



Validation d'un algorithme complexe d'identification de poussées dans la sclérose en plaque à partir du Système National des Données de Santé

Pauline Bosco-Lévy^{1,2}, Patrick Blin¹, Séverine Lignot¹, Régis Lassalle¹, Abdelilah Abouelfath¹, Pauline Diez¹, Marc Debouverie⁴, Bruno Brochet⁵, Céline Louapre^{6,7}, Olivier Heinzlef⁸, Elisabeth Maillart⁷, Nicholas Moore^{1,3}, Cecile Droz-Perroteau¹

¹ Bordeaux PharmacEpi, Univ. Bordeaux-INSERM CIC1401, Bordeaux, France, ² Bordeaux Population Health Research Centre, INSERM UMR 1219, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France, ³ CHU de Bordeaux, Bordeaux, France, ⁴ Département de Neurologie, CHU de Nancy, F-54035 Nancy, France; Université de Lorraine, EA 4360 APEMAC, F 54500 Vandoeuvre-Lès Nancy, France, ⁵ CRC SEP, service de Neurologie, CHU de Bordeaux, ⁶ Sorbonne Université, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Inserm UMR S 1127, CNRS UMR 7225, Paris, France, ⁷ Département de Neurologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, AHP, Paris, France, ⁸ Département de Neurologie, Hôpital CHI de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, Paris, France

Introduction

➤ Sclérose En Plaques (SEP)

- Maladie neurologique chronique évolutive invalidante correspondant à une inflammation et une démyélinisation sélectives et chroniques du système nerveux central
- La forme rémittente récurrente de la SEP (SEP-RR) est la plus fréquente et se caractérise par la présence de poussées sans que ne soit objectivée de progression du handicap entre les poussées
- En France :
 - Prévalence en 2015 : 135 pour 100 000 habitants
 - 87 000 cas en 2017

➤ Poussées

- Définies cliniquement par l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou la récurrence d'anciens symptômes neurologiques durant au moins 24 heures.
- SNDS (Système National des Données de Santé) : aucun indicateur disponible permettant directement l'identification de poussées.
- **Nécessité de développer un algorithme d'identification des poussées à partir du SNDS :**
 - En concertation avec des experts en neurologie
 - A partir des données disponibles en lien avec une poussée de SEP :
 - hospitalisations avec diagnostic de SEP (ou apparenté) et/ou,
 - délivrances de corticothérapie forte dose intraveineuse (IV) ou orale

Objectif

Évaluer la valeur prédictive positive et négative (VPP et VPN) d'un algorithme complexe développé pour identifier les poussées de SEP dans le SNDS

Méthode

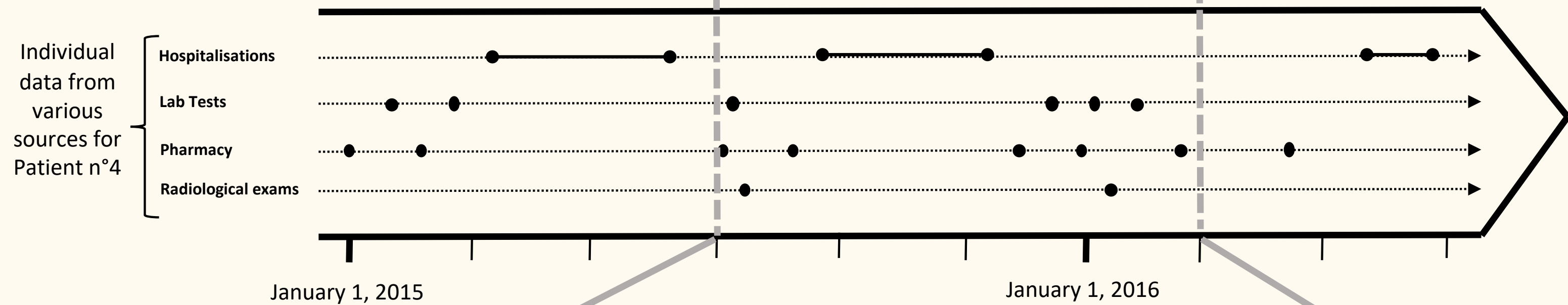
➤ **Source de données :** extraction des données du SNDS entre 2011 et 2016 (cohorte de l'étude initiale EVIDEMS)

➤ Approche générale

- ① Sélection aléatoire de patients avec/sans poussée selon l'algorithme
- ② Relecture des dossiers par un comité d'experts pour identifier les poussées en aveugle du résultat de l'algorithme
- ③ Calcul de la performance diagnostique de l'algorithme (VPP et VPN)
- ④ Ajustement de l'algorithme
- ⑤ Réévaluation de la performance diagnostique de l'algorithme

➤ **Reconstitution de pseudo-dossiers médicaux à partir des données SNDS pour la revue des cas (Figure 1)**

- Pour chaque cas, création d'une fiche de synthèse anonymisée à partir des données du SNDS comprenant :
 - La classe d'âge, le sexe, les délivrances de médicaments, les hospitalisations, les actes médicaux (sur l'historique et la période de suivi)
 - Les consommations de soin potentiellement liés à la SEP : la délivrance de corticostéroïdes, les hospitalisations pour poussées liées à la SEP ou pour administration de corticostéroïdes à haute dose ...



