

LES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE EN NÉONATOLOGIE

Aspects pharmaco-économiques

R. SCHOOS (1), A. VERLOES (1), J-P. BOURGUIGNON (2), L. KOULISCHER (1)

RÉSUMÉ : Les dépistages systématiques en néonatalogie sont profitables à la fois pour l'individu, la famille et la collectivité. L'expérience du Centre de dépistage du CHU du Sart Tilman concerne la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie congénitale, la mucoviscidose, l'alpha-1-antitrypsine, l'hyperplasie des surrénales et le déficit en biotinidase. L'analyse économique montre de façon très nette qu'il est moins coûteux pour la société d'organiser le dépistage néonatal de ces affections que de devoir prendre en charge des patients dont le diagnostic n'aurait pas été effectué suffisamment tôt pour permettre une atténuation des symptômes ou même la guérison.

INTRODUCTION

Le screening néonatal présente des intérêts multiples :

- du point de vue du traitement : une prise en charge précoce est susceptible de mener à une guérison complète;
- du point de vue épidémiologique : il offre la possibilité d'un recensement systématique de patients souffrant d'affections congénitales;
- du point de vue génétique : la plupart de ces maladies étant d'origine génétique, un conseil efficace pourra être donné à la famille avant toute procréation ultérieure;
- du point de vue technique : il impose une adaptation permanente aux nouveaux développements méthodologiques des analyses.

Le dépistage néonatal concerne principalement des affections graves, qui sans être fréquentes ne sont pas exceptionnelles, et surtout pour lesquelles un traitement adéquat instauré rapidement permet d'éviter, dans une large mesure, l'installation d'un handicap irréversible.

C'est en 1968 que fut organisé officiellement en Belgique le premier dépistage néonatal à cinq jours de vie : la recherche de phénylcétonurie par le test de "Guthrie" (1). Ce test réalisé à partir d'une goutte de sang prélevé au talon du nouveau-né et séché sur un papier buvard adéquat, permet une mesure semi-quantitative du taux de phénylalanine, marqueur biochimique primaire de la maladie. Dans le début des années 80, sous l'impulsion des Pr. C. Lambotte et J-P Bourguignon à Liège, les dépistages de l'hypothyroïdie congénitale et de la mucoviscidose furent entrepris. Ils firent l'objet d'un colloque national dont la Revue médicale de Liège se fit l'écho

SYSTEMATIC NEONATAL SCREENING

SUMMARY : Systematic neonatal screening offers many advantages for the patient, its family and the community. The Genetic center of the University Hospital of Liège provides neonatal screening for the following diseases : phenylketonuria, congenital hypothyroidy, cystic fibrosis, alpha-1-antitrypsin, adrenal hyperplasia and biotinidase deficiency. On economical grounds, it is clear that the organisation of neonatal screening costs less to the community than the cost of the disease if diagnosis is made too late as to allow an alleviation, or even a total recovery, of the symptomatology.

KEY WORDS : Neonatal screening - Phenylketonuria - Hypothyroidy - Cystic fibrosis - Alpha-1-antitrypsin - Biotinidase - Human genetics.

(2). Le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale fut le second, et reste le dernier à ce jour, à être organisé et subventionné à l'échelon national depuis 1983.

Parallèlement à ces dépistages subsidiés, le Centre de Dépistage de Liège effectue gratuitement et systématiquement chez tous les nouveau-nés la recherche de la déficience en G6PD (favisme), de la galactosémie et du déficit multiple en carboxylase biotine-dépendante (déficience en biotinidase). Le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales (qui peut entraîner un décès par perte de sels chez le garçon, celui-ci ne présentant pas les signes de virilisation qui évoquent le diagnostic chez la fille) est également offert par le Centre, mais uniquement sur prescription médicale.

Une demande des cliniciens en faveur du dépistage de maladies habituellement fatales dans l'enfance est apparue, avec l'espoir, pour certaines, d'en ralentir l'évolution par une prise en charge précoce, et, dans tous les cas, de fournir un conseil génétique avant toute nouvelle conception. Ceci concerne la mucoviscidose et la myopathie de Duchenne. Mais d'autres dépistages néonataux sont également mis à la disposition du corps médical par le laboratoire de biochimie du Service de Génétique. Ils concernent l'hémophilie A ou le déficit en alpha-1-antitrypsine. En outre, la réduction des complications sévères de l'atopie chez des nourrissons à risque, pris en charge précocement, a amené à proposer le dosage des IgE comme facteur prédictif de ce risque.

CRITÈRES DU CHOIX DES DÉPISTAGES

Les critères du choix d'un dépistage sont évalués en fonction des réponses à toute une série

(1) Service de Génétique Humaine
(2) Pédiatrie Ambulatoire et Médecine de l'Adolescent.

de questions qui mettent en balance les aspects médicaux, sociaux, éthiques et financiers. En effet, les progrès réalisés sur le plan biochimique sont tels que les contraintes techniques disparaissent. Dès lors, on peut se demander quel dépistage effectuer dans une population, à quel prix, avec quels résultats pour l'individu et la collectivité.

