

Séance dédiée : « Démences séniles : peut-on les prévenir ? Leur fréquence décline-t-elle ? »

COMMUNICATION

Identification des patients atteints de maladies neuro-dégénératives dans les bases de données administratives françaises

MOTS-CLÉS : MALADIE DE PARKINSON. DÉMENCE. MALADIES DU MOTONEURONE. INCIDENCE. BASE DE DONNÉES

Identification of patients with neurodegenerative diseases in French administrative databases

KEY-WORDS (INDEX MEDICUS): PARKINSON DISEASE. DEMENTIA. MOTOR NEURON DISEASE. INCIDENCE. DATABASE

Alexis ELBAZ ^{1, 2}, Frédéric MOISAN ², Catherine HA ³, Élodie MOUTENGOU ³, Cécile QUINTIN ³, Marjorie BOUSSAC-ZAREBSKA ⁴, Tim VLAAR ^{1, 2}, Sofiane KAB ^{1, 2}, Laure CARCAILLON-BENTATA ³

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

1. Inserm, U1018, CESP (Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Population), Villejuif, France.
2. Direction Santé-travail, Santé publique France, Saint Maurice, France
3. Direction des maladies non transmissibles et traumatismes, Santé publique France, Saint Maurice, France
4. Mission scientifique et internationale, Santé publique France, Saint Maurice, France

Tirés à part : Docteur Alexis ELBAZ, Inserm U1018-CESP, Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex, France ; e-mail : alexis.elbaz@inserm.fr

Article reçu le 2 mai 2017, accepté le 29 mai 2017

RÉSUMÉ

Il existe en France des bases de données médico-administratives (BDMA) nationales qui permettent de fournir pour la quasi-totalité de la population française des données de recours aux soins et d'hospitalisation depuis 2006 ; il s'agit du Système national d'information inter-régimes d'assurance maladie ou SNIIRAM géré par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. Ces données représentent une opportunité considérable pour la surveillance et pour la recherche, notamment en épidémiologie et dans le domaine des services de santé. Néanmoins, l'identification des patients atteints de maladies spécifiques grâce à des algorithmes construits à partir de ces sources de données pose des difficultés méthodologiques non négligeables. L'objectif de cet article est de discuter l'utilisation du SNIIRAM pour identifier les patients atteints par trois maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer ou autres démences, maladie de Parkinson, maladie du motoneurone) et de présenter quelques exemples récents de leur utilisation dans le cadre du programme de surveillance des maladies neurodégénératives mis en place par Santé publique France avec le conseil scientifique de l'Inserm. Nous montrons que la validité des estimations de fréquence obtenues à partir du SNIIRAM sont variables et dépendent notamment des caractéristiques de la maladie d'intérêt et de l'existence d'un algorithme valide. Compte tenu de la facilitation de l'accès aux données du SNIIRAM et les travaux autour de la qualité des algorithmes, les travaux utilisant ces données sont amenés à se développer dans les années à venir et devraient contribuer à améliorer les connaissances sur ces maladies graves et au coût sanitaire, économique et social élevé.

SUMMARY

French national medical-administrative databases that cover nearly all the French population provide data on care and hospitalization since 2006 ; this is the Système national d'information inter-régimes d'assurance maladie (SNIIRAM) managed by the Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. These databases offer an interesting opportunity for surveillance and research, especially in epidemiology and health services. However, the identification of patients with specific diseases through algorithms based on these data sources faces significant methodological challenges. The aim of this article is to discuss the use of SNIIRAM to identify patients with three neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease or other dementias, Parkinson's disease, motor neuron disease) and to present some recent examples of their use in the framework of the surveillance program of neurodegenerative diseases set up by Santé publique France with the scientific advice of Inserm. We show that the validity of the frequency estimates obtained based on SNIIRAM are variable and depends in particular on the characteristics of the disease of interest and the existence of a validated algorithm. Given the facilitation of access to SNIIRAM data and work on the quality of the algorithms, projects using these data are likely to develop in the years to come and should contribute to improving knowledge about these severe diseases with high health, economic and social costs.

INTRODUCTION

Il existe en France des bases de données médico-administratives (BDMA) nationales qui permettent de fournir pour la quasi-totalité de la population française des

données de recours aux soins et d'hospitalisation depuis 2006 ; il s'agit du Système national d'information inter-régimes d'assurance maladie ou SNIIRAM géré par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS). Ces données représentent une opportunité considérable pour la surveillance et pour la recherche, notamment en épidémiologie et dans le domaine des services de de santé. Elles offrent de nombreux avantages : exhaustivité et grands effectifs ; données répétées et disponibles sans besoin de recueil supplémentaire ; possibilité de chaînage à des cohortes existantes. Toutefois, elles ne sont pas dénuées d'inconvénients : absence de données cliniques, comme le poids ou la taille, et de caractéristiques comportementales, comme le tabagisme ou la consommation d'alcool ; pas de résultats d'examens complémentaires ; pas de standardisation des diagnostics ; complexité des bases, même si un effort important a été réalisé au cours des dernières années par la CnamTS pour en faciliter et simplifier l'accès.

