

UTILISATION DU PMSI POUR LE REPERAGE

DE CAS INCIDENTS D'UNE MALADIE RARE:

EXEMPLE DE L'APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE PEDIATRIQUE



Auteur : Florence Suzan,
Département des maladies chroniques et traumatismes,
Institut de veille sanitaire,
Février 2006

Sommaire

1	Introduction	4
1.1	Contexte	4
1.2	Revue de la littérature	4
1.3	Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)	5
1.4	Objectifs de l'étude	6
2	Matériel et méthodes	6
2.1	Choix des codes diagnostiques.....	6
2.2	Demande d'extraction à partir de la base PMSI 1997-2002	7
2.3	Constitution d'un échantillon au sein de la base extraite	7
2.3.1	Définition d'un cas prévalent	7
2.3.2	Les séjours dans les établissements privés.....	7
2.3.3	Les séjours dans les établissements publics	8
2.3.4	Conclusion.....	8
2.4	Processus de sélection de la base finale	9
2.4.1	Chaînage.....	9
2.4.2	Algorithme d'élimination des doublons.....	10
2.4.3	Les pathologies associées.....	10
2.4.4	Les doublons ayant échappé à l'algorithme d'élimination des doublons.....	12
2.4.5	Actes associés : biopsie osté-médullaire (BOM) et myélogramme	13
2.4.6	Aplasie médullaire idiopathique, code « D613 »	13
2.4.7	Tableau récapitulatif.....	13
3	Résultats	14
3.1	Les aplasies médullaires codées D613 ou D619	14
3.2	Les aplasies médullaires idiopathiques codées D613	15
3.3	Concordances PMSI - services hospitaliers	17
4	Discussion	19
5	Conclusion.....	23
6	Bibliographie.....	24

1 Introduction

1.1 Contexte

En septembre 2004, le service d'hématopédiatrie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes a signalé auprès de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) d'Ille-et-Vilaine un nombre anormalement élevé d'aplasies médullaires idiopathiques diagnostiquées depuis le début de l'année 2004. Six nouveaux cas, puis un septième cas en novembre, ont été hospitalisés dans ce service versus 0 à 1 cas par an habituellement, et ce alors qu'il y a moins de 15 nouveaux cas pédiatriques par an en France (1).

Les cas, signalés par un médecin spécialiste, sont validés. Un des cas n'était pas pédiatrique, le patient ayant 16 ans révolus, et n'a pas été pris en compte dans le signalement de l'agrégat. Un questionnaire médical établi par la Cellule Inter-Régionale d'Epidémiologie (Cire) Ouest a permis de documenter les 6 cas: il s'agit bien d'aplasie médullaire idiopathique, sans maladie génétique ou virale associée, sans antécédents de chimiothérapie ou radiothérapie, de vaccinations récentes ou d'autres médicaments. Un cas s'est déclaré quelques mois après une hépatite. Les six enfants résident en Ille-et-Vilaine mais sont dispersés au sein du département.

Afin de vérifier l'exhaustivité des cas incidents en 2004 d'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique résidant en Bretagne, les CHU de Brest, Nantes, Caen et les services parisiens de Saint-Louis, Necker, Trousseau et Robert Debré ont été contactés et ont confirmé l'absence de cas provenant de Bretagne cette année-là.

Un questionnaire sur l'environnement des enfants, établi par la Cire Ouest en appui avec l'Institut de veille sanitaire, a été soumis aux parents le premier semestre 2005 par l'hématopédiatre référent et n'a pas révélé de facteur environnemental, médicamenteux ou infectieux commun.

1.2 Revue de la littérature

L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative à l'origine d'une pancytopenie. Le diagnostic d'aplasie médullaire nécessite la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire qui révélera une moelle pauvre sans envahissement tumoral, sans myélofibrose ni anomalie qualitative des lignées médullaires. Les aplasies médullaires peuvent être congénitales (maladie de Fanconi et autres syndromes génétiques rares) ou acquises. Les étiologies d'aplasie médullaire acquise sont infectieuses (HIV, parvovirus B19, ...), médicamenteuses (chimiothérapie et médicaments non cytostatiques), toxiques (agents physiques tels que les radiations ionisantes et agents chimiques : solvants, benzène, ...), survenant après une hépatite ou dans le cadre d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne. Enfin, lorsque aucune des causes citées n'est retrouvée, l'aplasie médullaire est dite idiopathique.

Dans la littérature, l'incidence des aplasies médullaires, tout âge confondu, est variable entre 1,5 et 25 cas par million d'habitants et par an. Cette variabilité dépend de la qualité de l'enquête étiologique, de la rigueur des critères diagnostiques, de la zone géographique étudiée et de l'ancienneté des données. Les taux les plus élevés sont retrouvés dans les études

basées sur les certificats de décès (2-4) ou qui n'imposaient pas la pratique de la biopsie ostéo-médullaire comme critère d'inclusion (3-6). Quant à Böttiger, il obtient une incidence de 25 cas par millions d'habitants par an en Suède en incluant les tumeurs hématologiques, la myélofibrose et les aplasies post-chimiothérapie (7).

Des critères diagnostiques stricts, comme la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire, ont imposé dans les études plus récentes un enregistrement plus rigoureux des cas et ont conduit de ce fait à une baisse de l'incidence. L'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, menée en Europe et en Israël entre 1980 et 1984 montre une incidence estimée à moins de 3 cas par million de personnes par an (8). Ce résultat est en accord avec des études menées en Angleterre (9), au Danemark (10) et en France (1) qui estiment respectivement l'incidence annuelle des aplasies médullaires à 2,3 cas, 2,2 cas et 1,5 cas par million de personnes. En Asie, l'incidence est plus élevée avec des taux annuels évoluant entre 3 et 7 cas par million de personnes (11;12). Un taux d'environ 7 cas par million a également été retrouvé chez des enfants d'origine asiatique vivant au Canada (13).

Suivant les critères de l'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, ces études incluent les aplasies médullaires idiopathiques ainsi que d'autres étiologies telles que la prise de médicaments non cytostatiques (chloramphénicol, sels d'or,...), l'exposition à un toxique environnemental et les aplasies post-hépatite (8). Sont systématiquement exclues les maladies congénitales, comme la maladie de Fanconi, la chimiothérapie, la radiothérapie et les infections cytopéniantes.

