

Modèle prédictif de maladie de Parkinson à partir des bases de consommation médicamenteuse de la Mutualité sociale agricole

Alexis Elbaz

Inserm U1018

Frédéric Moisan

Département santé-travail, Institut de veille sanitaire

Contexte

- **Relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et la maladie de Parkinson**
 - Méta-analyse ~ 40 études : OR = 1,6 (van der Mark et al, 2011)
- **Etudes toxicologiques**
- **Produits spécifiques ? Type d'agriculture ?**
- **Reconnaissance en maladie professionnelle (2012)**
- **Peu de données sur la fréquence de la maladie de Parkinson en France**
 - Saisine de l'InVS par le Ministère de la santé pour étudier l'effet de l'exposition professionnelle aux pesticides sur la santé
 - Saisine de l'InVS par la Direction générale de la santé pour estimer la fréquence de la maladie de Parkinson en France

Objectif

- Développer une méthode d'identification des patients parkinsoniens
 - À large échelle
 - Le plus précise possible
 - Simple et peu coûteuse à mettre en œuvre
 - Permettant de suivre l'évolution de la prévalence et de l'incidence de la maladie de Parkinson au cours du temps
 - Permettant d'étudier la relation entre ces indicateurs de fréquence et des expositions d'intérêt

Médicaments antiparkinsoniens

Familles de médicaments antiparkinsoniens	Médicaments antiparkinsoniens	Autres indications
Lévodopa		Dystonie, autres syndromes parkinsoniens
Inhibiteurs de la COMT	Entacapone Tolcapone	
Agonistes dopaminergiques	Pramipexole Ropinirole Pergolide Apomorphine Bromocriptine Lisuride	Syndrome des jambes sans repos
Piribédil		'Vieillessement', vertiges, ophtalmo, urologie, ...
Anticholinergiques	Trihexyphenidyl Bipéridène Tropatépine	Syndrome parkinsonien des neuroleptiques
IMAO	Sélégiline Rasagiline	
Amantadine		Prévention grippe

Requêtes (2007)

Identification des personnes
prenant un traitement potentiellement antiparkinsonien

*Charente Maritime,
Mayenne, Gironde,
Haute Vienne,
Côte d'or*

Critères inclusion
Age < 80 ans
ALD15 ou 23 = 0
Durée évolution ≤ 15 ans

Critères exclusion
Femme < 50a + bromocriptine
Anticholinergique + neuroleptique

Examen par neurologue

Oui **MP** *Non*

Comparaison du profil de consommation de médicaments

Modèle prédictif de maladie de Parkinson

Caractéristiques		Avec MP N = 320	Sans MP N = 794
Age moyen (non retenu)		72	69
Hommes		58%	45%
CS Neurologue	Au moins une (%)	41%	5%
	Nbre moyen / an	2.4	1.8
CS généraliste	Au moins une (%)	86%	90%
	Nbre moyen / an	6	5
Proportion du temps traité	= 100%	92%	61%
	Moyenne	98	79
Amantadine (non retenu)	Au moins un remboursement	6%	8%
Anticholinergiques	Au moins un remboursement	4%	11%
ICOMT	Au moins un remboursement	26%	1%
Agonistes dopaminergiques 1	Au moins un remboursement	34%	9%
	Dose cumulée moyenne (g)	74	18
Agonistes dopaminergiques 2	Au moins un remboursement	5%	1%
Levodopa	Au moins un remboursement	87%	17%
	Dose cumulée moyenne (g)	143	65
Piribedil	Au moins un remboursement	25%	67%
	Dose cumulée moyenne (g)	68	25
Sélégiline	Au moins un remboursement	13%	1%

Modèle prédictif

Le logit de la probabilité de recevoir un traitement antiparkinsonien pour la maladie de Parkinson =

- 5,458

+ 0,293 × sexe

(homme=1, femme=0)

+ 1,396 × 1 ou 2 prescriptions dans l'année par un neurologue

(oui=1, non=0)

+ 0,171 × > 2 prescriptions dans l'année par un neurologue

(oui=1, non=0)

