

Prévention secondaire: méthodes et exemples

***Cours de médecine sociale et préventive, 6^{ème} année
Faculté de biologie et de médecine de Lausanne
Année 2009-2010***

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Plan

- **Définitions**
- **Mesures de calibration**
- **Biais**
- **Exemple : Cancer du colon**
- **Exemple : Anévrisme de l'aorte abdominale**
- **Dépistage génétique**

Dépistage des maladies

- **Examen appliqué à des individus asymptomatiques, de façon à déterminer lesquels sont le plus probablement atteints par la maladie**
 - *Screening is the **systematic** application of a test or inquiry, to identify **individuals** at sufficient **risk** of a specific disorder to **benefit** from further **investigation** or direct **preventive** action, among persons who have **not sought medical attention** on account of symptoms of that disorder (Wald, 2008)*
- **Conditions :**
 - **Maladie fréquente**
 - **Signe préclinique identifiable**
 - **Traitement précoce plus efficace que traitement tardif**

Histoire naturelle des maladies: incubation

- **La période d'incubation est l'intervalle entre la période d'exposition et l'apparition clinique de la maladie**
- **Les maladies avec une incubation courte ont souvent un cours clinique rapide: c'est la définition des maladies aiguës**
 - **C'est le cas de beaucoup de maladies infectieuses ou toxiques**

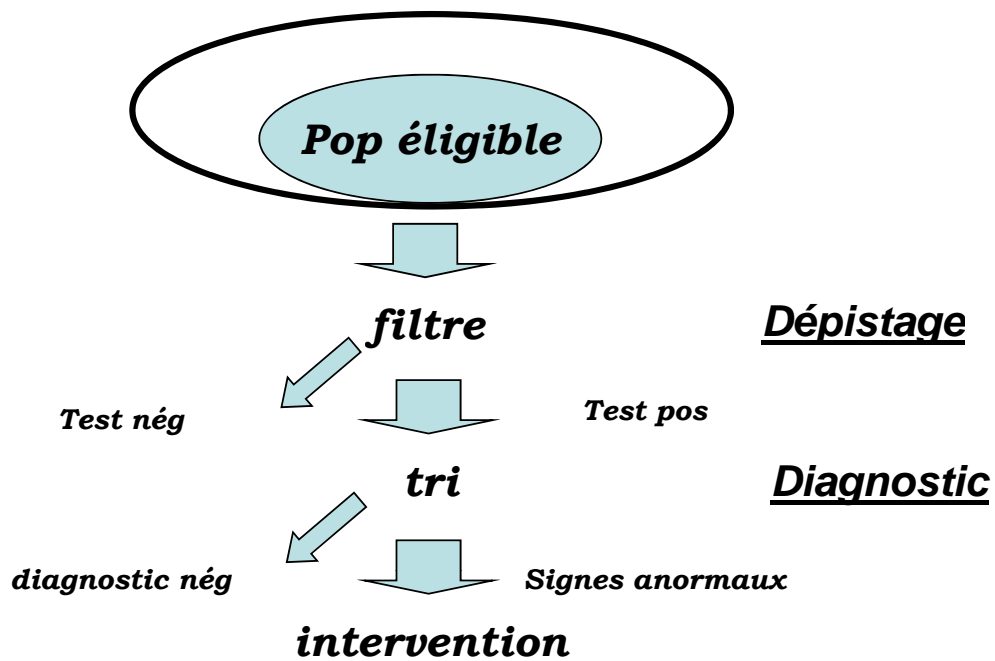
Histoire naturelle des maladies: incubation

- **Les maladies avec une incubation longue ont souvent un cours clinique lent: c'est la définition des maladies chroniques**
 - **Certaines maladies chroniques conduisent parfois à des issues rapides, eg, décès subit par accident cérébrovasculaire ou infarctus du myocarde**
 - **Pour la même maladie, la durée d'incubation peut varier entre les malades**

Définitions

- **Test de dépistage**
 - **technique spécifique (questionnaire d'enquête, examen ou mesure physique, test de laboratoire, examen radiologique, etc.) utilisé pour aider à identifier des personnes avec une maladie ou un facteur de risque non apparent.**
- **Programme de dépistage**
 - **ensemble des activités de contrôle d'une maladie basé sur l'identification et le traitement de personnes souffrant d'une maladie non apparente ou d'un facteur de risque de cette maladie**

Screening : Diagramme de base



Définitions

- **Tour prévalent : 1er tour de dépistage**
- **Tour incident : nième tour de dépistage**
- **Taux de reconvocation : proportion de dépistés rappelés pour examen diagnostique**
- **Taux de détection : proportion de dépistés avec maladie**

Définitions

- 1. Le dépistage systématique (= de santé publique, populationnel, communautaire, systematic screening, population-based screening, etc.) est une activité impliquant des personnes asymptomatiques et saines dans la population générale**
- 2. Le dépistage opportuniste (“Case-finding”) implique des personnes consultant un professionnel de la santé pour une raison différente que la maladie recherchée par le dépistage**

Détection clinique précoce

Dépistage de population

Au sein du système de soin existant

Nécessite le développement de nouvelles structures au niveau populationnel

Le demandeur est l'individu

Le système de santé est demandeur

Signes et symptômes éventuellement présents

Signes et symptômes généralement absents

Fondée sur le niveau habituel de preuves (tolérance d'une "zone grise")

Fondé sur un niveau élevé de preuves d'efficacité et de sécurité

Impose une forte consommation des soins

Impose un bon fonctionnement du système de soin

Plan

- **Définitions**
- **Mesures de calibration**
 - **Robustesse**
 - **Validité**
 - **Impact**
- **Biais**
- **Exemple : Cancer du colon**
- **Exemple : Anévrisme de l'aorte abdominale**
- **Dépistage génétique**

Robustesse (= *reliability, reproductibility, repeatability, robustness*)

- **Se rapporte à la stabilité d'un test lorsqu'il est répété dans des circonstances similaires**
- **Estimé par 2 ou plusieurs mesures indépendantes du même évènement ou du même état**

Robustesse

- **Une faible robustesse est due à :**
 - **Divergences entre observateurs (ex: mammographies)**
 - **Divergences entre instruments (ex: cholestérol total)**
 - **Instabilité de l'événement ou de l'état observé (ex: hypertension)**

