

Évaluation des méthodes de dépistage

1.	INTRODUCTION	2
2.	MESURE DE LA PERFORMANCE D'UN TEST DIAGNOSTIQUE	2
2.1.	Identification des malades	2
2.2.	Identification des non-malades	3
2.3.	Exemple	3
2.3.1.	<i>Choix d'un seuil de positivité</i>	4
3.	MESURE DE LA PERFORMANCE D'UNE STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE	6
3.1.	La valeur prédictive positive d'un test (VPP)	6
3.2.	La valeur prédictive négative (VPN)	7
3.3.	Exemple	7
3.4.	Rôle de la prévalence sur la performance d'une stratégie diagnostique	8
4.	EVALUATION DE L'UTILITÉ D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE	10

1. INTRODUCTION

Le dépistage est l'identification dans une population a priori en bonne santé, de sujets présentant soit une maladie inapparente, soit un risque élevé d'une maladie donnée, en vue d'examens complémentaires ou de mesures de prévention.

Il est différent du diagnostic dans lequel les examens sont réalisés sur indications, symptômes, ou test de dépistage positif, en vue d'un traitement.

Le dépistage va "transformer" des personnes se croyant bien portantes en malades. Il faut donc être tout à fait sûr que ses avantages surpassent ses inconvénients. Notamment, est-il acceptable par la population, reproductible, quels seront son coût et sa difficulté de réalisation, apportera-t-il un bénéfice si un traitement plus précoce est entrepris (si celui-ci existe) ?

2. MESURE DE LA PERFORMANCE D'UN TEST DIAGNOSTIQUE

2.1. Identification des malades

Dans la plupart des situations, le médecin est surtout intéressé à savoir si le test identifie correctement tous les patient **qui ont la maladie**. La caractéristique correspondante du test est la *sensibilité* qui est définie comme la **capacité du test à correctement identifier les individus qui ont la maladie**. La sensibilité est le **rapport du nombre de patients qui ont un test positif et ont la maladie (vrais positifs = VP) sur le nombre total de patients qui ont la maladie**. La sensibilité est une proportion et peut donc prendre des valeurs de 0,0 ou 0% (aucun malade n'est correctement identifié) à 1,0 ou 100% (tous les malades sont correctement identifiés, il n'y a aucun faux négatif (FN)).

	maladie présente	maladie absente	total
test positif	VP	FP	VP+FP
test négatif	FN	VN	FN+VN
total	VP+FN	VN+FP	N

$$\text{Sensibilité} = \text{Se} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

La sensibilité d'un test ne peut être correctement déterminée qu'en appliquant le test à un groupe de patients dont on a la certitude qu'ils ont la maladie. Il est important de sélectionner un groupe comportant non seulement des patients chez qui la présence de la maladie est évidente, mais aussi des patients dont le tableau clinique pourrait orienter vers une autre maladie.

2.2. Identification des non-malades

Un test qui serait 100% sensible aurait la capacité de correctement identifier tous les patients qui ont la maladie, mais ne serait parfait que s'il identifiait correctement aussi tous les patients qui n'ont pas la maladie. Cette capacité est la *spécificité*, qui est définie comme la **capacité du test à correctement identifier les individus qui n'ont pas la maladie**. En pratique, la spécificité est le **rapport du nombre de patients qui ont un test négatif et n'ont pas la maladie (les vrais négatifs = VN) sur le nombre total de patients qui n'ont pas la maladie**. La spécificité est une proportion et peut donc prendre des valeurs de 0,0 ou 0% (aucun non-malade n'est correctement identifié) à 1,0 ou 100% (tous les non-malades sont correctement identifiés; il n'y a aucun faux positif (FP)).

$$\text{Spécificité} = \text{Sp} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

La spécificité d'un test est déterminée en appliquant le test à un groupe d'individus dont on a la certitude qu'ils n'ont pas la maladie. Il est important de sélectionner un groupe comportant non seulement des patients chez qui l'absence de la maladie est évidente, mais aussi des patients porteurs d'autres maladies qui sont difficilement différenciables de la maladie pour laquelle le test est développé, en particulier des patients chez qui la présence de la maladie a d'abord été suspectée puis récusée.