Nous citerons ici les critères de choix décrits par Farriaux (3) et Holtzman (4).

Ils sont divisés en trois catégories. La *maladie* doit avoir certaines caractéristiques qui rendent le dépistage utile, les *tests* doivent être disponibles afin de la détecter, et, enfin, le dépistage est conduit au sein d'un *système* qui gère celui-ci afin d'en contrôler l'efficacité.

A. LES CARACTÉRISTIQUES DE LA MALADIE

- La maladie doit être caractérisée par un marqueur ayant une valeur prédictive ou diagnostique correcte. Par exemple, le dépistage de la mucoviscidose fut longtemps contesté car la recherche d'albumine dans le méconium n'était pas un marqueur suffisamment fiable de la maladie. Au contraire, le dosage de trypsine immunoréactive au cinquième jour de vie à partir de sang séché sur papier buvard a permis, depuis une dizaine d'années, le dépistage précoce et plus fiable de cette affection.

- La maladie doit être bien individualisée, de façon à en poser le diagnostic sans ambiguïté.

- La maladie doit avoir une certaine prévalence que l'on estime à un minimum de 1/15.000.

- La maladie doit avoir des conséquences suffisamment graves mais doit en même temps

pouvoir être dépistée avant l'installation des troubles sévères.

- Enfin, le dépistage doit avoir pour but un traitement qui a pour effet de modifier significativement le cours naturellement défavorable de la maladie.

Le tableau I résume les différentes caractéristiques des maladies recherchées au centre de dépistage de Liège pendant la période péri- et néonatale.

B. LES CARACTÉRISTIQUES DU TEST

Nous discuterons ci-dessous les points les plus importants définissant les critères d'un test fiable.

- Reproductibilité

Le test doit pouvoir être réalisé dans différents laboratoires avec des résultats équivalents. En général, les centres de dépistage participent à des contrôles de qualité internationaux où une même série d'échantillons de taux inconnus sont expédiés aux divers laboratoires et mesurés par ceux-ci. Pour les dépistages de la mucoviscidose, de la phénylcétonurie et de l'hypothyroïdie congénitale, ces contrôles de qualité existent à l'échelle mondiale et regroupent une trentaine de centres.

Les informations fournies par ces contrôles permettent d'améliorer et d'uniformiser la stratégie technique adoptée dans chaque centre.

- Validité

Le test est plus ou moins valide selon la capacité à distinguer les individus atteints de la maladie du reste de la population dépistée. La validité dépend des paramètres suivants.

TABLEAU I. LES MALADIES DÉPISTÉES AU CENTRE DE BIOCHIMIE DU SERVICE DE GÉNÉTIQUE DU CHU AU SART TILMAN, ET LEURS CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES.

Maladie dépistée	Année de mise en route	Symptomatologie	Incidence annuelle*	Marqueurs sanguins	Action possible	Modalités de financement
Mucoviscidose	1982	Lésions obstructives poumons et pancréas	40	Trypsine Immunoréactive (RIA)	Traitement symptomatique et Conseil génétique	Prescription
Hypothyroïdie congénitale	1980	Retard mental	34	TSH (+ T4) (EIA)	Traitement curatif	Subventionné
Phénylcétonurie	1969	Retard mental sévère	12	Phénylalanine (TLC)	Régime d'éviction	Subventionné
α -1-antitrypsine (ZZ)	1984	Ictère néonatal - décès	12	α -1-antitrypsine (EIA)	Traitement préventif	Prescription
Déficit en biotinidase	1987	Hypotonie - Convulsions	15	Biotinidase (E)	Traitement curatif	Gratuit
Hyperplasie des surrénales	1984	Virilisation - perte de sels (forme précoce)	9	17-alpha-OH-progesterone (RIA)	Traitement curatif	Prescription
G6PD	1975	Anémie hémolytique	Selon origine ethnique	Spot test	Traitement préventif	Gratuit
Galactosémie	1975	Hypoglycémie - cataracte	1	Spot test	Traitement curatif	Gratuit
Dystrophie de Duchenne	1993	Neuromyopathie	5	Spot test	Conseil génétique	Prescription

* à la naissance extrapolée pour la Belgique (environ 100.000 naissances/an)

RIA = Radio immunoassay; EIA = Enzymoimmunoassay; TLC = Thin Layer Chromatography; E = Enzymatique

La *sensibilité*, ou capacité du test à fournir un résultat positif chez le sujet atteint doit être idéalement supérieure à 95 %. Le nombre de *faux négatifs*, c'est-à-dire les tests trouvés négatifs chez des sujets pathologiques, doit avoisiner le zéro. C'est probablement le critère le plus important permettant de juger de la qualité d'un test de dépistage.