L'identification des patients atteints de maladies spécifiques grâce à des algorithmes construits à partir de ces sources de données pose des difficultés méthodologiques qui ne sont pas négligeables, notamment lorsque le recours aux soins n'est pas systématique ou non-spécifique des maladies d'intérêt ou si des résultats d'examens sont nécessaires pour établir le diagnostic. Ces difficultés sont plus ou moins importantes en fonction des pathologies. Le réseau Reddiam (Réseau données SNIIRAM) a été mis en place autour de cette question et un article récent a recensé les algorithmes utilisés pour identifier les patients atteints de maladies neurodégénératives [1].

L'objectif de cet article est de discuter l'utilisation du SNIIRAM pour identifier les patients atteints par trois maladies neurodégénératives et de présenter quelques exemples récents de leur utilisation dans le cadre du programme de surveillance des maladies neurodégénératives mis en place par Santé publique France avec le conseil scientifique de l'Inserm.

Système national inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM)

Présentation

Le SNIIRAM est un entrepôt de données anonymes, créé en 2002 suite à la loi de financement de la sécurité sociale de 1999 [2]. Il contient un ensemble de bases de données relatives aux consommations de soins remboursées par les différents régimes d'assurance maladie. Les données disponibles dans le SNIIRAM peuvent être classées en trois grands ensembles :

- Une base de données individuelle exhaustive des remboursements de prestations (données de consommations inter-régime, DCIR) ;
- Un échantillon général des bénéficiaires au 100^e de la population protégée (EGB) avec leurs informations de remboursement de soins ;
- 15 bases de données agrégées en fonction d'objectifs particuliers : suivi des dépenses (Damir), analyse de l'offre de soins libérale, etc.

Hormis l'âge, le sexe, le régime d'assurance maladie, la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C), l'aide au paiement d'une complémentaire santé (ACS), la commune et département de résidence et la date de décès, le SNIIRAM ne comprend pas de données relatives aux conditions socio-économiques ou aux comportements ni à des caractéristiques des individus telles que le poids ou la taille.

Datamart des consommations inter-régimes (DCIR)

Le DCIR contient le codage détaillé au niveau individuel de l'ensemble des prestations de soins de ville remboursées par l'assurance maladie (biologie, pharmacie ...) et des exonérations de paiements de soins (affection longues durée — ALD, invalidité ...) pour plus de 97 % de la population française. Grâce à la table des prestations affinées de pharmacie, il est possible de repérer l'ensemble des délivrances de médicaments remboursées par l'assurance maladie, les dates de prescription et de délivrance, la spécialité du médecin prescripteur ainsi que le nombre de boîtes délivrées. Chaque médicament est identifié grâce aux codes identifiants de prestations (CIP) attribués aux spécialités pharmaceutiques à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il est également possible d'identifier les exonérations de soins et leurs motifs (numéro d'ALD et motif d'exonération codé en fonction de la classification internationale des maladies [CIM-10] ; accident du travail ; maladie professionnelle).

Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Le SNIIRAM permet d'avoir accès aux bases de données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) mises à disposition par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) et d'obtenir un résumé détaillé de chaque séjour hospitalier (diagnostic principal — DP, relié — DR — et associé — DA — codés en CIM-10 ; dates d'entrée et sortie d'hospitalisation ...).

Il est possible de chaîner les données du PMSI aux informations du DCIR grâce à l'identifiant anonyme du SNIIRAM, obtenu à partir du chiffrage du numéro d'inscription au répertoire des personnes physiques (numéro de sécurité sociale, NIRPP ou NIR) de l'assuré ouvrier de droits et de la date de naissance et sexe du bénéficiaire.

Démences et maladie d'Alzheimer

Dans le SNIIRAM, trois critères sont disponibles pour repérer les cas de maladie d'Alzheimer ou autres démences (MAAD) pris en charge par le système de soins. Il s'agit :

- de la consommation de médicaments spécifiques de la MAAD (anticholinestérasiques ou Mémantine),
- de la prise en charge au titre d'une ALD pour MAAD,
- de l'hospitalisation avec un diagnostic de MAAD.

Plusieurs algorithmes reposant sur la combinaison de ces critères ont été utilisés ces dernières années pour repérer les cas de MAAD dans le SNIIRAM [1]. En effet, la structure de ce système d'information et la variabilité des critères disponibles offrent une multitude de choix pour la construction de ces algorithmes. Par exemple, le choix des médicaments à inclure ou des codes CIM pour les ALD et les hospitalisations sont sources de variabilité entre les algorithmes. De même, il est possible de repérer des patients hospitalisés pour MAAD à partir des DP et/ou DR et/ou DA, ce qui rend très différent le nombre de cas repérés. Il est également possible d'utiliser une ou plusieurs années d'historique pour repérer les cas de MAAD prévalents une année donnée. Tous ces choix méthodologiques font considérablement varier le nombre et les caractéristiques des cas captés par les algorithmes. Quel que soit le choix de l'algorithme, il est important de souligner que les cas repérés au travers de ces données sont le reflet des cas de MAAD pris en charge par le système de soins et non de l'ensemble des cas de démence en France. En effet, un malade atteint de MAAD peut ne présenter aucun des trois critères disponibles dans ces bases (médicament spécifique, ALD ou hospitalisation avec un diagnostic de MAAD) ; les études de cohorte ont d'ailleurs montré que la MAAD était sous-diagnostiquée en population générale, un cas sur trois environ n'étant pas diagnostiqué et le sous-diagnostic augmentant avec l'âge [3]. À ce jour, la validité des critères disponibles et des algorithmes pour identifier des cas de MAAD avérés n'est pas établie. Dans ce contexte, l'enjeu central autour de ces données est donc d'en évaluer la qualité et la capacité prédictive en termes de sensibilité et de spécificité pour identifier les cas de MAAD.