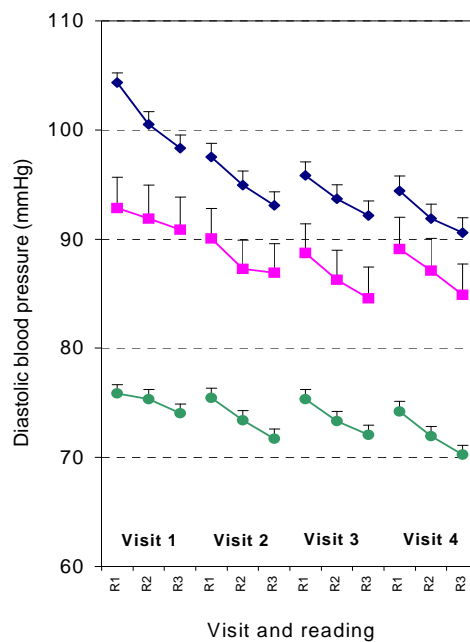
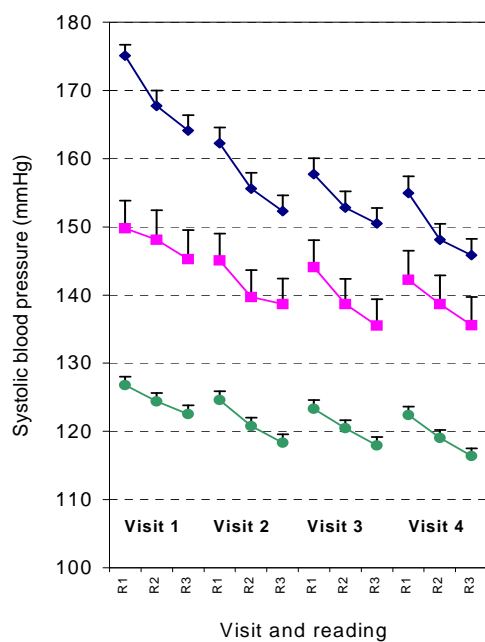
Kundel, Polansky. Radiology 2003;228:303

First Reader	Second Reader		Total
	Positive for Disease	Negative for Disease	
Positive for disease	7	10	17
Negative for disease	12	121	133
Total	19	131	150

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Blood pressure over repeated readings Dar es Salaam *Int J Epidemiol 2002;31:240*



Validité

- **La validité d'un indicateur est sa capacité à mesurer adéquatement un phénomène observé**
 - *La validité est la capacité à bien classer les cas*
- **La validité est estimée en comparant la valeur d'un indicateur au résultat d'un test de référence (gold standard) : c'est une validation critique**
- **Les mesures de validité comprennent :**
 - **La sensibilité et la spécificité**
 - **Les corrélations**

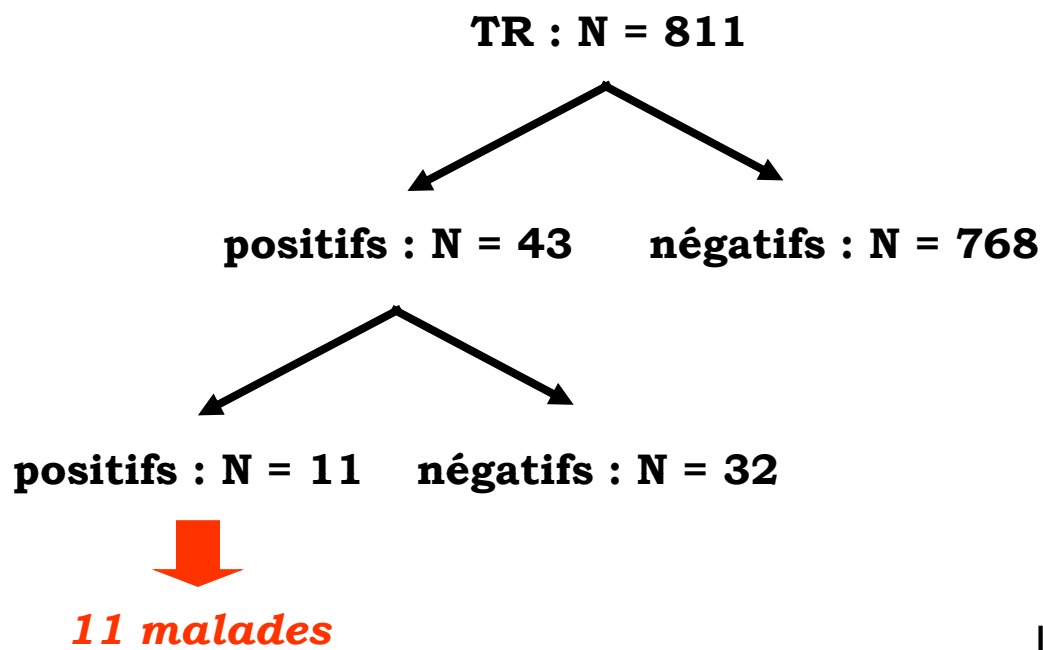
Validité: sensibilité et spécificité

- **La sensibilité est la capacité à classer les sujets affectés (M+), i.e., à distinguer entre VP and FN**
- **La spécificité est la capacité à classer les sujets non affectés (M-), i.e., à distinguer entre FP and VN**
 - **On parle plus souvent du taux de faux positifs (false positive rate), qui est le complément de la spécificité**

	M+	M-
T+	TP	FP
T-	FN	VN

Toucher rectal et cancer rectal

JAMA 1985;254:172



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Toucher rectal (T) et cancer rectal (M)

JAMA 1985;254:172

	<i>M +</i>	<i>M -</i>	
<i>T +</i>	11	32	43
<i>T -</i>	5	763	768
	16	795	811

Sensibilité = 69% (11/16)

Spécificité = 96% (763/795)

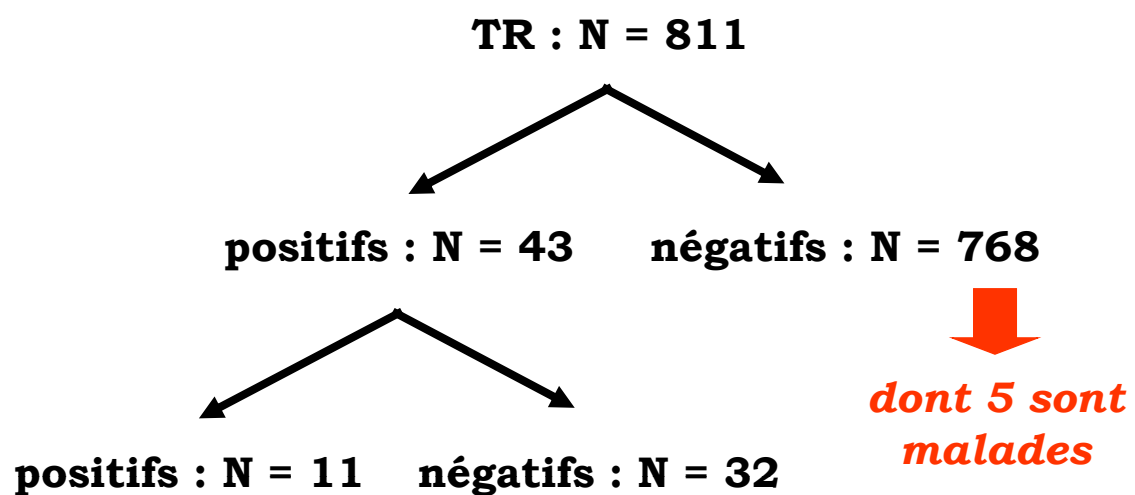
TFP= 4% (32/795)= 1-Sp

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Toucher rectal et cancer rectal