Patient N°4 (Woman - [40 - 50] years old)						
Flag	Medical act	History (in days)	Duration (in days)	Prescription (in days)	Retail healthcare	Retail healthcare : GHM and associated diagnosis
	Pharmacy	-28		-67	LYRICA 50MG capsule 84 (PREGABALINE) / 1 box / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	-28		-83	GILENYA 0,5 MG capsule 28 (FINGOLIMOD) / 1 box / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	-28		-92	KEPPRA 500MG CPR 60 (LEVETIRACETAM) / 2 boxes / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	-28		-92	CERIS 20MG CPR 30 (TROSPIMUM) / 2 boxes / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	-28		-92	UVEDOSE 2,5MG/2ML (COLECALCIFEROL) / 1 box / Physician : Unknown specialty	
	CCAM	0			Eye tomography by optical coherence scan	
	CCAM	0			Fundus by biomicroscopy with contact lens	
	Pharmacy	0		0	GILENYA 0,5 MG capsule 28 (FINGOLIMOD) / 1 box / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	1		-92	KEPPRA 500MG CPR 60 (LEVETIRACETAM) / 2 boxes / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	1		-92	CERIS 20MG CPR 30 (TROSPIMUM) / 2 boxes / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	167		167	GILENYA 0,5 MG capsule 28 (FINGOLIMOD) / 1 box / Physician : Hospital physician (undetermined specialty)	
	Pharmacy	168		115	LYRICA 75MG capsule 56 (PREGABALINE) / 1 box / Physician : Hospital physician (undetermined specialty)	
	Pharmacy	168		76	KEPPRA 500MG CPR 60 (LEVETIRACETAM) / 1 box / Physician : Hospital physician (undetermined specialty)	
	Pharmacy	168		76	CHOLECALCIFEROL MYLAN 100000 UI (COLECALCIFEROL) / 1 box / Physician : Hospital physician (undetermined specialty)	
	Pharmacy	168		76	TROSPHARM G6 20 MG CPR 30 (TROSPIMUM) / 1 box / Physician : Hospital physician (undetermined specialty)	
	1 Hospit	176	2		DP : G35 - Multiple Sclerosis	GHM : Multiple sclerosis and cerebellar ataxia, level 1
	Medical device	178			Wheelchair with 1 accessoire, weekly rental, < ou = 52 weeks	
	1 Pharmacy	178		178	SOLUMEDROL 1 G (METHYLPREDNISOLONE) / 1 box / Physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	178		178	SODIUM CHLORURE MACO PHARMA 0,9 P. 100 BAG 1/250 ML (ELECTROLYTES) / 1 box / physician : Unknown specialty	
	Pharmacy	178		178	BISEPTINE SOL FL 250ML 1/250 ML (CHLORHEXIDINE IN ASSOCIATION) / 1 box / physician : Unknown specialty	
	Medical device	181			Infusion, non-refillable filling accessories	

Figure 1. Fiche de synthèse reconstruite à l'aide des données du SNDS

➤ **Comité de validation : organisation (Figure 2)**

- Tirage au sort de 200 patients parmi les 37 986 patients SEP de la cohorte :
 - 100 patients SEP présentant au moins une poussée pendant la période de suivi détectée par l'algorithme
 - 100 patients SEP ne présentant pas de poussée pendant la période de suivi (non détectée par l'algorithme)
- Revue en double aveugle de 100 patients (50 avec au moins une poussée et 50 sans poussée) par binôme
- Par binômes de 2 experts (chaque binôme comprenait 1 neurologue membre du comité scientifique (CS) + 1 neurologue indépendant)

