

Dépistage : éléments quantitatifs justifiant de la mise en place et de son évaluation.

Hervé Chaudet

- Définition
- Mesure de la performance des tests
 - Qualités intrinsèques
 - Qualités extrinsèques
- Programmes de dépistage et stratégie
 - Critères complémentaires du test
 - Biais de dépistage
 - Critères de choix d'un programme
 - Evaluation du programme

Principes du dépistage

Définitions

- Action de **prévention secondaire** en santé publique (diminution de la prévalence de la maladie ou de ses complications)
- Détection dans une **population apparemment en bonne santé** de personnes présentant :
 - soit une **maladie inapparente**
 - soit un **risque élevé** pour une maladie donnée afin de pratiquer des examens complémentaire ou d'appliquer des mesures préventives
- **Le dépistage ne constitue pas un diagnostic**
- Les sujets «dépistés» doivent suivre secondairement une **procédure diagnostique** permettant d'affirmer l'existence de la maladie et éventuellement entamer un traitement

Dépistage n'est pas diagnostic

Test de dépistage

- Sur des personnes asymptomatiques
- Pas de certitude diagnostique
- Individuel ou collectif
- Sur groupes à risques
- Pas de décision thérapeutique
- Aide à la décision de santé publique

Test diagnostic

- Sur des personnes symptomatiques
- Certitude diagnostique
- Individuel
- Sur patients
- Débouche sur décision thérapeutique
- Aide à la décision diagnostique

Avantages

- Amélioration du pronostic de la maladie
- Allègement de la thérapeutique
- Diminution de la prévalence de la maladie ou des complications (traitement des malades), mais...
- Diminution de l'incidence de la maladie (dépistage des risques)

Inconvénients

- Effets iatrogène sur les personnes détectées à tort
- Allongement du temps de maladie même sans retard du décès ou de la guérison (accroissement de la prévalence)
- Fausse réassurance des individus malades non détectés
- Risques liés aux tests (Rx)
- Conséquences psychologiques et sociales du dépistage