En France, les aplasies médullaires ont été enregistrées de façon prospective pendant 3 ans de mai 1984 à avril 1987 (1). Il s'agit des seules données d'incidence d'aplasie médullaire pédiatrique en France. Les cas étaient confirmés par une biopsie ostéo-médullaire. Sur les 250 cas répertoriés pendant ces 3 années, 74% sont considérés comme idiopathique, 13% sont survenus après médicaments non cytostatiques, 5% après hépatite et 5% après une exposition toxique. Le taux annuel d'incidence était globalement de 1,5 cas par million de personnes. Il était plus élevé chez les personnes les plus âgées, comme cela a été retrouvé dans d'autres études. Pour les moins de 15 ans, le taux annuel était respectivement de 1,34 et 1 cas par million de garçons et de filles.

En appliquant les taux obtenus par Mary et al à la population d'enfants de moins de 15 ans du recensement national de 1999 ($\approx 10\ 500\ 000$ enfants), on attend 12 cas d'aplasies médullaires pédiatriques par an en France. La population pédiatrique étant plus importante il y a 20 ans, Mary et al avait alors constaté un nombre moyen de cas pédiatriques à 14 par an.

1.3 Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)

Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet la description de l'activité médicale des établissements de santé, à des visées comptables.

Le PMSI repose sur le recueil systématique de données médico-administratives de chaque séjour hospitalier et sur le traitement automatisé de ces données. Tout séjour hospitalier au sein d'un établissement avec une activité de soins de courte durée médicale, chirurgicale ou obstétricale (MCO) produit un Résumé de Sortie Standardisé (RSS), qui est ensuite anonymisé (Résumé de Sortie Anonyme ou RSA).

Dans le résumé de sortie, sont codés :

-Le **diagnostic principal (DP)**, qui est considéré par le médecin responsable du malade à la fin de son séjour dans une unité médicale MCO comme le diagnostic de la pathologie ayant mobilisé l'essentiel de l'effort médical et soignant.

-Les **diagnostics associés (DA)**, qui sont des diagnostics, symptômes et autres motifs de recours significatifs d'une majoration de l'effort de soins et de l'utilisation des moyens par rapport au seul DP.

-Le **diagnostic relié (DR)**, qui a pour rôle, en association avec le DP et lorsque celui-ci n'y suffit pas, de rendre compte de la prise en charge du patient en terme médico-économique.

1.4 Objectifs de l'étude

Afin de replacer cet excès de cas dans le temps et l'espace, ce travail vise à estimer l'incidence des aplasies médullaires idiopathiques pédiatriques captées par le PMSI.

Les objectifs principaux sont :

- 1) Repérer les cas incidents d'aplasie médullaire idiopathique chez les enfants de moins de 15 ans dans la base nationale PMSI 1997-2002.
- 2) Analyser les variations de ces cas incidents par année et par région.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'apport du PMSI dans le cadre d'un système de surveillance national d'une maladie rare.

2 Matériel et méthodes

2.1 Choix des codes diagnostiques.

Les codes utilisés par le PMSI sont les codes de la classification internationale des maladies, 10^e version (Cim-10).

Les codes retenus sont :

- D613 : aplasie médullaire idiopathique
- D619 : aplasie médullaire, sans autre indication (SAI)

Le code D613 correspond spécifiquement à la définition d'aplasie médullaire idiopathique. Le code D619 permet d'élargir la sélection, dans l'hypothèse de recueillir des cas supplémentaires qui n'auraient pas été codés D613.

Les codes suivants n'ont pas été retenus car ils sont associés à une étiologie spécifique :

- D610 : aplasie médullaire constitutionnelle
- D611 : aplasie médullaire médicamenteuse
- D612 : aplasie médullaire due à d'autres agents extérieurs
- D618 : autre aplasie médullaire précisée

ou parce que le code ne concernait que la lignée érythroïde :

- D60 : aplasie médullaire acquise pure [érythroblastopénie]

La recherche a été ciblée sur les aplasies médullaires codées en diagnostic principal (DP) ou en diagnostic associé (DA). Le diagnostic relié (DR) n'a pas été retenu car il est utilisé pour affiner la prise en charge en termes médico-économiques lorsque le DP n'y suffit pas. En pratique, il signe un cas prévalent. Par exemple, un séjour de cas incident de cancer aura pour DP le cancer. Les séjours ultérieurs pour cure de chimiothérapie auront un DP codé « Chimiothérapie » et un DR précisant le cancer.

2.2 *Demande d'extraction à partir de la base PMSI 1997-2002*

La base PMSI dont nous disposons à l'Institut de veille sanitaire comporte l'ensemble des séjours au sein des établissements privés et publics de 1997 à 2002.

Une extraction a été réalisée à partir de cette base sur les critères suivants :

- Codes D613 ou D619 en diagnostic principal ou associé
- Enfant de moins de 15 ans
- Résidence métropolitaine

2.3 *Constitution d'un échantillon au sein de la base extraite*

L'objectif était d'effectuer une description des séjours sur un échantillon et, à partir de cette description, de cibler les séjours à sélectionner pour l'analyse.

Il s'est avéré que seuls 14 séjours d'enfants de moins de 15 ans ont été retrouvés dans les établissements privés entre 1997 et 2002 : ils ont tous été étudiés.

Par contre, un échantillon a été constitué pour les séjours en établissement public : 85 séjours ont été tirés au sort parmi les 7193 séjours d'enfants de moins de 15 ans en établissement public sur les 6 années d'études. Le chiffre de 85 est arbitraire.

2.3.1 Définition d'un cas prévalent

L'aplasie médullaire est une pathologie rare qui peut avoir des conséquences graves ; elle nécessite une prise en charge initiale hospitalière pour établir le diagnostic. Ainsi, les séjours d'une durée ≤ 1 jour ont été considérés comme des séjours de cas prévalents. En réalité, ils recouvrent deux hypothèses :

-soit le patient vient pour un acte de durée inférieure à 24h (transfusion ou autre), auquel cas il s'agit effectivement d'un cas prévalent,

-soit il s'agit d'un patient transféré dans une autre unité après moins de 24 h: s'il s'agit d'un cas incident, le patient sera alors hospitalisé plus d'un jour dans son unité de transfert pour la prise en charge initiale de sa maladie et sera repéré comme cas incident dans son unité de transfert.