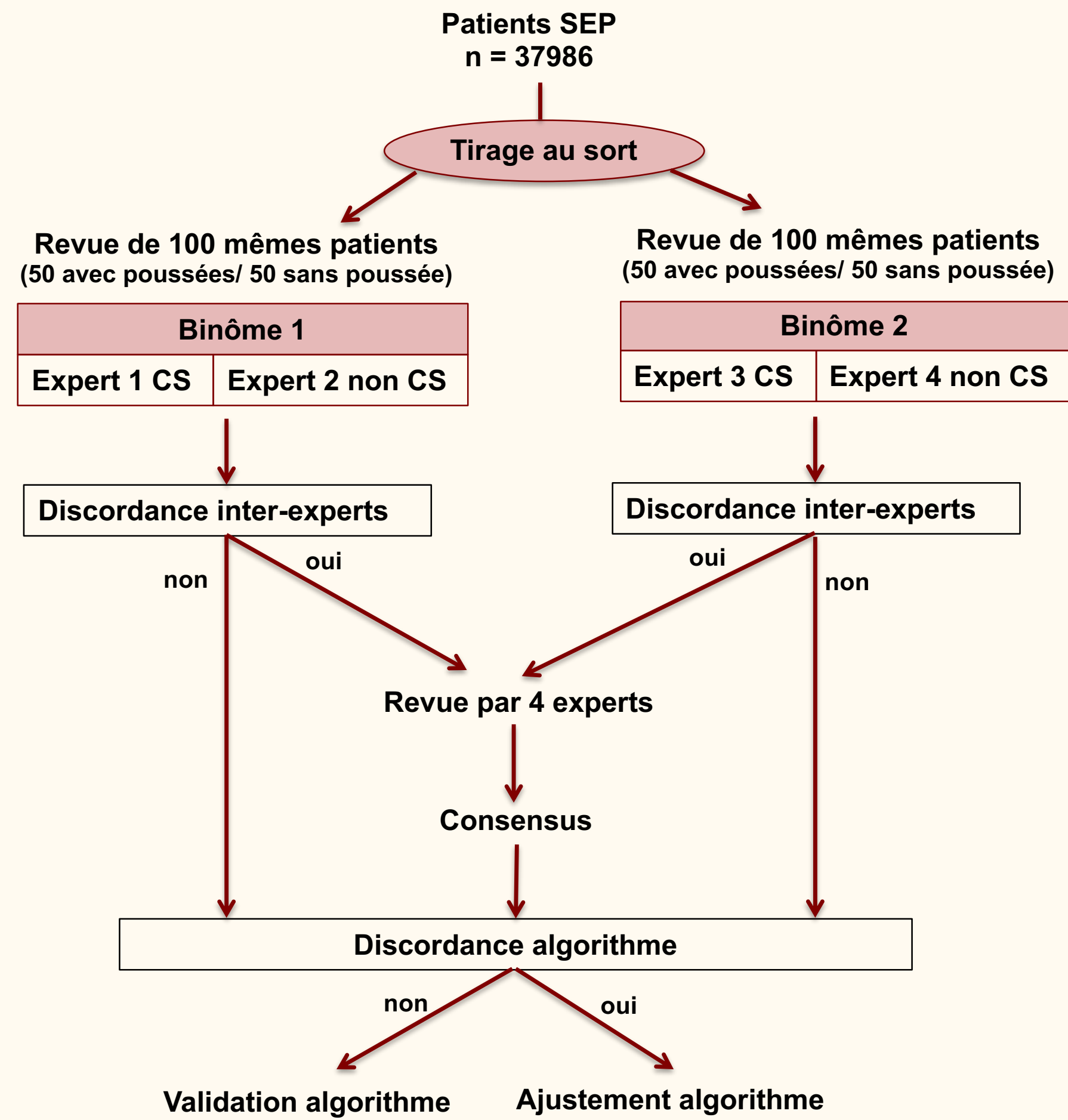


Figure 2. Comité de validation de l'algorithme

➤ **Validation de l'algorithme (Figure 2)**

- Evaluation par chaque expert de la présence ou non de poussée et de leur nombre, le cas échéant
- En cas d'évaluation différente au sein d'un binôme, le cas a été revu par les 4 experts afin de trouver un consensus
- La performance diagnostique de l'algorithme a été estimée par le calcul de la VPP et la VPN

Résultats

➤ **Discordance inter-expert et avec l'algorithme**

- Discordance inter-expert : parmi les 200 patients SEP sélectionnés, 35 patients ont été revus de manière collégiale afin d'arriver à un consensus
- Discordance avec l'algorithme : 11 cas discordants (9 patients / un patient pouvant avoir plusieurs poussées) ont été identifiés par les experts : 7 liés au critère « présence de poussées » et 4 liés au critère « absence de poussée »

➤ **Calcul de la VPP et de la VPN (Table 1)**

- Confirmation de 95 patients SEP sur 100 présentant au moins une poussée selon l'algorithme et de 96 patients SEP sur 100 sans poussées
- **VPP = 95% and VPN = 96%**

Table 1. Calcul de la VPP et la VPN

		Experts		Total
		Poussée	Sans poussée	
Algorithme	Poussée	95	4	100
	Sans poussée	5	96	100
Total		100	100	200

➤ **Calcul de la VPP et de la VPN après ajustement de l'algorithme (Table 2)**

- Les cas discordants ont été revus par les experts afin d'ajuster l'algorithme
- L'algorithme a été ajusté afin d'inclure toutes les modifications proposées par les experts
- Les modifications proposées ont augmenté les performances de l'algorithme : après ajustement, la **VPP obtenue est de 95,2% et la VPN est de 100%**.

Table 2. Calcul de la VPP et la VPN après ajustement de l'algorithme

		Experts		Total
		Poussée	Sans poussée	
Algorithme	Poussée	99	5	104
	Sans poussée	0	96	96
Total		99	101	200

Conclusion

➤ **La richesse des données disponibles dans le SNDS permet :**

- Le développement d'algorithmes de **détection d'événements complexes** comme les poussées de la SEP
- La validation de ces algorithmes *via* la **reconstitution de quasi-dossiers médicaux 100% anonymisés basés sur les données SNDS**

➤ **Les résultats montrent que l'algorithme :**

- Permet une **l'identification des poussées** de SEP dans le SNDS **avec une très bonne fiabilité**
- Pourra être utilisé pour de futures études **observationnelles** sur cette pathologie