



Le dépistage des facteurs de risque biologiques comme outil d'aide à la décision :

Dans le cadre d'une politique de santé publique, les tests de dépistage sont efficaces s'ils sont utilisés sur une population ciblée à risque.

L'utilisation pertinente des tests diagnostics et de dépistage requiert la connaissance des notions de base en matière d'épidémiologie analytique et d'analyse décisionnelle. L'objectif est d'accroître la rationalité des décisions diagnostiques et thérapeutiques et d'évaluer leur efficacité en fonction de leur coût. La connaissance de ces éléments permet de comprendre une notion fondamentale en médecine : le caractère relatif des résultats des examens complémentaires. Seuls les tests dont la réponse est binaire (malade/non malade) sont envisagés dans cet article.

Validité d'un test, sensibilité, spécificité, valeurs prédictives

Le terme de « test » est utilisé ici dans le sens de « source d'information » [1] : il pourrait donc s'agir d'une démarche clinique (examen clinique d'un malade, y compris l'interrogatoire) ou paraclinique (prescriptions d'examens complémentaires). Nous considérerons ici les exemples pertinents pour le dépistage biologique, pré-symptomatique, d'une maladie familiale.

Les caractéristiques d'un test sont de deux ordres : d'une part celles qui relèvent exclusivement du test lui-même, ce sont la sensibilité et la spécificité, et d'autre part celles qui sont relatives à l'utilisation du test pour une population donnée, les valeurs prédictives. Dans ce second cas, les qualités du test dépendent à la fois de ses caractéristiques intrinsèques (sensibilité et spécificité) et des caractéristiques de la population à qui ce test est appliqué. Dans le cas de la mucoviscidose par exemple, on peut envisager trois niveaux de population dépistée : la population générale, les familles dans lesquelles il existe des antécédents de maladie ou les enfants ayant présenté des signes d'infection bronchique récidivante.

L'intérêt des tests diagnostics, utilisés seuls ou en association, est de préciser la probabilité qu'un patient soit, ou non, porteur d'une maladie ; cette fonction est exprimée par les valeurs prédictives (respectivement positive [VPP] et négative [VPN]). Il faut distinguer, en particulier dans le cas de la médecine prédictive et du dépistage des maladies génétiques, deux notions de « valeur prédictive ». La valeur prédictive du test de dépistage, qui est la notion étudiée dans ce texte, et la notion de valeur prédictive du gène. Dans ce premier cas, on répond à la question : si le résultat du test est positif, quelle est la probabilité que le patient présente vraiment l'anomalie génétique considérée ? La seconde question est en fait la plus importante, mais le test seul ne permet pas d'y répondre : devant une anomalie mono- ou polygénique, quelle est la probabilité que le patient développe la maladie ?

Rappel : Sensibilité et spécificité

Les tests sont caractérisés par deux paramètres, la sensibilité et la spécificité.

La sensibilité est la probabilité qu'un test soit positif si le patient est porteur de la maladie ; la spécificité est la probabilité qu'un test soit négatif si le patient est indemne de la maladie considérée.

Les vrais positifs sont les résultats positifs chez les patients qui ont la maladie, les faux positifs sont les résultats positifs chez les patients qui n'ont pas la maladie. Les vrais négatifs sont les résultats négatifs chez les patients qui n'ont pas la maladie, les faux négatifs sont les résultats négatifs chez les patients qui ont la maladie.

Il est important de comprendre que la sensibilité et la spécificité sont des caractéristiques intrinsèques du test et sont donc indépendantes du type de patient testé. Par exemple, si un dosage sérique a une sensibilité de 99 %, cela signifie que, si on répète 100 fois le même dosage sur le même sérum d'un patient malade, il sera positif dans 99 cas et négatif dans 1 cas. Si la spécificité est de 98 % et si on répète 100 fois le même dosage sur le même sérum d'un patient non malade, il sera négatif dans 98 cas

et positif dans 2 cas. Le fait que la sensibilité et la spécificité ne soient pas égales à 100 % traduit les imperfections techniques du test, et n'a rien à voir avec le malade.

En général, on ne sait pas *a priori* si le patient est malade ou pas (c'est précisément ce que l'on cherche à savoir en examinant un malade ou en prescrivant des examens complémentaires) ; ces notions fondamentales pour évaluer les qualités diagnostiques d'un test ont peu d'utilité directe en pratique clinique.

Valeur prédictive positive ou négative (VPP et VPN)

La question posée par le clinicien est la suivante : devant un résultat positif (ou négatif) de test, quelle est la probabilité pour que le patient soit malade (ou non malade) ? Dans le cas de la médecine prédictive, rappelons que se rajoute une seconde étape : devant un résultat positif, quelle est la probabilité que le patient soit vraiment porteur de l'anomalie et, si le patient est vraiment porteur de l'anomalie, quelle est la probabilité qu'il développe ensuite la maladie ? Pour certaines maladies comme la maladie de Huntington, cette seconde probabilité est de 1, mais dans d'autres situations comme la mutation BRCA1 ou BRCA2, la probabilité est estimée de 0,06 à 0,4 pour le cancer de l'ovaire [42]. Dans ces situations, il faut cumuler (multiplier) les probabilités que le patient soit vraiment porteur de la mutation si le test est positif et la probabilité de développer la maladie si la mutation est présente.

La valeur prédictive positive (probabilité que la personne soit vraiment porteuse de la mutation si le test est positif) dépend donc des caractéristiques du test (sensibilité ou spécificité), et de la probabilité *a priori* que le patient ait la maladie (ou pas), c'est-à-dire la prévalence de la mutation dans la population considérée.