2.3. Exemple

Diagnostic de l'infection par le VIH par la méthode ELISA. Ce test est appliqué chez 162 patients porteurs asymptomatiques du VIH dont le diagnostic a déjà été confirmé par un bilan virologique plus complet.

	VIH présent	VIH absent	total
ELISA positif	157	4	161
ELISA négatif	5	1996	2001
total	162	2000	2162

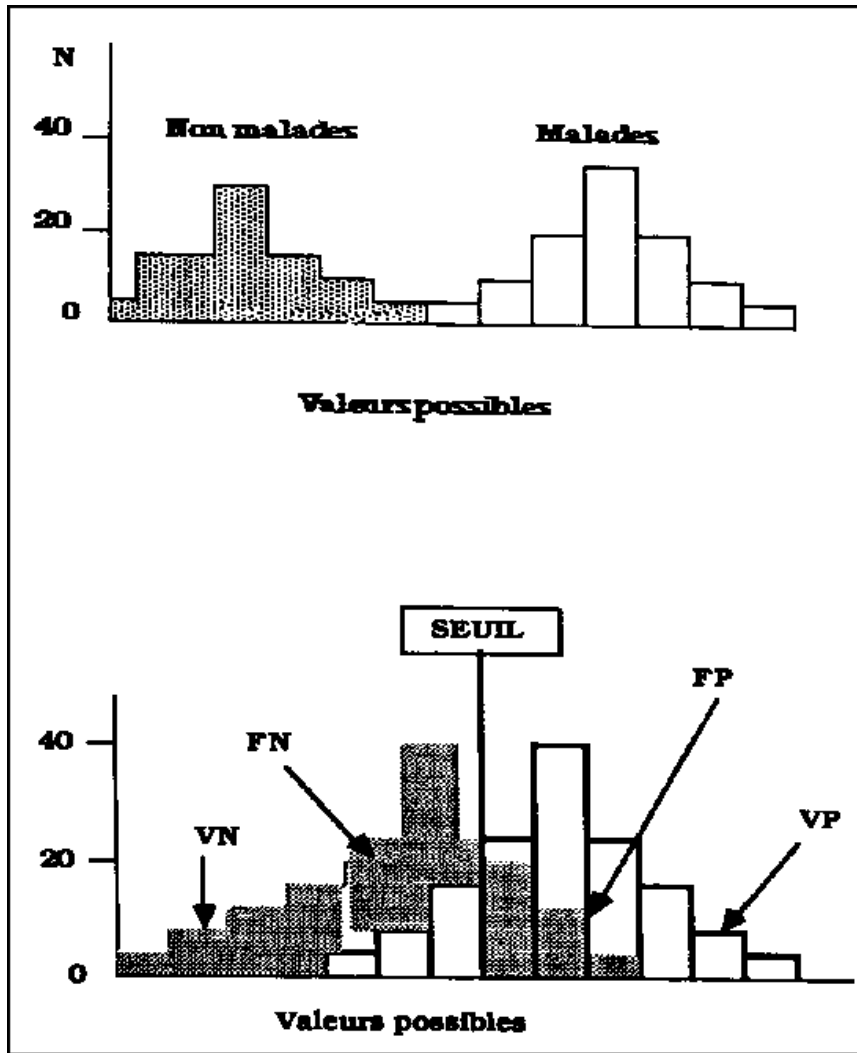
$$Se = 157 / 161 = 0,97 \text{ ou } 97\%$$

$$Sp = 1996 / 2000 = 0,998 \text{ ou } 99,8\%.$$

2.3.1.Choix d'un seuil de positivité

Le choix d'un seuil de positivité, dans le cas de tests quantitatifs, permet de définir la valeur à partir de laquelle le résultat sera considéré comme positif (dosage biologique). Dans la pratique, ce choix dépendra de la gravité des conséquences des erreurs de classification :

- Si les conséquences d'une erreur de diagnostic par défaut (FN) sont graves et si les tests de confirmation de la présence de la maladie sont peu chers et peu dangereux, on choisira un **seuil bas** (dépistage de la phénylcétonurie chez le nouveau-né, dépistage de séropositifs au VIH chez des toxicomanes). On augmentera ainsi le nombre de VP, mais également celui des FP.
- Au contraire, le seuil sera placé **plus haut** si l'on cherche surtout à éliminer le diagnostic et si les conséquences d'un FP sont graves ou coûteuses (dosage de l'alpha-foeto-protéine pour le diagnostic des anomalies congénitales du système nerveux central pendant la grossesse, dépistage de séropositifs au VIH dans les centres de transfusion sanguine). On augmentera ainsi le nombre de VN, mais également celui des FN.