- 0,502 × 1 à 2 prescriptions dans l'année par un généraliste

(oui=1, non=0)

- 0,759 × 3 à 6 prescriptions dans l'année par un généraliste

(oui=1, non=0)

- 1,248 × > 6 prescriptions dans l'année par un généraliste

(oui=1, non=0)

+ 4.184 × % du temps pendant lequel un traitement antiparkinsonien a été délivré sur l'année

+ 0,062 × dose annuelle d'agonistes dopaminergiques de type 1

(en équivalents levodopa)

- 0,643 × dose annuelle d'agonistes dopaminergiques de type 1 au carré

(en équivalents levodopa)

+ 1,048 × agonistes dopaminergiques de type 2

(oui=1, non=0)

- 0,897 × anticholinergiques

(oui=1, non=0)

+ 0,752 × inhibiteurs de la COMT

(oui=1, non=0)

+ 0,448 × logarithme de la dose annuelle de lévodopa

(en équivalents levodopa)

+ 0,082 × dose annuelle de piribédil

(en équivalents levodopa)

- 0,643 × logarithme de la dose annuelle de piribédil

(en équivalents levodopa)

+ 2,104 × sélégiline

(oui=1, non=0)

Performances

Performances générales

- R^2 de Nagelkerke = 72%
- Score de Brier = 63%

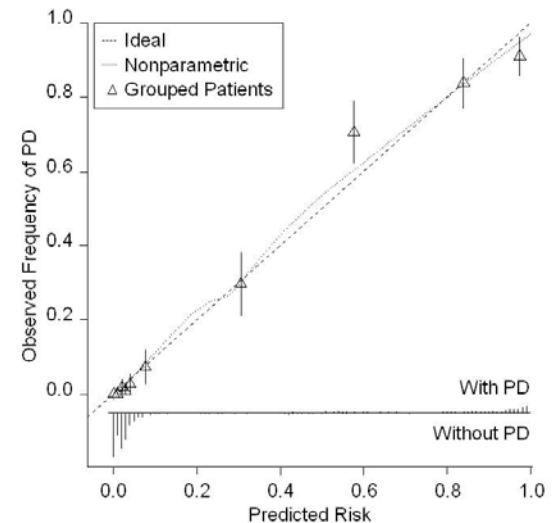
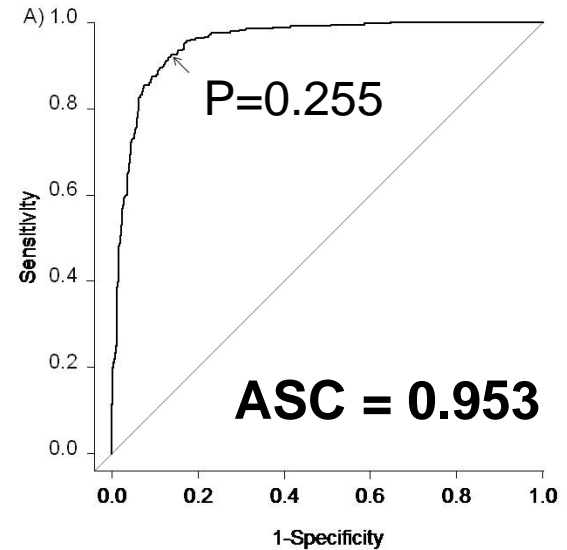
Discrimination

- **Seuil = 0,255**
- Sensibilité = 92%
- Spécificité = 87%

Calibration $p = 0.96$

Validation Interne

ASC corrigée par bootstrap = 0.947



Modèle prédictif vs chaque médicament

Médicaments antiparkinsoniens	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Statistique c
Agonistes dopaminergiques de type 1	34,4	91,3	0,628
Agonistes dopaminergiques de type 2	4,7	98,9	0,518
Amantadine	5,9	99,0	0,525
Anticholinergiques	4,4	89,5	0,530
Inhibiteurs de la COMT	26,3	98,6	0,624
Inhibiteurs de la MAO	12,5	98,6	0,556
Lévodopa	86,6	82,9	0,847
Piribédil	25,0	33,1	0,709
Modèle prédictif	92,0	87,0	0,953