2.3.2 Les séjours dans les établissements privés

Il y a 14 séjours au total dans tous les établissements privés de 1997 à 2002. Ils ont tous été étudiés.

Dans 9/14 séjours, l'aplasie médullaire est codée en diagnostic associé :

-4 séjours avec un cancer en diagnostic principal

-4 séjours \leq 1 jour.

-1 cas immédiatement transféré dans une autre entité. Ce cas n'a été retrouvé ni dans la base publique, ni dans la base privée. Ceci signifie que les diagnostics principal ou associé dans l'unité de transfert n'incluaient pas les 2 codes sélectionnés (D613 ou D619) ou que l'unité de transfert n'était pas un établissement d'activité de soins de courte durée.

Dans 5/14 séjours, l'aplasie médullaire est codée en diagnostic principal :

-4 séjours \leq 1 jour

-1 cas transféré dans une autre entité, non retrouvé dans son unité de transfert, avec les mêmes hypothèses que précédemment.

Au total, sur 14 séjours en 6 ans dans un établissement privé, il est retrouvé 8 séjours \leq 1 jour, 4 cas de cancer en diagnostic principal et 2 cas immédiatement transférés non retrouvés dans leur unité de transfert.

Il n'y a donc aucun cas incident d'aplasie médullaire idiopathique dans ces séjours en établissement privé.

2.3.3 Les séjours dans les établissements publics

Ils concernent 85 séjours tirés au sort parmi 7193 séjours en établissement public.

Dans 58 séjours sur 85 (68%), l'aplasie médullaire est codée en diagnostic associé :

-16/58 séjours avec un diagnostic principal incompatible (cancer, ...)

-41/58 séjours \leq 1 jour

-1/58 cas douteux (hospitalisation de 15 jours pour malnutrition). La malnutrition n'est habituellement pas associée à une découverte d'aplasie médullaire idiopathique, alors qu'une cytopénie peut être la conséquence d'une malnutrition. La malnutrition étant codée en diagnostic principal, il s'agit plus probablement de cette seconde hypothèse.

Au total, il n'y a pas de cas incident d'aplasie médullaire codé en diagnostic associé.

Dans 27 séjours sur 85 (32%), l'aplasie médullaire est codée en diagnostic principal :

-15/27 séjours avec un cancer en diagnostic principal

-7/27 séjours \leq 1 jour

-4/27 séjours de cas incidents d'aplasies médullaires

-1 séjour avec traitement par chimiothérapie, ce qui n'est pas la prise en charge habituelle d'une aplasie médullaire idiopathique

Parmi les 27 séjours où l'aplasie médullaire est codée en diagnostic principal, on identifie 4 cas incidents d'aplasie médullaire (moins de 15% des cas).

2.3.4 Conclusion

Il n'est pas nécessaire de prendre en compte dans l'analyse les séjours en établissement privé ni les séjours en établissement public avec une aplasie médullaire en diagnostic associé.

2.4 Processus de sélection de la base finale

L'algorithme de sélection des cas incidents d'aplasie médullaire idiopathique s'est succédé en plusieurs étapes :

-Etape n°1 :

Une extraction de la base PMSI présente à l'InVs est effectuée sur les critères suivants (voir paragraphe 2.2) :

- codes D613 ou D619 en diagnostic associé ou principal
- enfant de moins de 15 ans résidant en métropole

-Etape n°2 :

Sélection des séjours > 1 jour dans un établissement public, avec les codes D613 ou D619 en diagnostic principal. On constitue ainsi deux **bases initiales**, intitulées soit **D613**, soit **D613/D619** selon qu'un ou les 2 codes aient été retenus (voir paragraphe 2.3).

-Etape n°3 :

Après chaînage de l'année 2000 et application de l'algorithme d'élimination des doublons, on obtient deux **bases dé doublonnées**, intitulées soit **D613**, soit **D613/D619** selon qu'un ou les 2 codes aient été retenus (voir paragraphes 2.4.1 et 2.4.2).

-Etape n°4 :

Elle consiste en l'élimination des pathologies associées incompatibles avec le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique (voir paragraphe 2.4.3).

-Etape n°5 :

Une vérification ultime de l'absence de doublon est effectuée au cas par cas à cette étape. La raison de cette vérification, malgré l'application préalable d'un algorithme d'élimination des doublons, est expliquée paragraphe 2.4.4.

La base obtenue à l'issue des étapes n° 4 et n° 5 est la **base finale** des cas incidents d'aplasie médullaire, qui sera analysée par région et par année, intitulée soit **D613**, soit **D613/D619** selon qu'un ou les 2 codes aient été retenus en diagnostic principal,.

2.4.1 Chaînage

Le chaînage n'est disponible que depuis l'année 2002. Le PMSI de 1997 à 2001 n'en comporte pas.

L'année 2002 a donc été individualisée des autres années, chaînée puis rattachée aux années antérieures.

2.4.2 Algorithme d'élimination des doublons

L'aplasie médullaire étant une maladie rare, l'algorithme suivant a été élaboré : les séjours d'enfants de même code postal de résidence, de même sexe et de même âge sont considérés comme relevant d'un même patient.

Après chaînage de l'année 2002 et application de l'algorithme d'élimination des doublons, les bases sont nommées **bases dé doublonnées**.

2.4.3 Les pathologies associées

Les séjours comportant en diagnostic associé ou en diagnostic relié des pathologies incompatibles avec le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique ont été éliminés de la base dé doublonnée (Tableau 1).

Le degré de certitude de l'incompatibilité de ces pathologies est variable.

L'incompatibilité est certaine dans les cas suivants :

- maladies tumorales ;
- chimiothérapie pour tumeur ou radiothérapie administré lors du séjour ;
- aplasie médullaire non idiopathique : de façon surprenante, un certain nombre de séjours ont été codés à la fois aplasie médullaire D613 ou D619 en diagnostic principal et aplasie médullaire non idiopathique (codes d'aplasie médullaire autres que D613 et D619) en diagnostic associé ;
- pathologies infectieuses cytopéniantes (infection à CMV, HIV, mononucléose infectieuse, Parvovirus B19, paludisme) ;
- pathologies hématologiques ou à retentissement hématologique de cause génétique (drépanocytose, ..), immunologique (purpura thrombopénique idiopathique, ...) ou carencielle (anémie secondaire à une carence vitaminique ou à une maladie coeliaque, ...)
- la splénomégalie est un symptôme d'exclusion du diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique. Deux codes Cim-10, intitulés 'hépatosplénomégalie' et 'splénomégalie chronique' s'y réfèrent et ont conduit à l'élimination de quelques séjours de la base finale.

