

Faut-il un dépistage
systématique dans les maladies
de surcharge lysosomale ?

Ségolène Aymé
ayme@orpha.net

Dépistage en population

Problèmes spécifiques:

- Les individus concernés sont par définition à bas risque
- Ne sont pas demandeurs

Les dépistages en population en Europe....

Des pratiques fort différentes
Consensus uniquement sur:
dépistage néonatal de l'hypothyroïdie
et de la phénylcétonurie

Dépistage néonatal en Europe: programmes en population

- **Phénylcétonurie**

Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark,
France, Grande-Bretagne, Grèce, Italie, Norvège,
Pays-Bas, Portugal, Suède

- **Hypothyroïdie**

Allemagne, Belgique, Chypre, Danemark, Finlande,
France, Grande-Bretagne, Grèce, Italie, Norvège,
Pays-Bas, Portugal, Suède

- **Galactosémie**

Allemagne, Belgique, Italie, Suède

- **Mucoviscidose**

France

Evaluer les tests avant leur utilisation en clinique avec les critères de l'OMS

- Validité des tests: sensibilité, spécificité, valeur prédictive
- Utilité clinique: valeur pour les malades en terme de gain sur la morbidité, mortalité et/ou qualité de la vie
- Performance des tests en situation réelle

Les étapes de l'évaluation...

- Evaluation des techniques
 - performance du test
 - évaluation théorique de l'utilité (modèles)
 - Comparaison des modèles
- Evaluation des pratiques
 - performance du test en situation réelle
 - Évaluation de l'utilité clinique réelle
- Evaluation des politiques
 - dont évaluation économique

Evaluation du test qualitatif...

- La fiabilité de l'examen
 - $(\text{vrai positifs} + \text{vrais négatifs}) / \text{total sujets}$
 - Représente les bien classés
- Le rapport de vraisemblance
 - Vrais positifs chez tous malades / faux positifs chez tous sains
 - Si égale 4 : X4 plus de sujets malades que sains chez les positifs

Evaluation du test quantitatif...

- Problème de la définition de la valeur seuil
 - Définie en fonction de l'objectif:
 - Maximiser les cas malades dépistés
 - Minimiser les cas sains dépistés positifs

Les variables à prendre en compte...

- La sensibilité: fréquence des cas + chez les malades
- La spécificité: fréquence des cas – chez les sains

- Sont indépendantes de la prévalence de la maladie (+/-)

Les variables à prendre en compte...

- La valeur prédictive positive: probabilité qu'une personne + soit malade
- La valeur prédictive négative: probabilité qu'une personne – soit saine
- Sont dépendantes de la prévalence de la maladie (++++)

Application au dépistage du Pompe

- Prévalence: 1/40 000
- Sensibilité de 95% et Spécificité de 99% alors VPP = 0,2%
- Sensibilité de 99% et Spécificité de 99% alors VPP = 0,25%

Conclusion

- Pour une prévalence de 1/40 000, les performances du test sont essentielles
- Mais ce n'est qu'un aspect de l'ensemble des pré-requis

Les autres pré-requis....

- Epidémiologie et histoire naturelle connue
- Morbidité/mortalité/impact socioéconomique
- Test simple, reproductible, valide et acceptable
- Accord professionnel sur test diagnostique et prise en charge
- Démonstration qu'une intervention précoce donne de meilleurs résultats que plus tardives

Les autres pré-requis....

- Efficacité prouvée du dépistage (modélisation ou essai ou consensus international)
- Avantages doivent largement dépasser inconvénients
- Rapport coût:efficacité avantageux par rapport à situation de référence
- Standards d'assurance qualité
- Plan de gestion et de contrôle

Critères à documenter

- La maladie:
 - Incidence
 - Phénotype à la naissance
 - Morbidité sans traitement
- Le test:
 - Test de dépistage
 - Test de confirmation
 - Coût
 - organisation
- Le traitement
 - Disponibilité et coût
 - Mise en oeuvre
 - Efficacité
 - Bénéfice de la précocité
- L'organisation
 - Compatibilité avec le dispositif
 - Compétences/accessibilité
 - Coût

Ex: Maladie de Fabry: maladie

- Incidence

 - Environ 1/ 40 à 50 000 garçons

 - 1% des femmes expriment la maladie

- Phenotype

 - Normal à la naissance

 - Apparition entre 2eme et 3eme décennie

 - Hétérogénéité clinique

- Morbidité sans traitement

 - Sévère / mortalité prématurée

Ex: Maladie de Fabry: test

- Test de dépistage

 - Pas de test sensible et spécifique en population

 - Essai clinique en cours

 - Coût?

- Test de confirmation

 - Disponibilité limitée: alpha-galactosidase

 - Performant chez le garçon; moins chez la fille (nécessité de recherche de mutation)

 - Coût ?

Ex: Maladie de Fabry: traitement

➤ Traitement

Existe et est relativement efficace

Bénéfice à long terme à documenter

Thérapie complexe , réservée à des spécialistes

Coût +++

Autre bénéfice:

Identification des familles à risque

Possibilité de diagnostic prénatal

Ex: Maladie de Fabry: organisation

- Adeguation avec le système
Analyse sur papier buvard possible
- Modèle d'organisation
Tout est à imaginer

L'Évaluation en France

- Pas de comité spécifique
- AFDPHE seule + CNAM / conflit d'intérêt
- Évaluation a priori et a posteriori prévue dans le Plan National Maladies Rares (2004)
- Pas de progrès depuis:
 - Responsabilité de la DGS
 - Marc Brodin nommé

La politique européenne

- Pas de coordination entre états membres
- « Communication » sur les maladies rares
 - Ouverte à la discussion publique à partir du 21 Novembre pour 8 semaines
 - Paragraphe sur le dépistage en population
 - Recommandation de faire l'évaluation des dépistages possibles à l'échelon européen
 - Chaque état mets en œuvre ou non mais les éléments de la décision sont communs

Conclusion

- Documenter les critères à remplir
- Faire des études pilotes
- Publier les résultats
- Travailler à l'échelon européen
- Répondre à la consultation publique sur la Communication