Si une validation directe de ces données (c'est-à-dire en confrontant les cas potentiels de MAAD repérés dans le SNIIRAM à un vrai diagnostic clinique) reste pour le moment difficile à mettre en œuvre, des travaux ont été menés pour approcher la qualité des algorithmes. Dans une première analyse [4], nous avons évalué l'intérêt quantitatif mais aussi qualitatif d'utiliser un recul de 3 ou 5 ans pour identifier les cas de MAAD par rapport à une seule année. De plus, nous avons quantifié l'apport des différents critères les uns par rapport aux autres dans l'identification des cas et en particulier l'intérêt d'utiliser les informations relatives aux différents champs du PMSI (Médecine chirurgie obstétrique (MCO), soins de suite et réadaptation (SSR), psychiatrie (RIM-P), hospitalisation à domicile (HAD)). Pour ce travail nous avons comparé le nombre de déments prévalents vivants en 2014, selon la prise en compte d'une (2014), trois (2012-2014) ou 5 années (2010-2014) de suivi, globalement et par critère. L'aspect qualitatif des algorithmes a été évalué en comparant les probabilités de présenter au moins un autre critère de démence chez les cas identifiés grâce à l'utilisation de 3 ou 5 années de suivi par rapport aux cas identifiés par les données de 2014 seulement. Cette analyse a mis en évidence une variabilité importante du nombre de cas de MAAD repérés en fonction de l'historique utilisé. La prévalence de MAAD obtenue variait de 1,7 % (n=475 000) à 2,2 % (n=620 000) selon que l'on utilisait une ou 5 années de suivi. L'apport quantitatif et l'intérêt qualitatif de l'historique dépendait des critères. Pour les ALD, seulement 3 % de

sujets supplémentaires étaient récupérés en utilisant 3 ans de suivi au lieu d'une et la pertinence des cas récupérés était discutable. Ces cas récupérés avaient moins souvent un autre critère de démence et leurs caractéristiques étaient différentes de celles des autres cas. Concernant les hospitalisations, le gain quantitatif d'utiliser plusieurs années de suivi était indiscutable (+110 % de cas récupérés avec un recul de 5 ans). Néanmoins, un certain nombre de cas (environ 30 %) ne présentaient aucun autre critère de démence sur les 5 ans. Enfin, 32 % de cas de MAAD étaient repérés en plus par les médicaments si l'on tenait compte de 3 ans d'historique au lieu d'un et la majorité présentaient également un autre critère de MAAD sur la période. Ces résultats améliorent notre compréhension des données disponibles dans le SNIIRAM ; ils incitent à être vigilant concernant la production d'indicateurs de fréquence de la maladie compte-tenu de l'importante variabilité du nombre de cas repérés en fonction des algorithmes choisis et de l'absence d'information concernant la qualité de ces données.

Dans la continuité de ce travail, nous avons comparé les prévalences de MAAD obtenues à partir du SNIIRAM à celles obtenues dans des cohortes populationnelles françaises ou Européennes ayant procédé à une évaluation systématique, standardisée et validée de la démence chez les sujets de l'étude [4]. Nous avons fait l'hypothèse que la qualité des données du SNIIRAM dépendrait de l'âge ; la fréquence de prise en charge chez les jeunes permettant peut être une estimation plus proche de la prévalence réelle que chez les plus âgés. À partir d'un algorithme le plus conservateur possible, c'est-à-dire utilisant l'ensemble des sources de données disponibles et un historique de 5 ans, les individus consommant un médicament anti-démence, en ALD ou hospitalisés pour MAAD ont été identifiés parmi les individus âgés de 40 ans et plus, affiliés au régime général et vivants au 31 décembre 2014. Des taux de prévalence bruts et standardisés sur l'âge et le sexe de la population française ont été calculés. Chez les plus de 65 ans, les taux spécifiques par sexe et classe d'âge ont été comparés aux estimations obtenues dans la cohorte française Paquid [5]. Chez les moins de 65 ans, en l'absence de données françaises, les taux spécifiques par classes d'âge ont été comparés aux données provenant d'autres études européennes [6, 7]. Au total, nous avons estimé un taux standardisé de MAAD de 2,2 % ; 2,9 % chez les femmes et 1,5 % chez les hommes. En rapportant ce taux à l'ensemble de la population française, nous avons estimé le nombre de personnes prises en charge pour MAAD à environ 770 000. Ce taux variait en fonction de l'âge : de 2 ‰ chez les moins de 65 ans (n=35 000) à 60 ‰ après 65 ans (n=735 000). Comme attendu, la pertinence des estimations de prévalence dépendait de l'âge. L'âge de 70 ans a été identifié comme seuil : après cet âge, les estimations de prévalence obtenues dans le SNIIRAM étaient en moyenne 1,6 fois inférieures à celles obtenues dans Paquid (8,1 % versus 12,1 %) alors qu'elles étaient proches de celles de l'étude Rotterdam avant cet âge (0,29 % versus 0,42 %). Comme nous l'avons vu, une sous-estimation du nombre de cas de MAAD était prévisible dans la mesure où les critères disponibles dans le SNIIRAM sont le reflet d'une prise en charge pour laquelle un diagnostic de MAAD a été posé. Cette sous-estimation