Le choix d'un seuil bas va donc augmenter la sensibilité et diminuer la spécificité; alors que le choix d'un seuil haut va augmenter la spécificité et diminuer la sensibilité :

Variation de la sensibilité et de la spécificité du test ELISA avec le seuil de positivité :

	Seuil de positivité			
	> 3	> 4	> 5	> 6
Sensibilité (%)	97,7	97,5	97,3	96,6
Spécificité (%)	92,6	97,5	98,6	99,3

3. MESURE DE LA PERFORMANCE D'UNE STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

En pratique, on applique des procédures de dépistage parce qu'on ne sait pas quels patients ont réellement la maladie (contrairement à ce qui a été vu au chapitre précédent. Supposons que l'on dispose d'une série de patients à qui le test a été administré; certains patients ont un test positif (somme des VP et desFP), et les autres ont un un test négatif (somme des VN et des FN). Les questions importantes pour le praticien sont donc: quelle proportion des patients ayant un test positif correspond à des vrais malades? Quelle proportion des patients ayant un test négatif correspond à des sujets indemnes de la maladie? Cette information est donnée par les **valeurs prédictives des résultats** du test.

	maladie présente	maladie absente	total
test positif	VP	FP	VP+FP
test négatif	FN	VN	FN+VN
total	VP+FN	VN+FP	N

3.1. La valeur prédictive positive d'un test (VPP)

La VPP est la proportion des tests positifs qui correspond à de vrais malades. C'est le rapport du nombre de VP sur le nombre total de tests positifs :

$$\mathbf{VPP = VP / (VP + FP)}$$

La VPP est une proportion et peut donc prendre des valeurs de 0,0 ou 0% (aucun test positif ne correspond à des malades) à 1,0 ou 100%. Une stratégie diagnostique ayant une VPP de 100% est idéale pour affirmer la présence de la maladie, tous les résultats positifs correspondant justement à des malades. Ceci ne peut s'observer qu'en l'**absence de FP**, donc avec une **spécificité de 100%**.

3.2. La valeur prédictive négative (VPN)

La VPN est la **proportion des tests négatifs qui correspond à des non-malades**. C'est le rapport du nombre de VN sur le nombre total de tests négatifs :

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

La VPN peut prendre des valeurs de 0,0 ou 0% (aucun test négatif ne correspond à des non-malades) à 1,0 ou 100%. Une stratégie diagnostique ayant une VPN de 100% est idéale pour affirmer l'absence de la maladie, tous les résultats négatifs correspondant justement à des non-malades. Ceci ne peut s'observer qu'en l'**absence de FN**, donc avec une **sensibilité de 100%**.

3.3. Exemple

Il s'agit de celui évoqué au chapitre précédent, portant sur l'évaluation de la méthode ELISA :

	VIH présent	VIH absent	total
ELISA positif	157	4	161
ELISA négatif	5	1996	2001
total	162	2000	2162

$$VPP = 157 / 161 = 0,975 \text{ ou } 97,5\%$$

$$VPN = 1996 / 2001 = 0,998 \text{ ou } 99,8\%$$

La performance de cette stratégie diagnostique est donc assez bonne, puisque près de 98% des résultats positifs et presque la totalité des résultats négatifs sont exacts.

3.4. Rôle de la prévalence sur la performance d'une stratégie diagnostique

Pour l'illustrer, nous appliquerons le test ELISA pour le diagnostic de l'infection par le VIH dans **2 contextes différents** :