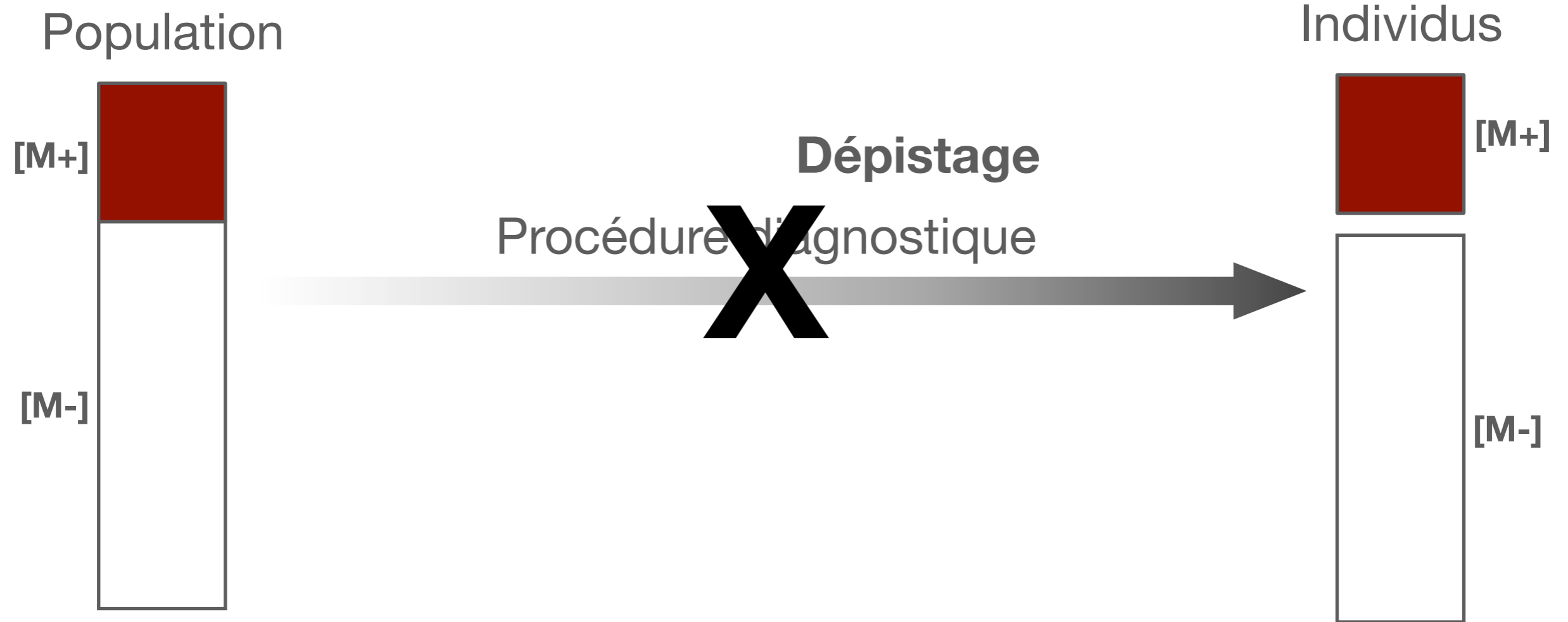
Mesure de la performance des tests

Qualités intrinsèques

Problème de la qualité



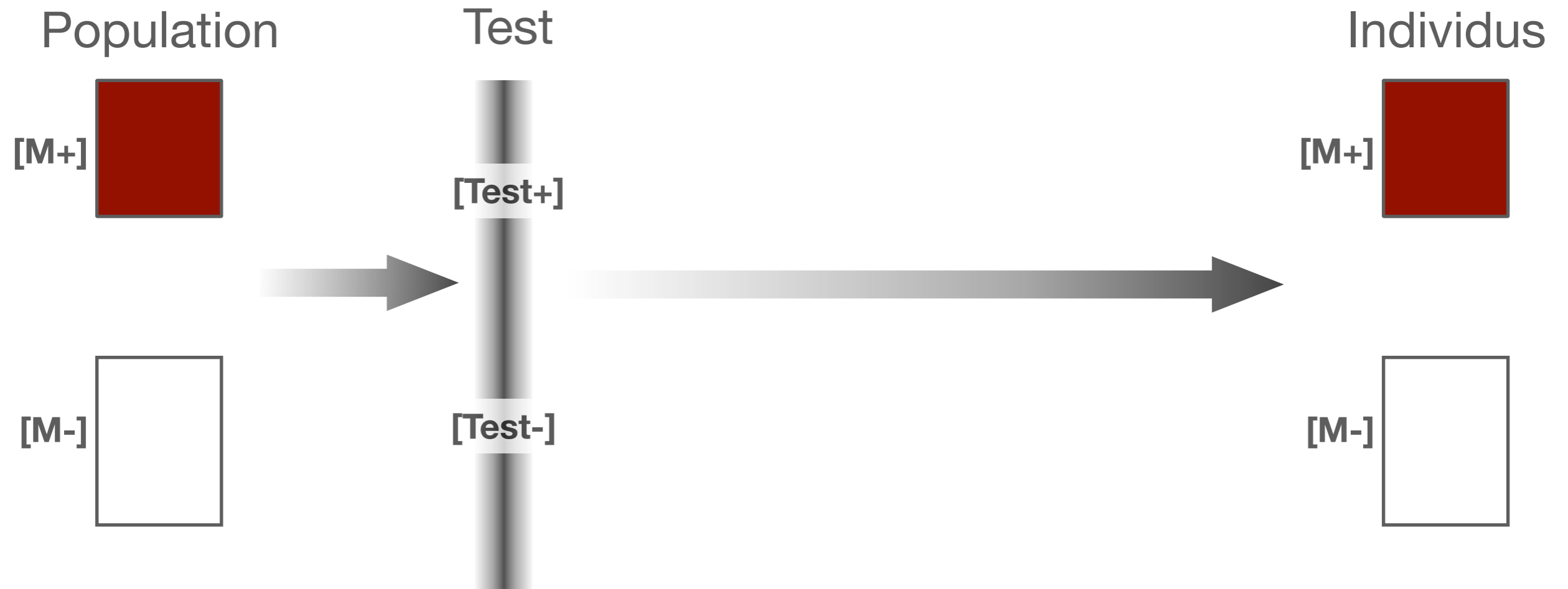
Problème de la qualité



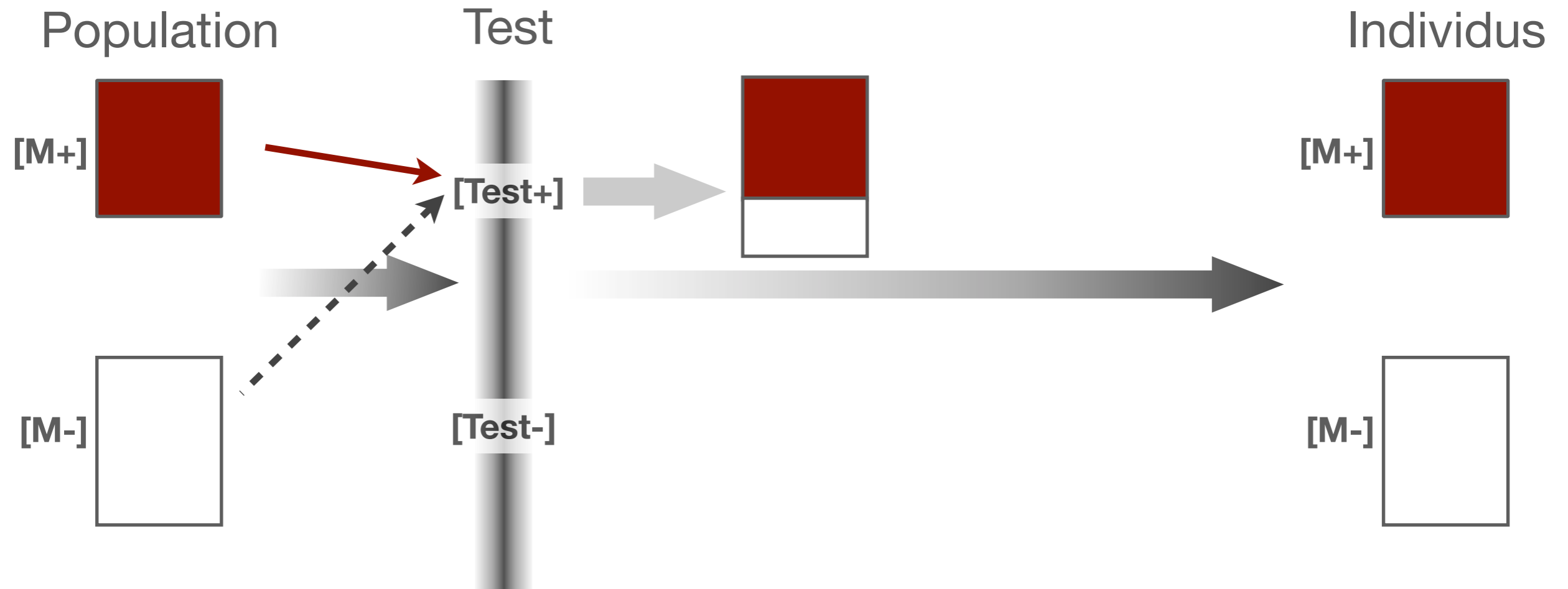
Problème de la qualité intrinsèque



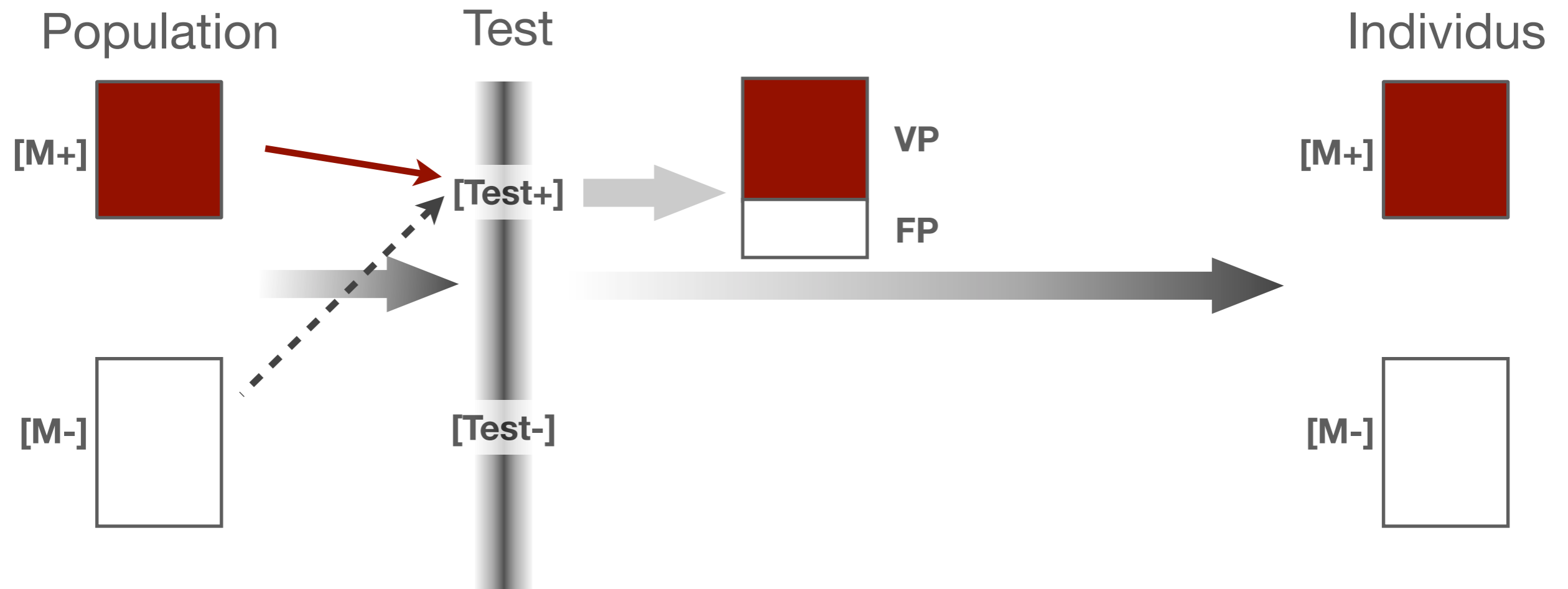
Problème de la qualité intrinsèque



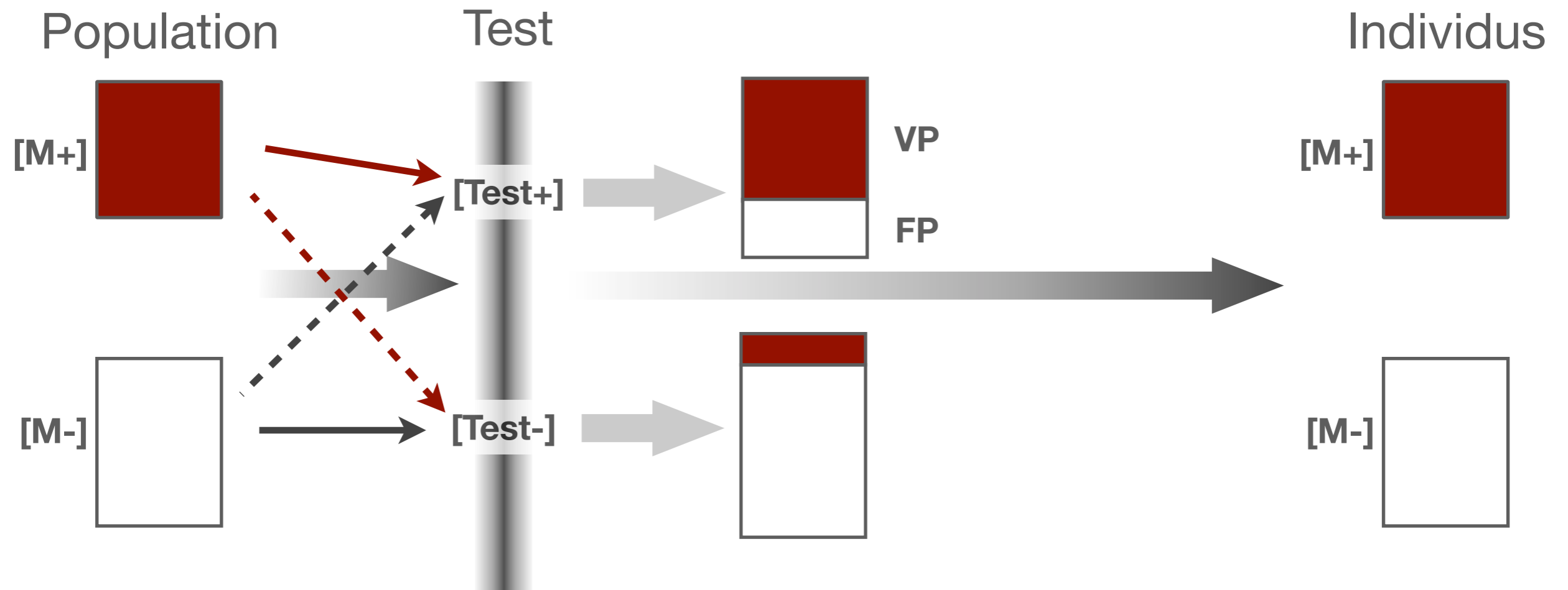
Problème de la qualité intrinsèque



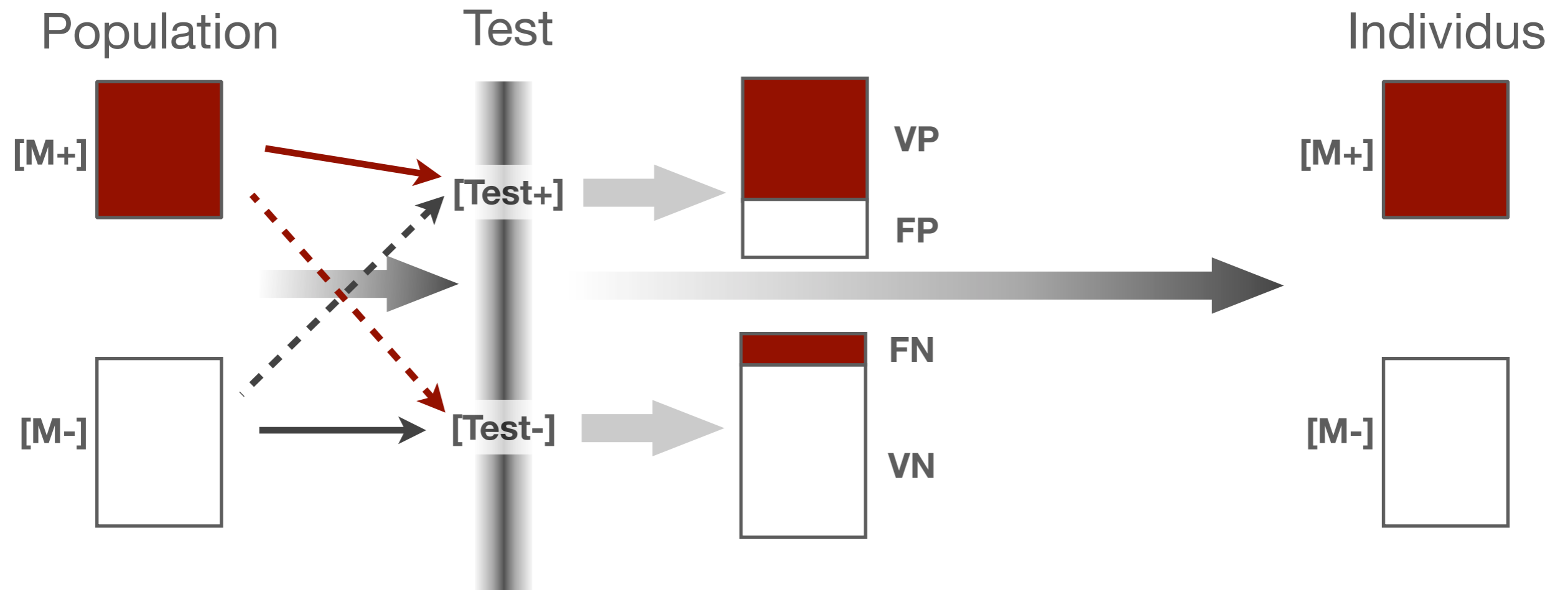
Problème de la qualité intrinsèque



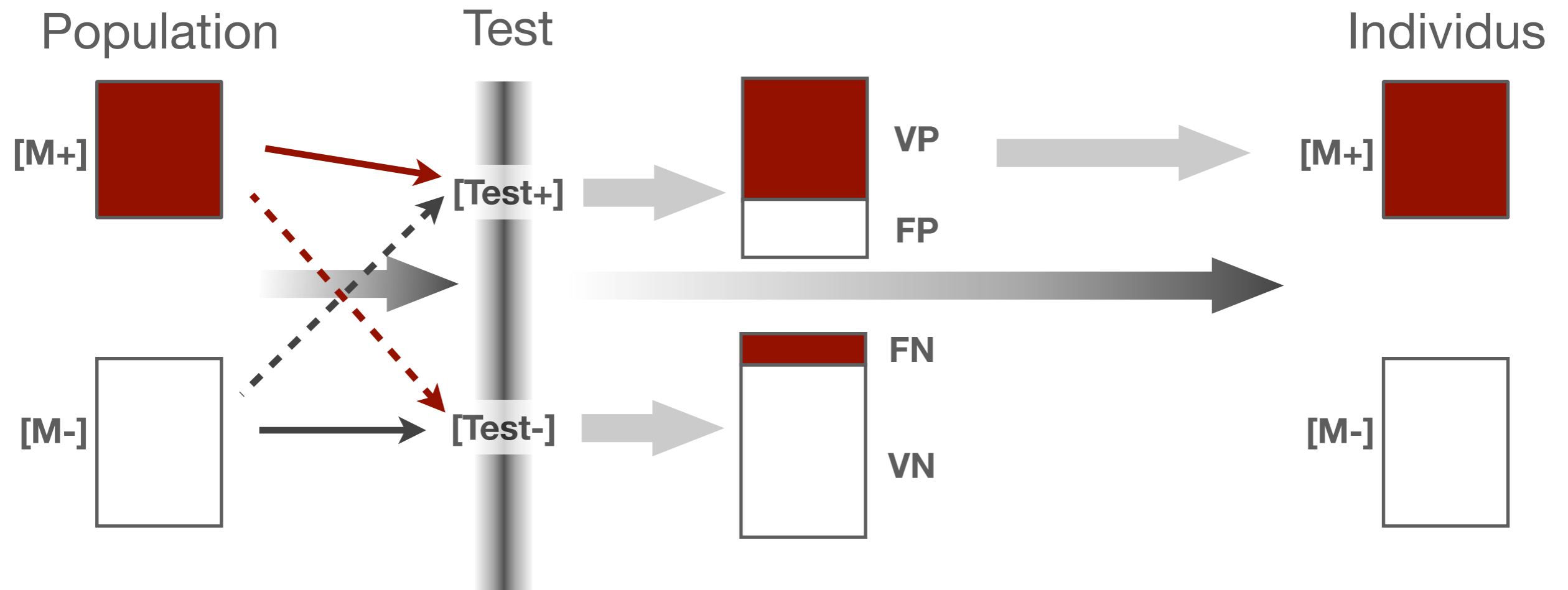
Problème de la qualité intrinsèque



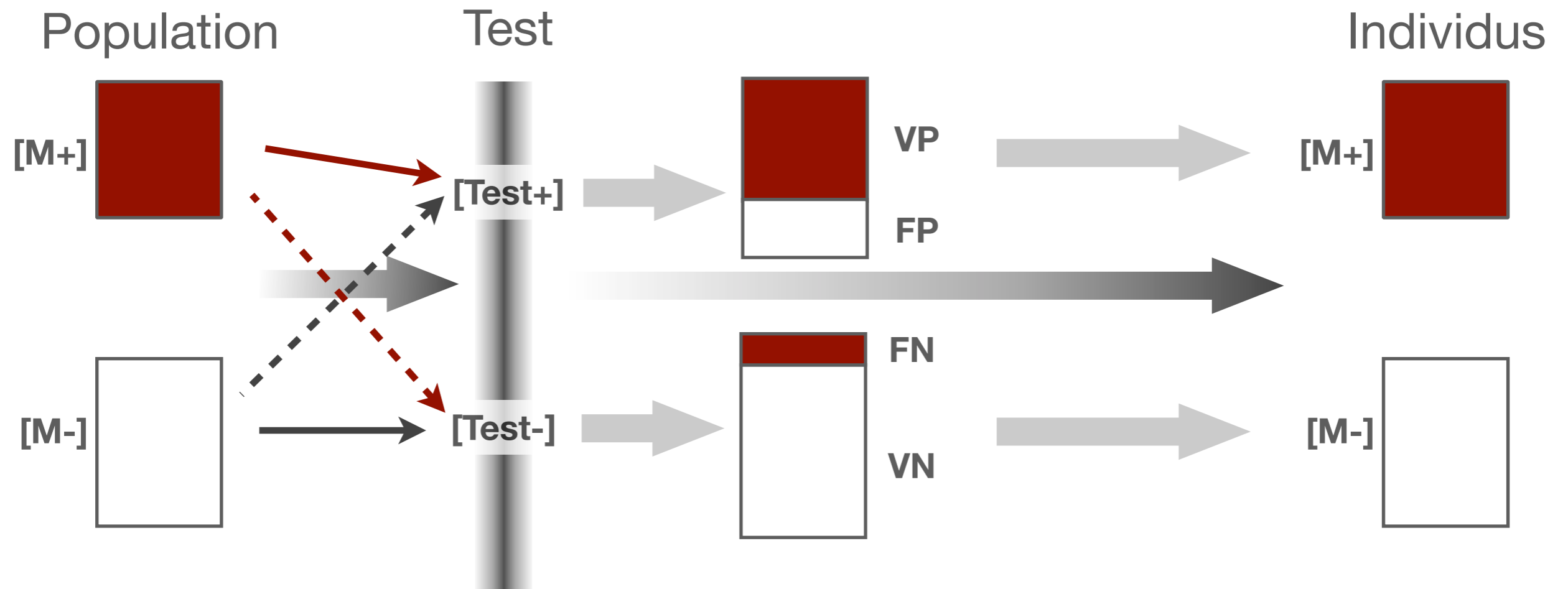
Problème de la qualité intrinsèque



Problème de la qualité intrinsèque



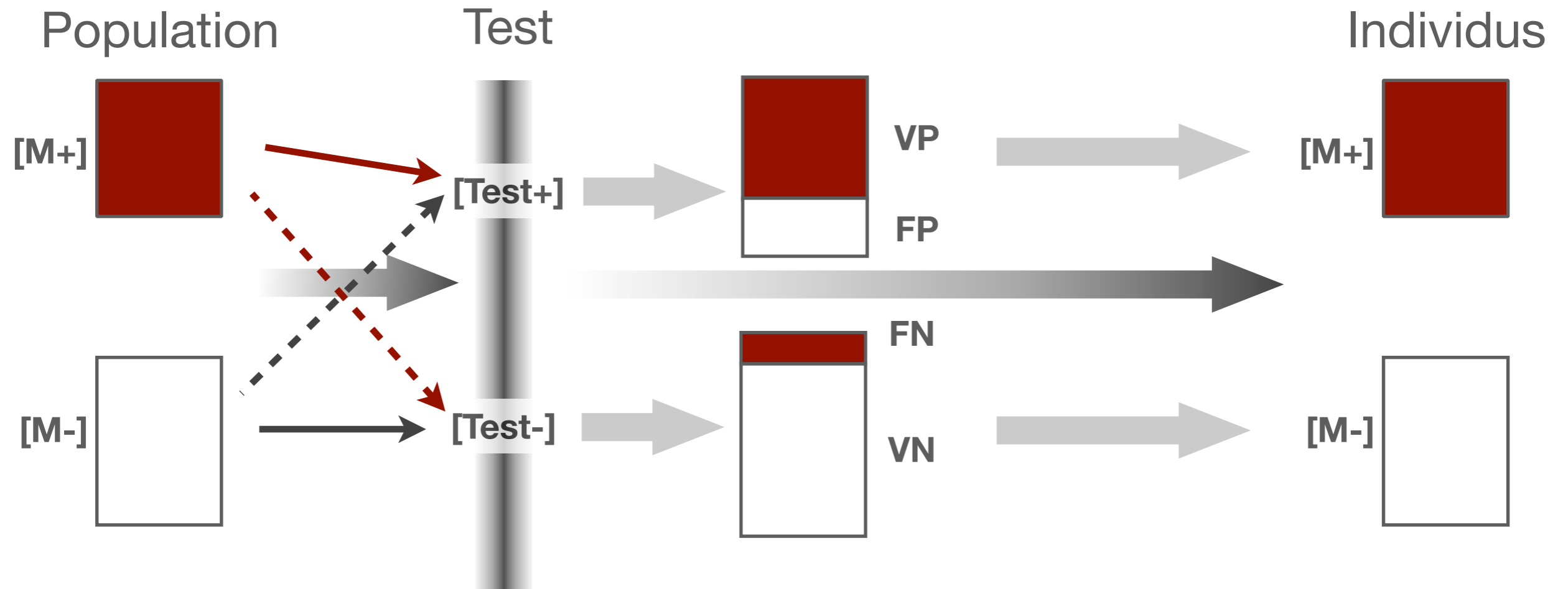
Problème de la qualité intrinsèque



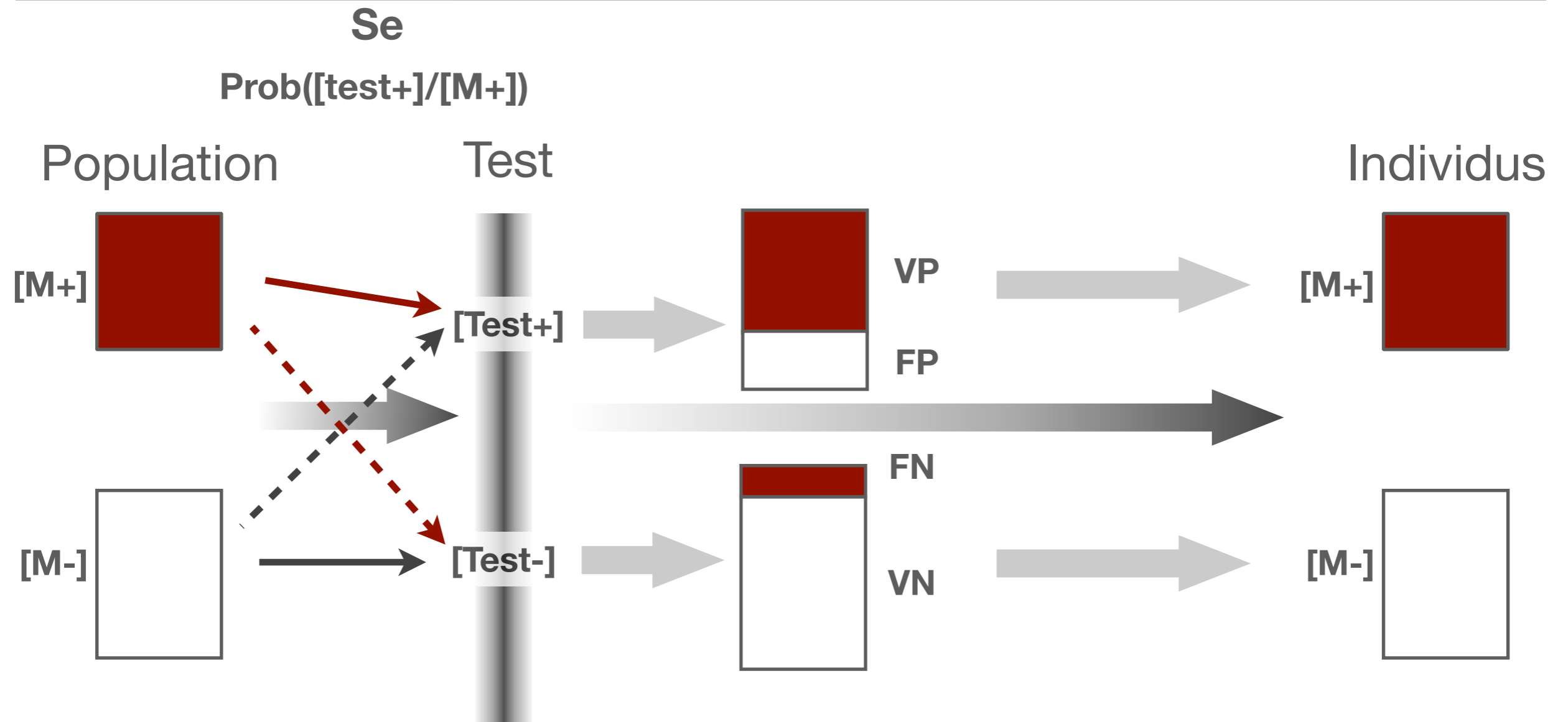
Qualités intrinsèques d'un test de dépistage

- Probabilités que le test ait raison lorsque **[+]** ou **[-]**
- Capacité à identifier les malades = **Sensibilité**
 - Probabilité que le test soit positif si la personne est malade :
 $\text{Prob}(\text{[Test +]} / \text{[M +]})$
- Capacité à identifier les non malades = **Spécificité**
 - Probabilité que le test soit négatif si la personne est saine :