L'incompatibilité d'autres pathologies, qui ne sont pas connues pour être cytopéniantes en soi, était moins évidente. La présence de ces pathologies pouvait toutefois remettre en cause le caractère idiopathique de l'aplasie médullaire. Il en était ainsi du purpura allergique (qui, de plus, peut être traité par immunosuppresseur entraînant des cytopénies) ou de syndromes congénitaux (ataxie héréditaire, malformations congénitales, retard de développement).

D'autres maladies, qui n'ont pas de retentissement médullaire connu, n'ont pas amener à exclure les cas (algoneurodystrophie, diabète sucré).

Certains cas litigieux ont finalement été conservés:

- Une anorexie : l'anorexie peut avoir des répercussions sur les lignées médullaires s'il y a malnutrition. La malnutrition n'apparaissant pas dans les diagnostics associés ou reliés de l'hospitalisation, le cas a été conservé dans la base finale.
- Une anomalie des leucocytes, sans autre indication. S'agit-il d'une insuffisance quantitative des leucocytes, qui rentre dans le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique ou d'une anomalie qualitative qui l'exclurait ?
- Une anomalie du métabolisme du fer.

-Des déficits immunitaires, sans autre indication. Ces cas ont été conservés car ils peuvent être interprétés comme un déficit immunitaire secondaire à l'aplasie médullaire idiopathique. Par contre, le diagnostic de « déficit immunitaire combiné » regroupe des pathologies spécifiques et ces séjours ont été éliminés.

Tableau 1. Liste des pathologies retrouvées en diagnostic associé ou relié et incompatibles avec le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique.

Pathologies	Diagnostic principal		
	Diagnostic associé (DA) ou relié (DR)	D613 ou D619 (823 séjours)	D613 (136 séjours)
Cancer	DA	370	7
Cancer	DR	70	0
Tumeur d'évolut. imprévisible	DA	2	0
Tumeur d'évolut. imprévisible	DR	0	0
Examen après TRT pour cancer	DA	14	3
Examen après TRT pour cancer	DR	0	0
Chimiothérapie pour tumeur	DA	30	8
Chimiothérapie pour tumeur	DR	1	0
Radiothérapie	DA	3	0
Radiothérapie	DR	0	0
Synd. myélodysplasique	DA	3	1
Synd. myélodysplasique	DR	0	0
AM non idiopathique	DA	45	16
AM non idiopathique	DR	2	0
Erythroblastopénie	DA	7	4
Erythroblastopénie	DR	0	0
Purpura thrombopénique idiop.	DA	1	1
Purpura thrombopénique idiop.	DR	0	0
Histiocytose	DA	1	0
Histiocytose	DR	0	0
Drépanocytose	DA	9	1
Drépanocytose	DR	1	0
Thrombopénie secondaire	DA	6	3
Thrombopénie secondaire	DR	0	0
Purpura non thrombopénique	DA	1	0
Purpura non thrombopénique	DR	0	0
Anémie carencielle	DA	4	2
Anémie carencielle	DR	0	0
Anémie avec cancer	DA	3	0
Anémie avec cancer	DR	1	1
Neutropénie néonatale transit.	DA	1	0
Neutropénie néonatale transit.	DR	0	0
Malformation congénitale	DA	10	0
Malformation congénitale	DR	0	0
ATCD de malf. congénitale	DA	1	1
ATCD de malf. congénitale	DR	0	0
Ataxie héréditaire	DA	5	3

Ataxie héréditaire	DR	0	0
Greffe de foie	DA	2	0
Greffe de foie	DR	0	0
Infection HIV	DA	0	0
Infection HIV	DR	0	0
Infection CMV	DA	4	1
Infection CMV	DR	0	0
Infection Parvovirus	DA	5	0
Infection Parvovirus	DR	1	0
Mononucléose infectieuse	DA	9	4
Mononucléose infectieuse	DR	0	0
Paludisme	DA	1	0
Paludisme	DR	0	0
Purpura allergique	DA	2	1
Purpura allergique	DR	0	0
Lupus érythémateux	DA	0	0
Lupus érythémateux	DR	0	0
Splénomégalie congestive chronique	DA	1	1
Splénomégalie congestive chronique	DR	0	0
Hépatosplénomégalie	DA	6	0
Hépatosplénomégalie	DR	0	0
Fibrose kystique	DA	2	0
Fibrose kystique	DR	0	0
Maladie hémolytique du nouveau-né	DA	1	0
Maladie hémolytique du nouveau-né	DR	0	0
Ictère néonatal	DA	2	0
Ictère néonatal	DR	0	0
Retard de développement	DA	6	2
Retard de développement	DR	0	0
Maladie coeliaque	DA	2	1
Maladie coeliaque	DR	0	0
Déficit immunitaire combiné	DA	1	0
Déficit immunitaire combiné	DR	0	0
Total		636	61

Une fois éliminés les diagnostics incompatibles (plusieurs peuvent être présents dans un même séjour), il reste 279 séjours dans la base D613+D619 et 90 séjours dans la base D613.

2.4.4 Les doublons ayant échappé à l'algorithme d'élimination des doublons

Il a été recherché au cas par cas les doublons ayant pu échapper à l'algorithme d'élimination des doublons. Il s'agit d'enfants ayant le même sexe et le même code postal de résidence et qui ont été hospitalisés d'une année sur l'autre. Leur âge n'est donc pas le même lors des différentes hospitalisations mais est cohérent avec l'année d'hospitalisation (exemple : enfant de même sexe et de même code postal de résidence ayant été hospitalisé en 2000 à l'âge de 9

ans et en 2001 à l'âge de 10 ans). Cette étape de vérification s'effectuant au cas par cas, elle a été réalisée pour des raisons pratiques à la phase ultime du processus de sélection de la base finale (moins de cas à vérifier).

Lors de cette étape, il y a respectivement 20 et 7 séjours qui ont été éliminés des bases finales D613+D619 et D613.

A l'issue de l'ensemble du processus de sélection, les bases finales D613+D619 et D613 comportent respectivement 259 et 83 séjours.