s'explique par le manque de sensibilité des critères utilisés. Tout d'abord, même si le risque d'être hospitalisé est élevé chez les MAAD, tous les malades ne le sont pas systématiquement, surtout au début de leur maladie, et des facteurs comme le niveau socio-économique ou l'environnement familial sont susceptibles d'intervenir. D'autre part, les médicaments spécifiques de la MAAD ne sont pas systématiquement prescrits ou sont souvent arrêtés en raison de leur manque d'efficacité et de leur mauvaise tolérance. De plus, les données du SNIIRAM ne permettent pas d'identifier les consommations de soins des personnes en institution avec pharmacie à usage intérieur (environ 30 % des institutions) ce qui réduit encore le nombre de cas repérés au travers de ces bases. Concernant, la prise en charge au titre d'une ALD pour MAAD, celle-ci n'est pas toujours demandée, les sujets polyopathologiques pouvant déjà être pris en charge au titre d'une autre ALD. Enfin, il est important de souligner l'influence des évolutions de prise en charge des patients MAAD dans le repérage des cas dans le SNIIRAM. En effet, une modification dans le remboursement d'un médicament spécifique, ce qui a été le cas en 2011, pourrait avoir une grande influence sur la consommation de ce médicament et sur la mise en ALD pour MAAD et par conséquent influencer l'identification des MAAD au cours du temps. Une étude longitudinale de la fréquence de la MAAD à partir de ces données pourrait donc ne pas être pertinente et devrait a minima être particulièrement attentive à ce type d'évolution pour interpréter correctement les tendances observées. En parallèle du manque de sensibilité du SNIIRAM pour identifier les patients atteints de MAAD, il faut également souligner la possibilité de sélectionner des faux positifs. Par exemple, des médicaments spécifiques peuvent être prescrits à titre préventif, chez des sujets non déments mais présentant un trouble cognitif léger. De même, le codage d'un séjour hospitalier avec un diagnostic associé de MAAD peut être favorisé pour faire augmenter le coût de ce séjour pour l'hôpital ; cette pathologie faisant partie des complications et morbidités associées de niveau 2.

Nos résultats indiquent donc un potentiel intéressant du SNIIRAM pour estimer la prévalence de la maladie chez les plus jeunes. En France comme à l'international, peu de données sont disponibles concernant les malades jeunes et aucune donnée française n'est disponible sur l'évolution des malades jeunes en termes de survenue d'événements de santé ou de prise en charge. Pourtant, le poids sociétal de la MAAD aux âges jeunes est très important. En effet, la maladie a des conséquences psychosociales importantes pour ces personnes souvent encore en activité professionnelle et avec des responsabilités familiales.

En conclusion, les données de prévalence de la MAAD obtenues à partir du SNIIRAM doivent être interprétées avec prudence et doivent tenir compte de l'âge. Ces données sont en réalité des estimations de prise en charge de la MAAD, qui avant 70 ans semblent être assez proches de la prévalence réelle. La possibilité d'utiliser le SNIIRAM comme outil de surveillance de la MAAD reste à démontrer ; une validation directe de ces données est indispensable. Récemment, une dynamique autour de l'évaluation de la qualité de ces données a été initiée, notamment au travers des travaux réalisés par Santé publique France et dans le cadre du

réseau REDSIAM [1]. Des études de validation sont actuellement envisagées, à partir du chaînage des données du SNIIRAM avec celles de cohortes de MAAD ou des données des centres mémoire, bases de données dans lesquelles des diagnostics cliniques sont validés. Ces différents projets permettront d'apporter des éléments nouveaux concernant la qualité des cas repérés dans ces bases.

Maladie de Parkinson

L'identification dans la population générale des patients atteints de maladie de Parkinson (MP) pour mener des études épidémiologiques pose différents problèmes méthodologiques, notamment en raison de la fréquence relativement faible de la maladie [8]. La MP est sous-déclarée dans les certificats de décès, ce qui conduit à une sous-estimation importante [9]. L'utilisation des données hospitalières conduit à un biais de sélection puisque toutes les personnes atteintes d'une MP ne sont pas suivies à l'hôpital. Dans ce contexte, les données médico-administratives représentent une solution intéressante.

