

EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES SYSTEMIQUES ET AUTO-IMMUNES

Responsable de l'organisation de la séance : Alfred MAHR

10h – 10h15

□ *Introduction* Alfred Mahr (Paris)

10h15 – 11h

□ *Epidémiologie descriptive* Alfred Mahr (Paris)

11h – 11h45

□ *Quel rôle joue l'environnement dans le développement des maladies systémiques et auto-immunes ?*
Thomas Hanslik (Boulogne)

11h45 – 12h30

□ *Facteurs génétiques : méthodes d'investigation et connaissances actuelles*
Corinne Miceli-Richard (Paris)

Pause déjeuner (12h30 – 13h45)

13h45 – 14h30

□ *Surveillance et évaluation des facteurs de risque médicamenteux dans la base de données PGRx*
Lamia Grimaldi (Paris)

14h30 – 15h15

□ *Critères de classification* Alfred Mahr (Paris)

15h15 – 16h00

□ *Critères de jugement* Raphaële Seror (Kremlin Bicêtre)

Fin de la séance (16h00)

Epidémiologie des maladies systémiques et autoimmunes

DU Maladies systémiques et autoimmunes

Pr. Alfred Mahr

Hôpital Saint-Louis, Paris

alfred.mahr@sls.aphp.fr

Introduction

Epidémiologie :

« étude des facteurs intervenant dans la survenue et l'évolution des maladies »

Epidémiologie

```
graph TD; E[Epidémiologie] --> A[évaluation diagnostique]; E --> B[mesure de fréquence]; E --> C[étude des facteurs étiologiques]; E --> D[évaluation pronostique]; E --> F[évaluation thérapeutique];
```

mesure de
fréquence

évaluation diagnostique

étude des facteurs
étiologiques

évaluation pronostique

évaluation thérapeutique

Epidémiologie

mesure de
fréquence

évaluation diagnostique

étude des facteurs
étiologiques

évaluation pronostique

évaluation thérapeutique



1. Mesure de fréquence

- enquêtes de :
 - prévalence
 - incidence (densité d' incidence)
- pré requis :
 - population d' étude
 - critères diagnostiques/classification
 - source(s) d' information

2. Evaluation diagnostique

- critères ou tests diagnostiques :
 - sensibilité et spécificité
 - valeur prédictive positive et négative

	M +	M -
T +	VP	FP
T -	FN	VN

$$Se = VP / (VP + FN)$$

$$Sp = VN / (FP + VN)$$

$$VPP = VP / (VP + FP)$$

$$VPN = VN / (VN + FP)$$

3. Etudes de facteurs étiologiques

- facteurs étiologiques :
 - terrain génétique
 - facteurs infectieux
 - exposition environnementale
- études cas-témoin :
 - *odds ratio* (rapport de cotes)

	E +	E -
M +	a	b
M -	c	d

$$OR = (a/b) / (c/d)$$

$$\text{Ex. } OR = 2,2 \text{ [IC 95\% : 0,7 - 9,6]}$$



Épidémiologie descriptive



Prévalence des vascularites

Maladie	Nb. d'études	Prévalence (par 1.000.000)
Maladie de Basedow	1	11.515
Polyarthrite rhumatoïde	21	8.600
▶ Maladie de Behçet	14	3 – 4.200
--- Sclérose en plaques	64	583
		500
Lupus systémique	16	238
▶ GPA (Wegener)	8	24 – 160
▶ Maladie de Horton	1	87 – 94
▶ Polyangéite microscopique	4	0 – 94
Myasthénie	8	51
Polymyosite/dermatomyosite	2	51
Sclérodermie	6	44
▶ Périartérite noueuse	5	2 – 33
▶ EGPA (Churg-Strauss)	4	2 – 14

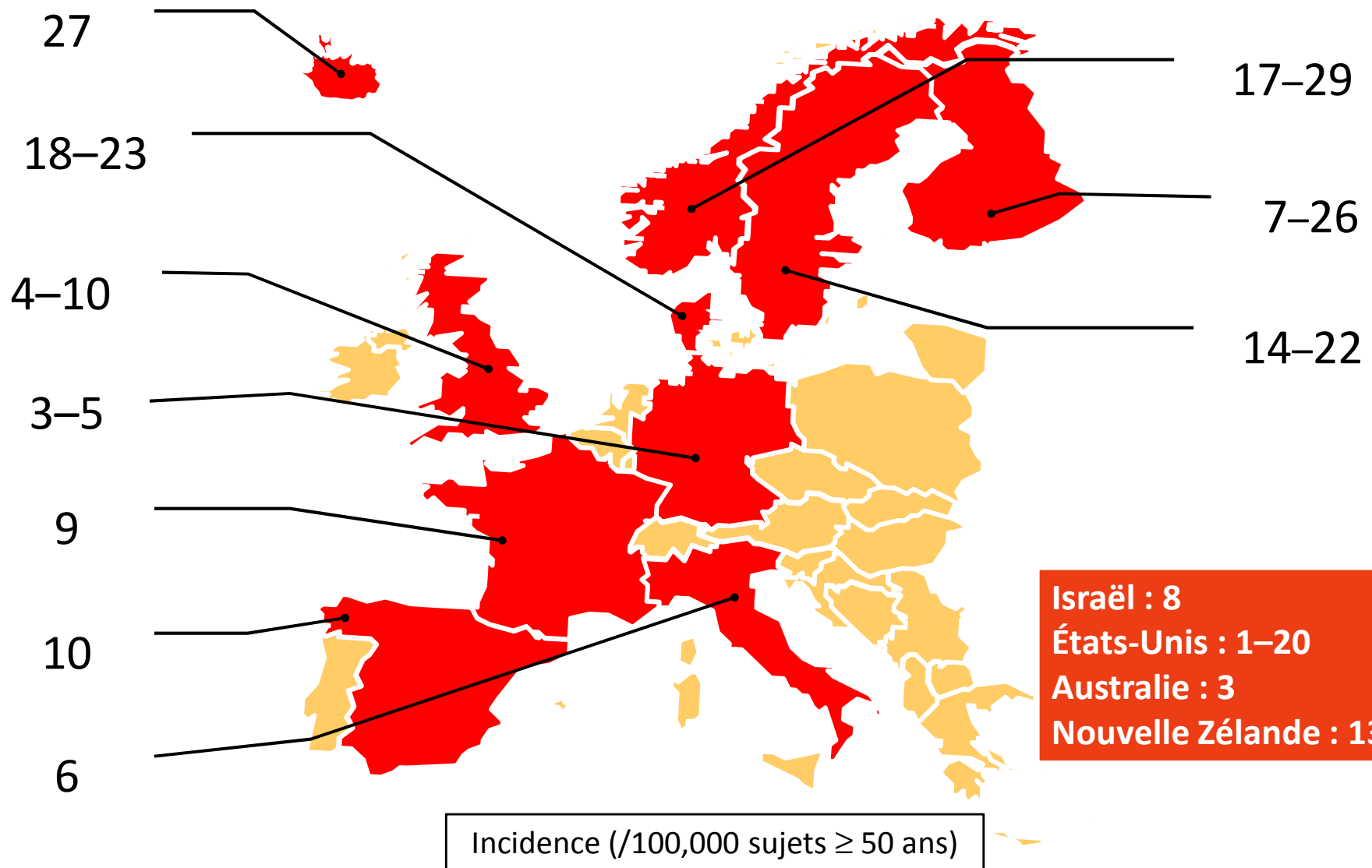
Adapté de Jacobson et al. 1997

Incidence des vascularites

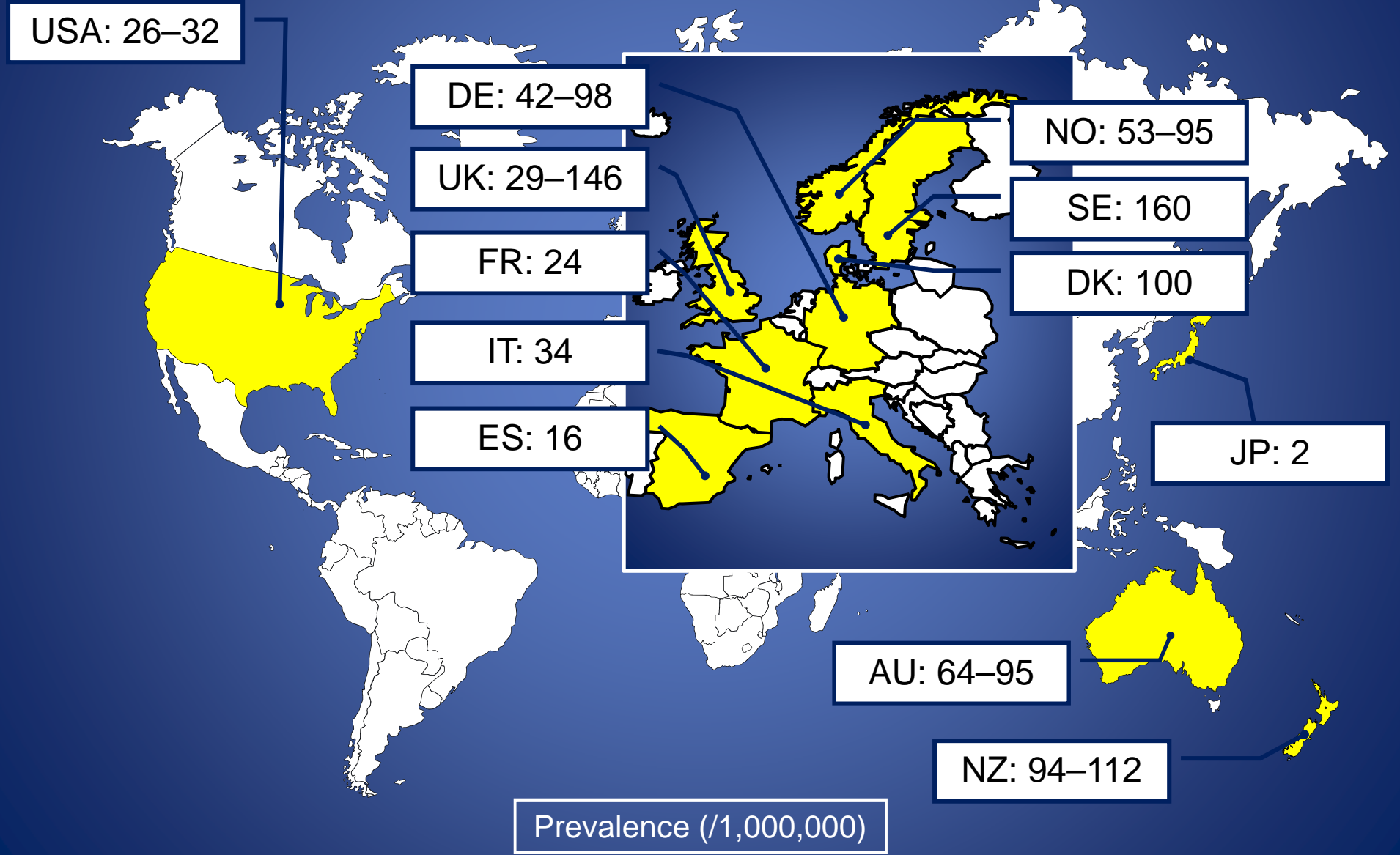
Maladie	Nb. d' études	Incidence (par 1.000.000)
Polyarthrite rhumatoïde	6	237
Maladie de Basedow	7	139
Lupus systémique	10	73
Sclérose en plaques	16	32
▶ Polymyosite/dermatomyosite	3	18
▶ Polyangéite microscopique	6	1,5 – 24,5
▶ Maladie de Horton	1	9 – 17
GPA (Wegener)	8	1,3 – 14,4
▶ Sclérodermie	3	8
▶ Purpura rhumatoïde	2	3,4 – 14,3
▶ Maladie de Behçet	3	2,4 – 7,5
▶ Myasthénie	2	4
▶ Périartérite noueuse	5	0 – 16 (77)
EGPA (Churg-Strauss)	7	0 – 4

