



DIONISOS

Validation d'un algorithme d'identification des poussées de sclérose en plaques dans les données du SNDS



Inserm



Congrès EMOIS – 20, 21 mars 2025, Nancy

21 mars 2025

Laure Carcaillon-Bentata

Plateforme Bordeaux PharmacoEpi Bordeaux

Bordeaux PharmacoEpi

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

EQUIPES

BPE

Laure Carcaillon-Bentata, Responsable Pôle Scientifique

Séverine Lignot-Maleyran, Responsable Pôle Projets

Jérémy Jové, Responsable Pôle Statistique et DM

Abdelilah Abouelfath, Biostatisticien

Partenaires

Pr Bruno Brochet, Neurologue - Consultant expertise SEP

Romain Casey, Epidémiologiste - Responsable Cohorte (OFSEP)

Emmanuelle Leray, Epidémiologiste – Responsable chainage (EHESP)

Ce projet lauréat de l'appel à manifestation d'intérêt sur la Bibliothèque ouverte d'algorithmes en santé (BOAS) lancé par le Health Data hub. Dans ce cadre, les porteurs du projet ont bénéficié d'un accompagnement financier de la part du HDH et l'algorithme validé est disponible en open source dans la [BOAS](#).

« La collecte des données a bénéficié d'une aide de l'État gérée par l'Agence Nationale de la Recherche au titre du programme France 2030 portant la référence ANR-10-COHO-002, Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) et du concours de la "Fondation Eugène Devic EDMUS contre la sclérose en plaques. »

« Les données du SNDS ont été mises à disposition de l'OFSEP par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie »

Contexte

- La SEP est une **maladie auto-immune du système nerveux central**
- 2 formes existent :
 - évolutives par poussées avec phases récurrentes-rémittentes (RR) (85%),
 - progressives avec aggravation régulière (PP) (15%)
- Aucun traitement curatif. Des traitements de fond existent pour diminuer le risque de poussées dans les formes RR
- Algorithme initialement développé dans l'étude EVIDEMS dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité comparative du Dimethyl fumarate dans la survenue de poussées en phase RR.
 - Population : malades en phase RR nouvel utilisateurs d'un traitement de fond
 - Algorithme : combinaison de motifs d'hospitalisation et fortes doses de corticostéroïdes
 - Validation intra-base : comparaison des résultats de l'algorithme SNDS avec celui posé à l'aveugle par des experts à partir de « dossiers SNDS »
 - Résultats : très bonnes performances (VPP = 95%; VPN = 100%)

→ Nécessité de valider cet algorithme de manière externe à partir d'un gold-standard

Objectif de l'étude DIONISOS

Évaluer et ajuster les performances diagnostiques d'un algorithme d'identification des poussées de SEP développé à partir des données du SNDS en utilisant comme source de données externe les données cliniques de l'OFSEP, un registre de patients atteints de SEP.

Méthodes

Sources de données

- **OFSEP** : Registre national de collecte de données prospectives en lien avec la SEP
 - **EDMUS** : Base de données cliniques (dossier médical informatisé spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de SEP)
 - **Données mises à disposition** :
 - ✓ Données cliniques recueillies dans la base EDMUS :
 - **Évaluations cliniques** (date, score EDSS, scores des fonctions de KURTZKE, ...)
 - **Épisodes neurologiques** (date, type, symptômes neurologiques, hospitalisation, corticothérapie, ...)
- ➔ **Patients chaînés aux données SNDS : données DCIR, PMSI**

Schéma d'étude

- **Cohorte de patients nouvellement utilisateurs** de traitements de fond immunosuppresseurs ou immunomodulateurs entre 1^{er} juillet 2015 et le 31 décembre 2017
- **Date index** = date d'initiation du traitement
- **Suivi** depuis la date index jusqu'au :
 - 31/12/2018
 - ou dernière date d'évaluation clinique / épisode neurologique (si \leq 31/12/18)
 - ou date de décès (si \leq 31/12/2018)
- Application de l'algorithme initial SNDS sur toute la période d'étude et comparaison aux données OFSEP