 $\text{Prob}(\text{[Test -]} / \text{[M -]})$
- Nécessite une **méthode de référence** permettant de connaître le **statut** malade / non malade des personnes permettant d'établir les qualités du test

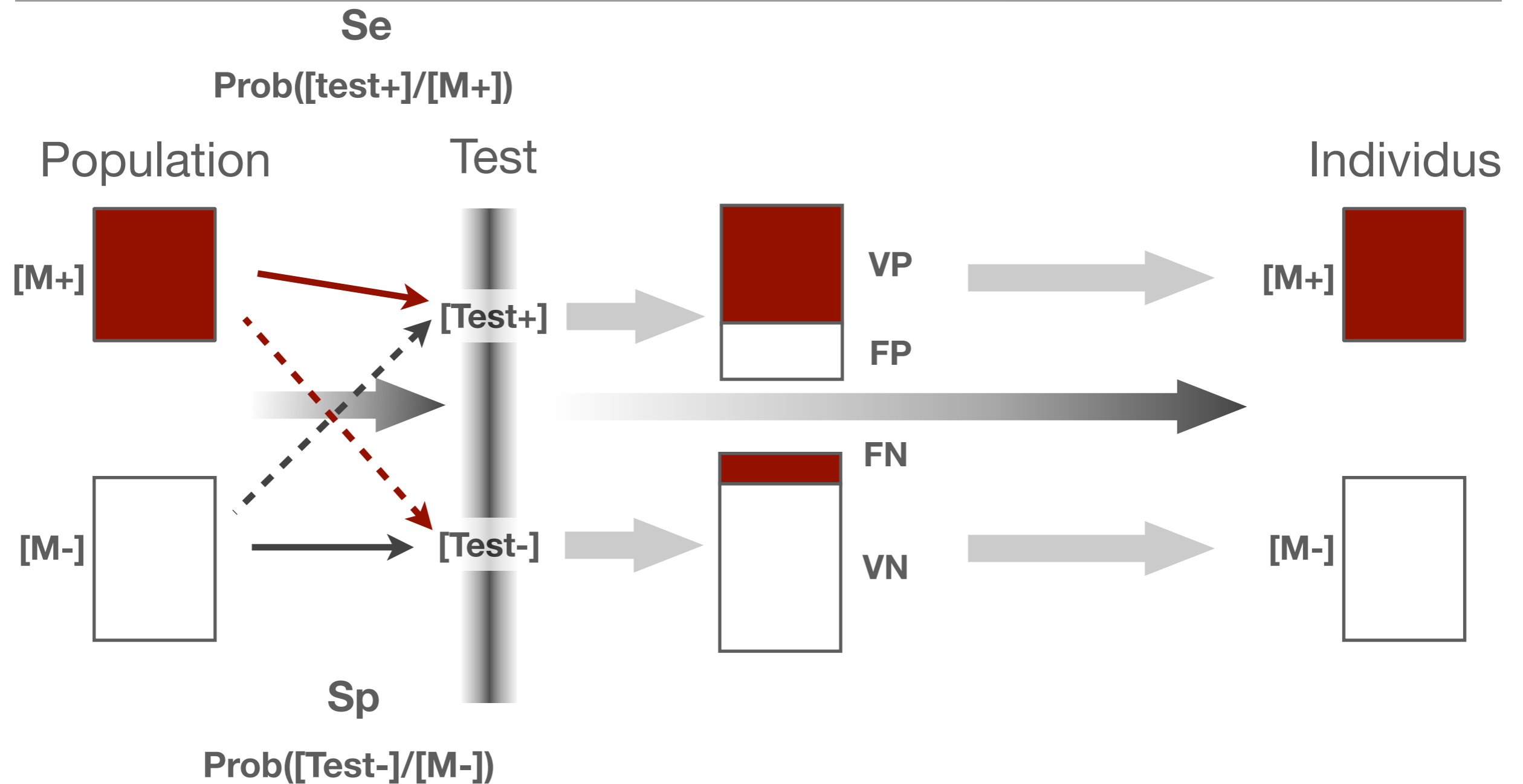
Problème de la qualité intrinsèque



Problème de la qualité intrinsèque



Problème de la qualité intrinsèque



Calcul de la sensibilité et de la spécificité

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	VP	FP
	<i>Négatif</i>	FN	VN
		Total malades [VP + FN]	Total sujets sains [VN + FP]

Calcul de la sensibilité et de la spécificité

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	VP	FP
	<i>Négatif</i>	FN	VN

Total malades [VP + FN] Total sujets sains [VN + FP]


$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

Calcul de la sensibilité et de la spécificité

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	VP	FP
	<i>Négatif</i>	FN	VN

Total malades
[VP + FN]

Total sujets sains
[VN + FP]

Se = $\frac{VP}{VP + FN}$

Sp = $\frac{VN}{VN + FP}$

Calcul de la sensibilité et de la spécificité

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	VP	FP
	<i>Négatif</i>	FN	VN

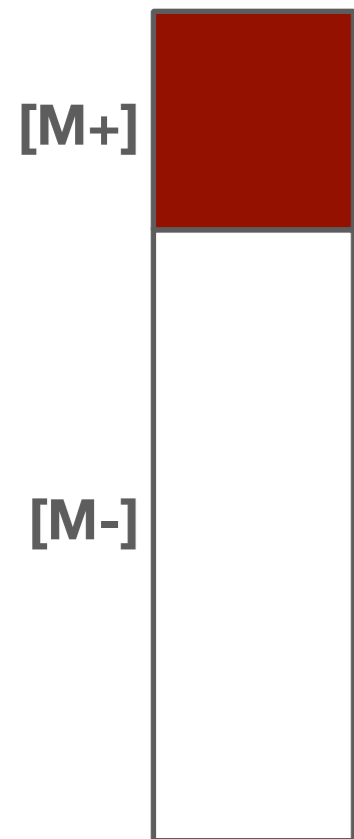
Total malades [VP + FN] Total sujets sains [VN + FP]