2.4.5 Actes associés : biopsie ostéo-médullaire (BOM) et myélogramme

La prise en charge initiale d'une aplasie médullaire nécessite un geste diagnostique, la biopsie ostéo-médullaire, codée « L755 » selon la classification des Catalogues des actes médicaux (CDAM). Cet acte n'est pas spécifique puisqu'il peut être réalisé dans le cadre d'autres pathologies, hématologiques ou non. Par contre, il peut être l'indicateur d'une prise en charge initiale, sans en être là encore spécifique puisqu'il peut être réitéré au cours d'hospitalisations ultérieures.

Dans la base finale D613+D619 et D613, respectivement 5 séjours sur 259 et 2 séjours sur 83 comportent en acte associé une BOM.

Il n'a donc pas été possible de raisonner à partir des séjours comportant comme acte une biopsie de la moelle osseuse.

A noter qu'une recherche a également été réalisée concernant la pratique du myélogramme (codes « V720 » ou « V721 » du CDM) mais aucun acte relevant de ces codes n'a été retrouvé.

2.4.6 Aplasie médullaire idiopathique, code « D613 »

Lorsque la sélection du diagnostic principal est restreinte au code D613, c'est-à-dire au diagnostic précis d'aplasie médullaire idiopathique, la base dé doublonnée comporte 136 séjours au lieu de 823.

Malgré la spécificité du code D613, il y a 16 séjours qui sont codés à la fois aplasie médullaire idiopathique (D613) en diagnostic principal et aplasie médullaire non idiopathique (codes d'aplasie médullaire autres que D613 et D619) en diagnostic associé.

Des pathologies associées incompatibles sont également retrouvées : cancers, mononucléoses infectieuses, thrombopénies secondaires, purpuras thrombopéniques idiopathiques,... (Tableau 1).

La base finale D613 comporte 83 séjours sur 6 ans.

2.4.7 Tableau récapitulatif

Le tableau récapitulatif ci-dessous présente les chiffres issus du processus de sélection de la demande d'extraction du PMSI aux deux bases finales D613 et D613+D619.

Base PMSI 1997-2002	Nombre de séjours	
	D613/D619	D613
PMSI privé et public : aplasie médullaire en DA ou DP, tout âge	87914	
PMSI public : aplasie médullaire en DA ou DP, tout âge	81476	
Enfants de moins de 15 ans résidant en métropole	7193	
Avec séjour > 1 jour	3127	
Avec aplasie médullaire en DP: Base initiale	1064	172
Après chaînage de l'année 2002 + algorithme d'élimination des doublons : Base dé doublonnée	823	136
Après élimination de pathologies associées	279	90
Après vérification au cas par cas des doublons : Base finale	259	83

3 Résultats

3.1 Les aplasies médullaires codées D613 ou D619

Les aplasies médullaires codées D613 ou D619 sont représentées dans le Tableau 2 par année et par région. Pour la région attribuée à chaque enfant, il s'agit de la commune de résidence qui a été prise en compte et non de l'établissement dans lequel l'enfant a été hospitalisé.

On observe en moyenne 44 cas incidents par an en France d'aplasies médullaires codées D613 ou D619.

Par région, cette incidence est en moyenne de 2 cas par an. Il n'y a pas eu de cas en Corse en 6 ans. La moyenne en Ile de France est de 9 cas par an.

Si l'on compare les résultats par année dans une même région, c'est en 1997 qu'il y a le nombre le plus élevé de cas. L'année 1997 se démarque en Bretagne avec 10 cas d'aplasie médullaire versus moins de 3 cas par an les années suivantes. A noter également la Franche-Comté où 4 cas sont retrouvés en 1997 alors qu'il n'y a pas plus d'un cas par an les années suivantes.

L'année 1997 est la première année pour laquelle nous disposons d'un codage PMSI. Les cas prévalents des années antérieures ne peuvent être éliminés : l'année 1997 n'est donc pas un bon reflet de l'incidence des aplasies médullaires idiopathiques pédiatriques.

Les données 2002 devraient être de meilleure qualité et ce, d'autant que le chaînage autorise l'élimination certaine des cas prévalents de l'année (mais pas des cas prévalents des années antérieures qui doivent être éliminés au cas par cas). Il persiste pourtant une grande variabilité : en Aquitaine en 2002, 10 séjours codés D613 ou D619 sont relevés alors qu'il y a au plus 2 séjours les autres années, excepté 1997.

Tableau 2. Aplasies médullaires idiopathiques pédiatriques codées D613 ou D619 extraites de la base PMSI

	Années						Total	Moyenne
	1997	1998	1999	2000	2001	2002		
Régions								
Alsace	1	1	0	1	1	0	4	0.7
Aquitaine	5	2	1	1	0	10	19	3.2
Auvergne	0	1	0	0	0	0	1	0.2
Basse-Normandie	1	3	0	1	1	2	8	1.3
Bourgogne	3	5	1	1	1	1	12	2.0
Bretagne	10	2	1	0	2	0	15	2.5
Centre	2	3	4	2	2	1	14	2.3
Champagne-Ardenne	2	1	0	0	0	0	3	0.5
Corse	0	0	0	0	0	0	0	0.0
Franche-Comté	4	0	0	0	1	0	5	0.8
Haute-Normandie	1	3	0	2	5	0	11	1.8
Ile-de-France	11	9	10	11	10	5	56	9.3
Languedoc-Roussillon	0	1	1	0	2	1	5	0.8
Limousin	1	0	0	0	0	1	2	0.3
Lorraine	0	1	1	1	2	1	6	1.0
Midi-Pyrénées	1	0	0	0	1	2	4	0.7
Nord-Pas-de-Calais	6	5	4	2	1	2	20	3.3
PACA	2	0	0	2	0	3	7	1.2
Pays-de-la-Loire	2	5	4	3	1	3	18	3.0
Picardie	2	0	1	0	0	2	5	0.8
Poitou-Charentes	0	2	2	4	1	3	12	2.0
Rhône-Alpes	4	5	8	5	5	5	32	5.3
Total	58	49	38	36	36	42	259	2.0

3.2 Les aplasies médullaires idiopathiques codées D613

Les aplasies médullaires idiopathiques codées D613 sont représentées ci-dessous dans le Tableau 3 par année et par région.