Sélection des patients

- **Patients inclus**
 - Patients avec ≥ 1 **visite clinique** dans la base EDMUS entre 2010 et 2019
 - Et qui ont pu être **chainés au SNDS**
- **Population principale** = avec les critères de l'étude EVIDEMS
 - Patients **traités pour SEP** avec un traitement de fond de type immunosuppresseur de 2ème génération (*Dimethyl fumarate, Teriflunomide, Fingolimod*) ou immunomodulateur injectable entre 1^{er} juillet 2015 et 31 décembre 2017
 - **Vivants et présents dans l'OFSEP** au moment de l'initiation du traitement
 - **Ayant un statut naïf** des médicaments pour SEP durant la période historique (4,5 ans) :
 - Aucune délivrance de traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs d'intérêt
 - Aucune délivrance d'autres traitements de la SEP (*natalizumab, methotrexate, cyclophosphamide, mycophenolate, azathioprine, rituximab or tacrolimus*)

Algorithme initial SNDS

Critères d'identification

Critère	Hospitalisation (durée)	Corticothérapie (dose totale)
1	(+ chimiothérapie) ≥ 2 j ¹	Non considéré
2	Absence	2 à 6g ³
3	2j ²	1 à 6g ³
4	1j ²	2 à 6g ³
5	3 à 5j ⁴	Non considéré

Hospitalisation : au moins l'un des codes G35, G049, G048, H46, H481 - Chimiothérapie : code Z512

¹ *HDJ sous 10 jours ou séjour avec nuitées consécutives*

² *HDJ ou séjour avec nuitées consécutives*

³ *5g pour la forme injectable et 6g pour la forme orale dans les 10 jours*

⁴ *Code d'hospitalisation (DP) sans diagnostic relié ou associé avec code d'intérêt*

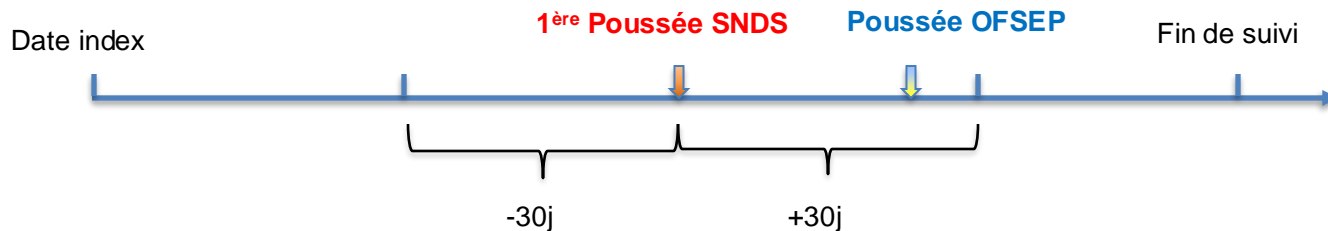
Identification des poussées de SEP : OFSEP

- Poussées SEP identifiées à partir du type de l'épisode neurologique :
 - Phase récurrente rémittente, première poussée → **poussée en phase RR**
 - Phase récurrente rémittente, poussée surajoutée → **poussée en phase RR**
 - Phase progressive, avec poussée inaugurale
 - Phase progressive, poussée surajoutée
- Autre information prise en compte :
 - **Hospitalisation** due à la poussée OU
 - Prise de **corticothérapie** liée à la poussée

Evaluation de l'algorithme

- Identification de la 1^{ère} poussée au cours du suivi dans la population EVIDEMS-like
- Comparaison : **algorithme initial SNDS** versus **poussées en phase RR dans l'OFSEP** (gold standard)
- **Les vrais positifs (VP)**

Présence d'une poussée OFSEP en phase RR **+/- 30 jours** autour de la 1^{ère} poussée identifiée par l'algorithme dans le SNDS au cours du suivi