La principale caractéristique de la population qui sera utilisée pour définir la validité d'un test est donc la prévalence : c'est la probabilité *a priori* qu'une maladie ou une mutation soient présentes chez n'importe quel individu pris au hasard dans la population. Le test diagnos-

les concepts

tique va chercher à préciser cette probabilité et à passer de la probabilité dans la population générale à une probabilité pour le patient considéré. Par exemple, si la prévalence de la mucoviscidose est de 1/3 000 dans la population générale, cela signifie qu'une personne prise au hasard dans la rue a 1 chance sur 3 000 d'avoir la maladie. Ce chiffre étant inutile car trop faible pour décider d'une quelconque action thérapeutique ou préventive, on va chercher à préciser cette probabilité avec différents tests biologiques.

L'objectif des tests est de faire varier cette probabilité conditionnelle, l'augmenter (dans le sens de la confirmation du diagnostic) ou la diminuer (vers la récusation du diagnostic).

La valeur prédictive positive d'un test est la probabilité que le patient ait vraiment la mutation si le résultat du test est positif ; la valeur prédictive négative est la probabilité que le patient soit indemne si le résultat du test est négatif.

L'ensemble de ces résultats peut être

résumé dans un tableau de contingence, qui peut être exprimé en effectifs ou en probabilités (tableau 1).

Ce qu'il est fondamental de comprendre, c'est que le résultat positif (ou négatif) d'un test n'a pas la même valeur d'un patient à l'autre : tout dépend de la probabilité qu'avait le patient *a priori* (c'est-à-dire avant qu'on ait effectué le test) d'être porteur (ou non) de la maladie.

Par exemple, un test a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 95 %. On réalise ce test de manière systématique sur la population générale où la probabilité de la mucoviscidose est de 1/3 000. Si le résultat est positif, la probabilité que le patient soit vraiment malade (c'est-à-dire la valeur prédictive positive) est de 2 %.

	Malades	Non-malades	Total
Test positif	2,7	100	102,7
Test négatif	0,3	9 897	9 897,3
Total	3,0	9 997	10 000

Cela signifie que le patient à qui on annonce qu'il est probablement malade a

en fait à peine plus que 2 chances sur 100 de l'être vraiment. Cela peut signifier, au mieux, que l'on prescrit un traitement inutile dans 98 cas sur 100, au pire que l'on expose 98 patients sur 100 pour rien à des complications iatrogènes et à l'anxiété de se savoir porteur d'une maladie.

En revanche, si le même test (c'est-à-dire avec la même sensibilité et la même spécificité) est prescrit à un patient chez qui existe une forte suspicion *a priori* de maladie, comme par exemple des infections bronchiques à répétition, avec une probabilité *a priori* de 1/10, le résultat positif indique que le patient a une probabilité de 0,9 d'être vraiment porteur de la maladie.

	Malades	Non-malades	Total
Test positif	9	1	10
Test négatif	1	89	90
Total	10	90	100

On peut multiplier les exemples qui tendent à montrer que :

- un résultat positif chez un patient qui avait *a priori* très peu de risque d'avoir la maladie doit être considéré avec beaucoup de prudence : il y a de fortes chances pour que ce soit un faux positif. Cela est d'autant plus important qu'il s'agit d'une maladie qui impose un traitement ou des investigations supplémentaires risquées. Ce principe général explique pourquoi les dépistages non ciblés sont en général peu contributifs à une politique de santé publique.

- un résultat négatif chez un patient qui avait une faible probabilité d'avoir la maladie a une bonne probabilité d'aider à éliminer le diagnostic. Cela implique qu'un résultat négatif a une valeur en soi, et ne doit pas être considéré comme une erreur de prescription.

- un résultat positif chez un patient qui avait une forte probabilité d'être malade contribue à confirmer le diagnostic.

- un résultat négatif chez un patient qui avait une forte probabilité d'être malade risque d'être un faux négatif, et ne devrait pas conduire à réfuter le diagnostic, mais plutôt à refaire le test (ou une autre investigation) pour confirmer ce résultat. ■

tableau 1

Tableau de contingence en effectifs

	Malades	Non-malades	Total
Test positif	vrais positifs	faux positifs	positifs
Test négatif	faux négatifs	vrais négatifs	négatifs
Total	nombre de malades M	nombre de non-malades NM	effectif total N

Tableau de contingence en probabilités

	Malades	Non-malades	Total
Test positif	prob. (M et positifs)	prob. (NM et positifs)	prob. (positifs)
Test négatif	prob. (M et négatifs)	prob. (NM et négatifs)	prob. (négatifs)
Total	prévalence $P = M / N$	1 - prévalence	1

Sensibilité (Se) = prob. (M et positifs) / prévalence = vrais positifs / M

Spécificité (Sp) = prob. (NM et négatifs) / (1 - prévalence) = vrais négatifs / NM

Valeur prédictive positive (VPP) = prob. (M et pos.) / prob. (pos.) = vrais pos. / total pos.

Valeur prédictive négative (VPN) = prob. (NM et nég.) / prob. (nég.) = vrais nég. / total nég.

Soit S le résultat du test et M la maladie, on a

Se = prob. (S/M) ; Sp = prob. (S⁻/M⁻) ; VPP = prob. (M/S) ; VPN = prob. (M⁻/S⁻)

Le théorème de Bayes permet alors d'écrire la VPP en fonction de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie

$VPP = (P \times Se) / (P \times Se + ((1-P) (1- Sp)))$