JAMA 1985;254:172



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

***Prenatal diagnosis of trisomy 21 by triple-test
and amnio [Pescia et al. 1993]***

	Triso 21+	Triso 21-	
Triple test +	11	401	412
Triple test +	5	6634	6639
	16	7035	7051

Se : 60 %

Sp : 94 %, FPR : 6%

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Validité: sensibilité et spécificité

	<i>Sensitivity</i>	<i>Specificity</i>
Mammography	78% to 96%	95% to 97%
Cervical smear	>90%	>97%
FOBT	51% to 54%	96% to 98%
PSA*	79% to 92%	74% to 92%

Grandeurs caractéristiques des tests diagnostiques

- **Le calcul et l'utilisation de la sensibilité et de la spécificité impose une dichotomisation des résultats**
- **En présence d'une variable continue, on peut employer le « likelihood ratio » qui s'exprime ainsi (pour « likelihood ratio » positif):**

$$\mathbf{LR_{\oplus} = \frac{p(T|M)}{p(T|\bar{M})}}$$

- **Si LR+ est plus grand que 1, le résultat positif du test est associé à la présence de la maladie; si le résultat est plus grand que 10, l'association est très forte.**

Grandeurs caractéristiques des tests diagnostiques

- Par analogie, le « likelihood ratio » négatif s'exprime:

$$LR- = \frac{p(\bar{T}|\bar{M})}{p(\bar{T}|M)}$$

- Si LR- est plus petit que 1, le résultat négatif du test est associé à l'absence de la maladie; si le résultat est plus petit que 0.1, l'association est très forte.
- Des expressions commodes des LR sont :

$$LR + = \frac{p(T|M)}{p(T|\bar{M})} = \frac{Se}{1 - Sp} \quad LR - = \frac{p(\bar{T}|\bar{M})}{p(\bar{T}|M)} = \frac{1 - Se}{Sp}$$

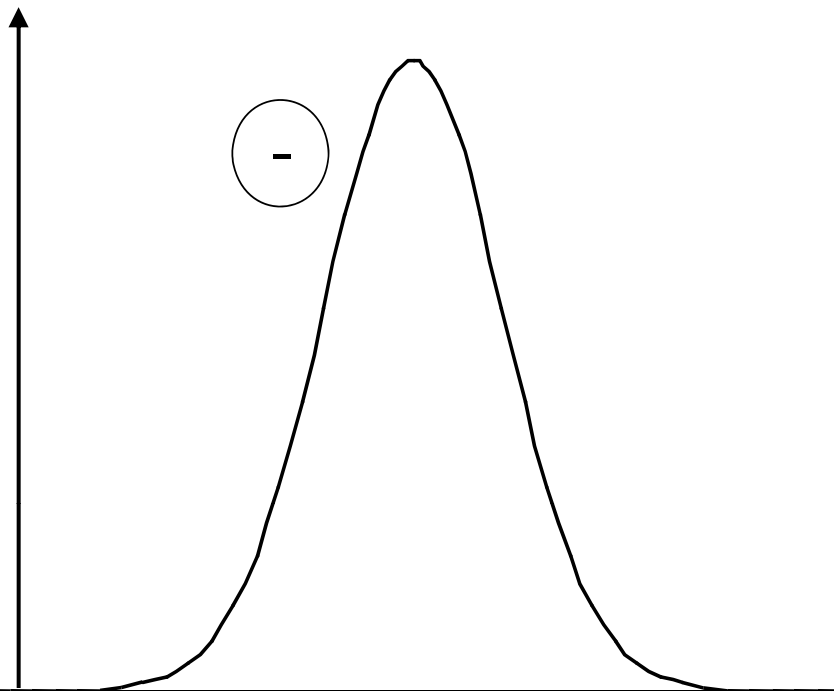
Seychelles : likelihood ratios (%) of various characteristics for detecting dyslipidemia (TC/HDL ratio ≥ 6)

	LR+		LR-	
	Men	Women	Men	Women
High waist-to-hip Ratio	1.80	1.44	0.57	0.42
High waist Circonference	3.43	1.68	0.60	0.23
BMI > 27 kg/m²	2.82	1.47	0.63	0.58
High blood pressure	1.03	1.39	0.95	0.73
Smoking	0.57	1.13	1.38	0.99
Sedentary habits	1.29	1.36	0.95	0.96

Validité: mesures métriques

- **Les résultats de certains tests sont exprimés sur une échelle métrique (pression artérielle, cholestérol, antigène prostate, diamètre d'un anévrisme, etc.)**
- **Le plus souvent, on transforme un résultat métrique en résultat dichotomique, qui correspond à la décision "traiter/ne pas traiter"**