Se = $\frac{VP}{VP + FN}$ Sp = $\frac{VN}{VN + FP}$

Estimations

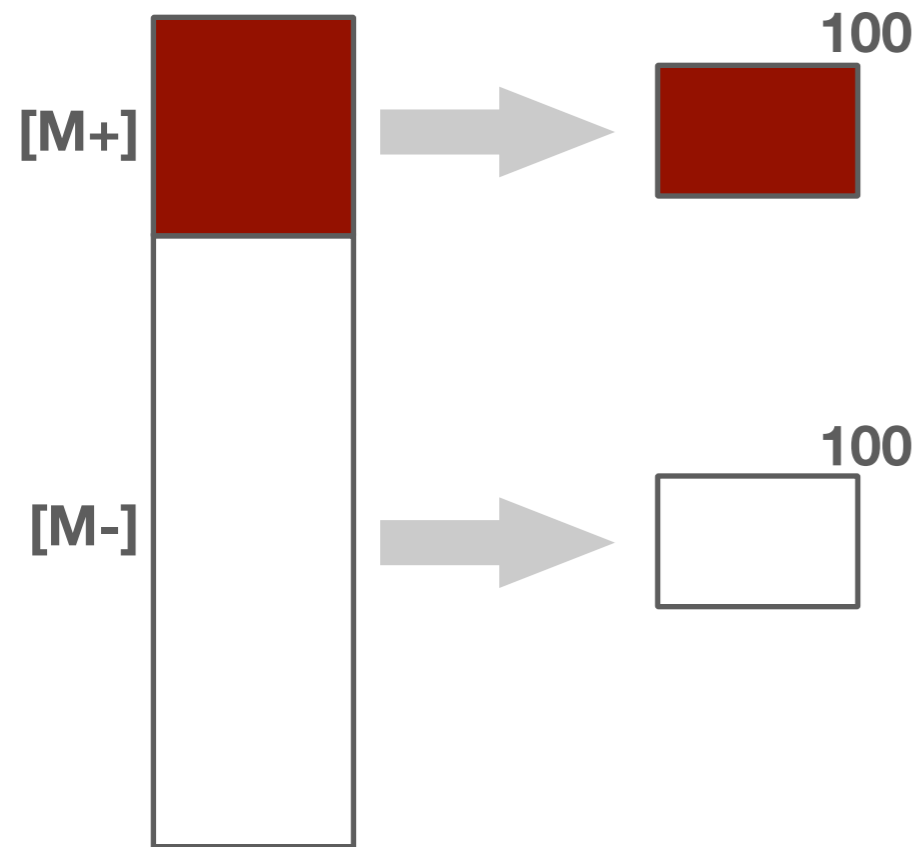
Exemple

Population

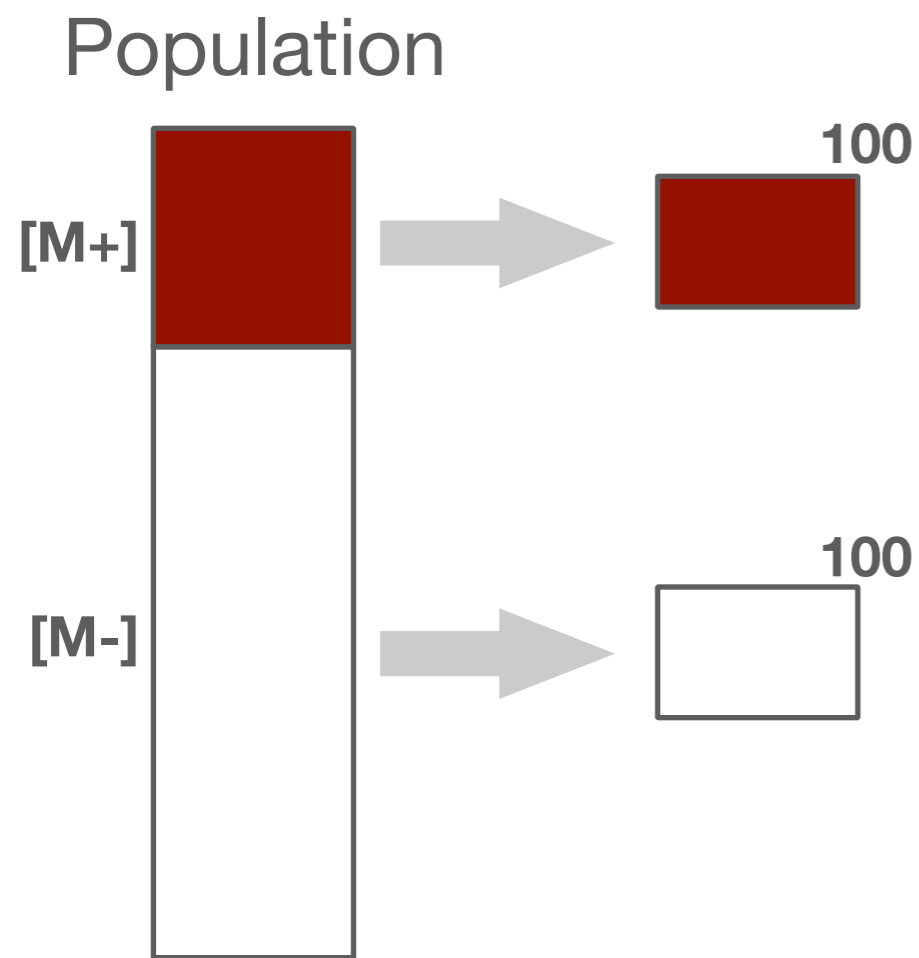


Exemple

Population

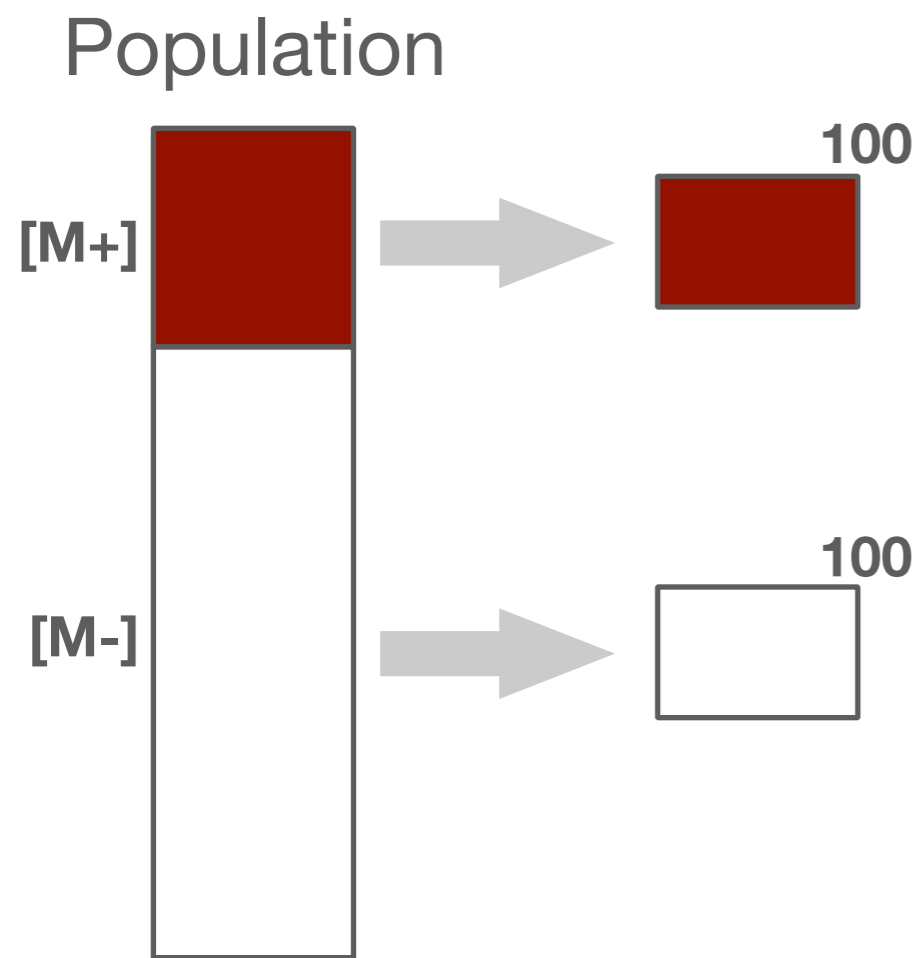


Exemple



Test	Maladie	
	<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
<i>Positif</i>	96	10
<i>Négatif</i>	4	90
	100	100
	Total malades	Total sujets sains

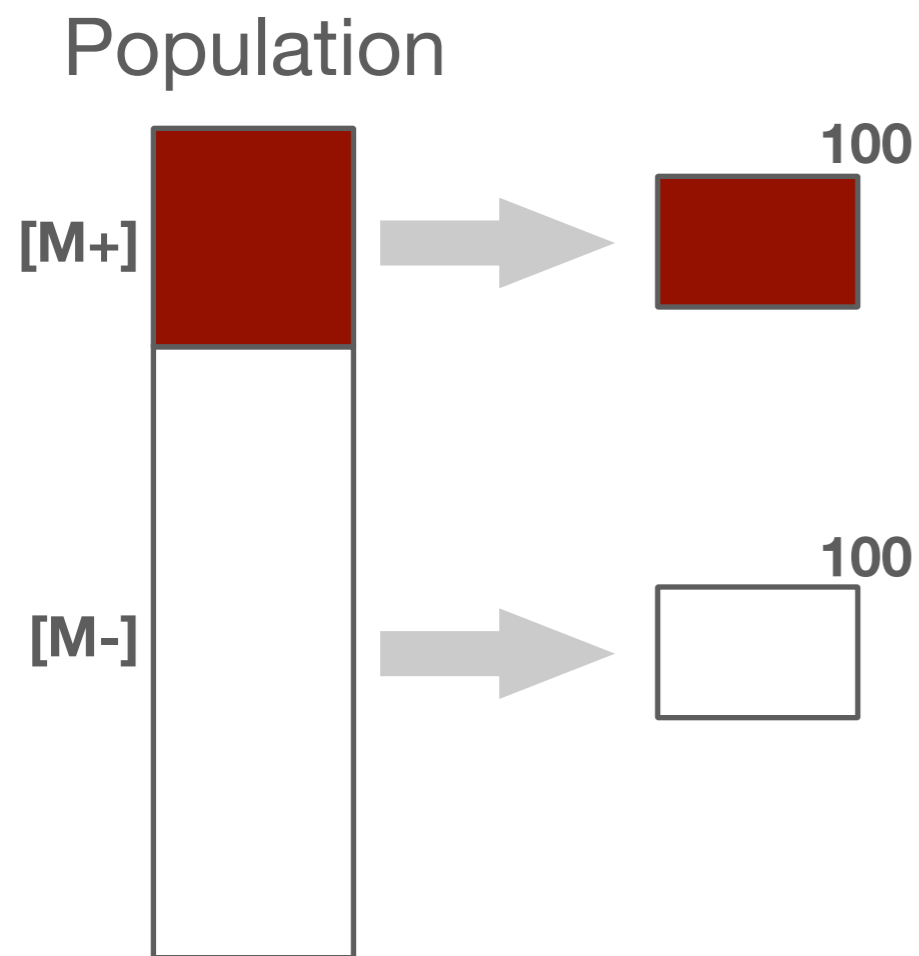
Exemple



Test	Maladie	
	<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
<i>Positif</i>	96	10
<i>Négatif</i>	4	90
	100 Total malades	100 Total sujets sains

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{96}{100} = 96\%$$

Exemple



Test	Maladie	
	<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
<i>Positif</i>	96	10
<i>Négatif</i>	4	90
	100 Total malades	100 Total sujets sains

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{96}{100} = 96\%$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{90}{100} = 90\%$$

Estimations : intervalles de confiance

- Sensibilité :

$$IC_{1-\alpha} = Se \pm N_{\alpha} \sqrt{\frac{Se (1 - Se)}{M}}$$

- Spécificité:

$$IC_{1-\alpha} = Sp \pm N_{\alpha} \sqrt{\frac{Sp (1 - Sp)}{S}}$$

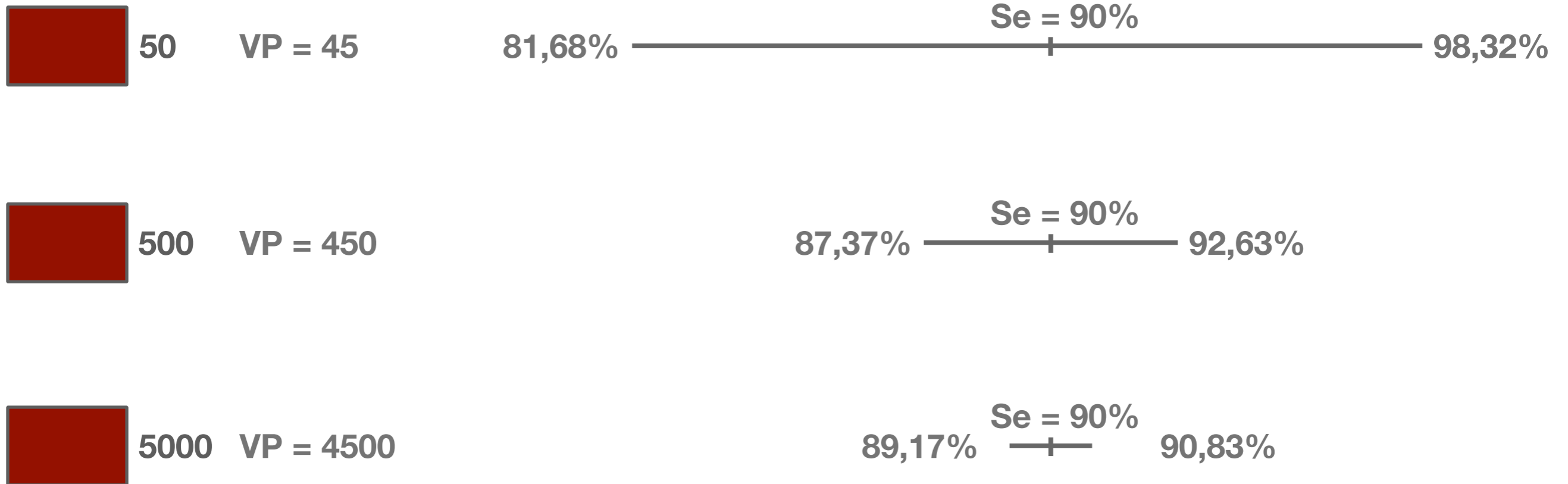
M = effectif des malades

S = effectif des sujets sains

IC_{95%} : $N_{\alpha} = 1,96$ IC_{99%} : $N_{\alpha} = 2,2576$

Influence de la taille de l'échantillon

$$IC_{95\%} = Se \pm 1,96 \sqrt{\frac{Se(1-Se)}{M}}$$

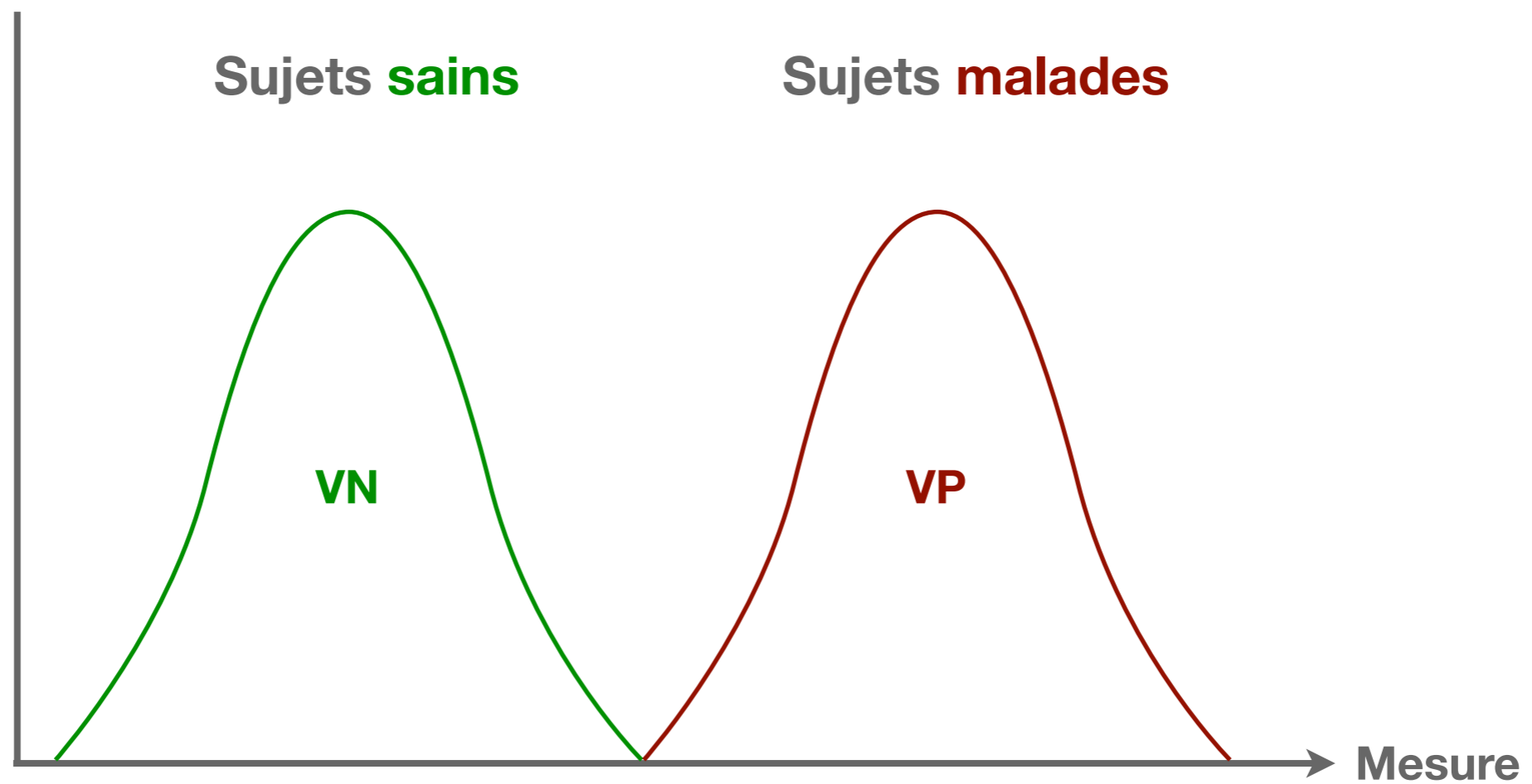


Problème du seuil de positivité

- **Test : résultat** souvent exprimé sous la forme
 - d'une **quantité** (dosage)
 - d'une valeur sur une **échelle ordinale**
- Or : **Test positif / Test négatif**
- Donc :
 - nécessité de **trancher** entre positif et négatif
 - nécessité d'un **seuil de positivité**