Dans le cadre de la MP, les données d'ALD présentent plusieurs limites, la principale étant qu'une part importante des patients parkinsoniens ne bénéficie pas d'une ALD. Dans une étude conduite parmi les affiliés à la MSA, seuls 68 % des cas parkinsoniens bénéficiaient d'une ALD [10]. Ceci peut s'expliquer par les coûts associés à la prise en charge de la MP peu onéreux (par rapport à la sclérose en plaques par exemple), le fait que les patients peuvent déjà bénéficier d'exonérations pour d'autres ALD, ou que certains patients ne souhaitent pas en faire la demande. La seconde limite correspond aux différences de pratiques dans les attributions qui pourraient exister entre les régimes d'Assurance maladie.

Quant aux hospitalisations, cette source de données ne semble pas non plus être pertinente pour la MP car sa prise en charge se fait principalement en ville. Les patients parkinsoniens peuvent être hospitalisés lors de l'aggravation de leurs symptômes mais cela intervient le plus souvent plusieurs années après le diagnostic. En 2012, on dénombrait 74 000 personnes âgées de plus de 40 ans hospitalisés pour une MP alors qu'on estime à 160 000 le nombre de malades en France [11]. De plus, les patients hospitalisés avec un motif de MP peuvent représenter un sous-groupe de patients particuliers, notamment plus âgés.

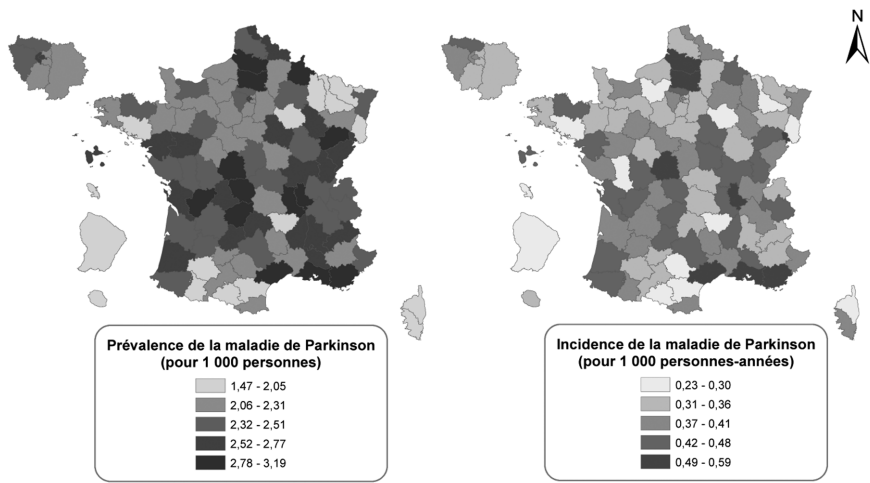
Les données de consommation de médicaments antiparkinsoniens sont en revanche une alternative intéressante pour identifier les patients parkinsoniens. La lévodopa est le traitement de référence, mais d'autres alternatives efficaces existent, notamment les agonistes dopaminergiques. Les médicaments antiparkinsoniens sont caractérisés par une bonne adhérence [12] et la proportion de patients parkinsoniens non traités est faible dans un pays comme la France [13]. Une récente revue de la littérature a montré que les données de remboursements de médicaments étaient utilisées dans 8 études sur 9 pour identifier les patients parkinsoniens à partir des BDMA [1]. Toutefois, les médicaments prescrits pour la MP peuvent être prescrits pour d'autres pathologies, comme le syndrome des jambes sans repos. Cependant,

les modalités de prescription sont alors différentes, ce qui justifie de considérer de façon quantitative les remboursements de médicaments antiparkinsoniens ainsi que les types de médicaments pour identifier les patients parkinsoniens.

Le choix des médicaments à utiliser pour identifier les patients parkinsoniens repose sur l'expertise médicale et la connaissance de la prise en charge. Des différences, parfois importantes, existent dans les médicaments retenus par les différents investigateurs pour définir des algorithmes d'identification de la MP [1], ce qui peut avoir des conséquences importantes pour les estimations de fréquence. Une approche alternative est de valider l'algorithme d'identification à l'aide d'un échantillon de données. La démarche consiste à définir le modèle statistique permettant de départager au mieux, parmi l'ensemble des personnes avec un remboursement de médicaments antiparkinsoniens, celles atteintes par la MP et celles ayant une autre maladie. L'intérêt de cette approche est que la qualité d'identification des combinaisons de médicaments en termes de sensibilité et de spécificité est évaluée par rapport à une méthode de référence, le plus souvent l'examen clinique.

Nous avons implémenté cette méthode pour évaluer deux algorithmes [14, 15]. L'échantillon de validation était composé d'affiliés de la MSA de 5 départements ayant reçu au moins un remboursement de médicament antiparkinsonien. Les deux algorithmes ont été évalués par rapport au diagnostic clinique établi par un neurologue après examen clinique. Les meilleures performances pour identifier les patients parkinsoniens ont été observées pour l'algorithme incluant plusieurs médicaments (sensibilité : 92,5 %, spécificité : 86,4 %, valeur prédictive positive : 73,3 %, valeur prédictive négative : 96,6 %) comparativement à celui combinant lévodopa et/ou ALD (sensibilité : 91 %, spécificité : 85 %).

