D57.2.

Pour toutes ces raisons, les analyses portent sur la drépanocytose sans distinction de forme. Le repérage de la drépanocytose par l'intermédiaire des crises vaso-occlusives, symptomatologie qui lui est spécifique et qui marque son évolution,

aurait été intéressante mais n'a pas été possible du fait de l'absence de code CIM spécifique.

Dans le cadre de cette étude effectuée à une échelle nationale, le retour au dossier du patient n'a pas été envisagé, l'objectif initial étant d'exploiter les bases de données disponibles pour le compte de maladies rares. Par ailleurs, la base nationale du PMSI est anonymisée.

Le nombre annuel de décès liés à la drépanocytose, quoique faible, augmente régulièrement en France entre 1981 et 2005. Cette augmentation peut être expliquée par le sous-diagnostic de la drépanocytose avant la mise en place du dépistage ciblé en 1995, la non-prise en compte dans la base du Cépidec avant 1998 des résidents DOM décédant en métropole, l'augmentation de la population à risque due aux flux migratoires et l'évolution du certificat de décès. En effet, celui-ci a été modifié après 1997, avec la possibilité de saisir l'ensemble des causes associées au décès (la drépanocytose est plus souvent codée en cause associée après 2000 - figure 1), la mise en place d'un système automatisé de codage et le passage à la CIM10.

L'âge médian au décès a doublé en 20 ans : ce recul de 18 ans à 36 ans témoigne de la meilleure prise en charge des personnes atteintes de drépanocytose et est notamment le reflet de la diminution importante de la mortalité infantile ces dernières décennies [3]. O. Platt et coll. observent, dans une cohorte de plus de 3 700 patients inclus dans les années 1980 aux États-Unis, un âge médian au décès de 42 ans chez les hommes et 48 ans chez les femmes [4]. Une différence de sexe est également retrouvée dans les données présentées ici. Dans la cohorte de 141 patients américains de D. Darbari et coll. suivis entre 1976 et 2001, l'âge moyen au décès est de 36 ans [5]. Il est à noter que ces indicateurs sont issus de cohortes hospitalières, alors que ceux produits dans la présente étude sont basés sur des données en population générale.

L'analyse des données du PMSI est soumise, elle aussi, à des précautions d'interprétation. Afin d'estimer la prévalence, nous avons sélectionné la drépanocytose aussi bien en DP qu'en DR et DA, pour inclure toutes les personnes atteintes de drépanocytose. Cette sélection ne permet donc pas de connaître la prise en charge spécifique de la maladie, mais couvre toutes les hospitalisations chez des patients drépanocytaires, même celles qui ne sont pas liées directement à cette pathologie.

L'augmentation moyenne du nombre d'hospitalisations de 3,5% par an semble pouvoir être expliquée par une augmentation du nombre de patients, car le nombre d'hospitalisations par patient sur 12 mois reste stable tout au long des six années étudiées. Ceci est corroboré par le nombre de cas inscrits en affection de longue durée (ALD) qui augmente également (7 818 en 2007, 8 965 en 2009 ; source : CnamTS/RSI/MSA).

La prévalence hospitalière annuelle, c'est-à-dire le nombre de patients hospitalisés au moins une fois par an, est de 8 742 en 2009, nombre très proche de celui des patients suivis en ALD cette même année. De même, le nombre d'enfants de moins de 2 ans identifiés dans le PMSI (n=1 481) est proche du nombre d'enfants dépistés par l'Association

Tableau 2 Distribution des séjours hospitaliers liée à la drépanocytose par région de domicile, 2004-2009, France et DOM (sauf Guyane) / Table 2 Distribution of hospital stays related to sickle-cell disease per region of residence, 2004-2009, France, including overseas territories (except French Guiana)

	Distribution par région de domicile	Pourcentage des cas hospitalisés dans la région de domicile	Taux d'hospitalisation pour 100 000 habitants
France Métropolitaine			
Île-de-France	56,10%	98,80%	111,3
Rhône-Alpes	3,90%	97,90%	14,7
Provence-Alpes-Côte d'Azur	3,30%	98,50%	15,8
Pays-de-Loire	2,40%	93,90%	15,6
Centre	2,10%	78,90%	19,4
Haute-Normandie	2,00%	90,50%	25,9
Autres régions	14,40%		10,5
DOM			
Martinique	7,70%	98,10%	437,1
Guadeloupe	6,40%	97,20%	356,1
La Réunion	1,60%	98,80%	45,4

Source : PMSI 2004-2009, InVS 2011.

française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE) (n=1 394 entre 2006 et 2009 [6], soit 6% de cas incidents supplémentaires retrouvés dans le PMSI, dont la couverture est nationale, alors que le dépistage est ciblé aux populations à risque en métropole).

Le calcul de la prévalence sur plusieurs années d'hospitalisation aurait le mérite de s'exonérer de l'hypothèse que les patients sont hospitalisés au moins une fois par an (patients hospitalisés rarement, diagnostiqués à l'âge adulte...). Cet indicateur n'est pas présenté ici car il surestimerait le nombre de patients. En effet, le numéro anonyme du chaînage, qui permet de faire le lien entre deux hospitalisations d'un même patient, est généré à partir du numéro d'assuré social et produit des doublons quand l'assuré passe du statut d'ayant-droit à celui d'ouvrant-droit. *A contrario*, des patients drépanocytaires ne sont jamais hospitalisés et ne peuvent donc être repérés par le PMSI. La prévalence des patients porteurs de drépanocytose reste donc une inconnue à l'heure actuelle en France. Aux États-Unis, la difficulté de son calcul à un niveau national a été soulignée [7].

L'inversion du sex-ratio avec l'âge lors des hospitalisations est probablement expliquée par le suivi rapproché de ces grossesses à risque, nécessitant un suivi régulier et une prise en charge spécifique de l'accouchement [8]. Le meilleur suivi en général des femmes drépanocytaires, le moindre recours à l'hospitalisation chez les hommes lors d'épisodes de crise vaso-occlusive peuvent également l'expliquer.

Les résultats présentés ici constituent les premières études à l'échelle nationale de mortalité et d'hospitalisations liées à la drépanocytose en France. Une augmentation du nombre de décès et d'hospitalisations relatives à cette pathologie est observée au cours du temps, sans que la part due à l'augmentation du nombre de patients puisse être précisément évaluée. Malgré les limites du CépîDc et du PMSI, leur exploitation dans le cadre d'une maladie rare semble prometteuse.

Références

- [1] Plan national maladies rares 2005-2008. Paris : Ministère de la Santé et des Solidarités ; 2005. 45 p. Disponible à : http://www.orpha.net/actor/Orphanews/2006/doc/plan_national.pdf
- [2] Plan national maladies rares 2011-2014. Qualité de la prise en charge, recherche, Europe : une ambition

renouvelée. Axes, mesures, actions. Paris : Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé ; 2011. 56 p. Disponible à : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_maladies_rares.pdf

- [3] Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004 ;103(11):4023-7.

[4] Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44.

[5] Darbari DS, Kple-Faget P, Kwagyan J, Rana S, Gordeuk VR, Castro O. Circumstances of death in adult sickle cell disease patients. *Am J Hematol*. 2006;81(11):858-63.

[6] Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE). Bilan d'activité 2010. Paris: AFDPHE; 2010. 96 p. Disponible à : http://www.afdphe.org/ewb_pages/a/administration-1347.php

[7] Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 Suppl):S512-21.

[8] Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):25-36.