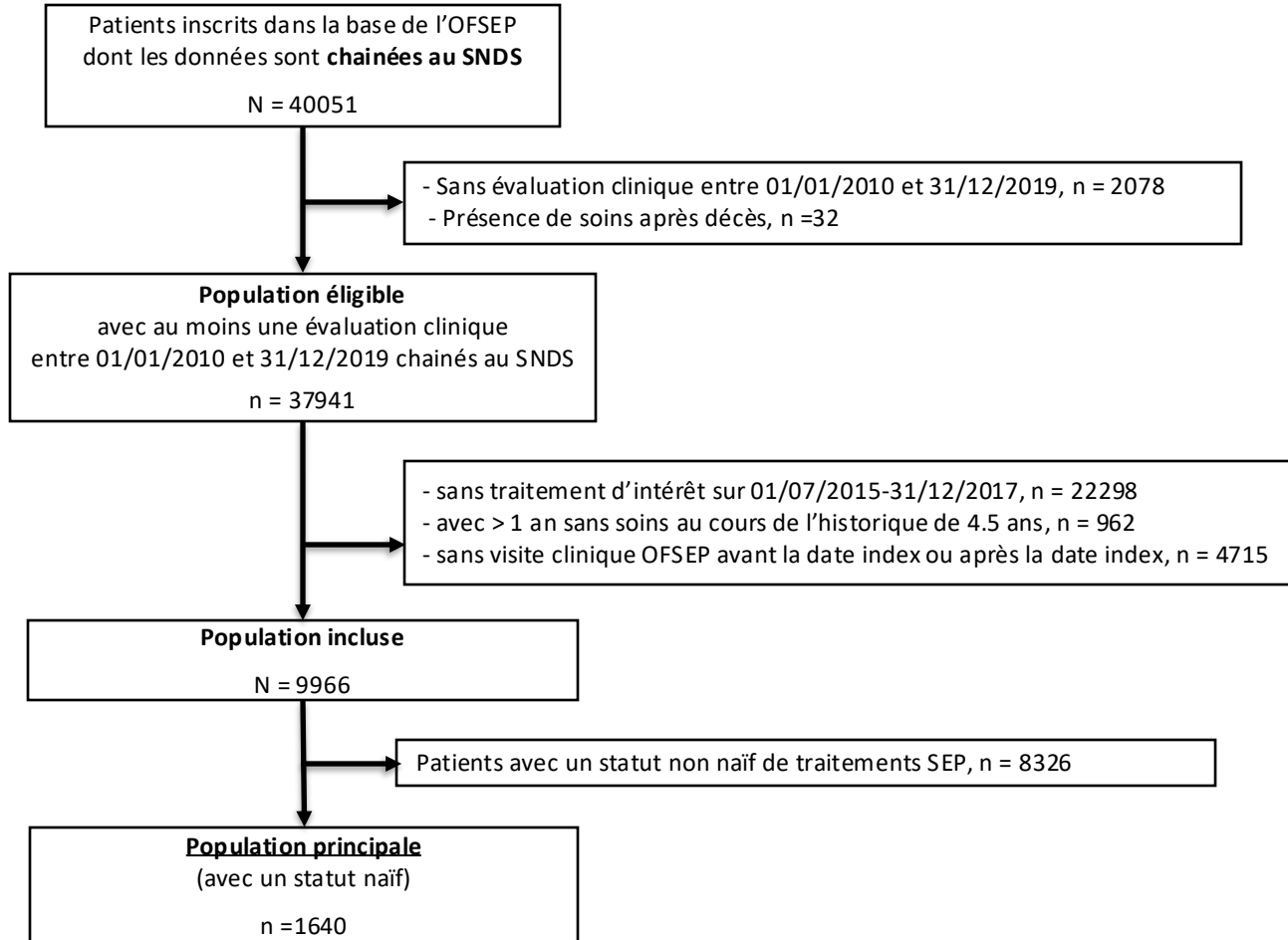


Analyses statistiques

- **Performances diagnostiques de l'algorithme initial**
 - VPP ; VPN ; Se; Spe
 - Précision = $(VP+VN)/(VP+VN+FP+FN)$
- **Calibrage du gold standard :**
 - **Variation du délai** autour de la poussée SNDS (+/- 30 jours) : +/- 45 j, +/- 60 j
- **Optimisation des critères de l'algorithme** : avis d'experts basés sur extraits de la consommation de soins (SNDS) pour les FP et FN
- **Réévaluation des performances de l'algorithme modifié**
- **Analyses de sensibilité :**
 - Ajout de la population non naïve de traitement
 - Ajout des poussées OFSEP en phase PP