Exemple d'application

- Données de consommations inter-régimes (DCIR)
 - ~ 97% des assurés sociaux
- Autorisation d'accès à l'InVS par arrêté (JO 2012)
- Extraction de données de consommation médicamenteuse
 - délivrances de médicaments antiparkinsoniens (1/1 - 31/12/2009)
 - spécialité médicale des prescripteurs
 - code ATC (7 caractères)
 - dosage comprimés et nombre comprimés par boîte
 - nombre de boîtes délivrées
 - date de la délivrance
 - prescriptions de médicaments neuroleptiques
 - caractéristiques démographiques (âge; sexe ; dépt ; décès)

Estimation de la prévalence (31/12/2009)

- **Exclusion**

- < 20 ans
- Femmes < 50 ans + bromocriptine
- Anticholinergiques + neuroleptiques

- **Prévalence brute**

N patients prédits parkinsoniens (probabilité > 0,255)

/ N personnes vivantes en France (Insee = 64 647 600)

- **Prévalence corrigée**

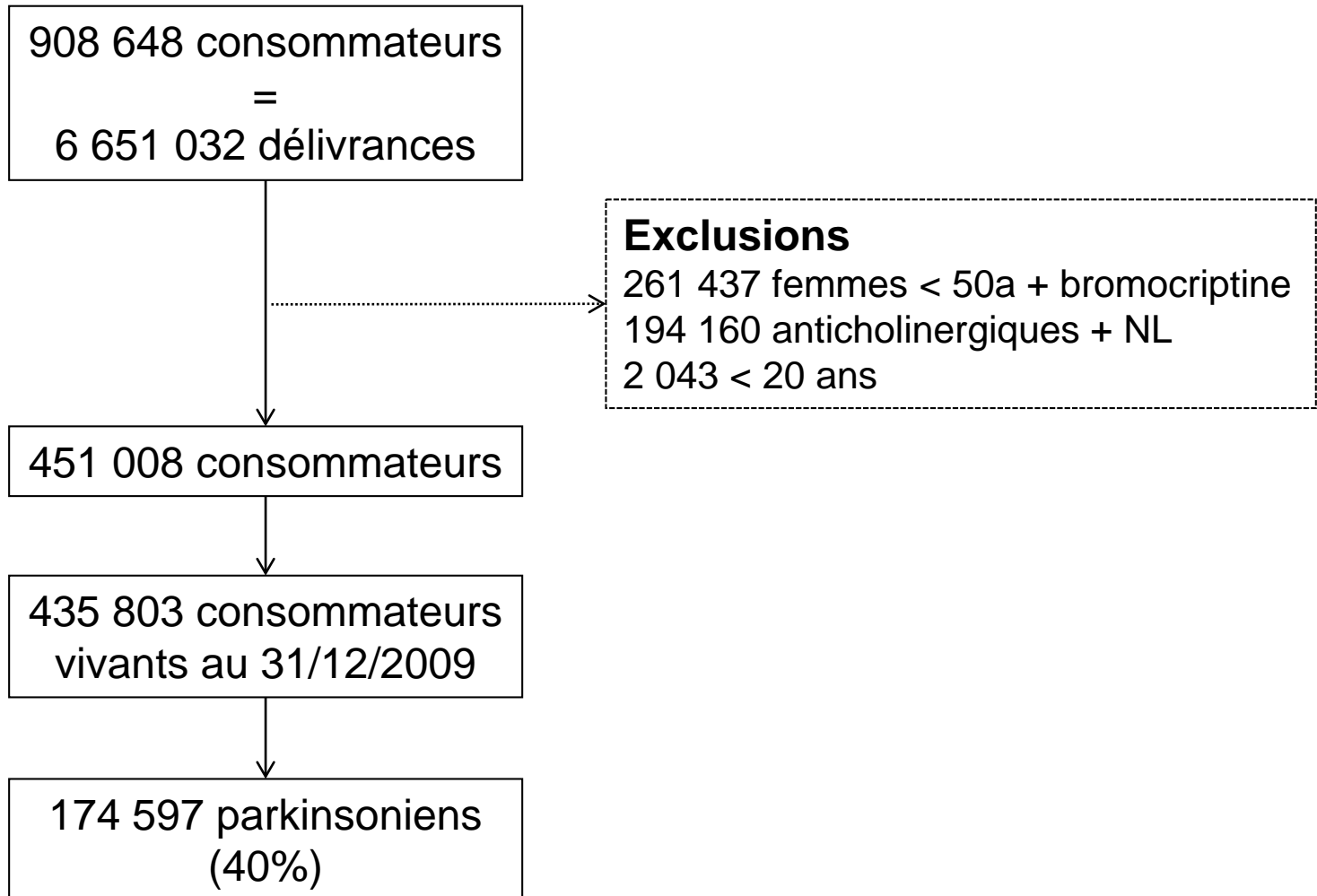
N patients prédits (probabilité > 0,255) corrigé par la sensibilité et spécificité du modèle