Ce type d'algorithme présente l'avantage de pouvoir être utilisé à large échelle et de façon répétée dans le temps. Cela permet d'identifier un nombre important de patients et de pouvoir étudier des situations rares ou de disposer de la puissance suffisante pour évaluer l'association avec des facteurs de risque. Une première application de cet outil est descriptive et a permis d'estimer la prévalence et l'incidence de la MP en France à l'échelle nationale et départementale. Cela a permis de dénombrer, en France en 2012, 160 000 patients âgés de 40 ans et plus et 25 000 patients nouvellement traités pour cette maladie [11]. Il existe une sous-estimation aux âges les plus avancés, en raison de l'absence de données pour les personnes institutionnalisées dans des structures avec pharmacies à usage interne (20 à 30 % des Ehpad). Les estimations départementales ont permis de mettre en évidence des différences géographiques (Figure 1). Ces données permettent d'apprécier le poids de cette maladie en France et contribuent à accompagner les politiques de santé. Nous avons également confirmé que la MP était 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, mais que le sexe-ratio augmentait progressivement avec l'âge, ce qui suggère que le poids de facteurs de risque environnementaux liés au sexe augmente avec l'âge [16].



Sources : IGN-GéoFLA ; Assurance maladie-SNIIRAM 2012 ; Santé publique France (juin 2016)

FIG. 1. — Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson dans les départements français (2012).

Un second exemple d'utilisation de cet outil est étiologique. Nous avons étudié la distribution géographique de la MP à l'échelle cantonale en relation avec des caractéristiques agricoles définies à partir du recensement agricole [17]. L'incidence de la MP était plus élevée de 10 % dans les cantons les plus viticoles en population générale, ce qui suggère que l'exposition environnementale aux pesticides pourrait également jouer un rôle dans l'étiologie de la MP puisqu'il s'agit de l'un des types de cultures les plus intensément traités.

En conclusion, compte tenu du type de prise en charge de la MP caractérisée par des médicaments efficaces, remboursés et relativement spécifiques, il s'agit d'un exemple de pathologie pour laquelle l'utilisation du SNIIRAM est pertinente et peut contribuer de manière utile à la surveillance épidémiologique et à des recherches à visée étiologique.

Maladie du motoneurone

La sclérose latérale amyotrophique représente plus de 90 % des cas de maladie du motoneurone (MMN). L'identification des cas de MMN à partir de plusieurs sources de données (services hospitaliers, consultations neurologiques, services de rééducation, associations, etc) est considérée comme la méthode de référence pour les études épidémiologiques. Cette approche a été implémentée dans plusieurs registres européens. Depuis 2000, un registre a été mis en place dans la région du Limousin ; il est actuellement le seul registre existant en France permettant d'obtenir une estimation de l'incidence de la MMN dans le Limousin [18]. Entre 2000 et 2011, l'incidence standardisée sur la population américaine (2010) de la MMN était

de 2,19 (IC 95 % 1,92-2,46) pour 100 000 personnes-années [19]. L'exhaustivité du registre a été estimée à 98,4 % (IC 95 % 95,6-99,4) [18].

Compte tenu de la sévérité de cette pathologie, la mortalité peut également être utilisée pour estimer sa fréquence [20]. Une étude française a montré une augmentation du taux de mortalité de la MMN entre 1968 et 2007 à partir des données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicale de décès (CépiDc), augmentation plus vraisemblablement expliquée par un effet cohorte que par un effet période, ce qui pourrait faire évoquer le rôle de facteurs de risque environnementaux [21]. Une augmentation temporelle de l'incidence ou de la mortalité liées à la MMN a également été rapportée en Suède [22], Norvège [23], Danemark [24] et aux États-Unis [25].

Dans le cadre de la surveillance des maladies neurodégénératives mise en place à Santé publique France, nous avons développé un algorithme permettant d'identifier les cas incidents de MMN sur l'ensemble du territoire français à partir du SNIIRAM [26]. Nous avons identifié trois sources contribuant à identifier les cas de MMN (2012-2014) :

- les remboursements de Riluzole (N07XX02 dans la classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments) ;
- La MMN fait partie des ALD n° 9 qui regroupent les « Formes graves des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave », un ensemble de pathologies plus large que la MMN. Dans la table des exonérations du DCIR, en plus du numéro d'ALD, nous disposons du motif d'exonération codé selon la classification internationale des maladies CIM-10. Malheureusement, l'information sur le motif d'exonération n'est pas assez précise dans le SNIIRAM car, le plus souvent, le motif d'exonération pour MMN est rempli uniquement sur 3 positions (G12) au lieu de 4 (G122). Le code G12 correspond aux « Amyotrophies spinales et syndromes apparentés » qui incluent d'autres pathologies que la MMN. En conséquence, les ALD ne sont pas exploitables pour identifier directement les patients, mais elles permettent de compléter les informations pour les personnes identifiées par une des deux autres sources.
- les hospitalisations avec un DP, DR ou DA correspondant à une MMN en médecine, chirurgie, obstétrique, soins de suite ou de réadaptation et hospitalisation à domicile.