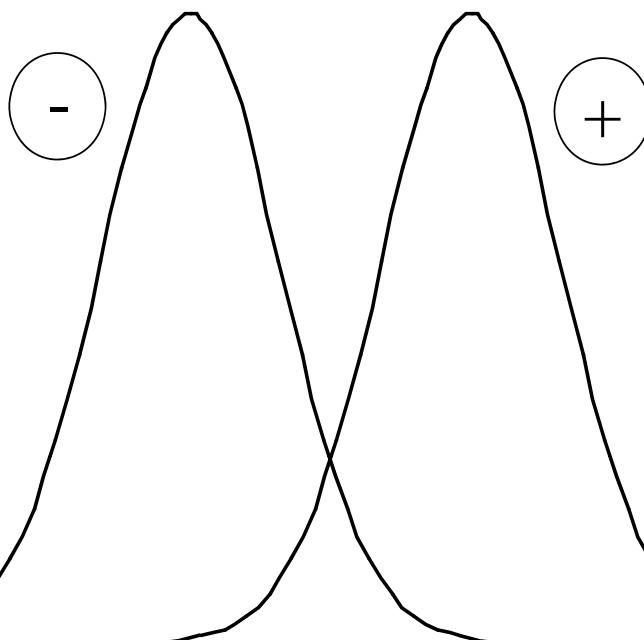
Validité: mesures métriques



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Validité: mesures métriques

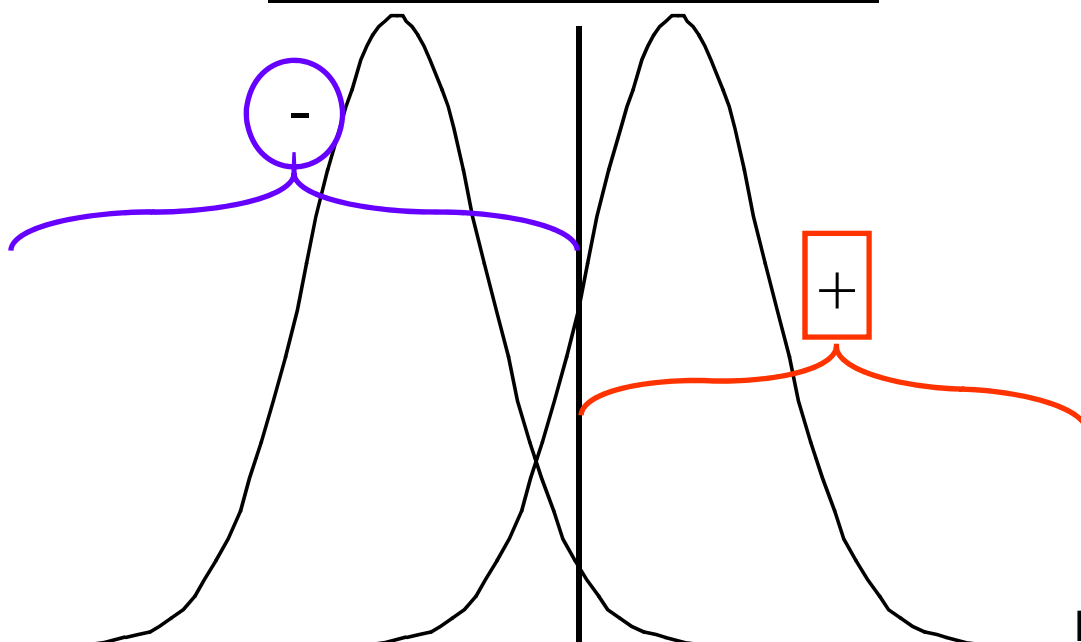


IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Validité: mesures métriques

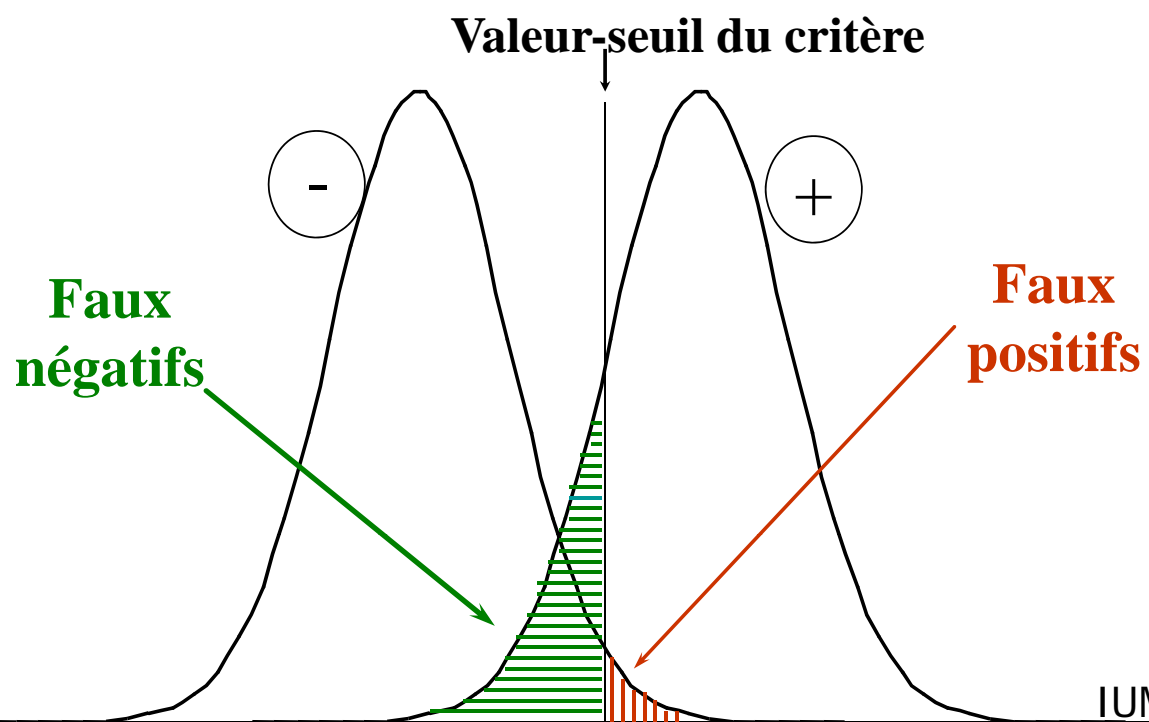
Valeur-seuil du critère



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

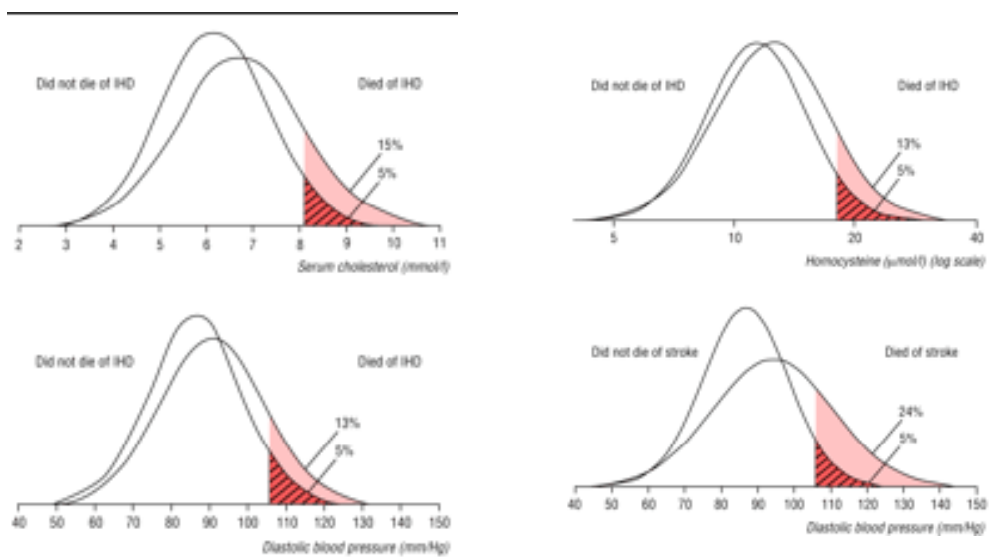
Validité: mesures métriques



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Prognostic values of risk factors (tot chol, homocystein, blood pressure) on cardiovascular deaths (IHD or stroke) Gaussian distribution fitted to data from a cohort of 22 000 men followed prospectively for 10 years (the BUPA study) *BMJ* 2003;326:1419