$$N_{corr} = \frac{N_{pred} - (1 - Sp) \times N_{antipark}}{Se + Sp - 1}$$

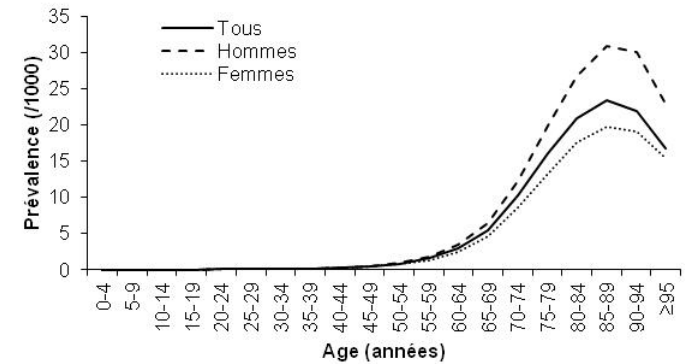
Analyse de sensibilité

- **Sous-estimation de la prévalence > 80 ans**
 - Modèle prédictif 18-80 ans
 - Maisons de retraite
 - Sous-diagnostic
- **Modélisation prévalence en fonction de l'âge entre 55 et 79 ans**
 - Modèle de Poisson
 - Projections après 80 ans

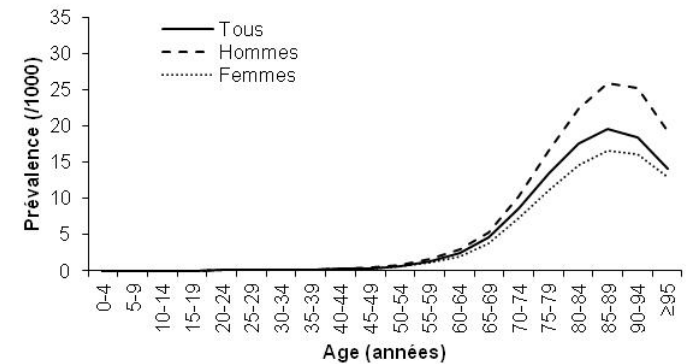
Résultats



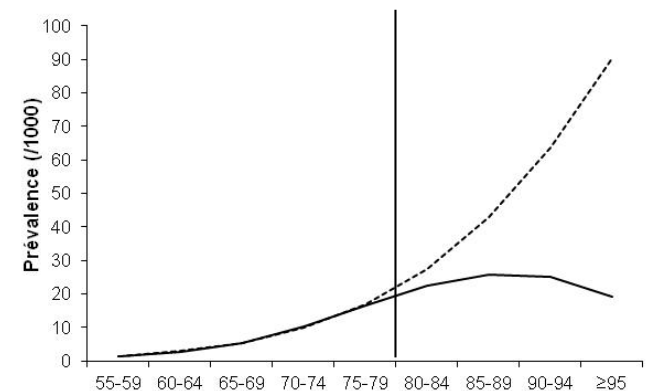
- **Prévalence brute, N=174 597**
 - 2,70 / 1 000 (IC 95% = 2,69 – 2,71)
 - 25 184 (14%) âgés de moins de 65 ans
 - H/F = 1,48