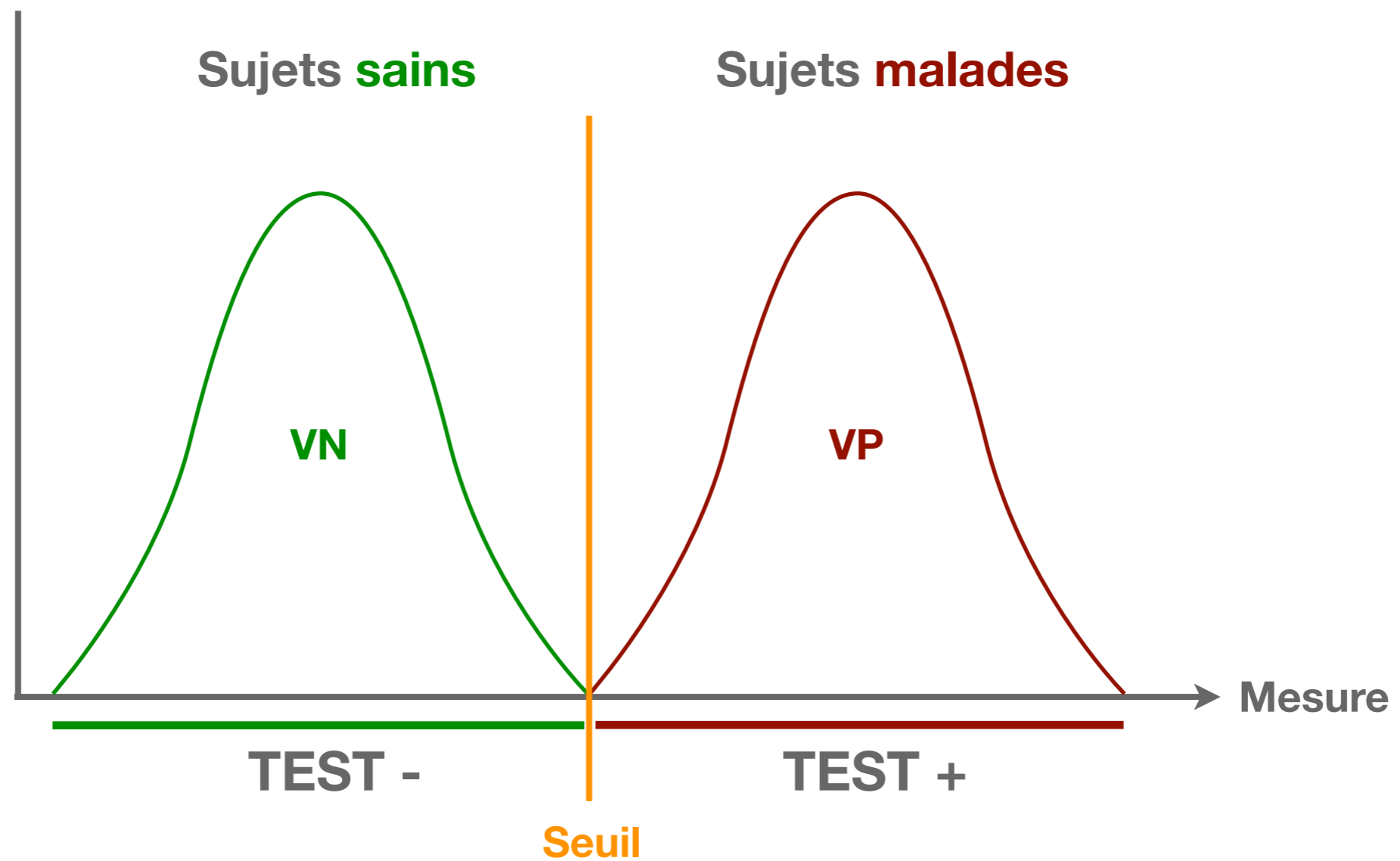
Seuil : cas du test parfait

Distribution du résultat du test



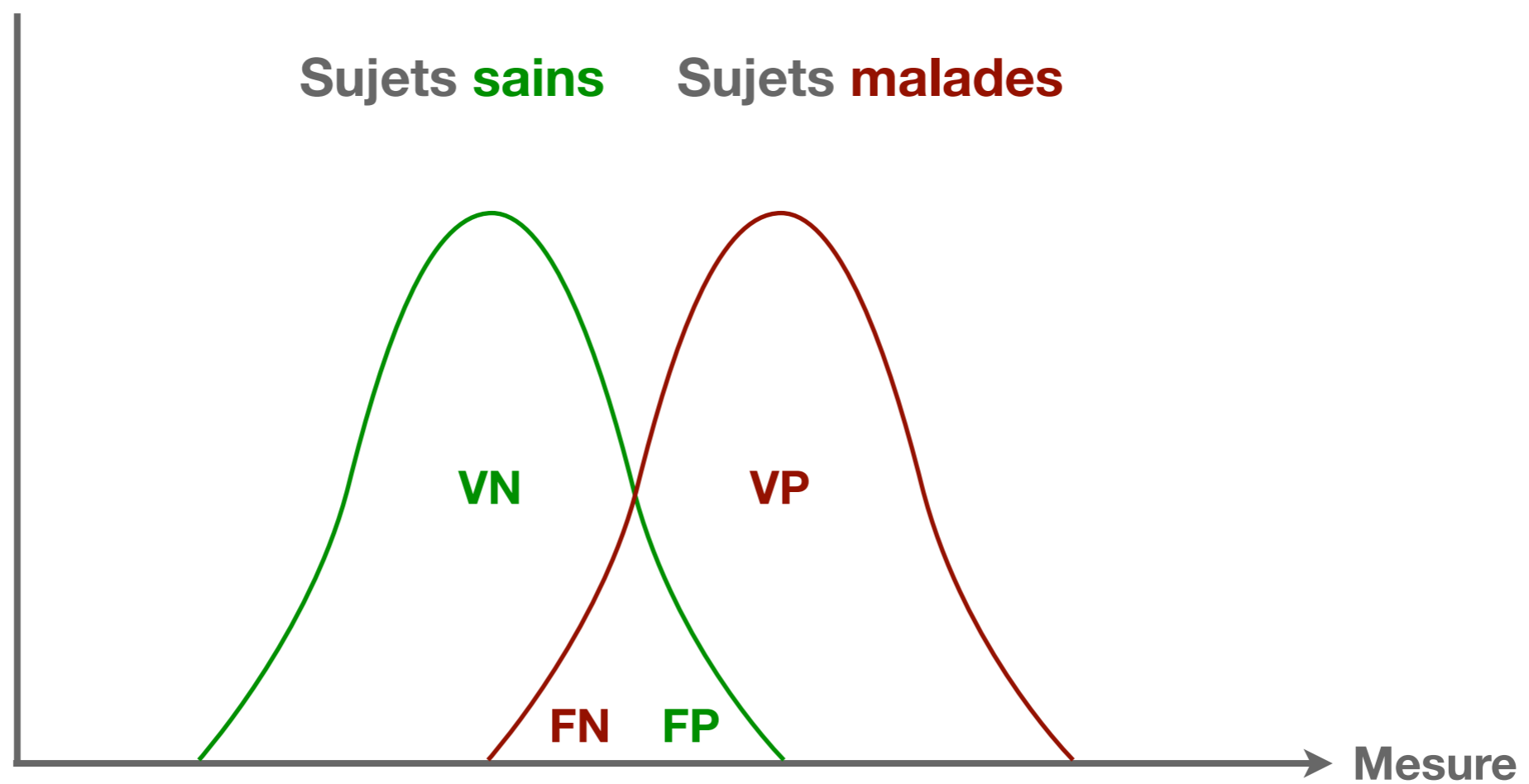
Seuil : cas du test parfait

Distribution du résultat du test



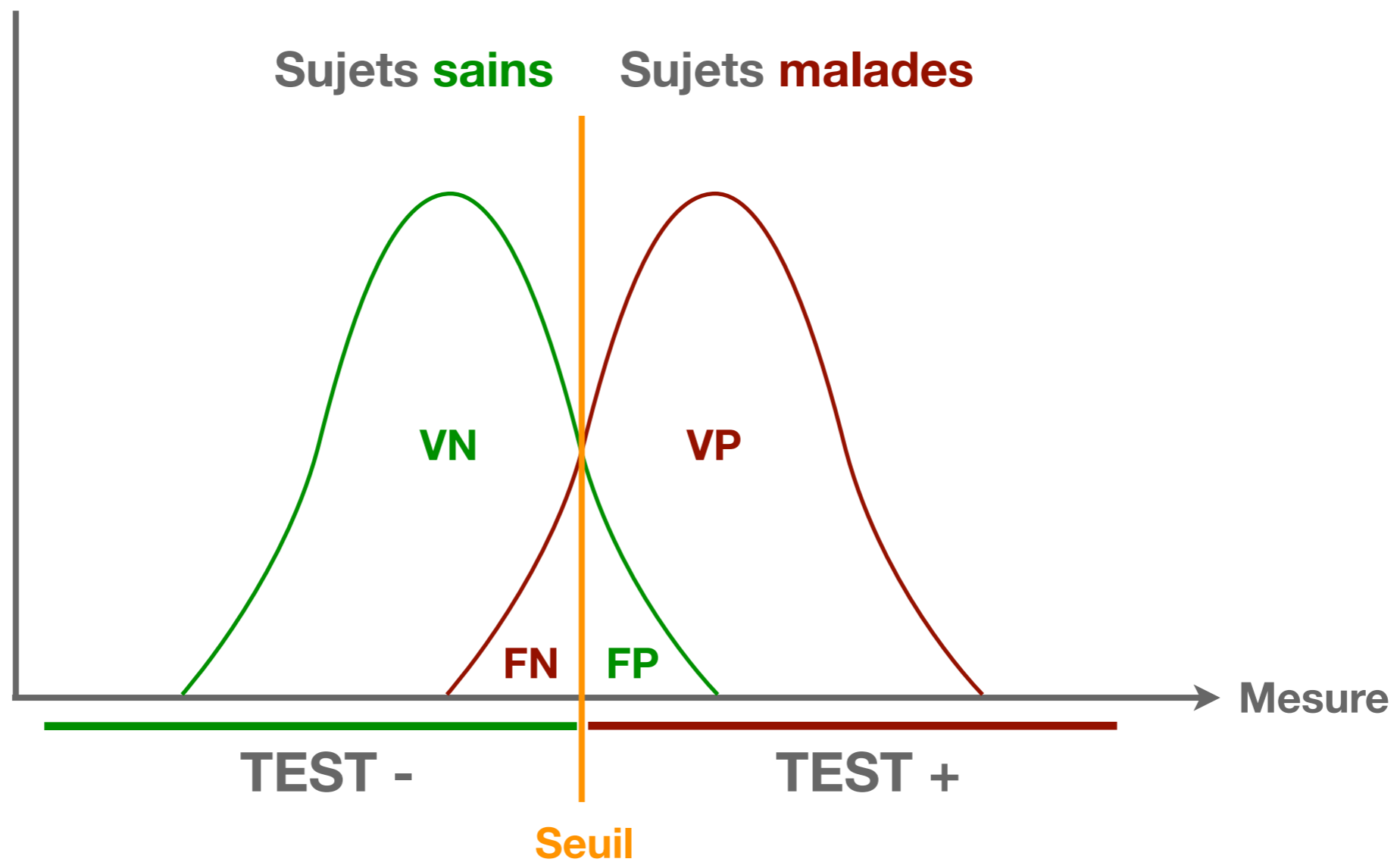
Seuil : cas habituel

Distribution du résultat du test

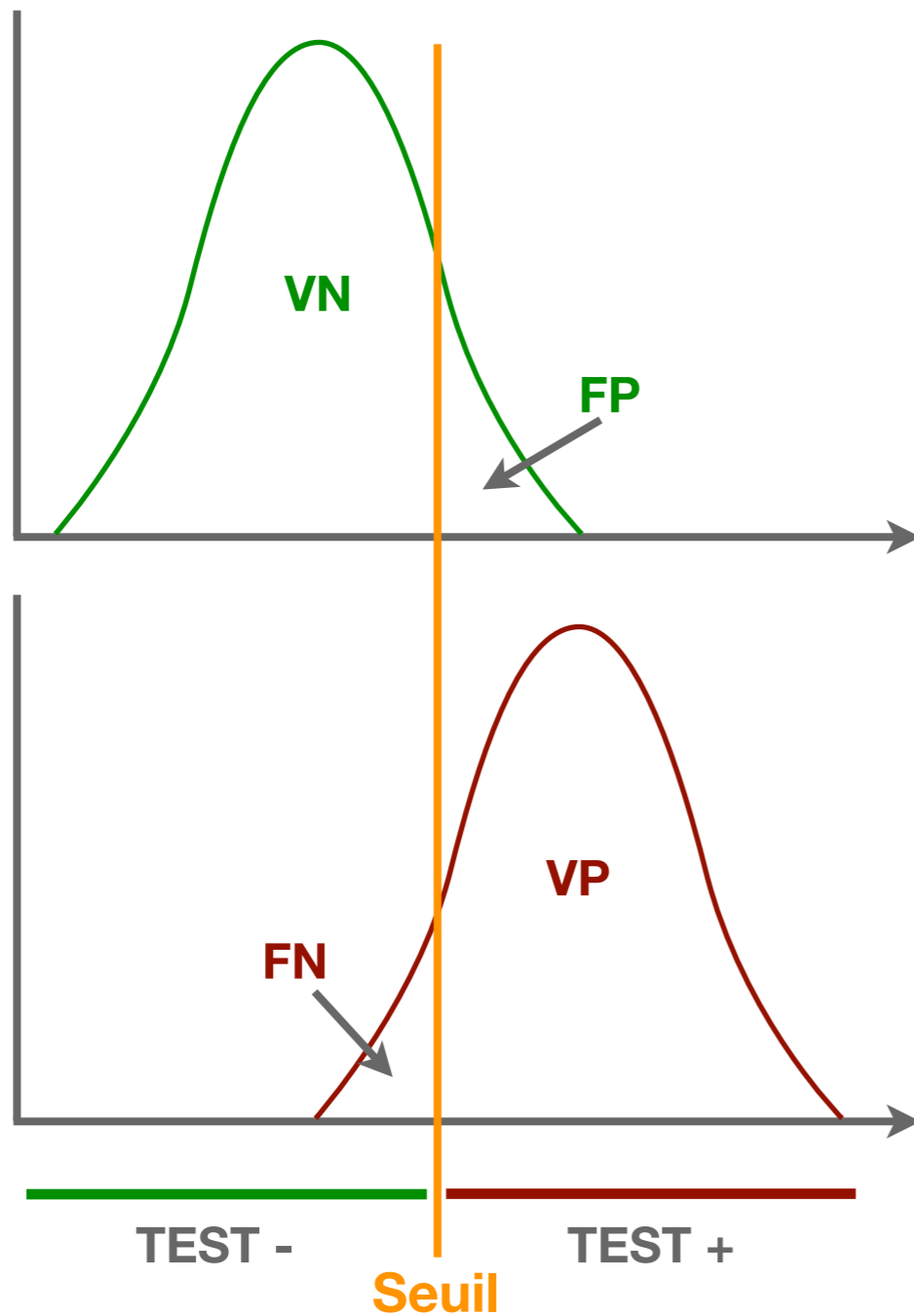


Seuil : cas habituel