Adapté de Jacobson et al. 1997

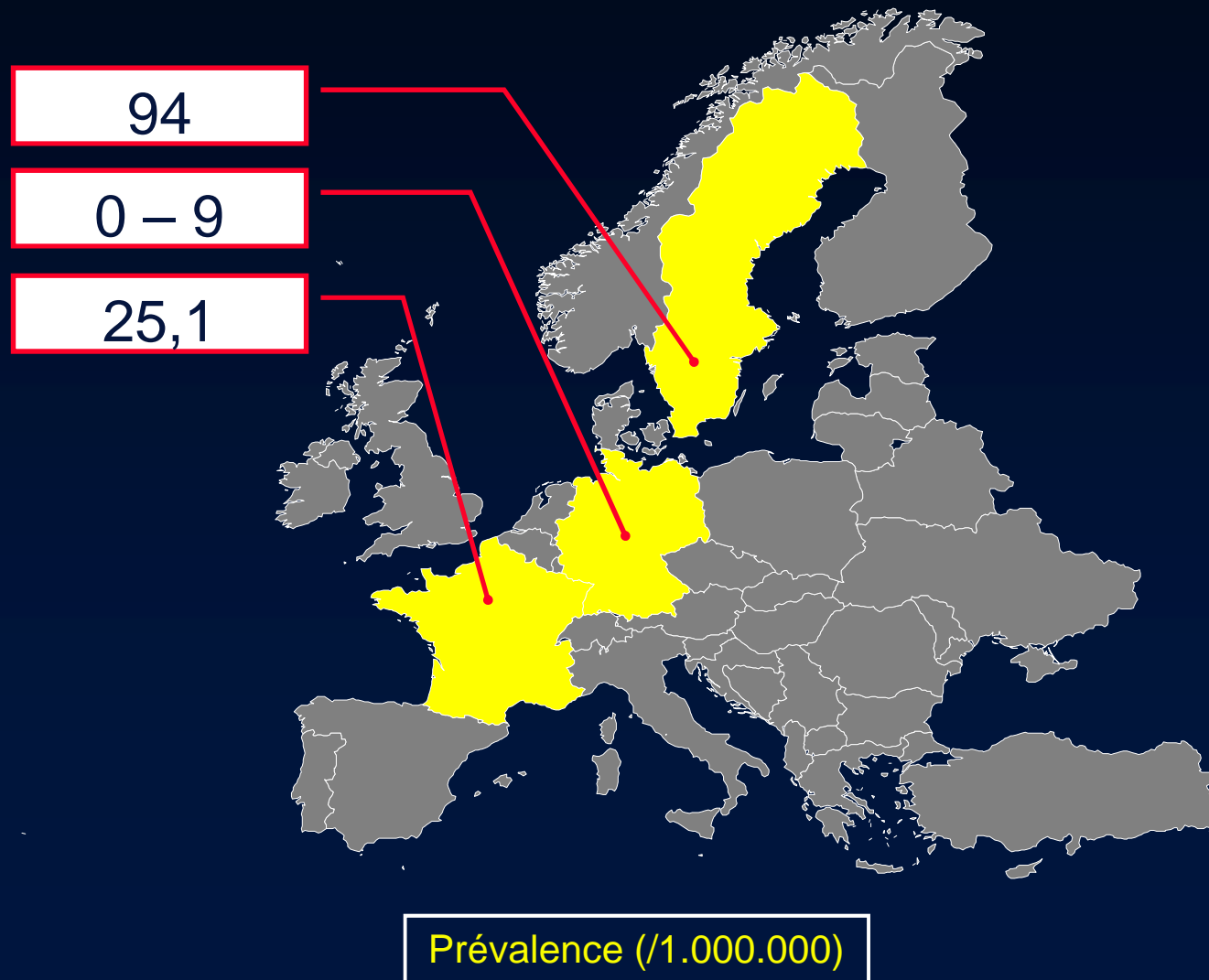
Incidence de l'ACG (Horton)



Prevalence of Granulomatosis w/ PA



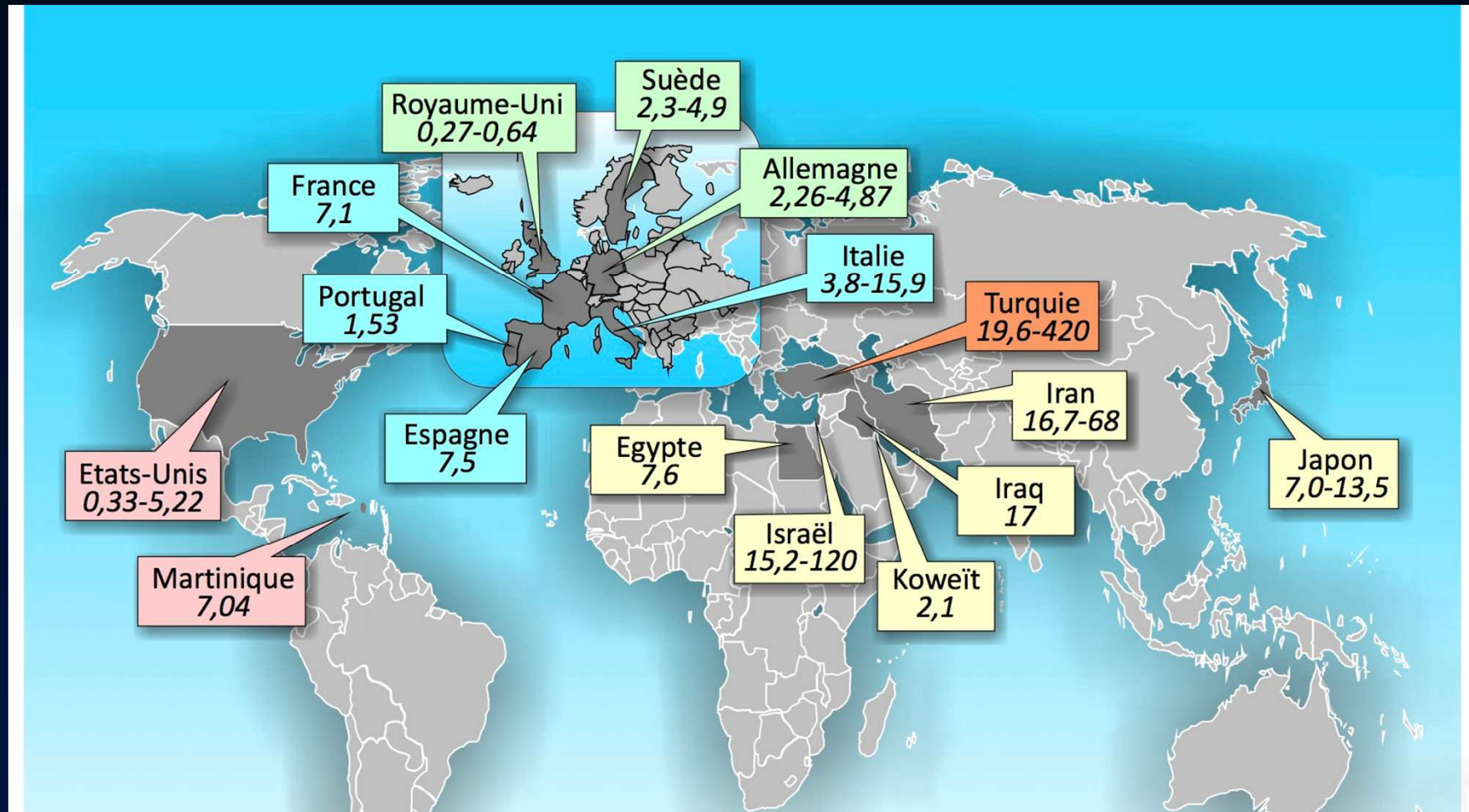
Préval. de polyangéite microscopique



Incidence des VAA : Variations géographiques

Disease spectrum and ANCA status	Japan	UK
Numbers of total AAV	86	50
Male vs female	42 vs 44	24 vs 26
Mean (median) age, years	69.7 (72)*	60.5 (61)
pANCA/MPO, <i>n</i> (%)	72 (84)**	15 (30)
cANCA/PR3, <i>n</i> (%)	6 (7)**	29 (58)
Negative, <i>n</i> (%)	8 (9)	6 (12)
Annual incidence/million		
Adults		
Total AAV	22.6 (19.1, 26.2)	21.8 (12.6, 30.9)
MPA	18.2 (14.3, 22.0)	6.5 (1.9, 11.2)
Granulomatosis with polyangiitis	2.1 (0.6, 3.7)	14.3 (5.8, 23.0)
CSS	2.4 (0.3, 4.4)	0.9 (0, 1.9)
Seniors		
Total AAV	57.0 (53.4, 60.6)	47.9 (25.0, 70.8)
MPA	50.7 (38.3, 63.0)	20.8 (−0.6, 42.2)
Granulomatosis with polyangiitis	2.7 (−0.8, 6.3)	25.0 (14.6, 35.4)