- **Prévalence corrigée, N=146 170**
 - 2,26 / 1 000 (IC 95% = 2,25 – 2,27)
 - 21 085 (14%) âgés de moins de 65 ans
 - 61 296 (42%) ≥ 80 ans



- **Analyse de sensibilité, N=174 963**
 - 2,71 / 1 000 (IC 95% = 2,70 – 2,72)
 - 90 180 (50%) > 80 ans
 - ~ 30,0 % des patients parkinsoniens > 80 ans n'ont pas été détectés dans le DCIR



Limites

- Ne permet de détecter que les patients traités
- Ne permet pas de détecter les patients institutionnalisés
- Doit être réévalué si modifications importantes du traitement
- Besoin d'un diagnostic de référence
- Utile si médicaments non spécifiques
- Modèle développé parmi les affiliés à la MSA mais >80% ont CS neurologique annuelle
- Faux positifs
 - Autres syndromes parkinsoniens dégénératifs
 - Erreurs diagnostiques
- Faux négatifs
 - - souvent traités / levodopa, agonistes, ICOMT, + souvent traités / piribédil
 - Faibles doses
 - Ont rarement consulté un neurologue

Conclusions et perspectives

- **Modèle prédictif à partir des bases de consommation de médicaments**
 - Prise en compte du type de médicament et du profil de prescription
 - Estimations plus réalistes que celles obtenues à partir d'un ou plusieurs médicaments traceurs
 - Permet de suivre évolution au cours du temps et de réaliser des analyses géographiques
 - Grand nombre de patients identifiés
 - Peut être appliqué dans des études de cohorte
 - Approche peut être étendue à d'autres pathologies
- **Perspectives**
 - Prévalence (2010, 2011, 2012) et incidence (2010, 2011)
 - Comparaison MSA vs autres régimes
 - Analyses écologiques (recensement agricole)

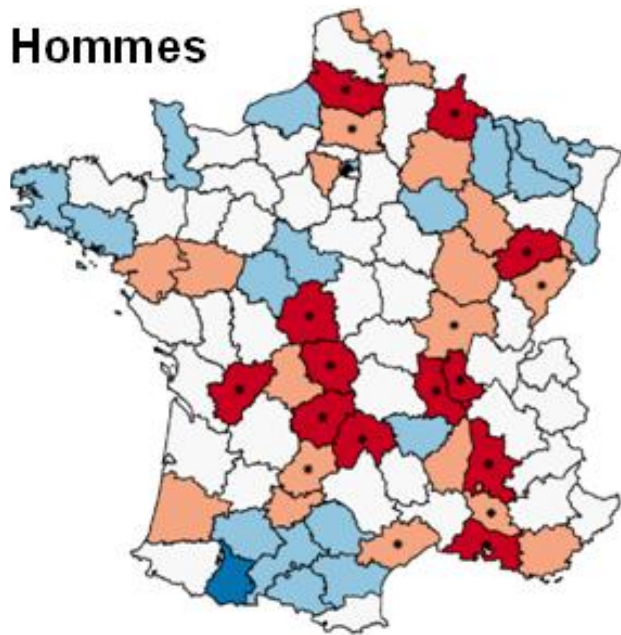
- **MSA** : Jean Houssinot, Jean-Luc Dupupet, Jean-Louis Mazurie, Jacques Aïmedieu, Daniel Albert, Catherine Bolut, Christophe Fuzeau, Virginie Gaussères, Maryline Grandjean, Jean Houssinot, Marine Jeantet, Bernard Ladépèche, Didier Menu, Omar Tarsissi, Aude Alemant, Joël Gourgues, Sandrine Nogues, Hervé Pauly, Emilie Richard, Pierre Vannier
- **InVS** : Marjorie Boussac-Zarebska, Ellen Imbernon, Javier Nicolau
- **Inserm** : Marcel Goldberg, Christophe Tzourio, Véronique Gourlet, Yann Hamon, Aïcha Soumaré
- **Neurologues** : Irina Balaboi, Isabelle Benatru, Julien Dumurgier, Elsa Krim, Danièle Ranoux
- **Enquêtrices** : Véronique Dumay, Viviane Palleau, Frédérique Pellerin, Estelle Seguin, Sophie Sinibaldi
- **Financement** : ANR, Afsset, France Parkinson
- Moisan F, Gourlet V, Mazurie JL, Dupupet JL, Houssinot J, Goldberg M, Imbernon E, Tzourio C, Elbaz A. Prediction model of Parkinson's disease based on antiparkinsonian drug claims. Am J Epidemiol. 2011;174(3):354-63
- Rapport InVS <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outil>