Distribution du résultat du test



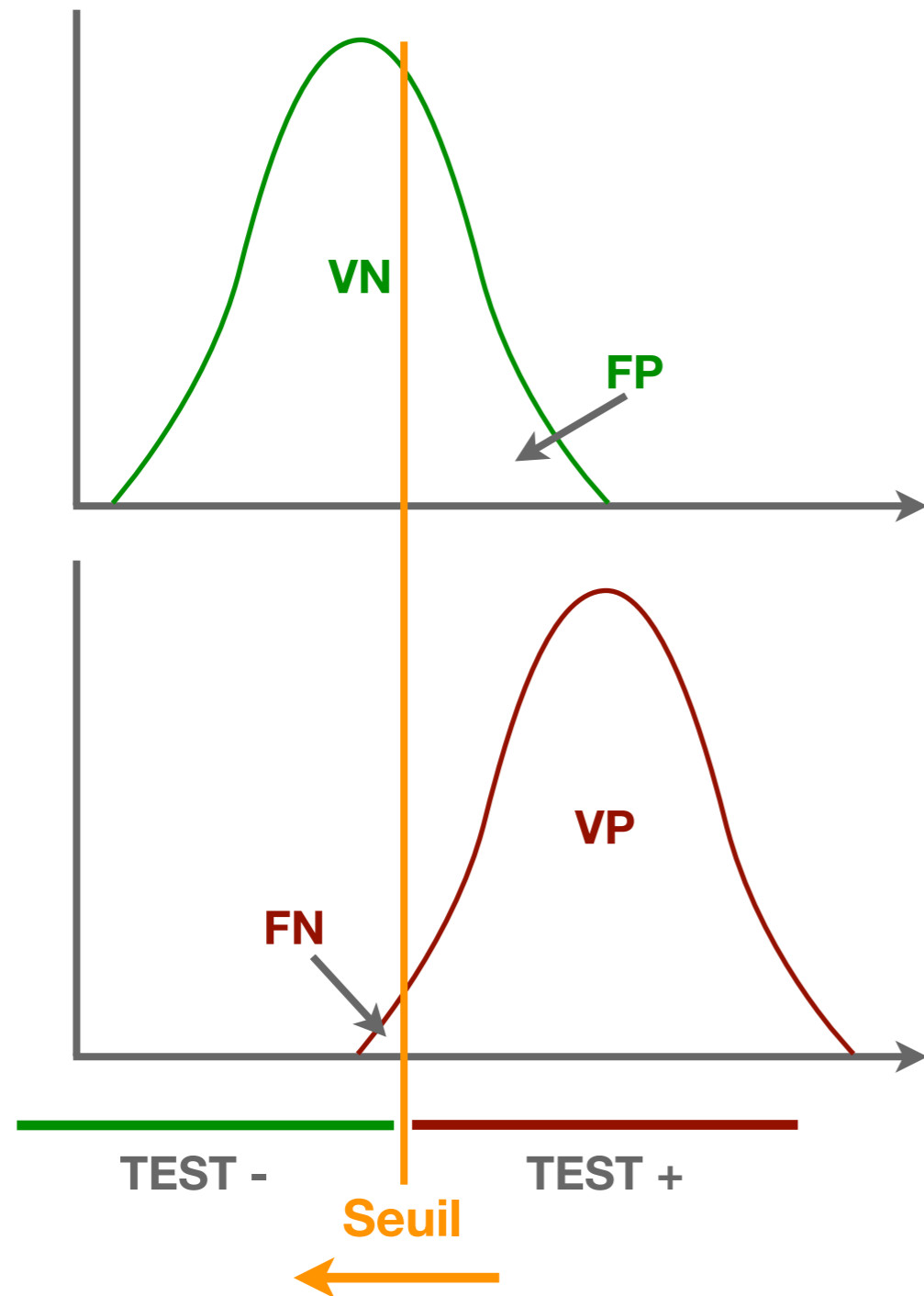
Choix du seuil



$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

Choix du seuil

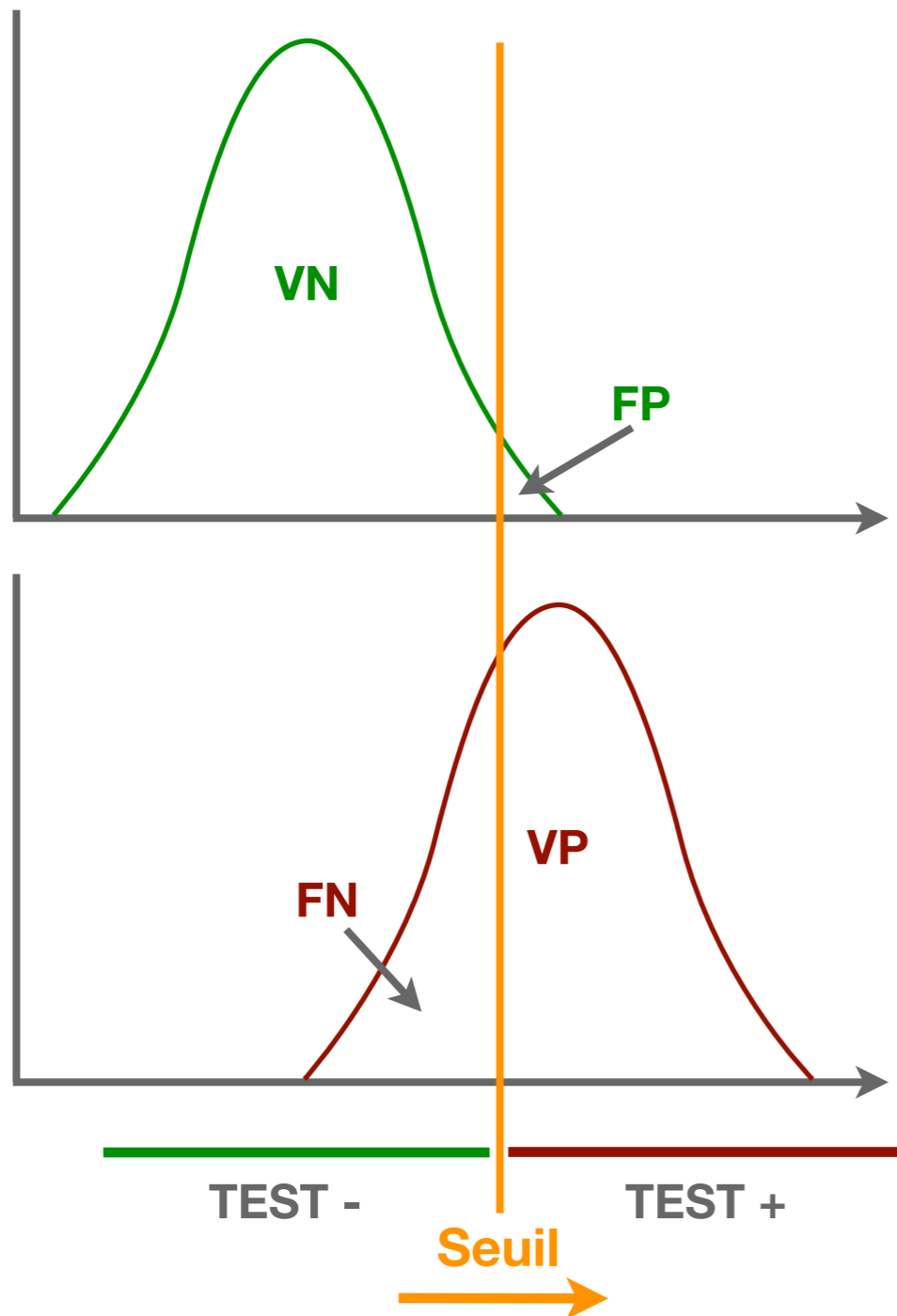


$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$



Choix du seuil



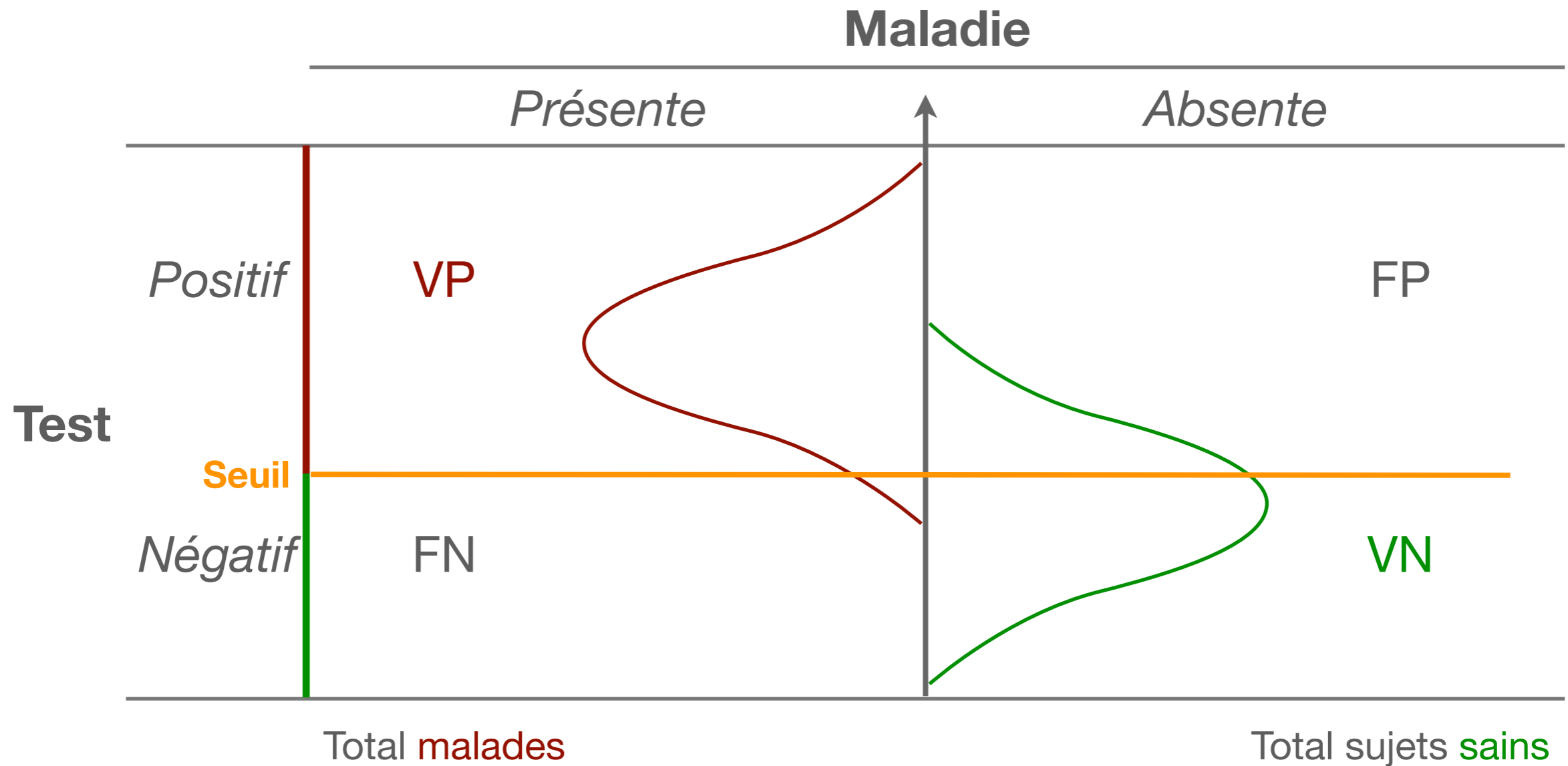
$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$