On observe en moyenne 14 cas par an en France d'aplasie médullaire idiopathique. Il n'y a pas eu de cas en 6 ans en Corse et la moyenne en Ile de France est de 4 cas par an. Le nombre de cas en Ile de France peut sembler faible par rapport au nombre d'enfants hospitalisés pour

aplasie médullaire idiopathique chaque année dans les services parisiens mais s'explique par le fait que c'est la commune de résidence de l'enfant qui est prise en compte et non l'établissement hospitalier. Les enfants hospitalisés dans un service parisien et provenant de la province ou de l'étranger sont donc exclus de l'analyse de la région « Ile de France ».

Comme pour les aplasies médullaires codées D613 ou D619, si l'on compare les résultats par année dans une même région, c'est en 1997 qu'il y a le nombre le plus élevé de cas. On retrouve les 4 cas de Franche-Comté alors qu'en Bretagne, il n'y a plus qu'un cas d'aplasie médullaire idiopathique au lieu des 10 précédemment cités.

Il n'y a pas une variabilité intra-régionale aussi grande que pour les aplasies médullaires codées D613 ou D619. A noter 3 cas enregistrés en 1998 en Basse-Normandie pour un cas ou moins les autres années. Il n'y a plus qu'un seul cas d'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique en 2002 en Aquitaine.

Tableau 3. Aplasies médullaires idiopathiques pédiatriques codées D613 extraites de la base PMSI

	Années						Total	Moyenne
	1997	1998	1999	2000	2001	2002		
Régions								
Alsace	0	0	0	0	0	0	0	0.0
Aquitaine	2	0	0	1	0	1	4	0.7
Auvergne	0	1	0	0	0	0	1	0.2
Basse-Normandie	1	3	0	0	0	1	5	0.8
Bourgogne	3	0	0	0	0	0	3	0.5
Bretagne	1	0	0	0	2	0	3	0.5
Centre	1	0	4	1	0	0	6	1.0
Champagne-Ardenne	1	0	0	1	0	0	2	0.3
Corse	0	0	0	0	0	0	0	0.0
Franche-Comté	4	0	0	0	1	0	5	0.8
Haute-Normandie	0	0	0	0	0	1	1	0.2
Ile-de-France	3	3	3	8	6	3	26	4.3
Languedoc-Roussillon	0	0	0	0	0	0	0	0.0
Limousin	0	0	0	0	0	0	0	0.0
Lorraine	0	0	0	0	0	0	0	0.0
Midi-Pyrénées	0	0	0	0	0	0	0	0.0
Nord-Pas-de-Calais	1	0	1	2	1	1	6	1.0
PACA	2	0	0	0	0	1	3	0.5
Pays-de-la-Loire	0	2	1	1	0	0	4	0.7
Picardie	1	0	0	0	0	1	2	0.3
Poitou-Charentes	0	0	0	2	0	0	2	0.3
Rhône-Alpes	3	0	2	4	1	0	10	1.7
Total	23	9	11	20	11	9	83	0.6

3.3 Concordances PMSI - services hospitaliers

Du fait de la variabilité du nombre d'hospitalisations rencontrées en 1997 pour la Bretagne et 2002 pour l'Aquitaine, il était intéressant de pouvoir comparer le PMSI aux données issues de ces services hospitaliers. Nous disposons de données agrégées de 3 services hospitaliers d'hématopédiatrie, dont celui du CHU de Rennes qui a signalé l'agrégat (tableaux 4, 5 et 6). Le service d'hématopédiatrie de Rennes, comme celui de Bordeaux et de Dijon draine l'ensemble des aplasies médullaires idiopathiques pédiatriques de leur région.

Tableau 4. Concordance entre les aplasies médullaires sélectionnées dans le PMSI et observées dans le service d'hématopédiatrie de Rennes.

Années	CHU de Rennes		
	D613 / D619	D613	Service hospitalier
1997	10	1	0
1998	2	0	0
1999	1	0	0
2000	0	0	0
2001	2	2	1
2002	0	0	1
Total	15	3	2

Tableau 5. Concordance entre les aplasies médullaires sélectionnées dans le PMSI et observées dans le service d'hématopédiatrie de Bordeaux.

Années	CHU de Bordeaux		
	D613 + D619	D613	Service hospitalier
1997	5	2	ND*
1998	2	0	ND
1999	1	0	ND
2000	1	1	ND
2001	0	0	0
2002	10	1	3
Sous-total 2001-2002	10	1	3

*ND : non disponible

Tableau 6. Concordance entre les aplasies médullaires sélectionnées dans le PMSI et observées dans le service d'hématopédiatrie de Dijon.

Années	CHU de Dijon		
	D613 + D619	D613	Service hospitalier
1997	3	3	1
1998	5	0	0
1999	1	0	0
2000	1	0	0
2001	1	0	0
2002	1	0	0
Total	12	3	1

Le nombre d'aplasies médullaires idiopathiques extrait de la base finale D613 est plus proche des chiffres donnés par les services hospitaliers que le nombre d'aplasies médullaires issues de la base finale D613/D619. Toutefois, la base finale D613 ne capte pas tous les cas d'aplasies médullaires idiopathiques : 3 aplasies médullaires signalées par les services (tableaux 4 et 5).

Ne disposant pas de données individuelles, nous ne pouvons déterminer si les cas observés dans les services hospitaliers sont les mêmes que ceux sélectionnés dans le PMSI. Une étude de concordance permettrait de faire cet appariement.

4 Discussion

Suite à un signalement d'excès de cas d'aplasie médullaire pédiatrique dans un CHU régional, l'apport du PMSI dans le cadre d'un système de surveillance de cette maladie rare a été évalué. Plus précisément, une estimation de l'incidence de l'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique en France et par région à partir des séjours captés par le PMSI entre 1997 et 2002 a été réalisée.