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Valeurs prédictives

	M+	M-	
T+	a	b	a+b
T-	c	d	c+d
	a+c	b+d	

$$\text{Valeur prédictive positive} = (M+|T+) = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{Valeur prédictive négative} = (M-|T-) = \frac{d}{c+d}$$

Valeurs prédictives

	M+	M-
T+	400	995
T-	100	98905

Sensibilité $a / (a + c) = 400 / (400 + 100) = 80\%$

TFP $b / (b + d) = 995 / (995 + 98905) = 1\%$

VPP $a / (a + b) = 400 / (400 + 995) = 29\%$

VPN $d / (c + d) = 98905 / (100 + 98905) = 99\%$

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Valeurs prédictives

- **Les personnes avec un test positif présentent une probabilité élevée d'avoir un diagnostic positif : c'est ce que mesure la VPP**
- **Les personnes avec un test négatif présentent une probabilité élevée d'être indemnes : c'est ce que mesure la VPN**

faecal-occult blood screening

Hardcastle et al. RCT of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996;348:1472

- **Sensitivity** **53.6%**
- **Specificity** **98%**
- **PPV** **10%**

IUMSP

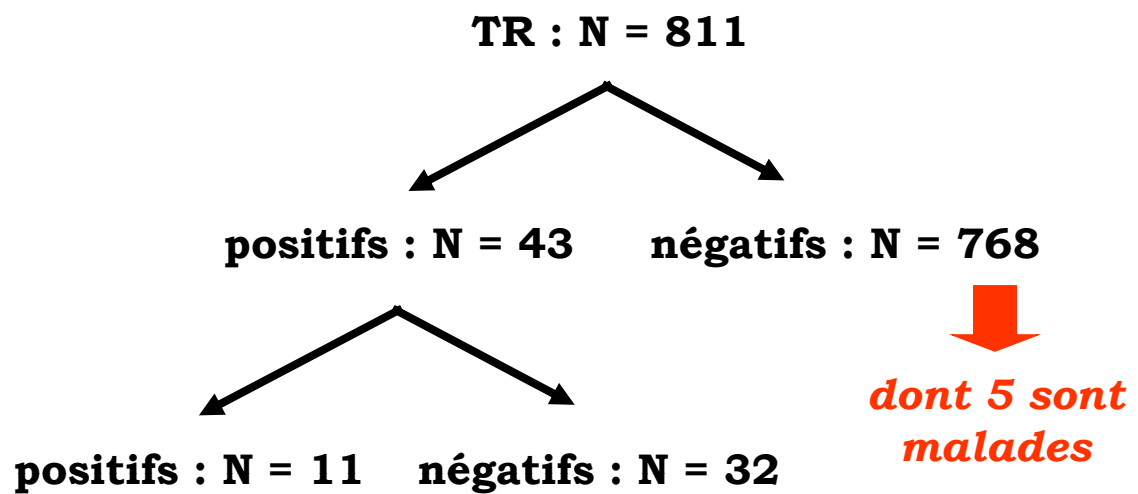
Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Grandeurs caractéristiques des tests diagnostiques

- **Les valeurs prédictives (positives et négatives) dépendent des caractéristiques intrinsèques des tests (sensibilité et spécificité), mais aussi – et surtout – de la fréquence de la maladie dans la population dépistée**

Toucher rectal et cancer rectal

JAMA 1985;254:172



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Toucher rectal (T) et cancer rectal (M) JAMA 1985;254:172

	M +	M -	
T +	11	32	43
T -	5	763	768
	16	795	811

Prévalence M+ = 2% (16/811)

Sensibilité = 69% (11/16)

Spécificité = 96% (763/795)

Val préd + = 25% (11/43)

	M +	M -	
T +	22	31	53
T -	10	748	758
	32	779	811

Prévalence M+ = 4% (16/811)

Sensibilité = 69% (22/32)

Spécificité = 96% (748/779)

Val préd + = 41% (22/53)

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Valeurs prédictives

- **Plus la prévalence (de la phase préclinique) augmente, plus la VPP augmente**
 - **Si la prévalence d'une maladie est nulle, alors tous les tests positifs seront des faux positifs**
 - **Si la prévalence est de 100%, alors tous les testés positifs sont des vrais positifs (donc la valeur prédictive du test est de 100%)**

Fondation vaudoise pour le dépistage du cancer du sein: Activité cumulée selon l'âge (rapport 2001)

	50-4	55-9	60-4	65-9	> 70
Mammo réalisées	7'846	6'117	4'860	4'191	842
Mammo avec anomalies	449 (6%)	294 (5%)	215 (4%)	205 (5%)	49 (6%)
Cancers	41	38	32	45	45
Incidence	.52%	.62%	.66%	1.07%	1.43%
VPP	9.1%	12.9%	14.9%	22.0%	92%

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Mesures d'impact

- **Le risque attribuable (RA) correspond au nombre de cas de maladies dans la population évités grâce au dépistage**
- **Le RA est aussi appelé « différence de risque » ou « risque absolu »**

Mesures d'impact : risque attribuable

- f_1 fréquence de la maladie chez les dépistés,
- f_0 fréquence de la maladie chez les non exposés
- $f_1 < f_0$

$$\mathbf{RA} = \mathbf{f_0} - \mathbf{f_1}$$

- Il s'agit du **risque attribuable** chez les exposés

« *Number needed to screen* »

- **Défini comme le nombre de personnes à dépister pour détecter un cas, ou pour éviter un décès, ou pour gagner une année de vie, etc.**
- **Calculé comme l'inverse du risque attribuable**
- **Permet de comparer aisément des programmes entre eux**

« Number needed to screen »

BMJ 1998;317:307

<i>Lortality (%)</i>		<i>Risk reduction</i>		NNS
<i>no screen</i>	<i>screen</i>	<i>relative</i>	<i>absolute</i>	
5	4	20	1	100
.5	.4	20	.1	1000
.05	.04	20	.01	10000