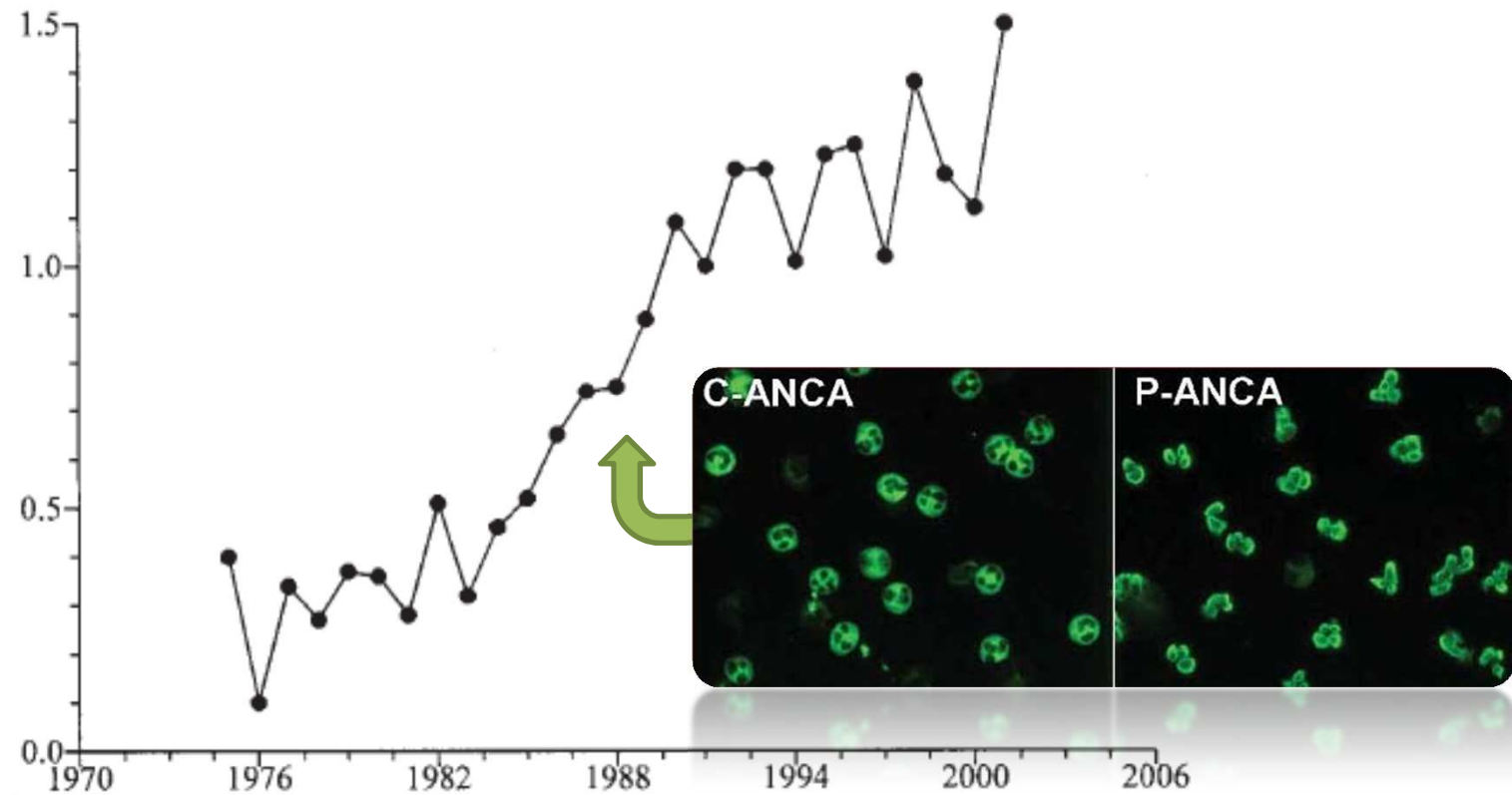
Prévalence de la maladie de Behçet



Nb. de cas par 100.000 habitants

Variations d'incidence : GPA

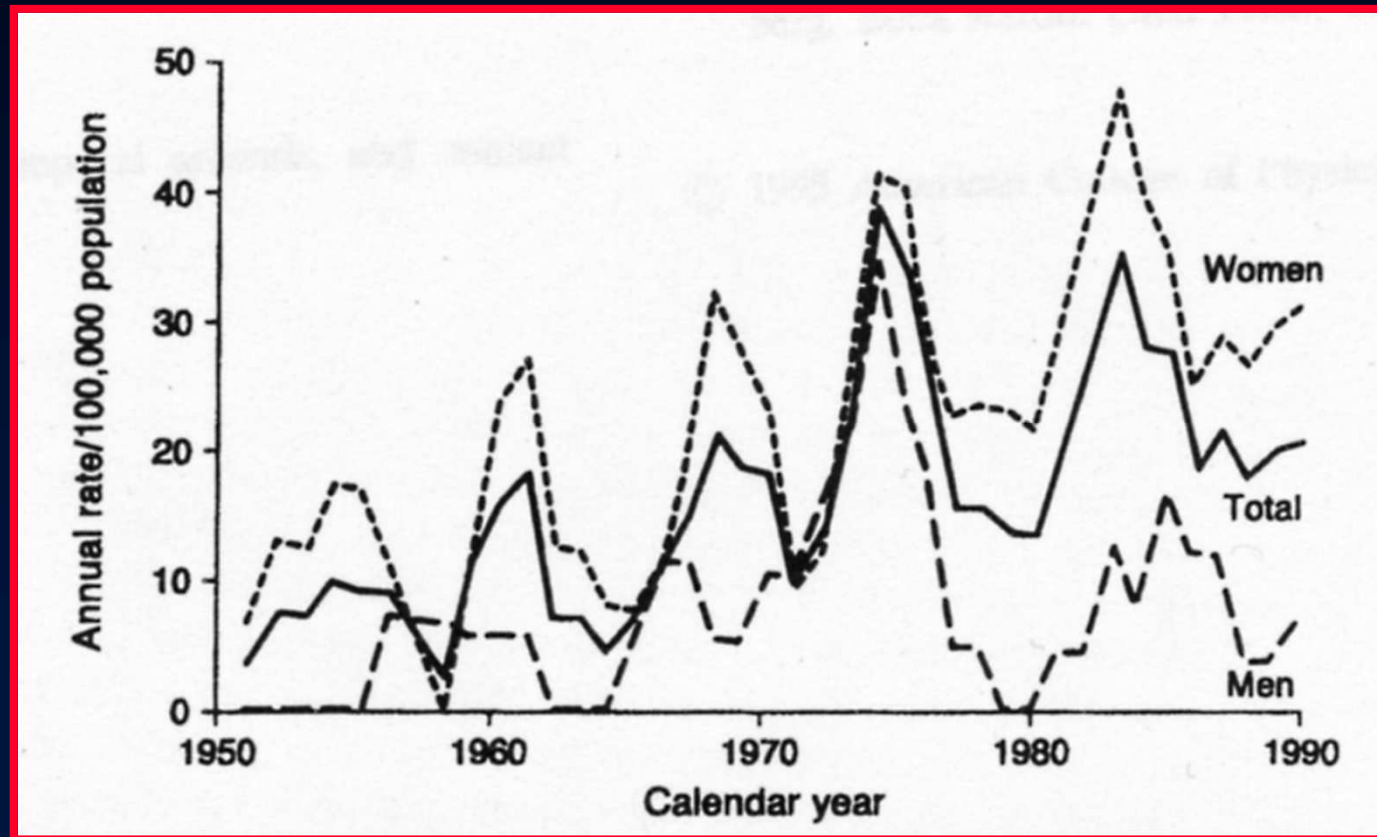
Suède 1975–2001



Knight et al. J Rheumatol 2006

Variations d' incidence : ACG (Horton)