Diagnosics

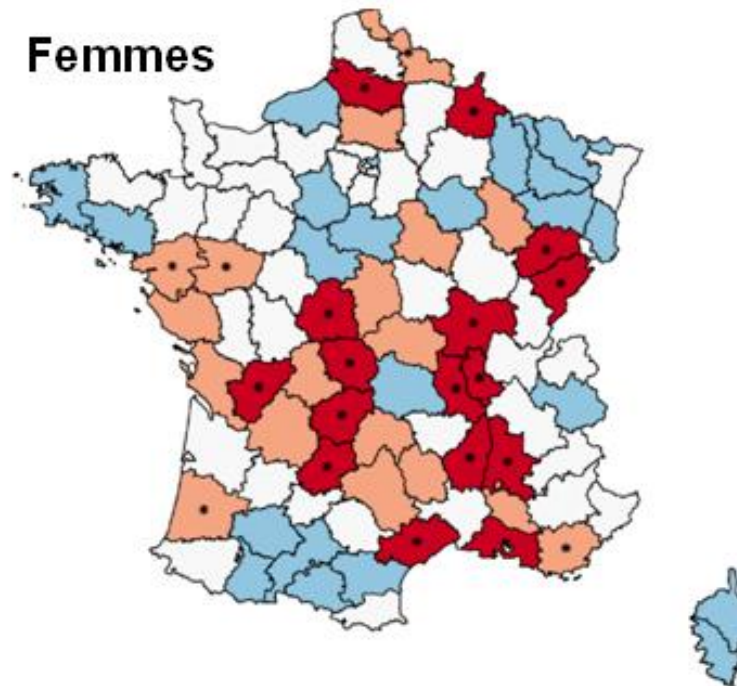
Diagnosics	Participants sans MP N (%)
	N = 794
Syndrome parkinsonien neurodégénératif	18 (2%)
Syndrome parkinsonien avec démence	20 (2%)
Syndrome parkinsonien vasculaire	17 (2%)
Syndrome parkinsonien post neuroleptique	78 (10%)
Autre syndrome parkinsonien	11 (1%)
Tremblement essentiel	103 (13%)
Syndrome des jambes sans repos	95 (12%)
Troubles de la mémoire	181 (23%)
Vertiges/acouphènes/hypoacousie	147 (19%)
Maladies vasculaires	37 (5%)
Autres pathologies	74 (9%)
Examen normal	9 (1%)
Inconnu	4 (1%)