La *spécificité*, ou la capacité du test à fournir un résultat négatif pour un sujet normal doit être idéalement supérieure à 99 %. Le nombre de *faux positifs*, ou encore les tests trouvés positifs chez les sujets normaux, doit être réduit au minimum. A cette fin, il est utile de pouvoir disposer d'un second test, différent du premier, plus spécifique même s'il est plus onéreux, afin de retester tous les positifs (par exemple, la recherche de mutations lors d'un test à la trypsine positif). Cette procédure permet de ne pas alarmer inutilement les familles.

La *valeur "cut-off"*, c'est-à-dire la valeur seuil ou frontière au-delà de laquelle le test est décrété positif, est déterminée par l'obtention d'un rapport optimal entre un minimum de faux positifs et un minimum de faux négatifs.

L'adaptabilité d'un test à un large dépistage de masse suppose que la mise au point rende ce test simple dans son prélèvement et automatisable dans son dosage afin de diminuer le coût de la main-d'oeuvre. Un bon test peut se révéler sophistiqué dans sa conception, mais utiliser des réactifs peu onéreux et stables. Il est également souhaitable que l'infrastructure matérielle nécessaire à sa réalisation ne soit pas trop lourde.

Dans le tableau II, nous résumons quelques caractéristiques des tests de dépistages des maladies citées au tableau I. Les données sont celles de notre propre laboratoire.

C. LES CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME

Une *étude pilote* doit être prévue couvrant une période de plusieurs mois à quelques années. Elle concernera plusieurs milliers de tests afin d'évaluer la faisabilité d'un dépistage.

Cette première approche permettra de déterminer la prévalence (ou l'incidence à la naissance) de la maladie, la spécificité et la sensibilité du dépistage. Le nombre de cas éventuellement omis sera évalué, si possible.

La *récolte des échantillons, l'analyse et le traitement des résultats* doit pouvoir se faire dans les délais les plus brefs. L'utilisation de papier buvard imprégné par du sang prélevé au bout du doigt ou au talon (chez les nouveau-nés) facilite grandement le transport (voie postale), la stabilité, et la collecte des échantillons provenant de régions situées parfois à des centaines de kilomètres du centre de dépistage.

L'*information aux praticiens et aux patients* est une donnée prenant toute son importance, que le dépistage soit une obligation légale, ou non. Cette information et la suite immédiate que le praticien lui réservera, deviennent capitales lorsque le test s'avère positif et qu'une confirmation et un traitement éventuel sont requis.

La *bénéfice économique* pour la société doit être net. Son calcul est effectué sur base de différents paramètres : la fréquence de la maladie, le coût des soins à dispenser durant la vie du sujet atteint, le coût du dépistage de l'affection ... Théoriquement les coûts liés au dépistage et aux soins des patients diagnostiqués devraient être inférieurs à ceux du traitement médical des patients non dépistés.

ASPECTS PHARMACO-ÉCONOMIQUES

Comme nous l'avons vu ci-dessus, chaque maladie dont nous effectuons le dépistage doit répondre aux trois critères de choix que nous avons détaillés et ces réponses peuvent être différentes selon la maladie dépistée. Nous aborderons ici l'aspect économique, présenté sous forme de bilan coût/bénéfice. On peut noter à ce propos que les chiffres proposés sont des estimations basées sur les données en notre possession, et dont l'ordre de grandeur est suffisamment précis pour permettre de tirer des conclusions.

TABLEAU II. LES MALADIES DÉPISTÉES ET LES DIVERSES CARACTÉRISTIQUES DES TESTS UTILISÉS.

Maladie dépistée	Spécificité en %	Sensibilité en %	Faux positifs en % des +	Tests de contrôle *
Mucoviscidose	97,6	83,3	97	Mutation delta F508 + test à la sueur
Hypothyroïdie congénitale	99,6	92	88,5	Dosage TSH + T4 + T3 + Tg
Phénylcétonurie	99,9	98	57,1	Aminoacidogramme sang
Alpha-1-antitrypsine (ZZ déficience)	99,4	90	80,1	Phénotype (IEF) sang
Biotinidase	99,8	90-99	99,1	Activité sérique
Hyperplasie des surrénales	99,6	80-95	97,3	Dosage des différents androgènes, du cortisol et de l'ACTH

* Les tests de contrôle possibles sont tous plus onéreux que le dosage utilisé pour le dépistage systématique.

a) Dépenses

Parmi les dépenses, il faut prendre en compte :

- le coût du dépistage systématique de la population néonatale (dont le nombre est connu),
- le coût de la prise en charge médicale durant la vie du patient atteint (la durée de vie ayant tendance à augmenter),
- le coût de la prise en charge médicale tardive des patients atteints non dépistés ayant subi des conséquences néfastes souvent irréversibles.

b) Bénéfices

Les bénéfices escomptés sont les suivants.