Résultats

Sélection de la population



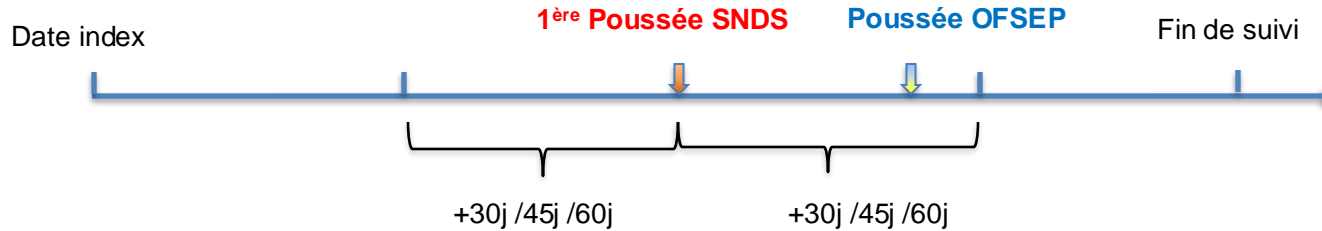
Description population principale

Caractéristiques	n = 1640
Femmes, n (%)	380 (76,8)
Age, moy (et)	39,3 (11,5)
≥ 1 ALD en cours pour SEP durant la période historique, n (%)	1606 (95,7)
≥ 1 hospitalisation liée à la SEP durant la période historique, n (%)	1168 (71,2)
≥ 1 délivrance de corticoïde à usage systémique (ATC : H02) durant la période historique, n (%)	1274 (77,7)

Description poussées SNDS

	n = 1640
≥ 1 une poussée identifiée dans le SNDS, n (%)	507 (30,9)
Nombre total de poussées identifiées dans le SNDS, n	737
Nombre total de poussées identifiées dans le SNDS selon les critères de l'algorithme, n (%)	
Critère 1	242 (32,8)
Critère 2	440 (59,7)
Critère 3	≤ 10
Critère 4	41 (5,6)
Critère 5	≤ 10

Calibrage du gold standard



	Algorithme initial		
	+/- 30j	+/- 45j	+/- 60j
VPP	60,9	65,5	68,6
VPN	89,8	89,8	89,8
Se	72,1	74,1	75,0
Spe	83,8	85,3	86,5
Precision	80,7	82,3	83,2

Révision des critères de l'algorithme

Critère	Hospitalisation (durée)	Corticothérapie (dose totale)
1	(+ chimiothérapie) ≥ 2 j ¹	Non considéré
2	Absence	2 à 6g ³
3	2j ²	1 à 6g ³
4	1j ²	2 à 6g ³
5	3 à 5j ⁴	Non considéré

Hospitalisation : au moins l'un des codes G35, G049, G048, H46, H481 - Chimiothérapie : code Z512

¹ HDJ sous 10 jours ou séjour avec nuitées consécutives

² HDJ ou séjour avec nuitées consécutives

³ 5g pour la forme injectable et 6g pour la forme orale dans les 10 jours

⁴ Code d'hospitalisation (DP) sans diagnostic relié ou associé avec code d'intérêt

- Après observation d'un échantillon de patients FP et FN :
 - Des codes GHM spécifiques de SEP existent et n'étaient pas pris en compte (C1,3,4,5)
 - Des FP avaient seulement des durées d'hospitalisation de deux jours (C1)
 - Des FP avaient seulement des doses de corticostéroïdes égales à 2g / j (C2)
 - Des FN avaient des durées d'hospitalisation supérieures à 5 jours (C5)
 - Des FN avaient des doses de corticostéroïdes supérieures aux bornes proposées (C2,3,4)

Modifications de l'algorithme

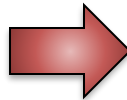
- Révision 1 : ajout de GHM en lien avec la SEP
- Révision 2 : plus de 3 jours d'hospitalisation si hospitalisation seule ou plus de 3g si corticothérapie seule
- Révision 3 : retrait des bornes maximales du nombre d'hospitalisations et de quantité maximale de corticothérapie