Distribution géographique

Hommes

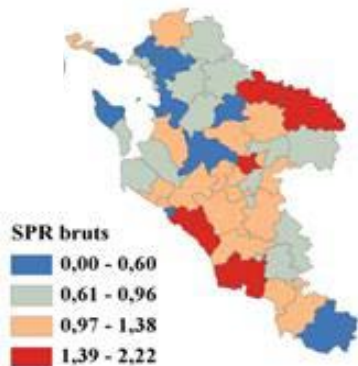


Femmes



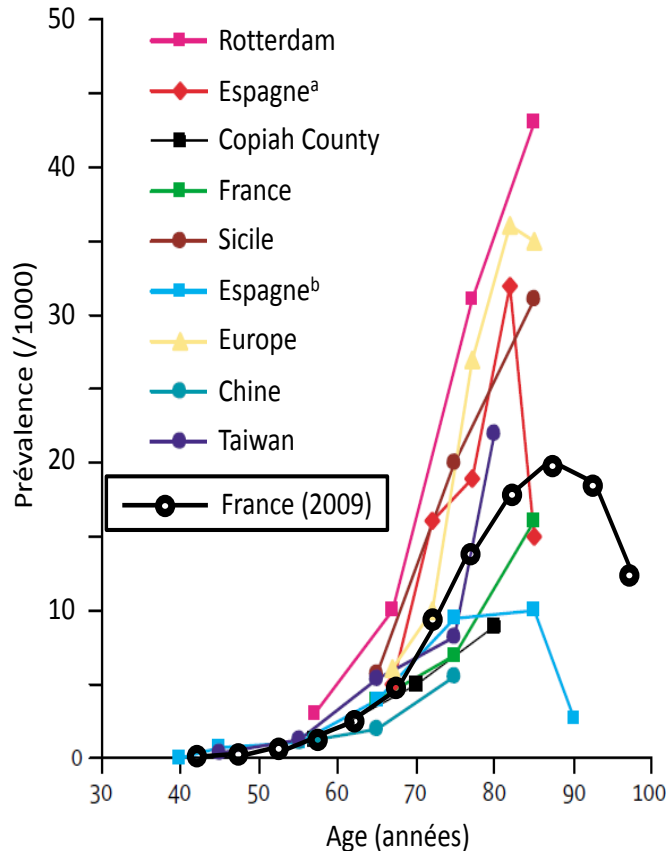
Relation avec les caractéristiques agricoles

Recensement agricole (1988)



Orientations technico-économiques des exploitations (OTEX)	Modèle multivarié semi-bayésien	
	OR (IC 95 %) Q4+5 vs Q1+2+3	P tendance
Céréales et oléoprotéagineux	1,06 (0,93-1,21)	0,060
Cultures générales	0,99 (0,85-1,15)	0,027
Maraîchage	0,91 (0,81-1,03)	0,003
Fleurs et horticulture diverse	0,99 (0,89-1,10)	0,119
Viticulture (appellation et autre)	0,93 (0,80-1,07)	0,092
Fruits et autres cultures permanentes	1,30 (1,17-1,45)	< 0,001
Bovins lait	1,04 (0,90-1,20)	0,332
Bovins viande	0,95 (0,81-1,12)	0,752
Bovins lait-viande	0,98 (0,85-1,13)	0,044
Ovins-caprins et autres herbivores	1,17 (0,99-1,37)	0,562
Granivores	1,10 (0,99-1,22)	0,202
Polyculture	1,00 (0,85-1,19)	0,291
Polyélevage à orientation herbivores	1,00 (0,88-1,13)	0,759
Polyélevage à orientation granivores	0,95 (0,83-1,09)	0,423
Grandes cultures et herbivores	0,92 (0,82-1,03)	0,997
Autres combinaisons cultures-élevages	0,89 (0,78-1,01)	0,354

Autres études



D'après De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurology 2006; 5:525–535

Il s'agit d'une sélection non exhaustive des études de prévalence disponibles.

<i>Rotterdam</i>	97 / 6 969*	Neurology 1995; 45: 2143–46
<i>Espagne^a</i>	81 / 5 278	Mov Disord 2003; 18: 267–74
<i>Copiah County</i>	12 / 3 521	Neurology 1988; 38: 645–46
<i>France</i>	60 / 3 149	Acta Neurol Scand 1994; 90: 111–15
<i>Sicile</i>	63 / 19 955	Neurology 1992; 42: 1901–07
<i>Espagne^b</i>	20 / 3 503	Mov Disord 2002; 17: 242–49
<i>Europe</i>	322 / 18 506	Neurology 2000; 54 (11 suppl 5): S21–23
<i>Chine</i>	28 / 63 195	Arch Neurol 1985; 42: 655–57
<i>Taiwan</i>	37 / 10 058	Neurology 2001; 57: 1679–86

* Nombre de cas divisé par la taille de la population.