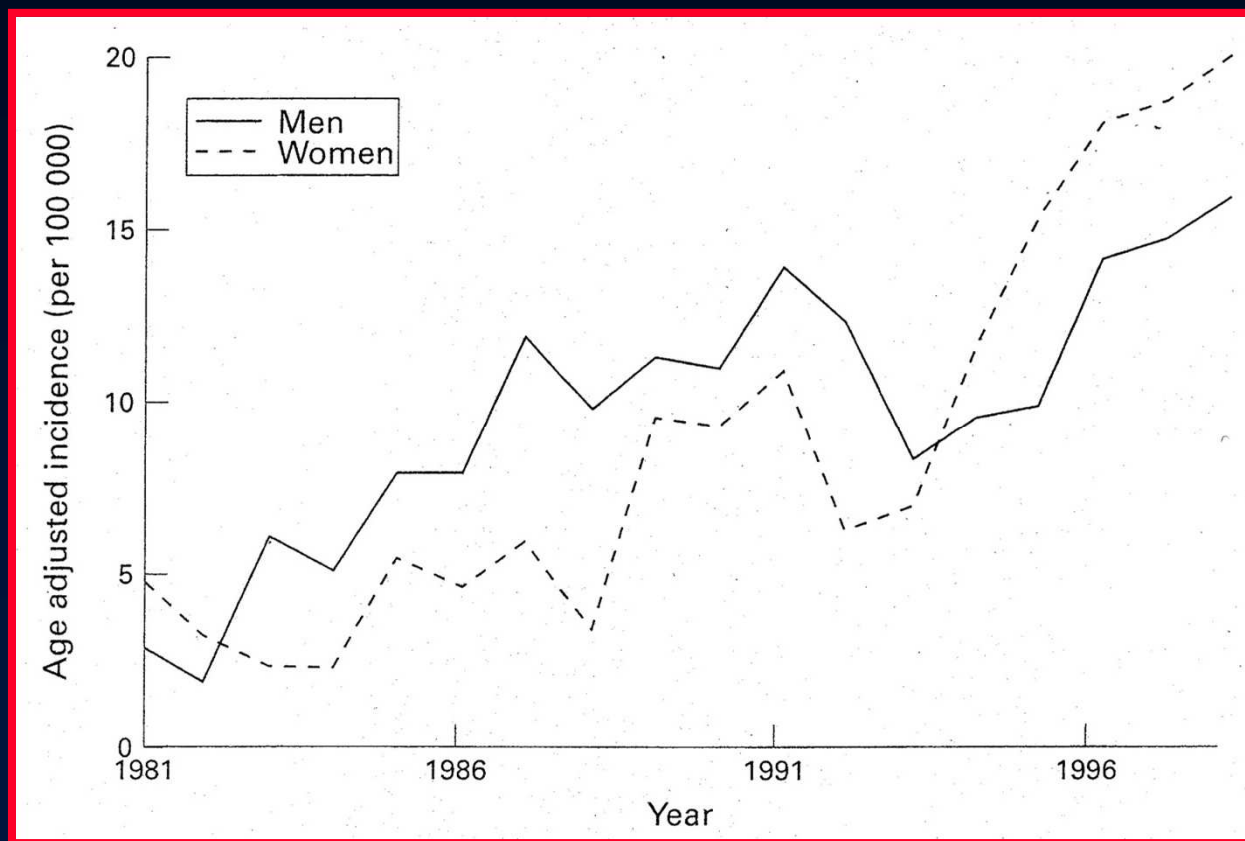
Olmsted County (Minnesota), 1950-91



Salvarani et al., Ann Intern Med 1995

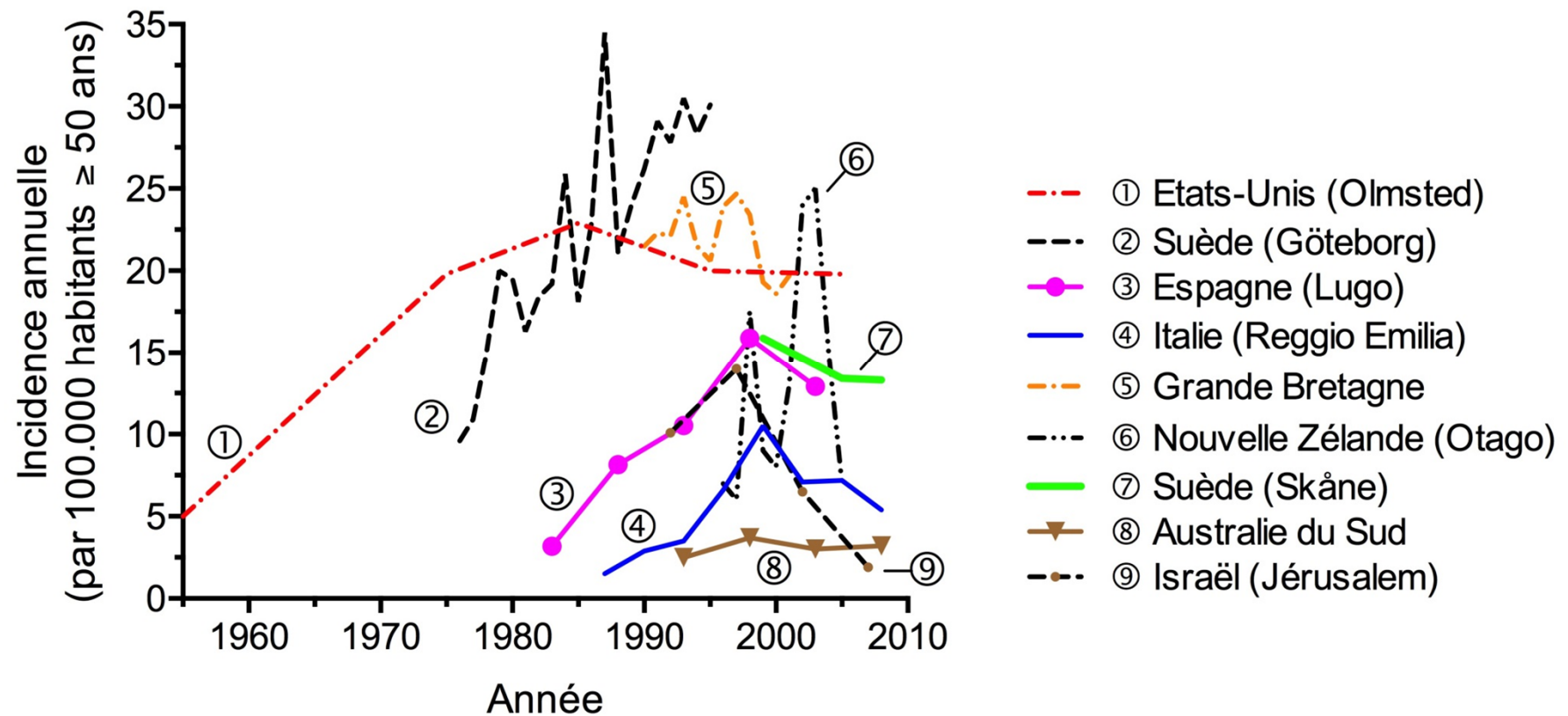
Variations d' incidence : ACG (Horton)

Lugo (Espagne), 1981-98



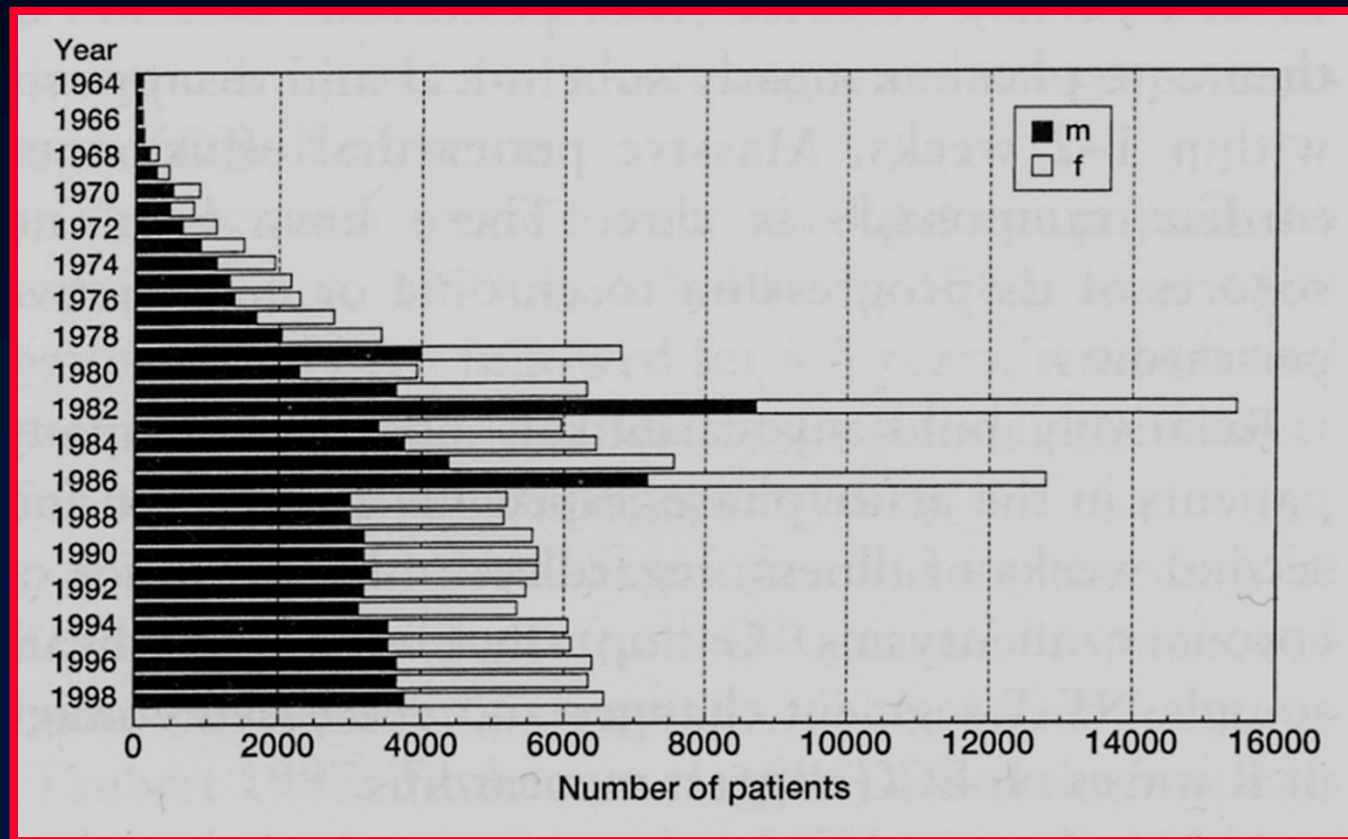
Gonzales-Gay et al., Ann Rheum Dis 2001

Variations d'incidence : ACG (Horton)



Variat. d' incidence : mal. de Kawasaki

Japon (1964 – 1998)



Yanagawa et al., Pediatrics 2001

**Prévalence de la périartérite noueuse, la
polyangéite microscopique, la maladie de
Wegener et du syndrome de Churg et Strauss
en Seine-Saint-Denis**

A. Mahr, L. Guillevin, M. Poissonnet, S. Aymé

INSERM SC 11, Paris

Hôpital Avicenne, Bobigny

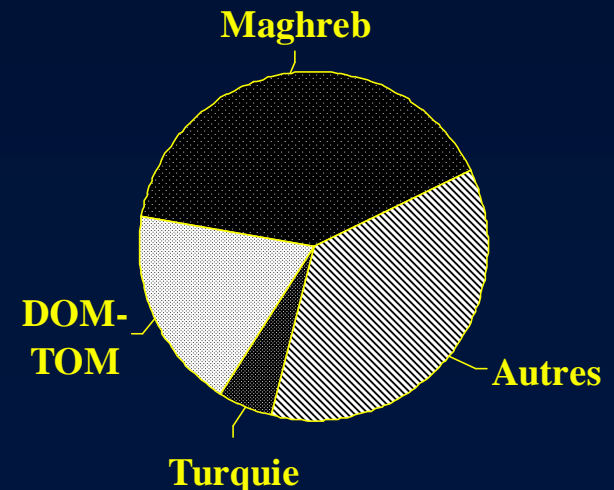
Caisse Primaire d' Assurance-Maladie, Bobigny