IUMSP

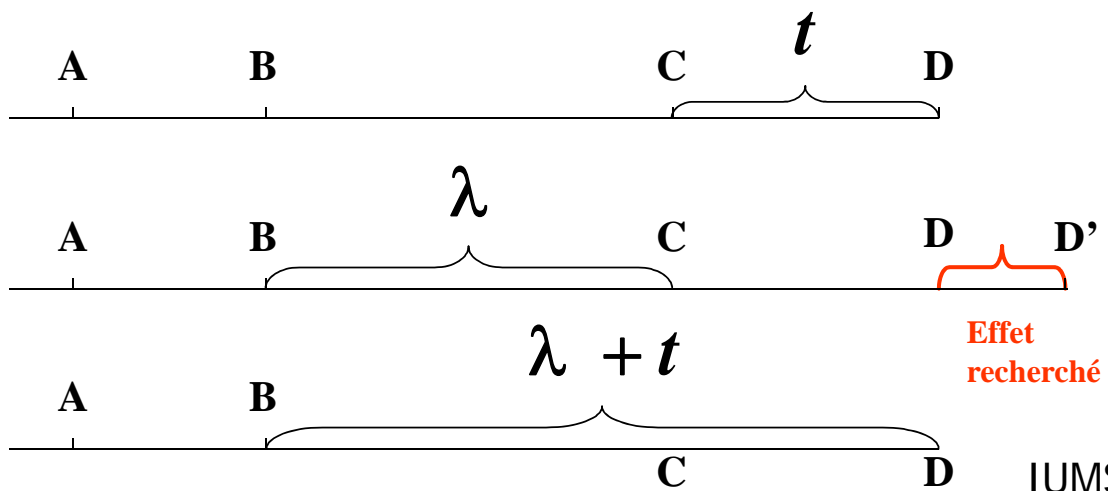
Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Plan

- **Définitions**
- **Mesures de calibration**
- **Biais**
- **Exemple : Cancer du colon**
- **Exemple : Anévrisme de l'aorte abdominale**
- **Dépistage génétique**

Dépistage précoce: temps de devancement

- **Le temps de devancement (lead time= λ) est l'intervalle entre le moment du diagnostic fait dans le cadre du dépistage (B) et le moment du diagnostic fait sans dépistage (C).**



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

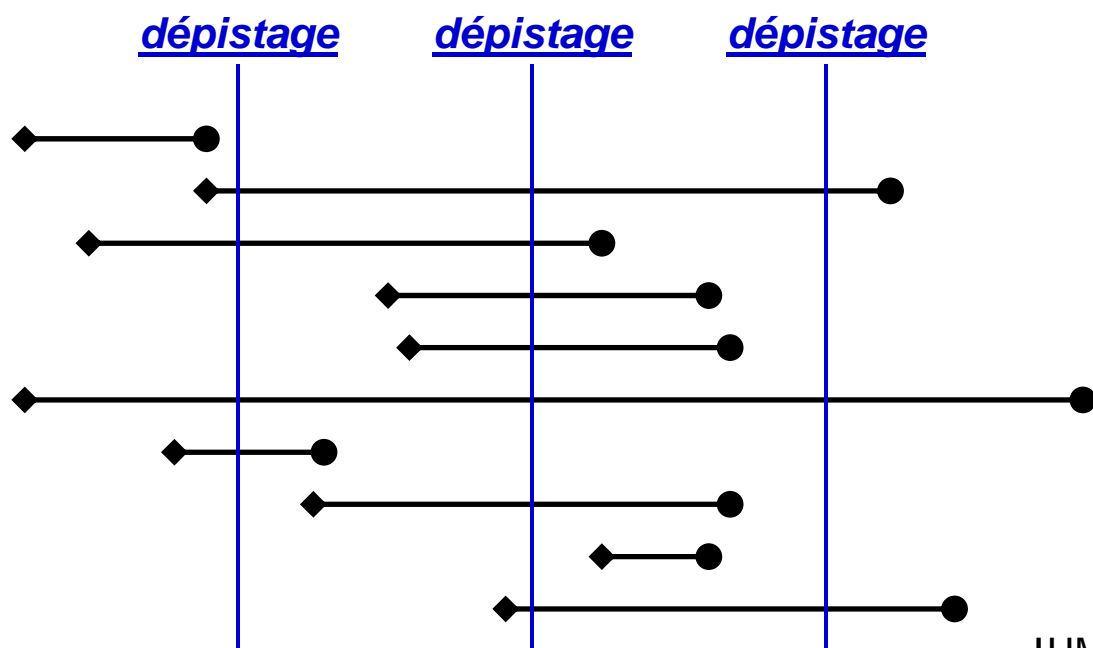
Biais du dépistage précoce

- **Biais du temps de devancement (“lead time bias”):**
 - **Diagnostic précoce raccourcit la phase préclinique sans modifier l’âge au décès (=sans diminuer la mortalité) : augmentation de la durée de la maladie**
- **“Length-time bias”**
 - **Les formes «lentes» des maladies (phase préclinique longue) sont plus susceptibles d’être dépistées que les formes les plus rapides**

Commentaire: biais de la sélection pronostique

- **Certaines maladies chroniques ont des phases précliniques courtes avec peu de variabilité interindividuelle**
- **D'autres ont des phases précliniques très longues avec une grosse variabilité entre individus malades**
 - **le dépistage sélectionne les cas évoluant lentement, dont le pronostic est donc meilleur**
 - **les cas évoluant rapidement échappent au dépistage, car la pathologie est rapidement cliniquement apparente**

Commentaire: biais de la sélection pronostique



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Biais du temps de devancement et de la sélection pronostique

- **Les effets de ces deux biais sont difficiles à distinguer des effets du traitement**
- **C'est pourquoi les essais comparent l'impact chez les personnes exposées au dépistage à l'impact chez les personnes non exposées au dépistage**

Plan

- **Définitions**
- **Mesures de calibration**
- **Biais**
- **Exemple : Cancer du colon**
- **Exemple : Anévrisme de l'aorte abdominale**
- **Dépistage génétique**

Programme de dépistage

- **Un programme de dépistage est une séquence d'interventions dans la population générale, incluant le recrutement, le dépistage, le diagnostic et le traitement d'une affection**

Dépistage du cancer colorectal

- **Trois raisons de dépister**
 - **Cancer fréquent**
 - **Lésion préclinique**
 - **Variation de la létalité selon le stade**
 - **Variation de la létalité selon le système de santé**

Diagnostic du cancer colorectal

- **Questionnaire sur les signes et les symptômes**
- **Examen digital du rectum**
- **Lavement baryté (et colonoscopie virtuelle)**
- **Colonoscopie**
- **Sigmoïdoscopie rigide**
- **Sigmoïdoscopie flexible**
- **Sang occulte dans les selles**