Les cas incidents de MMN entre 2012 et 2014 devaient remplir les 3 critères suivants:

- Au moins une délivrance de Riluzole ou hospitalisation pour MMN (2012-2014) ;
- Au moins un deuxième contact (délivrance de Riluzole, hospitalisation, ALD-G12) dans les six mois suivants, sauf si décès du patient pendant cette période ;
- Aucun remboursement de Riluzole, hospitalisation pour MMN, ou ALD-G12 en 2011.

La date d'incidence est définie comme la première date d'hospitalisation, de délivrance de Riluzole ou de mise en ALD-G12. Ainsi, l'information sur les ALD-G12 a été utilisée uniquement pour les personnes identifiées par au moins une des deux autres sources.

Entre 2012 et 2014, nous avons identifié plus de 6 000 cas, ce qui en fait la plus grande étude sur l'incidence de la MMN à ce jour, et correspond à une incidence standardisée sur la population américaine (2010) de 2,72/100,000 personnes-années [26]. L'incidence de la MMN augmentait avec l'âge jusqu'à 80 ans puis diminuait ensuite et elle était 1,5 fois plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Nous avons comparé nos résultats à ceux obtenus par trois sources de données externes pour vérifier leur validité :

- parmi les cas de MMN identifiés en 2012, nous avons identifié ceux qui sont décédés cette même année et comparé les taux de mortalité à ceux estimés à partir du CépiDc.
- nous avons comparé les taux d'incidence à ceux du registre du Limousin.
- nous avons comparé les taux d'incidence que nous avons estimés à ceux obtenus dans trois études d'incidence réalisées en Europe à partir de BDMA : Suède (1991-2005) [22], Royaume-Uni (1990-2005) [27] Danemark (1970-2009) [24].

Dans l'ensemble, ces comparaisons externes ont montré une bonne cohérence et nos résultats suggèrent que l'algorithme de diagnostic que nous avons développé à partir des données disponibles dans le SNIIRAM fournit des estimations réalistes de l'incidence de la MMN. Le taux de mortalité des patients MMN identifiés par notre algorithme en 2012 était remarquablement cohérent avec le taux de mortalité issu du CépiDC. Les certificats de décès ont été proposés comme une approche possible pour la surveillance de la MMN [20]. Cependant, le SNIIRAM comprend des informations non disponibles dans le CépiDc et permettrait donc des analyses plus détaillées.

Les taux de MMN étaient légèrement plus élevés dans notre étude par rapport aux études précédentes ayant utilisé des BDMA, en particulier chez les personnes âgées (Figure 2). Une explication possible est que l'incidence de la MMN semble augmenter au cours du temps ; notre étude étant la plus récente, cette tendance pourrait expliquer certaines de ces différences.

Nos résultats ont également montré une bonne cohérence avec les données d'incidence du seul registre qui recense les cas de MMN en France.

À partir de ces estimations, nous conduisons actuellement des études visant à identifier des facteurs de risque de MMN en suivant une approche similaire à celle mise en œuvre pour la MP. Il sera également possible de suivre l'évolution de la fréquence de cette maladie afin de voir si les tendances mises en évidence dans le passé se poursuivent.

En conclusion, l'identification des patients atteints de MMN à partir du SNIIRAM est possible ; elle devrait contribuer à la surveillance spatio-temporelle de la MMN

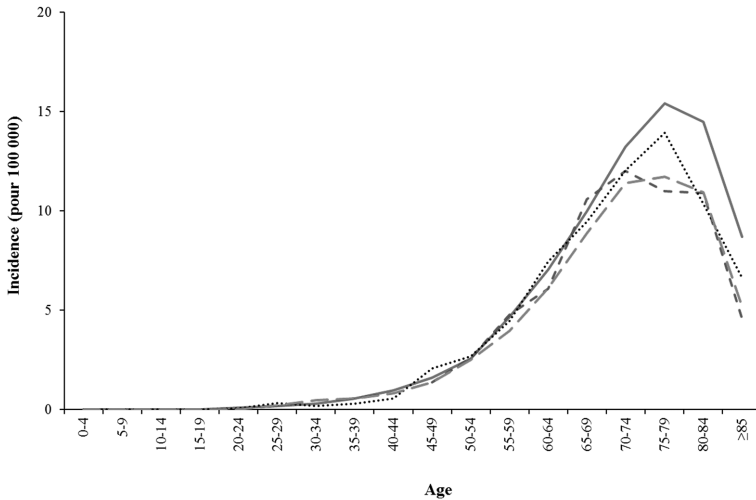


FIG. 2. — Incidence de la maladie du motoneurone dans quatre études européennes réalisées à partir de BDMA.

Note : France 2012-2014, ligne rouge ; Danemark 2000-2009, tirets bleus ; Suède 1991-2005, tirets verts ; Royaume-Uni 1990-2005, pointillés noirs

et pourrait permettre de réaliser des analyses étiologiques à partir d'un grand nombre de cas. Ces objectifs sont particulièrement importants, compte tenu de l'augmentation au cours du temps de la fréquence des MMN observée dans plusieurs parties du monde.