Objectif de l'étude

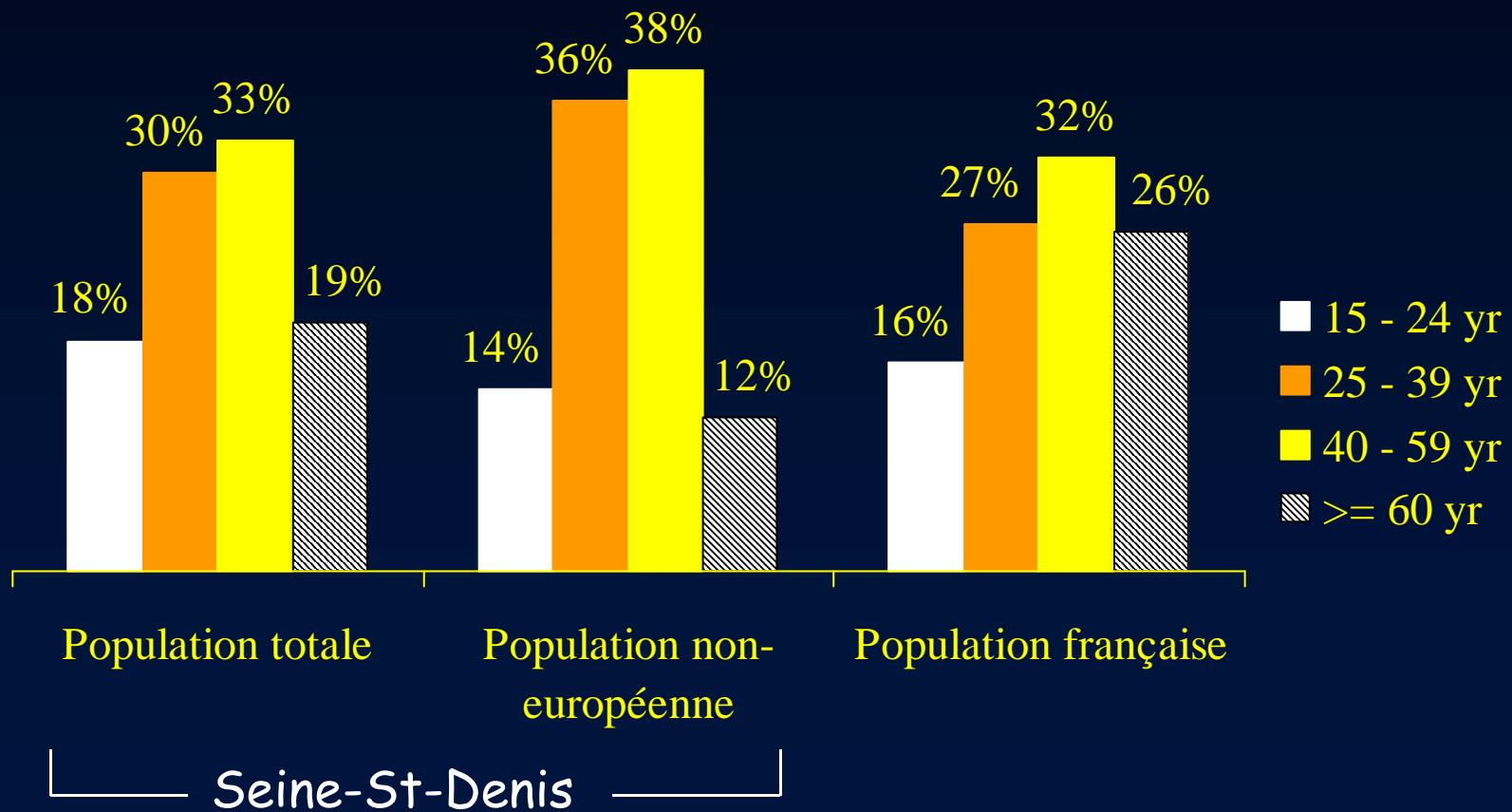
- estimer la prévalence
- de la PAN, de la PM, de la MW et du SCS
- dans une population urbaine et multiethnique
- par la méthode de capture-recapture

Méthode : population d'étude

- département de la Seine-St-Denis :
 - 1.382.928 habitants dont 1.093.515 adultes (≥ 15 ans)
 - population stable (+ 0,1%)
- 301.102 (28%) « non-européens »



Méthode : population d'étude



Méthode : sources d'information

- 3 sources d'information :
 - médecins généralistes (n = 1119)
 - services hospitaliers (n = 20)
 - Caisse Primaire d' Assurance Maladie

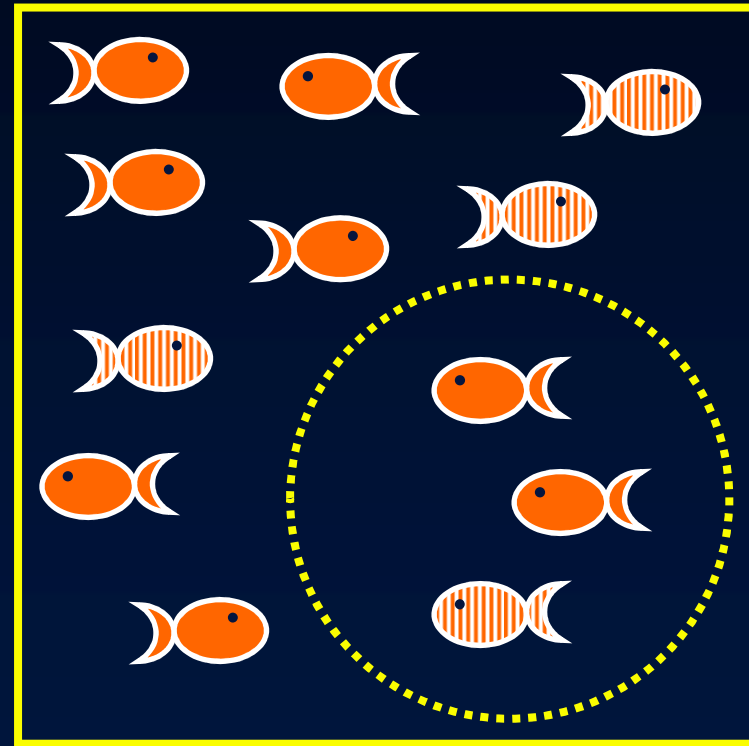
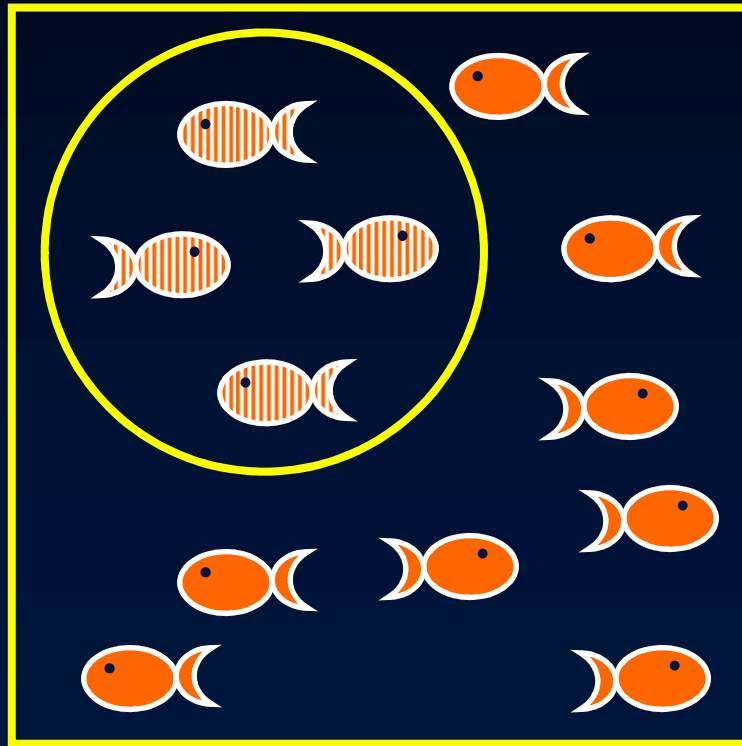
- notification de cas :
 - de PAN, PM, MW, SCS
 - habitant en Seine-St-Denis
 - entre 1/1/2000 et 31/12/2000

Méthode : définition des cas

- critères nosologiques internationaux :
 - MW et SCS : critères de l' ACR
 - PM : conférence de consensus (Chapel Hill, 1994)
- critères diagnostiques de PAN :
 - clinique, biologie, angiographie
- preuve histologique

Méthode de capture-recapture (CR)

Méthode : méthode de CR



Petersen CGJ Rep Dan Biol Stn 1896

Méthode : méthode de CR

□ application en épidémiologie :

- identification de cas par des sources distinctes
- « croisement » des sources → « cas communs »



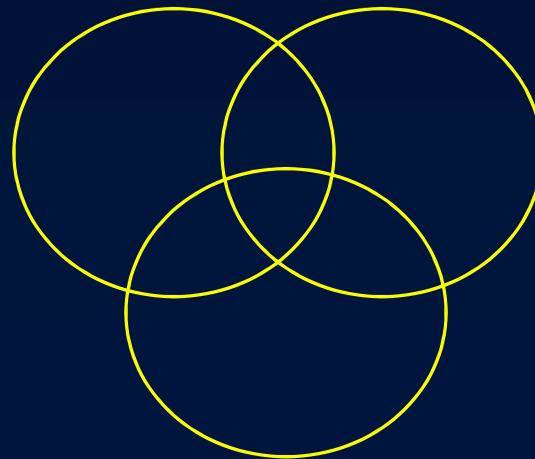
→ estimation du nombre total de cas

Méthode : méthode de CR

□ conditions d'application :

- population close
- identification des cas communs
- indépendance des sources
- homogénéité de la capture

régression log-linéaire



CR à 3 sources

Résultats : nombre de cas

- 121 cas signalés
- 68 cas « confirmés » :
 - PAN, n = 23; PM, n = 16; MW, n = 21; SCS, n = 8
 - 11 sujets « non-européens »
- source CPAM :
 - 16 dossiers non étudiés
 - VPP de 0,46
 - 7 cas supplémentaires (PAN, n = 2 ; PM, n = 5)
 - 1 cas « non-européen »