Dépistage du cancer colorectal

- **La plupart des CCL résultent d'une transformation maligne des polypes adénomateux.**
- **Seuls 10% des adénomes > 1 cm deviennent malins après 10 ans.**
- **L'incidence des polypes adénomateux augmente avec l'âge, avec une prévalence moyenne d'environ 20 %.**
- **90 % des adénomes peuvent être réséqués par colonoscopie.**

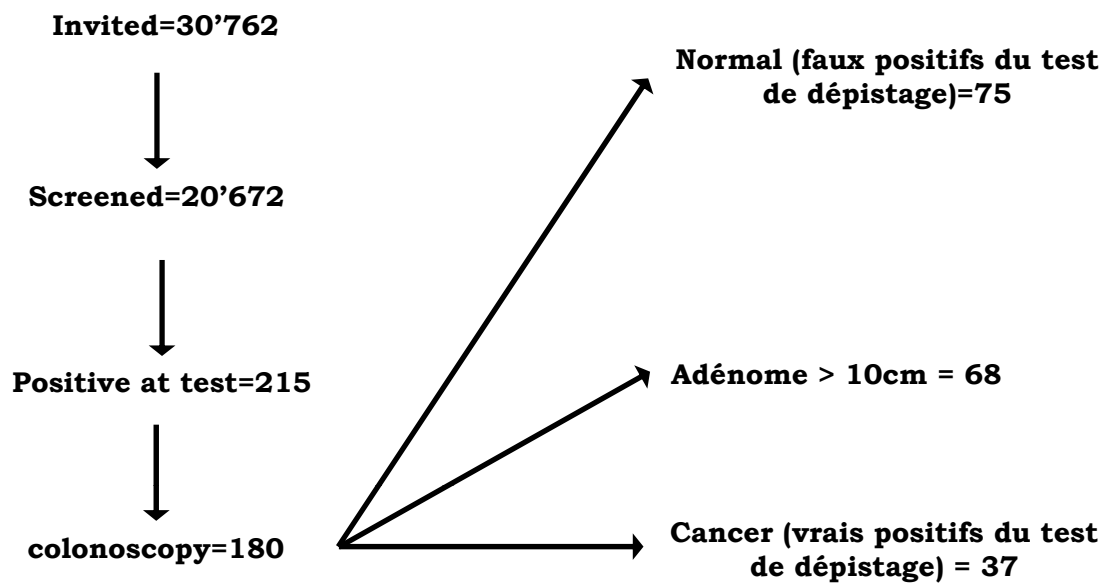
Dépistage du cancer colorectal: sang occulte dans les selles

- **Test sur trois selles consécutives; si 4 échantillons positifs, colonoscopie (le plus souvent : 2 % entre 50 et 74 ans)**
- **Sensibilité : 50-60 %, spécificité très élevée**
- **Le mieux étudié comme test de dépistage, en termes de faisabilité et de réduction de la mortalité**

Dépistage du cancer colorectal

- **Plusieurs études montrent une efficacité du dépistage systématique (SOS + scopie) dans la population générale > 50 ans.**
 - **Mandel et al. The Minnesota Colon Cancer Control Study. NEJM 1993;328:1365**
 - **Hardcastle et al. UK RCT. Lancet 1996;348:1472**
 - **Kronborg et al. DK RCT. Lancet 1996;348:1467**
- **La réduction de mortalité obtenue par dépistage est située entre 16 et 30 %**
 - **Towler et al. Systematic review of the Hemocult. BMJ 1998;318:559**

Dépistage du cancer colorectal: RCT de Funen (DK), 1ère vague



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Résultats du suivi à 18 ans des cohortes du Minnesota

	<i>Aucun</i>	<i>Biennal</i>	<i>Annuel</i>
N participants	15'363	15'550	15'532
N personnes-années	232'612	235'513	245'584
N cancers	507	435	417
Incidence cumulée (pour 1000)	39	33	32

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Colorectal cancer

Khoury (ed) 2004:199

	<i>No 1st degree relative (average risk)</i>	<i>Any 1st degree relative</i>	<i>HNPCC (Autosomal dominant)</i>	<i>Familial Adenomatous Polyposis (Autosomal dominant)</i>
<i>prevalence</i>	.90	.10	1/3'000	1/8'000
<i>lifetime risk</i>	.04	.055	.80	1.00
<i>relative risk</i>	1	1.7	20	30

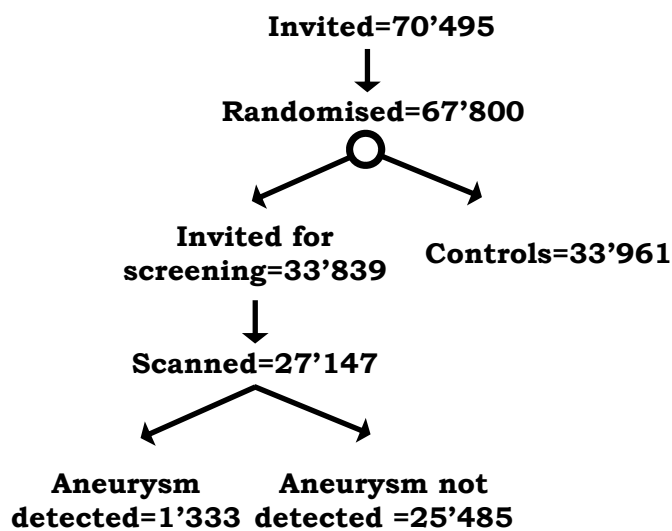
IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

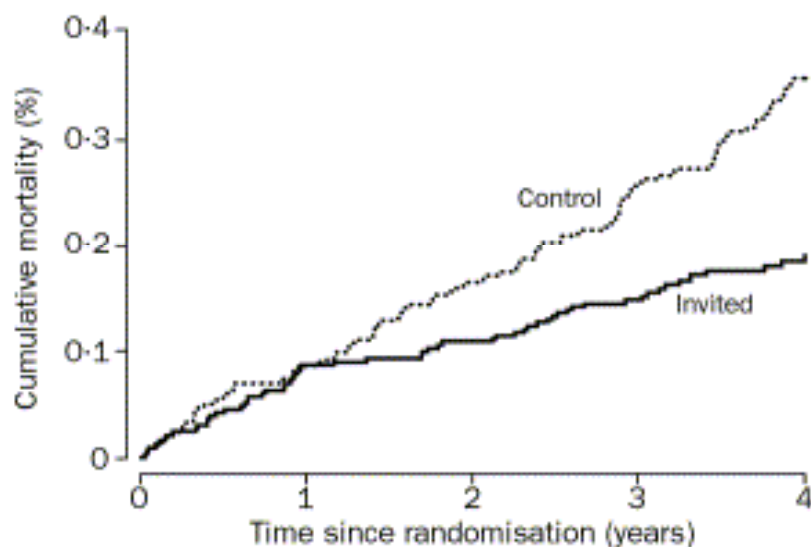
Plan

- **Définitions**
- **Mesures de calibration**
- **Biais**
- **Exemple : Cancer du colon**
- **Exemple : Anévrisme de l'aorte abdominale**
- **Dépistage génétique**

Dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale
Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect
of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men
Lancet 2002;360: 1531



Dépistage de l'anévrisme de l'aorte abdominale
Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect
of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men
Lancet 2002;360: 1531



Number at risk		0	1	2	3	4
Control	33961	33162	32231	31196	17860	
Invited	33839	33035	32117	31173	17920	

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

**Number of breast cancers detected in women
in study and control group** *BMJ 1989;297:943*

<i>Study group</i>				<i>Control group</i>
<i>screening</i>	<i>interval</i>	<i>non attenders</i>	<i>total</i>	
292	79	85	456	348
64%	17%	19%	100%	

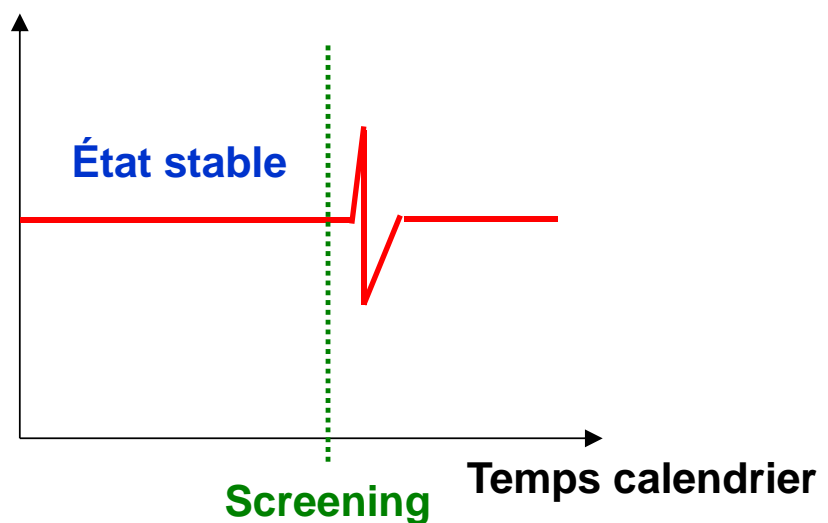
age at diag : 50-69, mean follow up : 8.8 yrs, participation : 75%

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Impact

Incidence de la maladie clinique



Avec le dépistage, l'incidence de la maladie (i) augmente (car la 1^{ère} vague survient dans une population avec beaucoup de cas inconnus), puis (ii) diminue dès la 2^{ème} vague (parce que la 1^{ère} vague a vidé la population), puis (iii) l'incidence revient au régime antérieur

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Plan

- **Définitions**
- **Mesures de calibration**
- **Biais**
- **Exemple : Cancer du colon**
- **Exemple : Anévrisme de l'aorte abdominale**
- **Dépistage génétique**

Association between SDAT and genetic patterns
Gen Epidemiol 1992;9:155

ApoE configurations	Frequency in general population	Relative risk of SDAT	Prevalence (%) of cognitive dysfunction
e2/e2	1%		
e2/e3	11%	1.0	31.1
e3/e3	57%		
e2/e4	8%		
e3/e4	21%	2.5	39.8
e4/e4	2%	8 with earlier onset	50.0

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Genes in common hereditary cancer syndromes

Aziz et al. Cancer screening. Humana 2001

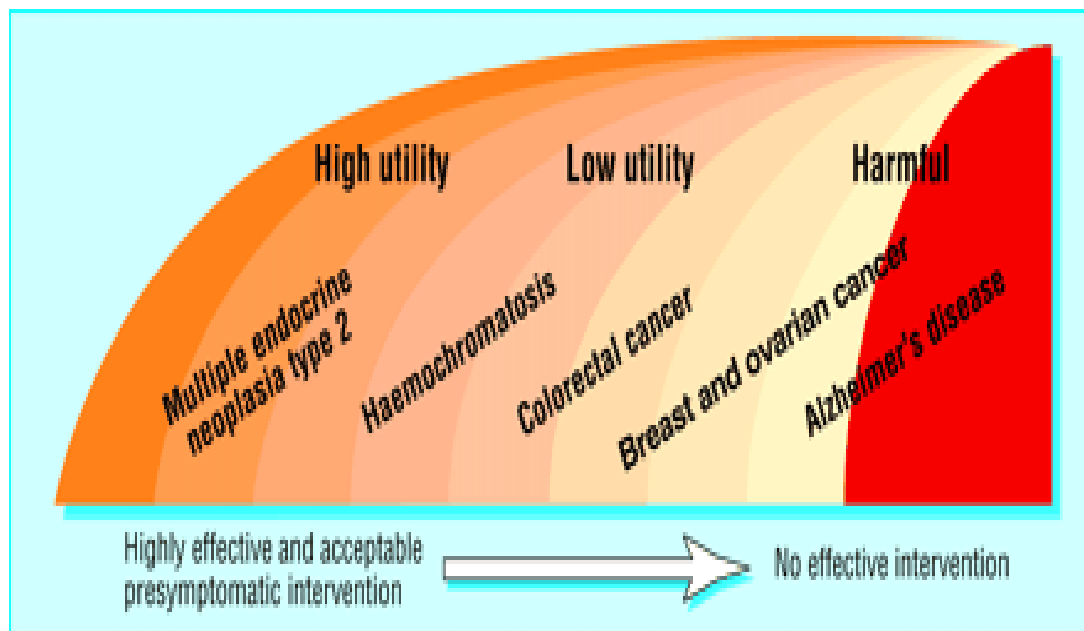
<i>gene</i>	<i>chromosome</i>	<i>cancers</i>	<i>prophylaxis</i>
BRCA1	17q21	breast, ovarian	mastectomy
BRCA2	13p13	breast, pancreatic	mastectomy
hMSH2	2p16	colorectal, endometrial, ovarian	colectomy
RET	10q11	medullary thyroid	thyroidectomy
hMLH1	3p21	colorectal, endometrial, ovarian	colectomy
APC	5q21	colorectal	colectomy

IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Utility in predictive genetic testing

BMJ 2001;322:1052



IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Résumé

- **Le rendement d'un programme de dépistage est déterminé par la valeur prédictive positive (VPP) du test dans cette population**
- **La VPP dépend :**
 - **Des caractéristiques du test (sensibilité et, surtout, spécificité)**
 - **De l'épidémiologie de la maladie, surtout de la prévalence de la phase préclinique (prévalence * durée de la phase préclinique)**