1. Le test est appliqué à une population de 1000 **toxicomanes** inscrits dans un programme de désintoxication. Le directeur du centre souhaiterait connaître la **proportion réelle** de porteurs du VIH au sein de cette population. Dans cette population, la **prévalence** du VIH est estimée à **60%**, soit 600 porteurs, parmi lesquels on peut attendre 582 tests positifs ($Se = 96,9\%$). Chez les 400 non-porteurs, on attendra 399 tests négatifs ($Sp = 99,8\%$). Les **VPP** et **VPN** sont donc respectivement **99,8%** et **95,7%**. Dans cette population à très haut risque, le test ELISA est donc une stratégie diagnostique **pratiquement parfaite pour affirmer la présence du VIH**, en accord avec les objectifs initiaux, mais moins satisfaisante pour l'éliminer (près de 3% des porteurs échappent au dépistage);

	porteur du VIH	non porteur du VIH	total
ELISA positif	582	1	583
ELISA négatif	18	399	417
total	600	400	1000

2. Le dépistage des porteurs du VIH est particulièrement important dans le cadre des **centres de transfusion sanguine**, dont l'objectif principal à cet égard est d'**affirmer à tout prix l'absence du VIH** dans des prélèvements sanguins qui seront transfusés à d'autres personnes par la suite. Dans ce contexte, le test ELISA (mêmes SAe et Sp que dans la première situation) est appliqué à 1 million de **donneurs de sang**, chez lesquels la prévalence du VIH est estimée à **0,03%**. Parmi les 300 porteurs attendus, 291 présenteront un test positif. Parmi les 999 700 non-porteurs, on observera 997 701 tests négatifs, et 1999 tests faussement positifs. Les **VPP** et **VPN** sont donc respectivement **12,7%** et **99,9%**. Dans cette seconde situation, le test ELISA est donc une stratégie **presque parfaite pour affirmer l'absence du VIH**, en accord avec les objectifs initiaux, mais une stratégie très mauvaise pour affirmer sa présence.

	porteur du VIH	non porteur du VIH	total
ELISA positif	291	1999	2290
ELISA négatif	9	997701	997710
total	300	999700	1000000

Dans cet exemple, on voit donc bien que la performance d'une stratégie diagnostique **ne dépend pas seulement de la performance du test** lui-même (la sensibilité et la spécificité du test étaient les mêmes dans les 2 situations). Les variations observées des valeurs prédictives étaient liées au fait que la fréquence de la maladie (et donc des faux résultats, positifs et négatifs) était différente d'une situation à l'autre.

En fait, à **sensibilité et spécificité constantes**, on observe que :

- quand la **prévalence augmente**, les VP augmentent et les FP diminuent, donc la **VPP augmente**;
- de même, toujours quand la **prévalence augmente**, les FN augmentent et les VN diminuent, donc la **VPN diminue**.

Il existe donc une **relation** entre *Se*, *Sp* et *Pr* (prévalence) d'une part, et valeur prédictive d'autre part :

$$\text{VPP} = (\text{Se} \times \text{Pr}) / [(\text{Se} \times \text{Pr}) + (1 - \text{Sp})(1 - \text{Pr})]$$

$$\text{VPN} = [\text{Sp} (1 - \text{Pr})] / [\text{Sp} (1 - \text{Pr}) + (1 - \text{Se}) \text{Pr}]$$

4. EVALUATION DE L'UTILITÉ D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE

- **Maladie appropriée:**

- grave;
- avec une phase préclinique longue;
- fréquente dans la population-cible;
- disponibilité d'un traitement efficace, et ce d'autant plus que le traitement est appliqué plus précocément;
- conséquences économiques;

- **Stratégie appropriée:**

- validité du dépistage: bonne spécificité et bonne sensibilité (éventuellement en ajustant les seuils ou en combinant des tests); possibilité d'améliorer les valeurs prédictives en ciblant des populations à prévalence plus ou moins élevée;
- fiabilité du dépistage: les problèmes de reproductibilité et de précision du test risquent d'être beaucoup plus importants "sur le terrain".

- **Structure appropriée:**

- tenir compte de l'accessibilité aux services de prévention ou de soins;
- tenir compte de la charge accrue de travail que le dépistage va représenter pour le système de soins (ressources matérielles et compétences nécessaires);
- tenir compte du coût de ces activités supplémentaires dans l'évaluation de celui du programme de dépistage;
- vérifier l'acceptabilité du programme: les procédures diagnostiques initiales, les procédures de confirmation et la thérapeutique proposée; elle doit être vérifiée auprès de toutes les personnes visées par le programme, y compris les professionnels de santé;
- tenir compte des risques liés aux différentes étapes, des coûts associés, et des questions d'éthique.