→ total de 75 cas

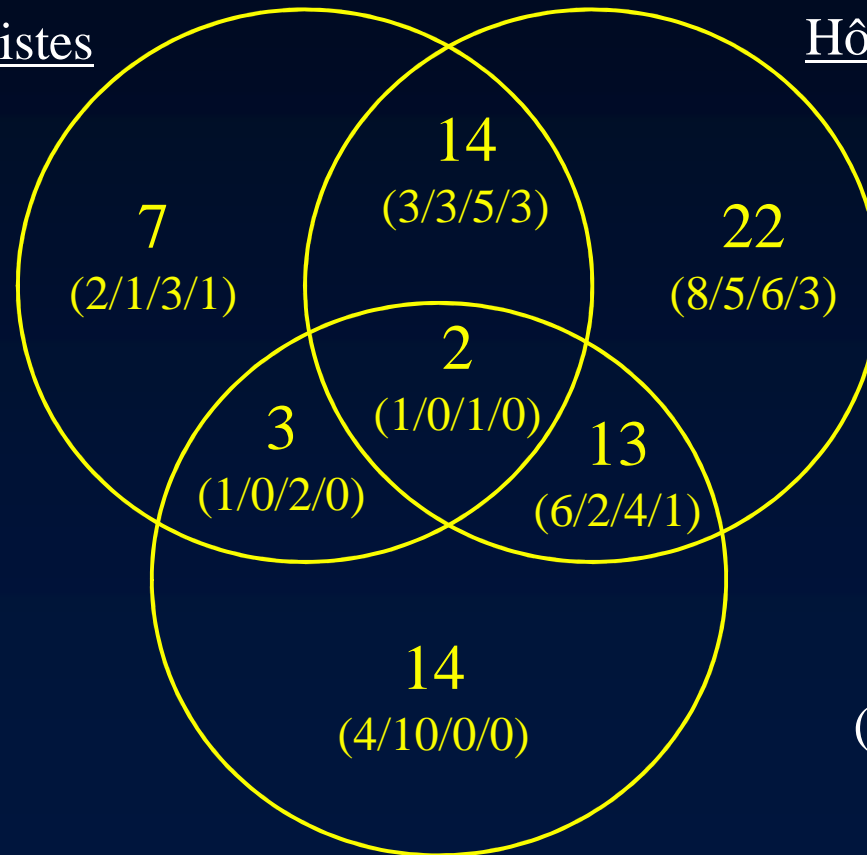
Résultats : caractéristiques des cas

	Nb	Age (ans \pm ET)	Durée (ans \pm ET)	Sex ratio (H/F)	ANCA positivité (%)	Infection à HBV (%)	Origine non-européenne (%)
PAN	23	47,7 \pm 14,7	8,2 \pm 6,1	15/8	0	30	4
PM	16	60,2 \pm 14,3	6,0 \pm 5,8	5/11	62	0	25
MW	21	50,6 \pm 17,9	7,2 \pm 6,6	12/9	85	0	14
SCS	8	43,5 \pm 16,8	9,8 \pm 8,6	5/3	71	0	38
Tous	68	50,3 \pm 17,6	7,5 \pm 6,5	37/31	44	10	16

Résultats : distribution des cas

Médecins généralistes
(n = 26)

Hôpitaux (n = 51)



(PAN/MP/MW/SCS)

CPAM (n = 32)

Résultats : régression log-linéaire

Modèle log-linéaire	ddl	G ²	p	AIC	BIC	M	N	IC95%
MG*HOP, MG*CPAM, HOP*CPAM	0	0	1,0	0	0	7,9	82,9	65 – 101
MG*CPAM, HOP*CPAM	1	0,11	0,74	- 1,89	- 4,66	11,0	86,0	74 – 98
MG*HOP, HOP*CPAM	1	3,55	0,06	1,55	- 1,22	32,7	107,0	59 – 156
MG*HOP, MG*CPAM	1	1,18	0,28	- 0,82	- 3,59	23,7	98,7	74 – 124
MG, HOP*CPAM	2	4,83	0,09	0,83	- 4,71	18,1	93,1	75 – 111
MG*CPAM, HOP	2	2,14	0,34	- 1,86	- 7,40	18,2	93,2	78 – 108
MG*HOP, CPAM	2	3,56	0,17	- 0,44	- 5,98	33,4	108,4	82 – 135
MG, HOP, CPAM	3	5,56	0,14	- 0,44	- 8,75	23,8	98,8	81 – 116

Résultats : régression log-linéaire

Modèle log-linéaire	ddl	G ²	p	AIC	BIC	M	N	IC95%
MG, HOP, CPAM	3	5,56	0,14	- 0,44	- 8,75	23,8	98,8	81 – 116
Diagnostic :								
PAN						8,6	33,6	23 – 44
PM						6,5	27,5	18 – 37
MW						4,9	25,9	16 – 34
SCS						3,8	11,7	5 – 19
Origine géographique :								
européenne						20,0	83,0	67 – 99
non-européenne						3,8	15,8	9 – 23

Résultats : estimations de prévalence

	Prévalence (/1,000,000 adultes)	IC95%
<u>Population générale :</u>		
PAN	30,7	21 – 40
PM	25,1	16 – 34
MW	23,7	16 – 31
SCS	10,7	5 – 17
ensemble	90,3	74 – 106
<u>Origine géographique :</u>		
européenne	104,7*	85 – 125
non-européenne	52,5*	30 – 76

*p = 0,01

Discussion

- critères diagnostiques :
 - manque de spécificité (ACR)
 - manque de sensibilité (CHCC)
 - grande hétérogénéité dans la littérature
 - comparabilité des études limitée

- exhaustivité du recensement :
 - 3 sources d'information
 - méthode de CR (24 cas « manquants »)

Discussion

- critères de classification :
 - manque de spécificité (ACR)
 - manque de sensibilité (CHCC)
 - grande hétérogénéité dans la littérature
 - comparabilité des études limitée

- exhaustivité du recensement :
 - 3 sources d'information
 - méthode de CR (24 cas « manquants »)

Discussion

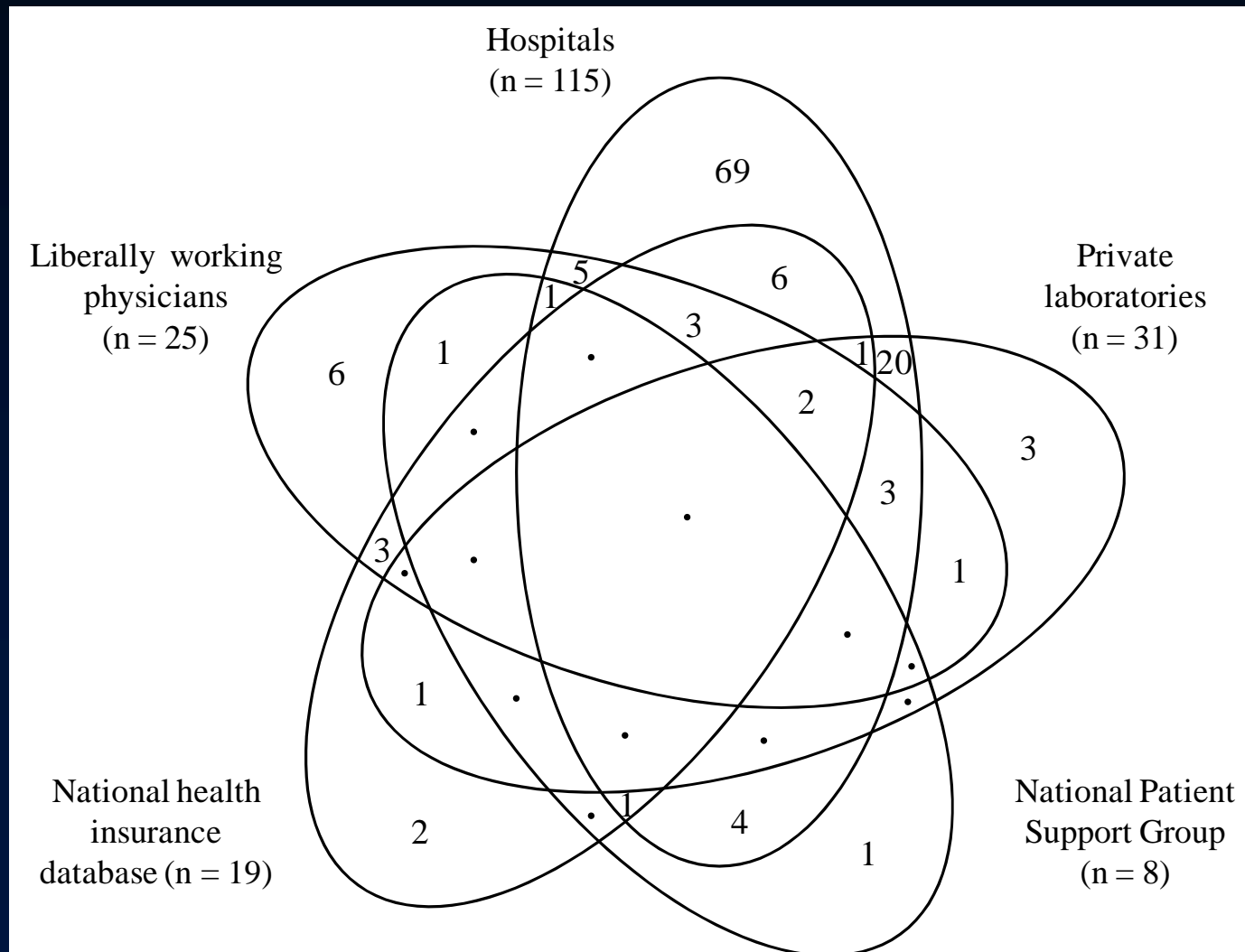
- facteurs génétiques :
 - prévalence 2,0 fois supérieure chez européens
 - prédisposition génétique des sujets blancs ?

- facteurs environnementaux :
 - différences zones urbaines - rurales ?
 - PAN et PM ? MW ?