Le processus de sélection qui a permis d'obtenir à partir des données du PMSI les 2 bases finales D613 et D613/D619 a soulevé plusieurs questions. Le code D619, « Aplasie médullaire, sans autre indication » a été inclus car il permettait d'élargir la sélection restrictive du code D613 « Aplasie médullaire idiopathique » et de recueillir d'éventuels cas supplémentaires. Il a fallu identifier les diagnostics associés qui excluaient une aplasie médullaire idiopathique. En effet, une des difficultés de ce travail est que l'aplasie médullaire idiopathique est un diagnostic d'exclusion qui est évoqué après l'élimination de certaines pathologies et après s'être assuré que le patient n'a pas été exposé à certains toxiques. L'algorithme de sélection a reposé sur des choix parfois difficiles en ce qui concerne les pathologies associées. Par exemple, certaines pathologies congénitales sont clairement associées à un risque d'aplasie médullaire, comme la maladie de Fanconi, et éliminent le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique si elles apparaissent en diagnostic associé. La décision d'exclusion du séjour hospitalier est moins évidente lorsque le diagnostic associé du séjour recouvre des pathologies congénitales qui ne sont pas connues pour être liées à un risque d'aplasie médullaire ou des malformations congénitales dont la nature exacte n'est pas décrite et dont on ne sait pas si elles pourraient être associées à un risque d'aplasie médullaire. L'aplasie médullaire sur laquelle nous travaillons étant dite 'idiopathique', adjectif qui s'applique à une maladie existant par elle-même, indépendamment de tout autre état pathologique, et dont la cause est inconnue, la décision a été prise d'éliminer les séjours hospitaliers comportant des pathologies ou malformations congénitales en diagnostic associé. Par contre, pour des pathologies sans retentissement médullaire connu, localisées comme l'algoneurodystrophie ou de prévalence non rare comme le diabète, il a été décidé que leur présence en diagnostic associé n'excluait pas le diagnostic d'aplasie médullaire idiopathique. La discussion reste toutefois ouverte. Dans le cadre d'un travail effectif d'utilisation du PMSI pour tracer une pathologie particulière, une concertation préalable entre spécialistes cliniciens et épidémiologistes s'imposera.

Les enfants pouvant déménager, des doublons ont pu nous échapper. Seul le chaînage des hospitalisations, tel qu'il est réalisé depuis l'année 2002, résoudra ce problème lorsqu'il sera en cours depuis plusieurs années. En effet, le chaînage d'une seule année ne permet pas d'éliminer un cas prévalent hospitalisé une année antérieure.

La revue de la littérature a montré que les études concernant l'épidémiologie des aplasies médullaires en population générale ne sont pas ciblées sur les aplasies médullaires idiopathiques et englobent certaines, mais pas toutes, aplasies médullaires acquises. Les étiologies cytopéniantes les plus « évidentes » telles que la chimiothérapie, la radiothérapie, les infections cytopéniantes, la maladie de Fanconi ou l'hémoglobinurie nocturne paroxystique connues toutes deux pour être associées à un risque d'aplasie médullaire, sont

exclues d'emblée de ces études. Par contre, les aplasies médullaires secondaires à une prise de médicaments non cytostatiques (chloramphénicol, sels d'or,...), à un toxique environnemental ou à une hépatite sont généralement incluses. Par rapport aux étiologies qualifiées plus haut d'« évidentes », on peut prendre l'exemple des médicaments non cytostatiques dont le mécanisme d'action n'était pas connu pour être cytopéniant : c'est l'observation répétée de cas qui a montré que l'aplasie médullaire était l'un de leurs effets secondaires. De même pour les aplasies post-hépatite dont le mécanisme physiopathologique reste en 2005 non élucidé. Ainsi, les taux d'incidence d'aplasie médullaire publiés dans la littérature ne sont pas spécifiques des aplasies médullaires idiopathiques, qui représentent environ 3/4 des cas. Pour reprendre l'exemple de la publication française concernant le registre national des aplasies médullaires, les aplasies médullaires idiopathiques représentaient 74% des aplasies médullaires enregistrées (1).

Dans notre travail, l'incidence de l'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique a été calculée à partir des 2 bases finales D613 et D613/D619 issues du PMSI. La base finale D613/D619 qui englobait le diagnostic d'aplasie médullaire, sans autre indication, en plus de celui d'aplasie médullaire idiopathique, comporte un nombre de cas beaucoup plus élevé que la base finale D613 : 259 versus 83 cas. Sur 6 ans, l'incidence obtenue est en moyenne respectivement de 43 et 14 cas par an pour les aplasies médullaires codées respectivement D613/D619 ou D613. Le nombre de cas incidents de moins de 15 ans attendus en France est actuellement d'environ 12 par an : il a été calculé à partir des taux d'incidence du registre national des aplasies médullaires qui a fonctionné en France de 1984 à 1987 (1) et appliqué à la population française de moins de 15 ans recensée en 1999. On constate que la base finale D613/D619 surestime largement le nombre de cas incidents et ne peut être utilisée. Les 14 cas en moyenne par an calculés à partir de la base finale D613, bien que proches, sont supérieurs aux 12 cas attendus par an selon les taux de Mary et al, alors même que la base D613 est spécifique des aplasies médullaires idiopathiques et que le registre de Mary et al ne l'était pas.

La base finale D613 donne donc une approximation assez proche de l'incidence annuelle d'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique. Le tableau 7 montre l'incidence moyenne annuelle par région, calculée à partir de la base finale D613 et du recensement de la population française en 1999. Les taux sont représentés pour les 2 sexes confondus car il y a très peu de cas et il n'est pas admis dans la littérature qu'il y ait une différence d'incidence selon le sexe.

C'est en Franche-Comté que le taux d'incidence est le plus élevé (plus de 4 cas par million d'enfant). Quatre des 5 cas de Franche-Comté ont été signalés en 1997, année où les cas prévalents des années antérieures n'ont pu être éliminés.

Compte-tenu des faibles effectifs, il est difficile de statuer sur les variations régionales du taux d'incidence. Au vu des intervalles de confiance, les variations observées ne constituent pas un signe évident d'hétérogénéité. La détection d'un excès de cas, qu'il soit spatial, temporel ou spatio-temporel nécessite un historique plus long de données et des outils statistiques spécifiques.

La correspondance que nous avons pu faire entre signalement du PMSI et services hospitaliers dans 3 CHU (Dijon, Rennes, Bordeaux) montre que le nombre de cas sélectionnés dans la base finale D613 peut sur-estimer mais aussi sous-estimer le nombre de cas déclarés dans les services hospitaliers. Une étude de concordance permettrait de savoir comment les cas déclarés dans les services hospitaliers ont été codés dans le PMSI, et, à l'inverse, de quels diagnostics étaient porteurs les cas captés par le PMSI.