$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$



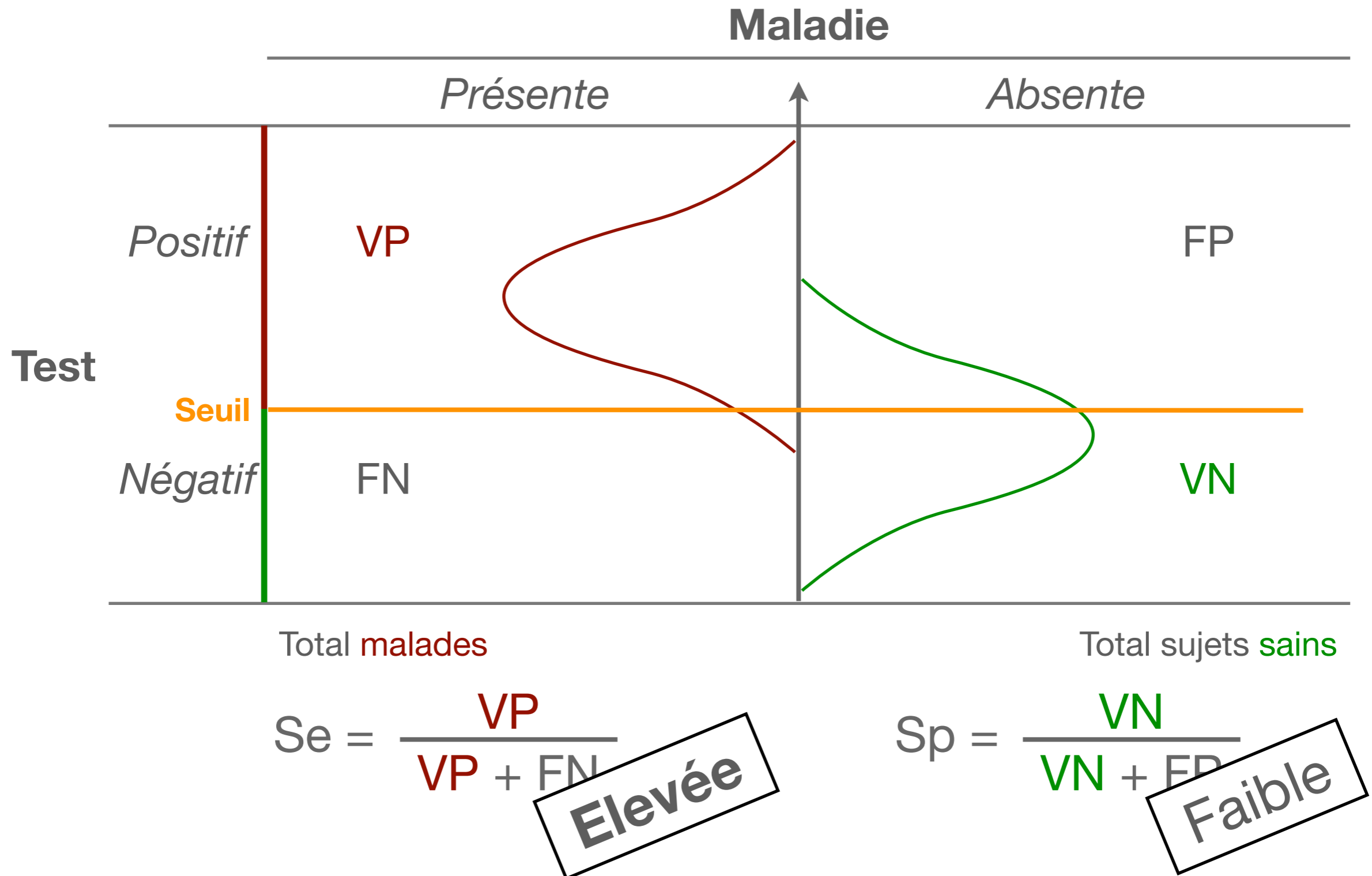
Choix du seuil



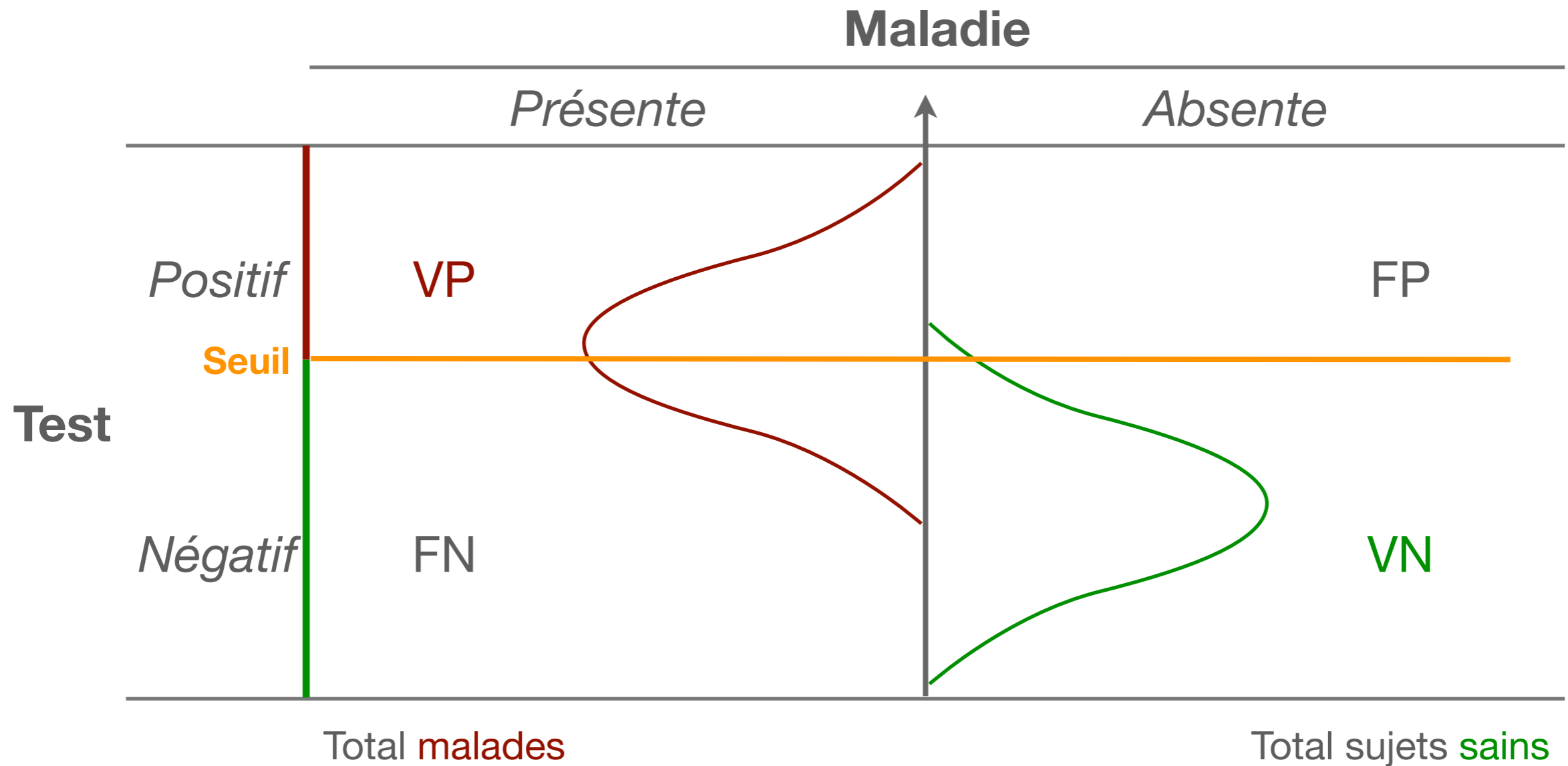
$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

Choix du seuil



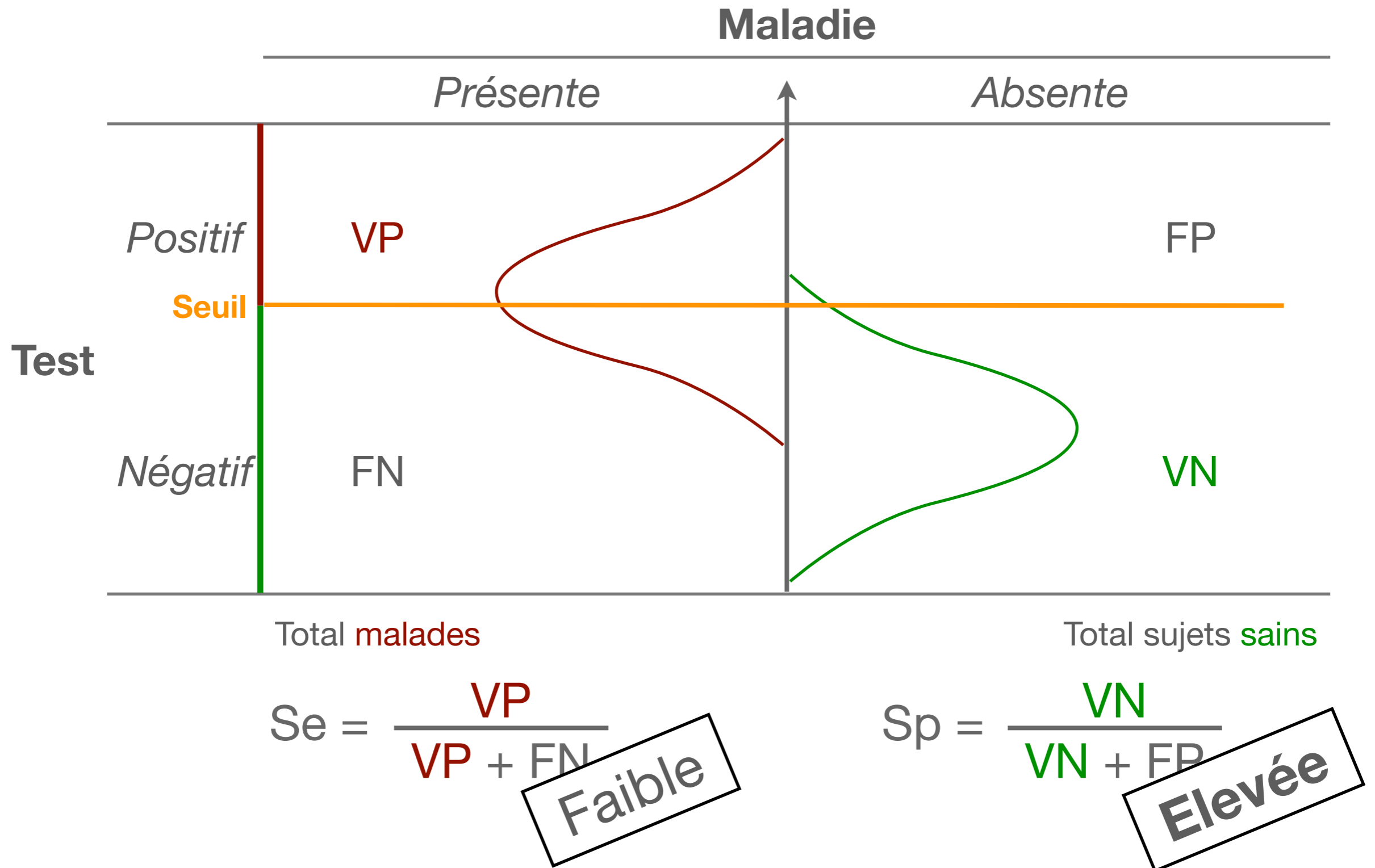
Choix du seuil



$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

Choix du seuil



Exemple : premiers tests ELISA du VIH

	Seuil de positivité			
	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6
<i>Sensibilité</i>	97,7 %	97,5 %	97,3 %	96,6 %
<i>Spécificité</i>	92,6 %	97,5 %	98,6 %	99,3 %

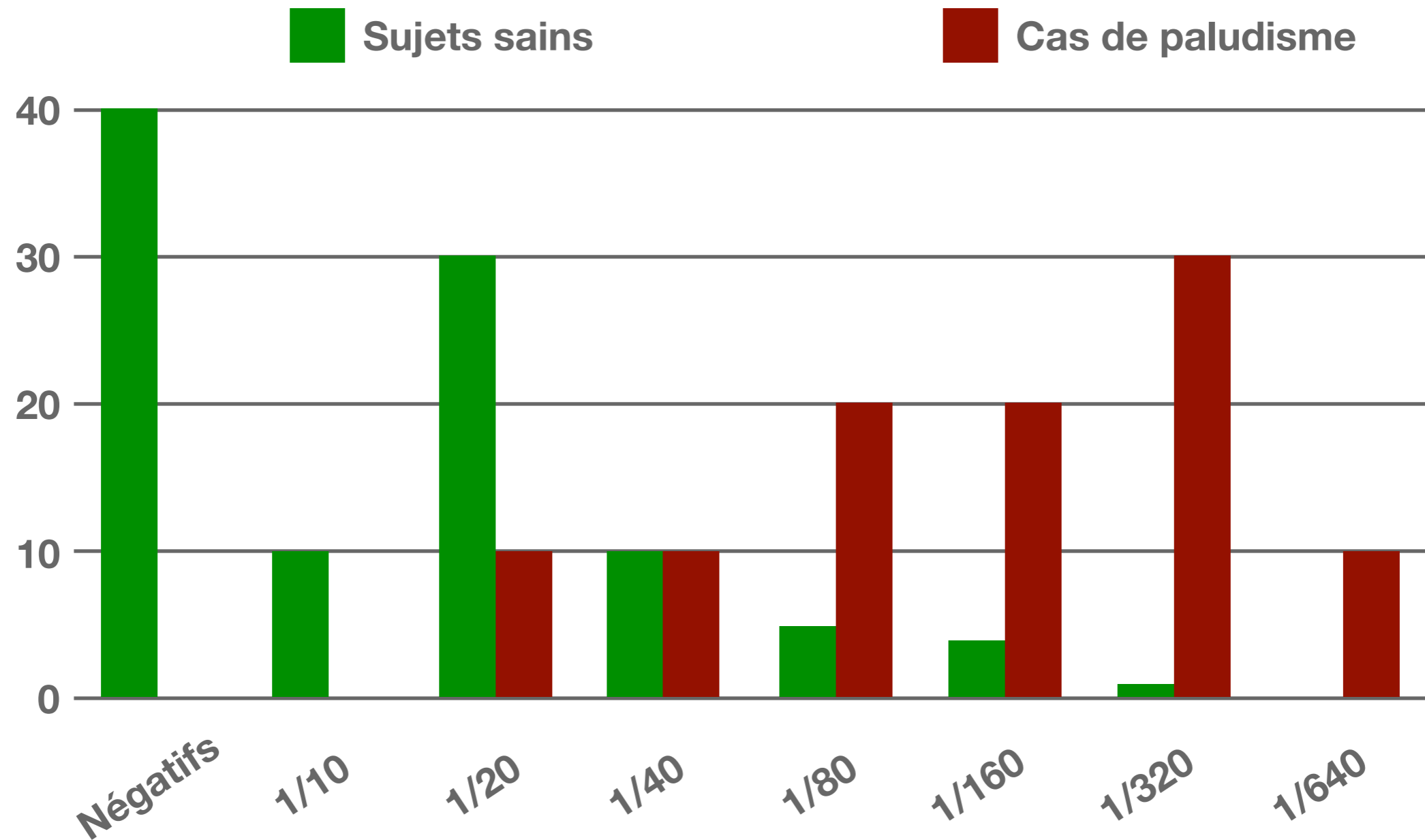
Source : Weiss SH, Goebert JJ, Sarngadharan MG, et al. JAMA 1985

Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil

Dilution IFI	Cas de paludisme	Sujets sains
Négatifs	0	40
1/10	0	10
1/20	10	30
1/40	10	10
1/80	20	5
1/160	20	4
1/320	30	1
1/640	10	0
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

Source : T Ancelle

Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil



Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil

Dilution IFI	Cas de paludisme	Sujets sains
Négatifs	0	40
1/10	0	10
1/20	10	30
1/40	10	10
1/80	20	5
1/160	20	4
1/320	30	1
1/640	10	0
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

Seuil		Malades	Se	Sains	Sp
1/10	Test -	0	100 %	40	40 %
	Test +	100		60	
1/20	Test -	0	100 %	50	50 %
	Test +	100		50	
1/40	Test -	10	90 %	80	80 %
	Test +	90		20	
1/80	Test -	20	80 %	90	90 %
	Test +	80		10	
1/160	Test -	40	60 %	95	95 %
	Test +	60		5	
1/320	Test -	60	40 %	99	99 %
	Test +	40		1	
1/640	Test -	90	10 %	100	100 %
	Test +	10		0	

Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil

Dilution IFI	Cas de paludisme	Sujets sains
Négatifs	0	40
1/10	0	10
1/20	10	30
1/40	10	10
1/80	20	5
1/160	20	4
1/320	30	1
1/640	10	0
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

Seuil		Malades	Se	Sains	Sp
1/10	Test -	0	100 %	40	40 %
	Test +	100		60	
1/20	Test -	0	100 %	50	50 %
	Test +	100		50	
1/40	Test -	10	90 %	80	80 %
	Test +	90		20	
1/80	Test -	20	80 %	90	90 %
	Test +	80		10	
1/160	Test -	40	60 %	95	95 %
	Test +	60		5	
1/320	Test -	60	40 %	99	99 %
	Test +	40		1	
1/640	Test -	90	10 %	100	100 %
	Test +	10		0	

Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil

Dilution IFI	Cas de paludisme	Sujets sains
Négatifs	0	40
1/10	0	10
1/20	10	30
1/40	10	10
1/80	20	5
1/160	20	4
1/320	30	1
1/640	10	0
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

Seuil		Malades	Se	Sains	Sp
1/10	Test -	0	100 %	40	40 %
	Test +	100		60	
1/20	Test -	0	100 %	50	50 %
	Test +	100		50	
1/40	Test -	10	90 %	80	80 %
	Test +	90		20	
1/80	Test -	20	80 %	90	90 %
	Test +	80		10	
1/160	Test -	40	60 %	95	95 %
	Test +	60		5	
1/320	Test -	60	40 %	99	99 %
	Test +	40		1	
1/640	Test -	90	10 %	100	100 %
	Test +	10		0	

Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil

Dilution IFI	Cas de paludisme	Sujets sains
Négatifs	0	40
1/10	0	10
1/20	10	30
1/40	10	10
1/80	20	5
1/160	20	4
1/320	30	1
1/640	10	0
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