CONCLUSION

À travers ces exemples, notre objectif a été d'illustrer les avantages et inconvénients de l'utilisation de BDMA comme le SNIIRAM pour identifier les patients atteints de maladies neurodégénératives. Ces travaux montrent que la validité des estimations de fréquence obtenues à partir du SNIIRAM est variable et dépend notamment des caractéristiques de la maladie d'intérêt et de l'existence d'un algorithme validé. Compte tenu de la facilitation de l'accès aux données du SNIIRAM et les travaux autour de la qualité des algorithmes, les travaux utilisant ces données sont amenés à se développer dans les années à venir et devraient contribuer à améliorer les connaissances sur ces maladies graves et au coût sanitaire, économique et social élevé.

RÉFÉRENCES

- [1] Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon-Bentata L, Leray E, Haesebaert J, et al. Identification of neurodegenerative diseases in administrative databases in France: A systematic review of the literature. *Rev Epidémiol Santé Publique*. 2017. DOI: 10.1016/j.respe.2017.01.115
- [2] Tuppin P, de RL, Weill A, Ricordeau P, Merliere Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidémiol Santé Publique*. 2010;58(4):286-290.
- [3] Helmer C, Peres K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, et al. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26(5):407-415.
- [4] Carcaillon-Bentata C, Quintin C, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Moisan F, Ha C, Elbaz A. Données de l'assurance maladie pour l'estimation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés en France. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016.
- [5] Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, et al. The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results. *Rev Neurol (Paris)*. 1991;147(3):225-30.
- [6] Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995;310(6985):970-3.
- [7] Sulkava R, Wikstrom J, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V, Lahtela K, Palo J. Prevalence of severe dementia in Finland. *Neurology*. 1985;35(7):1025-9.
- [8] Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(1):14-26.
- [9] Benito-Leon J, Louis ED, Villarejo-Galende A, Romero JP, Bermejo-Pareja F. Under-reporting of Parkinson's disease on death certificates: a population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2):188-92.
- [10] Moisan F, Elbaz A. Maladie de Parkinson parmi les affiliés à la Mutualité Sociale Agricole dans cinq départements: Modèles prédictifs à partir des bases de remboursement de médicaments. Institut de Veille Sanitaire 2012 [En ligne] Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Travail-et-sante/2012/Maladie-de-Parkinson-parmi-les-affilies-a-la-Mutualite-sociale-agricole-dans-cinq-departements> (consulté le 6 juin 2017)
- [11] Direction de la recherche des études et de l'évaluation et des statistiques du ministère des Affaires sociales et de la Santé (Drees). L'état de santé de population française. 2017.
- [12] Grosset D, Antonini A, Canesi M, Pezzoli G, Lees A, Shaw K, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord*. 2009;24(6):826-32.
- [13] de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MMB, Dartigues JF, Amaducci L, LopezPousa S, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: The EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 ; 62(1):10-5.
- [14] Moisan F, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, et al. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. *Am J Epidemiol*. 2011;174(3):354-63.
- [15] Moisan F, Spinosi J, Dupupet JL, Delabre L, Mazurie JL, Goldberg M, et al. The relation between type of farming and prevalence of Parkinson's disease among agricultural workers in five French districts. *Movement Disord*. 2011;26(2):271-9.

- [16] Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, *et al.* Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(9):952-7.
- [17] Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, *et al.* Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(3):203-16.
- [18] Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau M, *et al.* Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in an ageing Europe-the French register of ALS in Limousin (FRALim register). *Eur J Neurol*. 2014;21(10):1292-300.
- [19] Marin B, Boumediene F, Logroscino G, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, *et al.* Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2016. DOI: 10.1093/ije/dyw061
- [20] Marin B, Couratier P, Preux PM, Logroscino G. Can mortality data be used to estimate amyotrophic lateral sclerosis incidence? *Neuroepidemiology*. 2011, 36(1):29-38.
- [21] Gordon PH, Artaud F, Aouba A, Laurent F, Meininger V, Elbaz A. Changing mortality for motor neuron disease in France (1968-2007): an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(9):729-37.
- [22] Fang F, Valdimarsdottir U, Bellocco R, Ronnevi LO, Sparen P, Fall K, Ye W. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol*. 2009;66(4):515-9.
- [23] Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology*. 2000;55(9):1262-6.
- [24] Seals RM, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Age-Period-Cohort Analysis of Trends in Amyotrophic Lateral Sclerosis in Denmark, 1970-2009. *Am J Epidemiol*. 2013.
- [25] Sejvar JJ, Holman RC, Bresee JS, Kochanek KD, Schonberger LB. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979-2001. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):144-52.
- [26] Kab S, Moisan F, Preux PM, Marin B, Elbaz A. Nationwide incidence of motor neuron disease using the French health insurance information system database. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration* 2017. DOI: 10.1080/21678421.2017.1306566
- [27] Alonso A, Logroscino G, Jick SS, Hernán MA. Incidence and lifetime risk of motor neuron disease in the United Kingdom: a population-based study. *Eur J Neurol*. 2009;16(6):745-51.