L'utilisation du code D619 « aplasie médullaire, sans autre indication » a conduit à un élargissement important du nombre de cas et ne s'est pas révélé pertinent. Il est à noter que

l'utilisation du code spécifique à la pathologie étudiée, D613, ne dispense pas d'avoir à éliminer des pathologies associées incompatibles avec le diagnostic recherché. Cette étude montre également le sous-codage de certains actes comme la biopsie ostéo-médullaire (BOM) qui est pourtant un élément essentiel du diagnostic. La BOM n'est probablement pas considérée comme un acte rémunérateur par les codeurs, ce qui entrave les études à finalité épidémiologique que l'on voudrait réaliser sur cet acte.

Tableau 7. Incidence annuelle par région calculée à partir de la base finale D613 recouvrant les années 1997-2002

Régions	Incidence annuelle par million d'enfants < 15 ans [Intervalle de confiance à 95%]*
Alsace	0,00 [0,00-1,93]
Aquitaine	1,44 [0,54-3,83]
Auvergne	0,84 [0,12-5,93]
Basse-Normandie	3,24 [1,35-7,79]
Bourgogne	1,86 [0,60-5,75]
Bretagne	1,00 [0,32-3,09]
Centre	1,96 [0,82 -4,71]
Champagne-Ardenne	2,04 [0,66-6,34]
Corse	0,00 [0,00-14,65]
Franche-Comté	4,12 [1,72-9,91]
Haute-Normandie	0,49 [0,07-3,45]
Ile-de-France	1,94 [1,30-2,89]
Languedoc-Roussillon	0,00 [0,00-1,61]
Limousin	0,00 [0,00-6,25]
Lorraine	0,00 [0,00-1,47]
Midi-Pyrénées	0,00 [0,00-1,52]
Nord-Pas-de-Calais	1,49 [0,71-3,12]
PACA	0,65 [0,21-2,02]
Pays-de-la-Loire	1,42 [0,59-3,42]
Picardie	0,92 [0,23-3,67]
Poitou-Charentes	1,27 [0,32-5,08]
Rhône-Alpes	1,59 [0,86-2,96]
Total	1,33 [1,07-1,64]

*Les intervalles de confiance à 95% ont été estimés selon la loi log normale, sauf pour les taux d'incidence à 0 cas par millions d'enfants, basés sur les bornes exactes de la loi de Poisson.

5 Conclusion

L'estimation de l'incidence de l'aplasie médullaire idiopathique à partir du PMSI a posé deux difficultés majeures. D'une part, l'aplasie médullaire idiopathique est un diagnostic d'exclusion qui impose d'éliminer toutes les pathologies associées dans la description du séjour hospitalier, qui iraient à l'encontre de ce diagnostic. D'autre part, aucun acte traceur n'a permis d'affiner l'extraction des séjours du PMSI : la biopsie ostéo-médullaire aurait pu jouer ce rôle si elle avait été codée.

Le PMSI ne peut donner à l'heure actuelle qu'une approximation du nombre annuel d'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique en France. Les résultats ne sont pas suffisamment valides pour être utilisés seuls. La détection d'un excès de cas ponctuels oriente d'abord vers une erreur de codage dans le PMSI : une validation avec retour aux services cliniques peut être toutefois envisagée du fait du faible effectif concerné.

Par contre, si le PMSI n'est pas à ce jour un outil épidémiologique précis de mesure d'incidence, il a l'avantage de couvrir tout le territoire français métropolitain et d'être probablement en mesure de dégager des tendances fortes, géographiques ou temporelles.

Dans le cadre de la mise en place d'un système de surveillance de maladies rares, à l'aune des résultats obtenus pour l'aplasie médullaire idiopathique pédiatrique, le PMSI pourrait être envisagé comme une source de données pour les maladies à hospitalisation obligatoire au moins une fois, après un travail de validation des algorithmes de sélection de séjours par un retour aux dossiers.

Une amélioration de la pratique du codage, ainsi que le chaînage des séjours sur plusieurs années, devrait permettre d'améliorer le recueil des données à partir de cette base médico-administrative nationale et exhaustive des séjours hospitaliers à activité de soins de courte durée.

6 Bibliographie

- (1) Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 1990; 75(8):1646-1653.
- (2) Hine LK, Gerstman BB, Wise RP, Tsong Y. Mortality resulting from blood dyscrasias in the United States, 1984. *Am J Med* 1990; 88(2):151-153.
- (3) Szklo M, Sensenbrenner L, Markowitz J, Weida S, Warm S, Linet M. Incidence of aplastic anemia in metropolitan Baltimore: a population-based study. *Blood* 1985; 66(1):115-119.
- (4) Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, Brown JW, Morrison FR. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA* 1969; 208(11):2045-2050.
- (5) Bottiger LE, Westerholm B. Aplastic anaemia. I. Incidence and aetiology. *Acta Med Scand* 1972; 192(4):315-318.
- (6) Modan B, Segal S, Shani M, Sheba C. Aplastic anemia in Isreal: evaluation of the etiological role of chloramphenicol on a community-wide basis. *Am J Med Sci* 1975; 270(3):441-445.
- (7) Bottiger LE, Bottiger B. Incidence and cause of aplastic anemia, hemolytic anemia, agranulocytosis and thrombocytopenia. *Acta Med Scand* 1981; 210(6):475-479.
- (8) International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. *Blood* 1987; 70(6):1718-1721.
- (9) Cartwright RA, McKinney PA, Williams L, Miller JG, Evans DI, Bentley DP et al. Aplastic anaemia incidence in parts of the United Kingdom in 1985. *Leuk Res* 1988; 12(6):459-463.
- (10) Clausen N. A population study of severe aplastic anemia in children. Incidence, etiology and course. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75(1):58-63.
- (11) Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A, Vannasaeng S, Porapakkham Y, Leaverton PE et al. Incidence of aplastic anemia in Bangkok. The Aplastic Anemia Study Group. *Blood* 1991; 77(10):2166-2168.
- (12) Yang C, Zhang X. Incidence survey of aplastic anemia in China. *Chin Med Sci J* 1991; 6(4):203-207.
- (13) McCahon E, Tang K, Rogers PC, McBride ML, Schultz KR. The impact of Asian descent on the incidence of acquired severe aplastic anaemia in children. *Br J Haematol* 2003; 121(1):170-172.