	Algorithme initial			
	+/- 45j	Révision 1	Révision 2	Révision 3
VPP	65,5	65,5	65,5	65,5
VPN	89,8	89,8	89,8	90,2
Se	74,1	74,1	74,1	75,4
Spe	85,3	85,3	85,3	85,0
Précision	82,3	82,3	82,2	82,5

Algorithme modifié d'identification des poussées

Algorithme initial

Critère	Hospitalisation (durée)	Corticothérapie (dose totale)
1	(+ chimiothérapie) $\geq 2 j^1$	Non considéré
2	Absence	2 à 6g ³
3	2j ²	1 à 6g ³
4	1j ²	2 à 6g ³
5	3 à 5j ⁴	Non considéré



Algorithme **modifié**

Critère	Hospitalisation (durée)	Corticothérapie (dose totale)
1	(+ chimiothérapie) $\geq 2 j^1$	Non considéré
2	Absence	$\geq 2g^3$
3	$\geq 2j^2$	$\geq 1g^3$
4	$\geq 1j^2$	$\geq 2g^3$
5	$\geq 3j^4$	Non considéré

Hospitalisation : au moins un code G35, G049, G048, H46, ou H481 - Chimiothérapie : code Z512

¹ HDJ sous 10 jours ou séjour avec nuitées consécutives

² HDJ ou séjour avec nuitées consécutives

³ 5g en forme injectable et 6g en forme orale dans les 10 j

⁴ Code d'hospitalisation (DP) sans diagnostic relié ou associé avec code d'intérêt

Hospitalisation : ≥ 1 code G35, G049, G048, H46, H481 **ou un GHM** (01M171, 01M172, 01M173, 01M174, 01M17T, 23M091, 23M092, 23M093, 23M094) « chimiothérapie » : code (Z512) **ou GHM** (28Z17Z)

¹ HDJ sous 10 jours ou séjour avec nuitées consécutives

² HDJ ou séjour avec nuitées consécutives

³ Délivrance en ville de corticothérapie à forte dose sous 10j

⁴ Code d'hospitalisation (DP) avec au moins l'un des codes CIM-10/ GHM pour SEP et aucun autre code de DR ou DA

Performances diagnostiques

Paramètre	Pop. Principale +/-45j	Pop. principale (Algorithme Modifié)
<i>N Total</i>	1640	1640
<i>VP</i>	332	337
<i>FP</i>	175	179
<i>FN</i>	116	110
<i>VN</i>	1017	1014
<i>VPP</i>	65,5 [60,9 ; 69,1]	65,3 [61,0 ; 69,4]
<i>VPN</i>	89,8 [87,8 ; 90,7]	90,2 [88,3 ; 91,9]
<i>Se</i>	74,1 [70,4 ; 78,9]	75,4 [71,1 ; 79,3]
<i>Spe</i>	85,3 [82,9 ; 87,3]	85,0 [82,8 ; 87,0]
Précision	82,3	82,4

Peu d'amélioration liée aux changements dans les critères de l'algorithme

Performances finales
VPN et Spe : bonnes
VPP et Se : modérées

Analyses de sensibilité (1)

Population incluant les non-naïfs de traitement SEP

Paramètres	Pop. Principale n=1640	Pop. Naïfs + non naïfs n=9666
VPP	65,3	55,3
VPN	90,2	91,6
Se	75,4	75,1
Spe	85,0	81,8
Précision	82,4	80,3

Précision diminue avec notamment une diminution de la VPP et de la spécificité

Analyses de sensibilité (2)

Application sur les poussées en phase RR ou PP

Paramètre	Pop. Principale Poussées Phase RR	Pop. Principale Poussées Phase RR ou PP
<i>VPP</i>	65,3	67,4
<i>VPN</i>	90,2	89,1
Se	75,4	74,0
<i>Spe</i>	85,0	85,6
Précision	82,4	82,3

Résultats similaires par rapport à ceux de l'analyse principale

Discussion

Discussion (1)