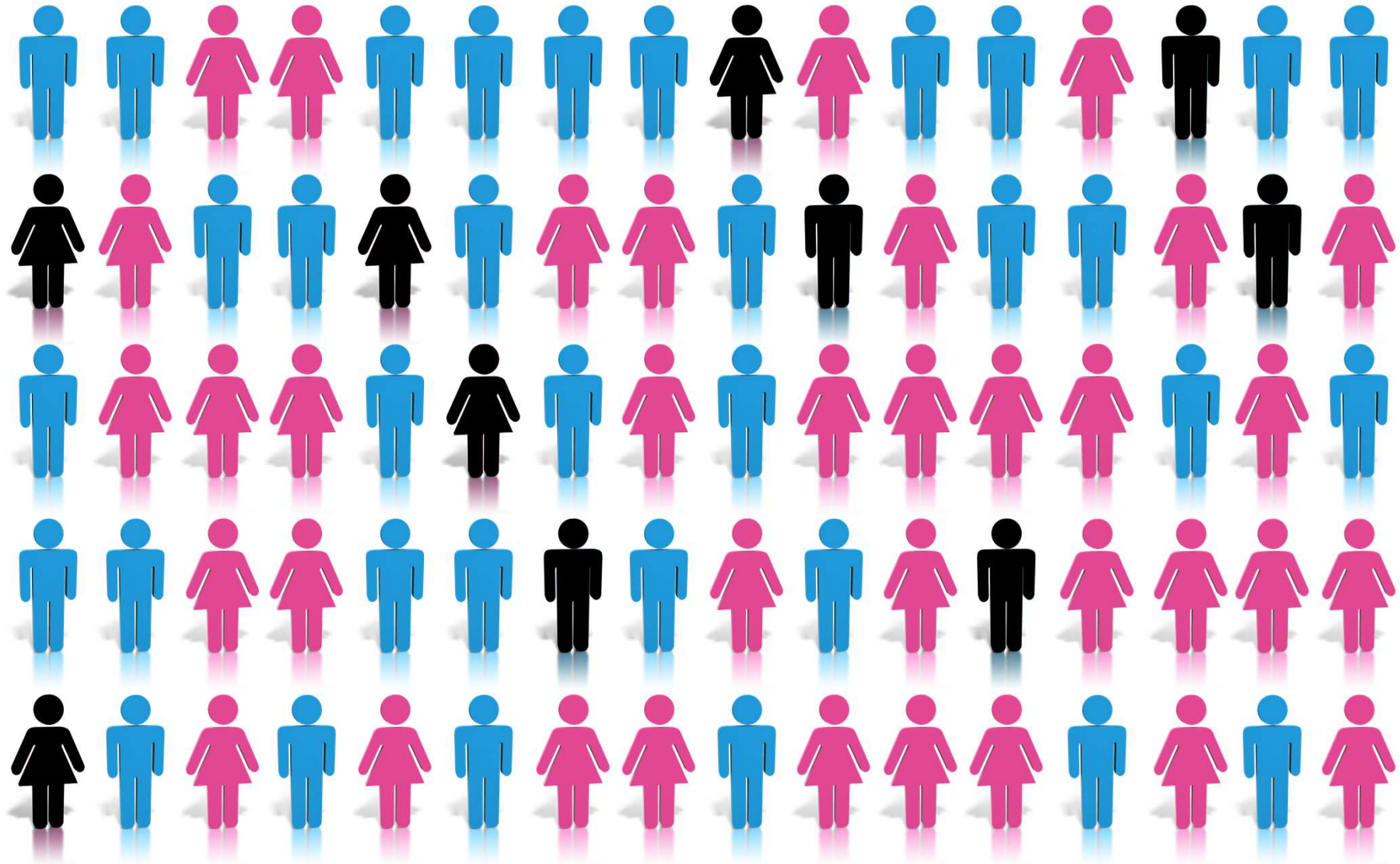
Prévalence en Seine-Saint-Denis

Maladies	Année	Prévalence (par million)		
		Total	Européens	Non-europ.
Vascularites	2000	90,3	104,7	52,5
Périartérite noueuse		30,7		
Polyangéite microscopique		25,1		
Maladie de Wegener		23,7		
Sd. de Churg-Strauss		10,7		
Sclérodermie systémique	2001	158,3	140,2	210,8
Maladie de Behçet	2004	71	24	51-346
Sd. de Gougerot-Sjögren primitif	2008	102-153	71-110	164-234

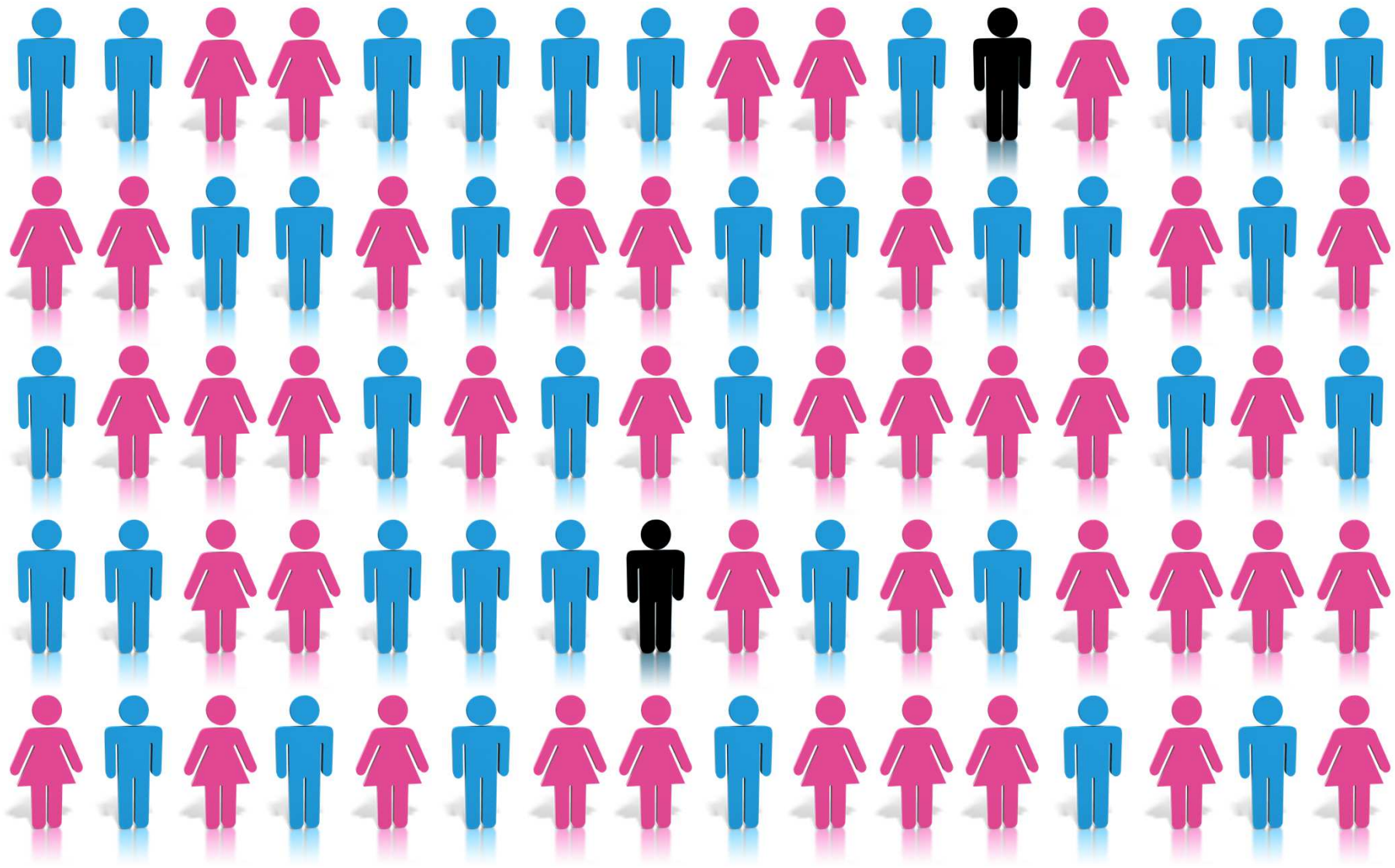
Prévalence du SGS primitif en SSD



Census Surveys (recensement)



Sample Surveys (échantillon)



Approche « multi-phase »

First step

Random selection of households' telephone numbers (n = 15 219)



Second step

Exclusion of secondary residences and places of work

Random selection of adults in households by next birthday method (n = 9395)

Case detection by patient-interviewers using a validated questionnaire (screening 1)



Third step

Patients with suspected SpA were called by rheumatologists (screening 2) (n = 85)



Fourth step

Patient's rheumatologist contacted (confirmation 1) (n = 34)

Patients with no rheumatologist were invited to investigation centre
(confirmation 2) (n = 5)



SpA confirmed (n = 29)