- une économie de coût réalisée par une prise en charge précoce qui permet d'éviter l'apparition de séquelles graves et irréversibles ou d'amoindrir les effets de la maladie;
- indépendamment des problèmes économiques, toute vie rendue "normale" grâce au dépistage néonatal répercute à la société une part du profit global que procure chaque individu sain intégré au système socio-économique;
- le soulagement et le bien-être de la famille du patient ne sont pas quantifiables mais ne doivent pas être négligés.

Dans le tableau III, nous détaillons ce bilan sur base sur la durée de vie moyenne d'un individu et par pathologie considérée. Le coût du dépistage/cas est le prix payé par cas dépisté. Une formule a été proposée pour le calcul du prix par cas (PXCAS) :

$$\text{PXCAS} = N \times \text{PXT} \times \text{COUV} / \text{NbCAS} *$$

Le coût de la prise en charge est la somme des dépenses liées aux prescriptions médicales, aux visites chez les spécialistes, à un régime diététique spécial, à des allocations familiales pouvant être majorées ou aux séjours hospitaliers éventuels sur la durée moyenne de vie du patient. Le coût du patient non dépisté fait réfère-

*N = nombre de naissances annuelles, PXT = prix par test, COUV = couverture en % du dépistage dans la population, NbCAS = nombre moyen de cas dépistés annuellement.

rence aux mêmes charges que ci-dessus avec traitement tardif ou sans traitement. Si la pathologie non dépistée conduit au décès, la prise en charge par la société est évaluée par le défaut de cotisations sociales de cet individu pendant 40 ans, période durant laquelle l'activité de chaque individu sain est considérée comme contribuant à la collectivité.

COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS

L'analyse des données du tableau III montre un bilan positif pour tous les dépistages effectués durant la période néonatale, le total étant proche de 85 millions épargnés. Par conséquent, ces divers dépistages sont profitables non seulement au patient lui-même et à sa famille, mais aussi à la collectivité toute entière. La mucoviscidose échappe à cette règle, mais le coût du dépistage reste proportionnellement minime. Il n'est pas impossible que cette situation particulière ne change dans un proche avenir, lorsqu'une thérapie génique efficace aura été mise au point. On ne peut donc que recommander la poursuite des efforts entrepris.

Il existe toutefois un problème, qui échappe aux techniciens et rejoint le domaine des pouvoirs publics. En effet, on constate une dualité entre les organismes chargés du financement du préventif et ceux chargés du curatif. Les budgets alloués à l'un et l'autre sont gérés par des ministères différents, à des échelons différents : régional pour le dépistage et fédéral (INAMI) pour le curatif. Il n'y a aucun mécanisme de "vase communicant" mis en place : l'enveloppe du préventif étant fixe, aucun autre subside que ceux alloués à la phénylcétonurie et à l'hypothyroïdie congénitale ne peut être libéré. L'INAMI quant à lui refuse de prendre en charge ces dépistages, car son objet est le curatif, même si, *in fine*, c'est son budget qui pourrait en être le bénéficiaire. Il reste donc à souhaiter que l'organisation mise en place par les scientifiques soit avalisée par un pouvoir politique unique.

TABLEAU III. ESTIMATION COÛT/BÉNÉFICE DES DIFFÉRENTS DÉPISTAGES EN PÉRIODE NÉONATALE.

Maladie dépistée (1)	Coût* du dépistage/cas (2)	Coût* de la prise en charge/cas (3)	Coût* du patient non dépisté (4)	Bilan* (2+3-4)
Mucoviscidose	0,9	11,5	12,5	-0,1
Hypothyroïdie congénitale	1,0	0,8	40,0	38,2
Phénylcétonurie	1,1	6,0	40	32,9
Alpha-1-antitrypsine (ZZ)	0,5	2,0	5,0	2,5
Déficit en Biotinidase	-	0,2	6,5	6,2
Hyperplasie des Surrénales	9,9	0,8	15	4,3

* coût ou bénéfice (dernière colonne) en milliers de francs

BIBLIOGRAPHIE

1. Guthrie R, Susi A.— A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*, 1963, **32**, 338.
2. Lambotte C, et al.— Les affections justiciables d'un dépistage néonatal. *Rev Med Liege*, 1984, **39**, 409-485.
3. Farriaux J-P.— Le dépistage néonatal systématique. Conditions et mise en place. A propos de l'expérience française. *L'Arc Med*, 1982, **2**, 963.

4. Holtzman N.— *Genetic screening : criteria and evaluation - a message for the future. Genetic disease : screening and management*. Ed. Carter & Wiley, 1983, 3-18.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R. Schoos, Département de Biochimie génétique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.