- **Gold standard pas toujours gold** : décisions parfois subjectives
 - Le délai optimal/raisonnable entre le repérage SNDS et l'identification dans l'OFSEP ? → **Impact important sur les performances**
 - Performances de l'algorithme probablement sous-estimées :
 - ✓ Les FP : non déclaration dans l'OFSEP plutôt qu'une erreur d'identification dans les SNDS, les critères étant très spécifiques
 - ✓ Le FN : des poussées non sévères avec erreur dans la déclaration OFSEP concernant la prise d'un traitement ou d'une hospitalisation
- Modification des critères de l'algorithme n'a pas donné lieu à une amélioration des performances mais sont pertinentes cliniquement et apparaissent **nécessaires pour son utilisation plus générale dans le SNDS**

Discussion (2)

- **Limites de l'algorithme :**

- Performances diminuent dans la population déjà traitée :
 - ✓ Hétérogénéité des durées de la maladie
 - ✓ Modification de la prise en charge des poussées liée à l'évolution de la maladie : moins bien capté dans OFSEP, automédication ?
- SNDS capte les poussées les plus graves (liées à une hospitalisation et/ou prise de corticothérapie)

Conclusion

- Algorithme final présente de **bonnes** VPN et spécificité et une VPP et une sensibilité de valeurs **modérées**.
- L'algorithme peut être utilisé avec un bon niveau de confiance dans une population de **nouvel utilisateurs de traitements de fond**

Merci de votre attention

Annexes

Algorithme initial d'identification des poussées SNDS

- 1) Au moins **2 HDJ dans les 10j**, ou **séjour hospitalier d'au moins 2 nuitées** avec pour chacun d'entre eux, association d'au moins un des codes DP, DR ou DA suivants (**G35, G049, G048, H46, H481**) avec le code **Z512**.
 - 2) Délivrance en ville de **corticothérapie à forte dose d'au moins 2g** (jusqu'à 5g pour la forme injectable et jusqu'à 6g pour la forme orale) dans les 10j.
 - 3) **2j d'hospitalisation** (2 HDJ ou 2 nuitées consécutives) avec au moins l'un des codes de DP, DR ou DA suivants (G35, G049, G048, H46, H481), suivis d'une **délivrance en ville de corticothérapie à forte dose d'au moins 1g** (jusqu'à 5g pour la forme injectable et jusqu'à 6g pour la forme orale) dans les 10j
 - 4) **1j d'hospitalisation** (1 HDJ ou 1 nuitée) avec au moins l'un des codes de DP, DR ou DA suivants (G35, G049, G048, H46, H481), **suivi d'une ou de plusieurs délivrances en ville de corticothérapie à forte dose d'au moins 2g** (jusqu'à 5g pour la forme injectable et jusqu'à 6g pour la forme orale) dans les 10j.
 - 5) **séjour hospitalier avec 3 à 5 nuitées ou 3 à 5 HDJ** consécutives avec au moins un des codes de diagnostic DP suivants (G35, G049, G048, H46, H481) et **aucun autre code de diagnostic relié ou associé**
- **Règles de décision**
 - **On étudie la 1^{ère} poussée** survenue sur la période de suivi
 - Deux poussées sont considérées distinctes si délai <31 jours entre 2 épisodes
 - Si au moins 3 poussées distinctes répétées et espacées de moins de [40 ; 90 jours] +/- 15 jours → non considérées comme 3 poussées

Algorithme d'identification des poussées (SNDS)

Codes diagnostics hospitaliers liés à la SEP ou apparentés

Code CIM-10 Libellé

G35	Sclérose en plaques
G048	Autres encéphalites, myélites et encéphalomyélites
G049	Encéphalite, myélite et encéphalomyélite, sans précision
H46	Névrite optique
H481 ailleurs	Névrite rétrobulbaire au cours de maladies classées ailleurs
Z512	Autres formes de chimiothérapie

Code GHM Libellé

01M171/2/3/4	: Sclérose en plaques et ataxie cérébelleuse, niveau 1/2/3/4
01M17T	: Sclérose en plaques et ataxie cérébelleuse, très courte durée
23M091/2/3/4	: Chimiothérapie pour affections non tumorales, niveau 1/2/3/4
28Z17Z	: Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances

Algorithme d'identification des poussées (SNDS)

Corticothérapie à forte dose

- **SOLUMEDROL**

- Méthylprednisolone IV 1 g
- Méthylprednisolone IV 120 mg (dosage ≥ 2 g)

- **MEDROL**

- Méthylprednisolone oral 100 mg (boîte de 30 comprimés)