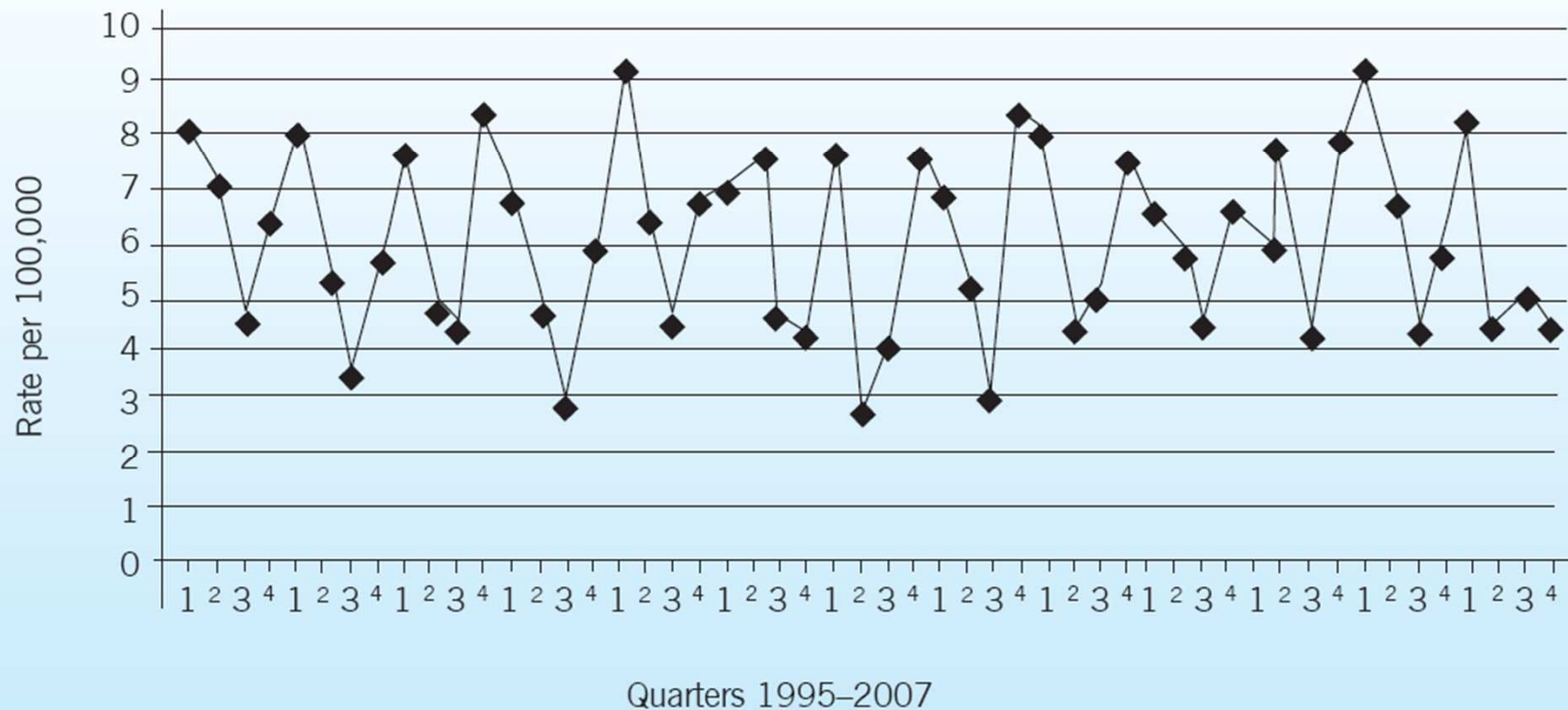
Saraux et al. Ann Rheum Dis 2005

Prevalence of Primary Sjögren's Sd.

First author (year)	Country	Population Size	No. of cases	Prevalence (/10,000)
Census surveys				
Miyasaka (1995)	Japan	~120,000,000	~17,000	2
Alamanos (2006)	Greece	~500,000	Not stated	8.6
Goransson (2011)	Norway	852,342	424	5
Yu (2013)	China (Taiwan)	1,000,000	154	1.6
Maldini (2013)	France	1,172,482	133	1.0
			204	1.5
Sample surveys				
Zhang (1995)	China	2,066	7	33
			16	77
Thomas (1998)	United Kingdom	341	13	180/330
Tomsic (1999)	Slovenia	332	2	60
Birlik (2008)	Turkey	2,835	6	21
			10	35
Trontzas (2005)	Greece	8,740	13	15

Variations saisonnières : Purpura rhumatoïde

Figure 3 Quarterly rates of admission to hospital in Scotland of children aged 0-15 years for Henoch-Schönlein purpura, per 100,000 child population

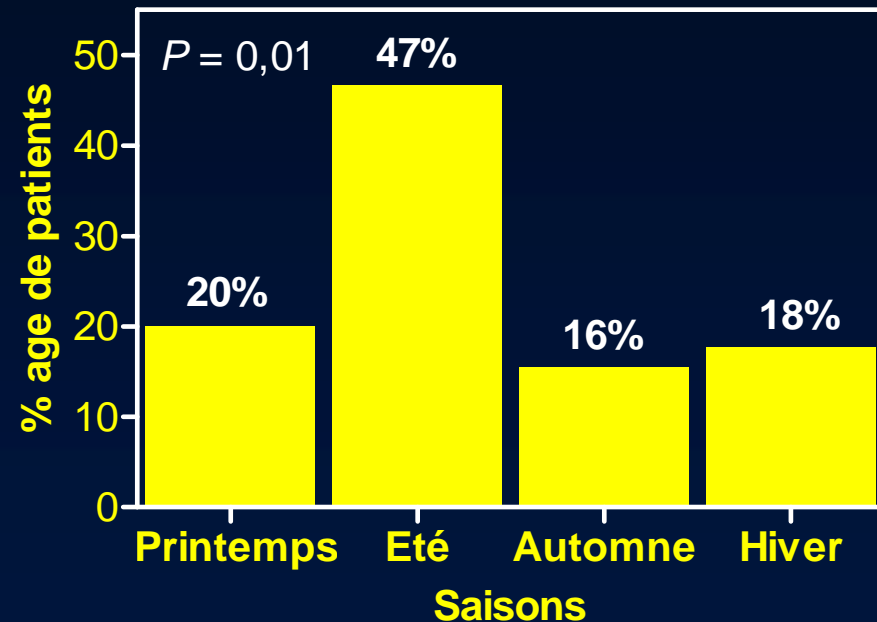
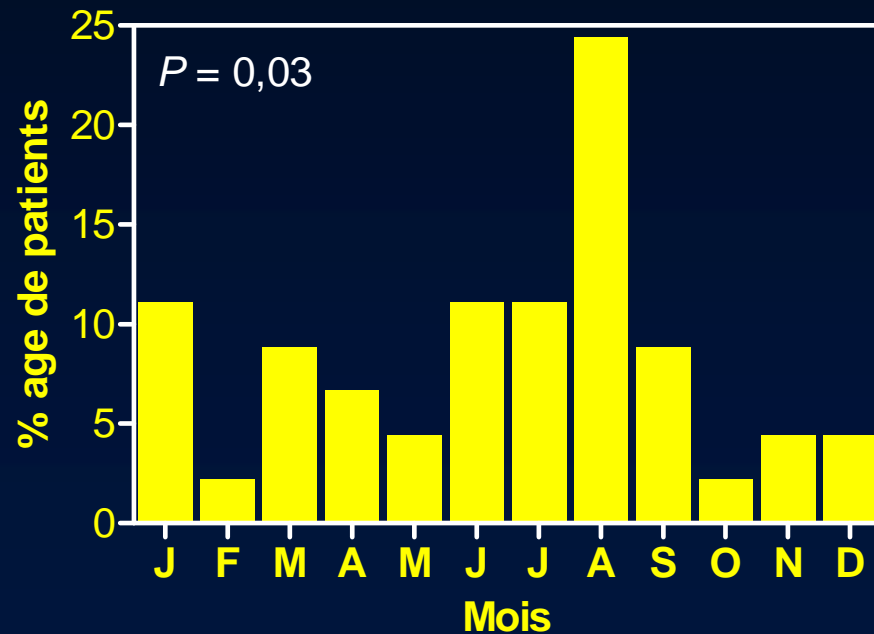


Variat. saisonnières : GPA (Wegener)

Auteur	Nombre	Saison			
		Déc.-fév.	Mar.-mai	Juin-août	Sept.-nov.
Carruthers	21	43%	24%	33%	0%
Tidman	19	37%	37%	11%	16%
Raynaulds	84	30%	35%	14%	21%
Falk	70	38%	28%	11%	23%
Blockmans	50	62% (Oct.-mars)		38% (Avril-sept.)	
Duna	101	22%	19%	29%	31%
Koldingsnes	55	24%	29%	24%	24%

Variat. saisonnières : GPA (Wegener)

45 patients en France (2001 – 2004)



Variations villes-régions rurales

Prévalence (par 1.000.000 habitants)

	Allemagne du Nord		Allemagne du Sud	
	Villes	Rég. rurales	Villes	Rég. rurales
GCA	138 (89–188)	39 (13–64)	121 (72–169)	70 (36–105)
WG	55 (24–46)	60 (29–92)	50 (19–82)	35 (11–59)
PAN	5 (0–14)	13 (0–27)	5 (0–15)	0
MPA	18 (0–36)	0	0	0
CSS	14 (0–29)	0	5 (0–15)	0

Variations ethniques : Mal. de Behçet

<i>Origin ethnique</i>	<i>Cas, n</i>	<i>Population, n</i>	<i>Prévalence (IC 95%)</i>
Europe	19	814.091	2,4 (0,6–7,2)
Afrique du Nord	43	120.590	35,0 (24,4–48,7)
Asie (Turquie incluse)	11	51.511	17,9 (10,7–27,2)
Afrique sub-Saharienne	3	51.532	5,4 (2,2–11,7)
France non métropolitaine	3	48.524	7,0 (2,8–14,4)
Toutes	79	1.094.412	7,2 (3,5–14,4)

Prévalence (par 100.000) selon l'âge d'arrivée en France
(pour population d'Afrique du Nord et d'Asie) :

- Nés en France : 28.7 (IC 95% : 19,4–40,5)
- Age de migration 0–14 ans: 19.8 (IC 95% : 12,2–29,7)
- Age de migration 15–34 ans: 19.2 (IC 95% : 12,2–29,7)

Vascularites et variations ethniques

- Incid. de mal. de Kawasaki (par 100,000 enf.)

Ethnie	Washington DC	W. Midlands, UK
Origine asiatique	333	146
Noirs	234	59
Blancs	127	46

Davis et al. Arch Pediatr Adolesc Med 1995

- Incid. de purpura rhumatoïde (par 100,000 enf.)

Ethnie	W. Midlands, UK
Origine asiatique	146
Noirs	59
Blancs	46

Gardner-Medwin et al. Lancet 2002

“Méta-Epidémiologie” de la MB

Estimations “poolées” de prévalence (par 100.000 habitants)

	No. of studies	Prevalence (95% CI)
Toutes les études	31	46 (26–80)
Par zone géographique		
Turquie	7	162 (78–336)
Afrique du Nord/Moyen Orient	8	32 (14–72)
Asie	2	9 (4–20)
Europe du Sud	5	7 (3–12)
Europe du Nord	7	2 (1–4)
Amerique/Iles Caraïbes	2	7 (5–9)
Par critères classification		
International Study Group	18	46 (23–92)
Autres critères	13	45 (18–114)
Par méthode d'étude		
Etudes de recensement	19	5 (4–8)
Etudes d'échantillonnage	12	117 (65–209)
Par année de publication		
1974–1993	9	49 (14–72)
1994–2006	11	66 (27–165)
2007–2013	11	18 (9–36)

Conclusion

- études descriptives
- 1ère étape avant approche analytique
- nécessité d'une :
 - population bien définie
 - critères diagnostiques/classification
 - recensement exhaustif
- intérêt :
 - génération d'hypothèses physiopathologiques
 - surveillance