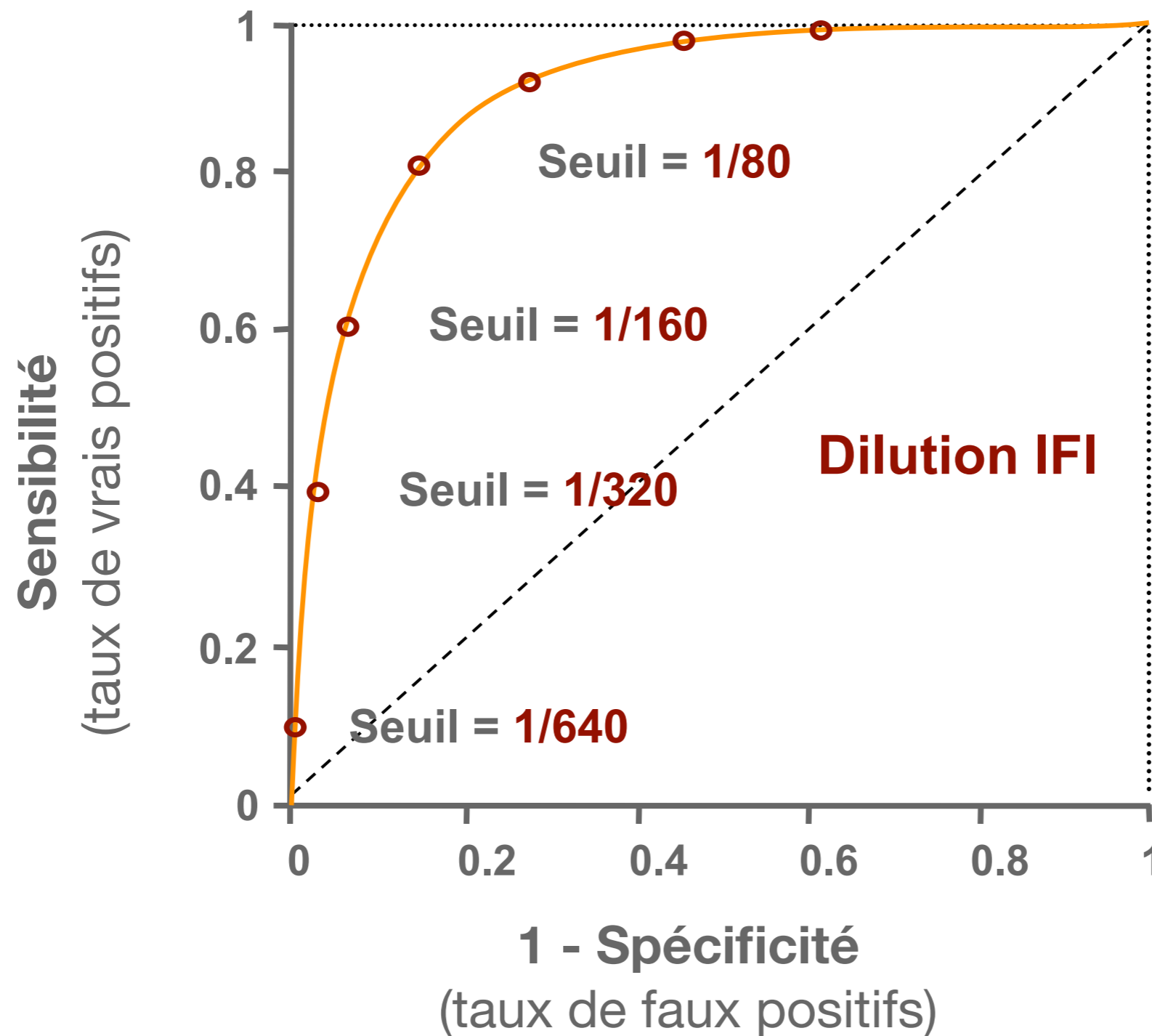
Seuil		Malades	Se	Sains	Sp
1/10	Test -	0	100 %	40	40 %
	Test +	100		60	
1/20	Test -	0	100 %	50	50 %
	Test +	100		50	
1/40	Test -	10	90 %	80	80 %
	Test +	90		20	
1/80	Test -	20	80 %	90	90 %
	Test +	80		10	
1/160	Test -	40	60 %	95	95 %
	Test +	60		5	
1/320	Test -	60	40 %	99	99 %
	Test +	40		1	
1/640	Test -	90	10 %	100	100 %
	Test +	10		0	

Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil

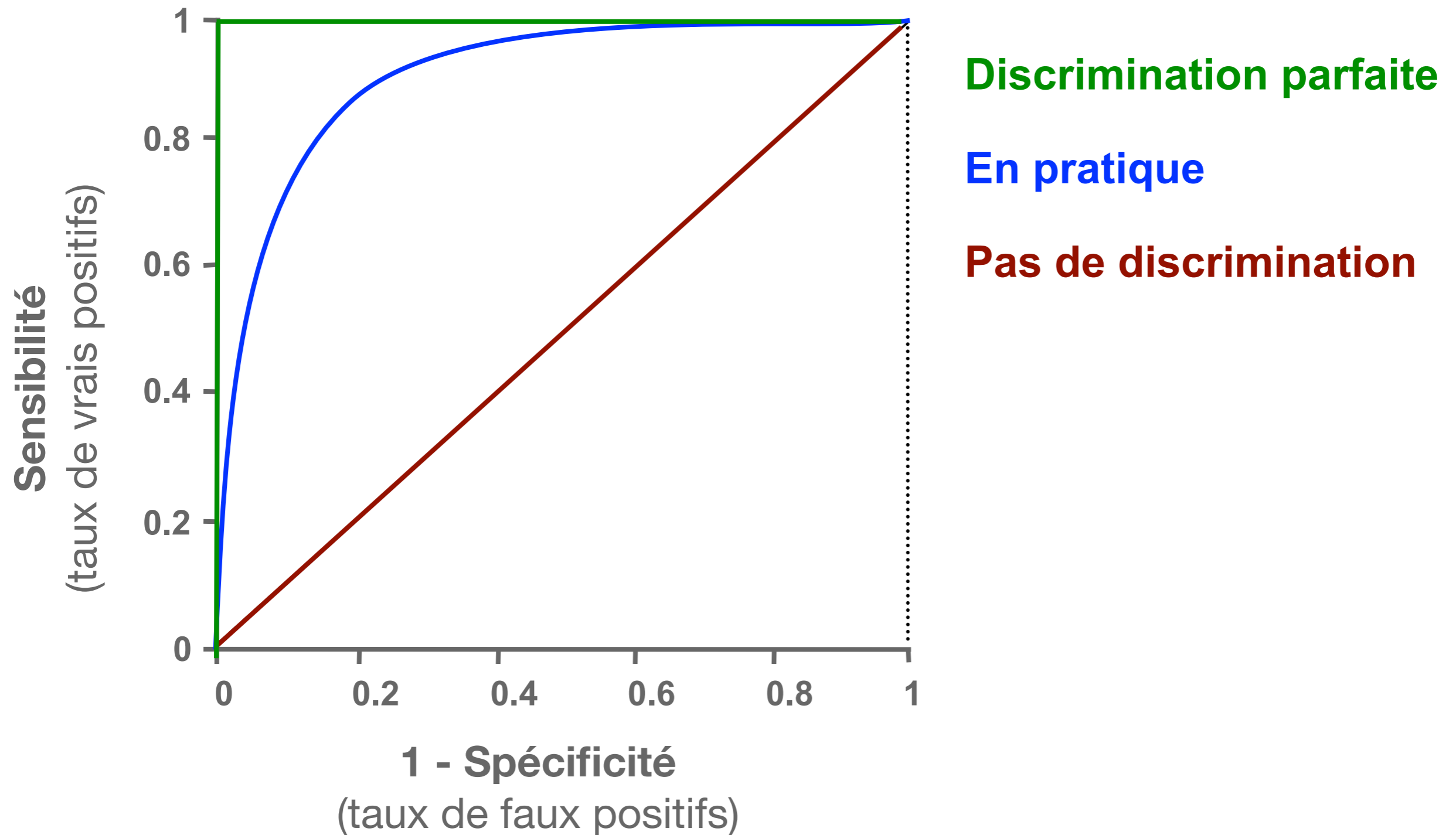
Dilution IFI	Cas de paludisme	Sujets sains
Négatifs	0	40
1/10	0	10
1/20	10	30
1/40	10	10
1/80	20	5
1/160	20	4
1/320	30	1
1/640	10	0
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>

Seuil	Malades	Se	Sains	Sp
1/10	Test -	0	40	40 %
	Test +	100	60	
1/20	Test -	0	50	50 %
	Test +	100	50	
1/40	Test -	10	80	80 %
	Test +	90	20	
1/80	Test -	20	90	90 %
	Test +	80	10	
1/160	Test -	40	95	95 %
	Test +	60	5	
1/320	Test -	60	99	99 %
	Test +	40	1	
1/640	Test -	90	100	100 %
	Test +	10	0	

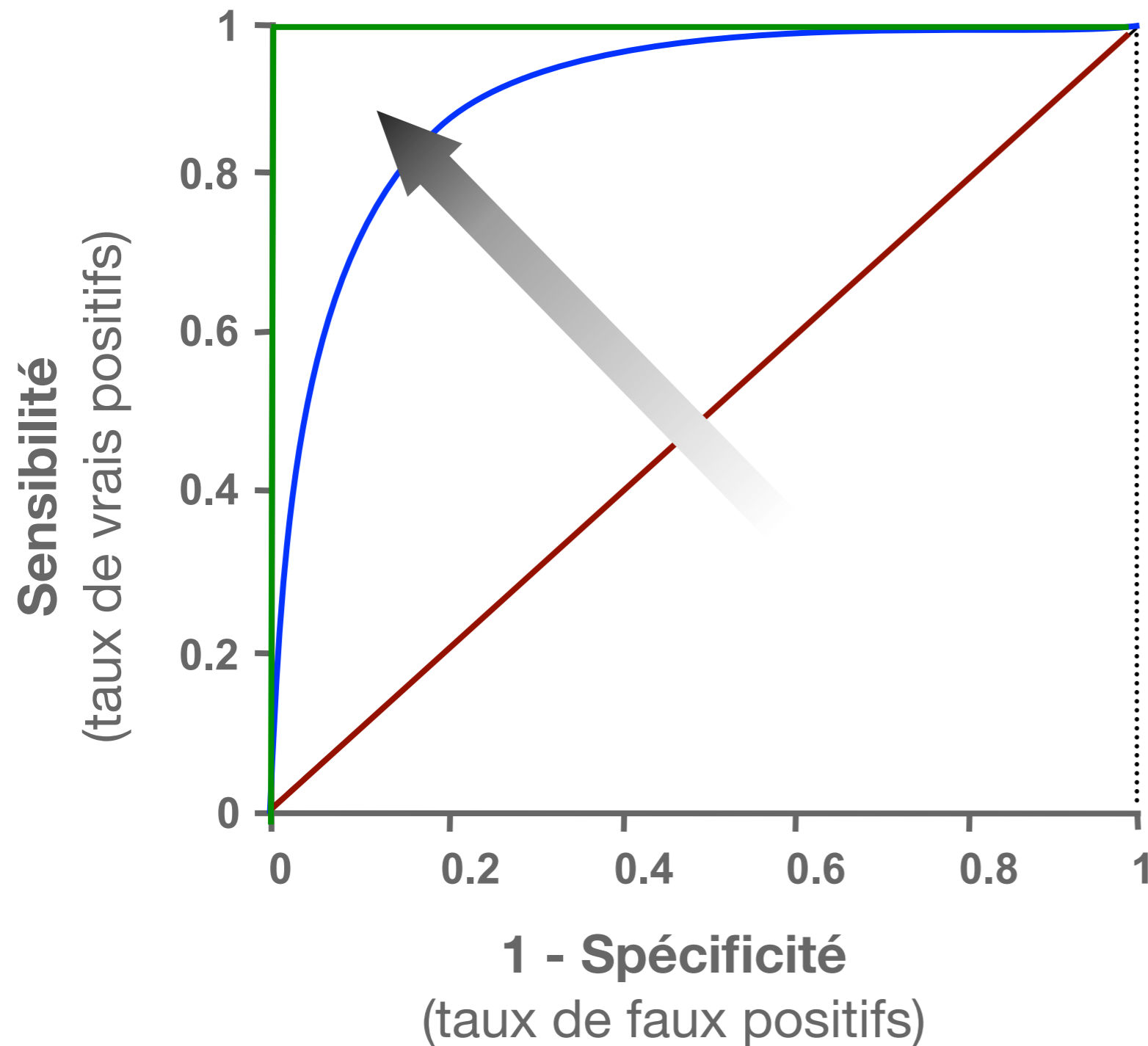
Exemple : IFI et paludisme - choix du seuil



Courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*)



Courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*)



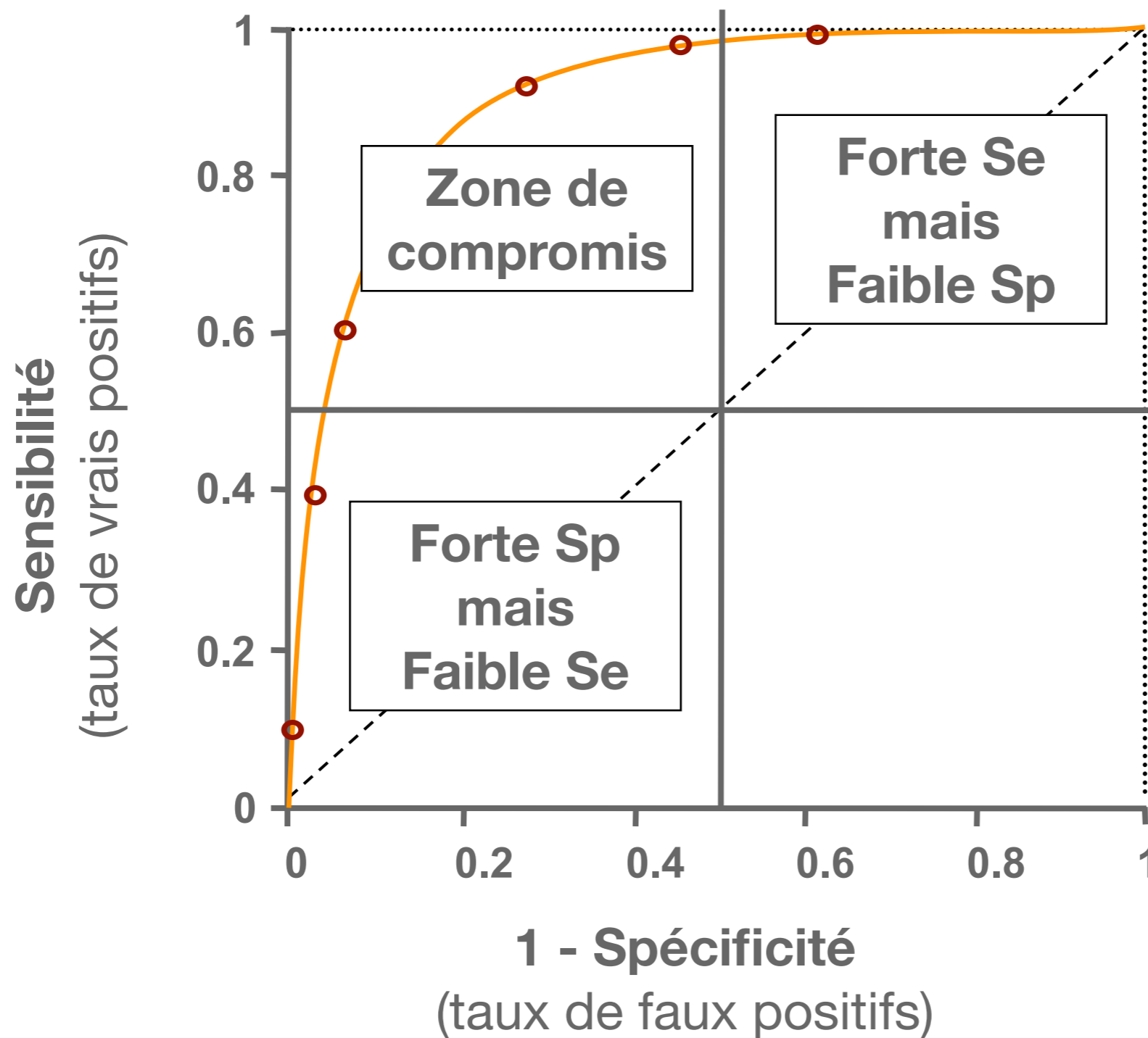
Discrimination parfaite

En pratique

Pas de discrimination

Plus l'aire sous la courbe est grande, plus le test est discriminant (informatif)

Courbe ROC : Choix du seuil



Choix du seuil

Compromis fonction de l'objectif assigné au test :

- ***Forte sensibilité***

- Quand les conséquences d'un **faux négatif** sont graves

ou

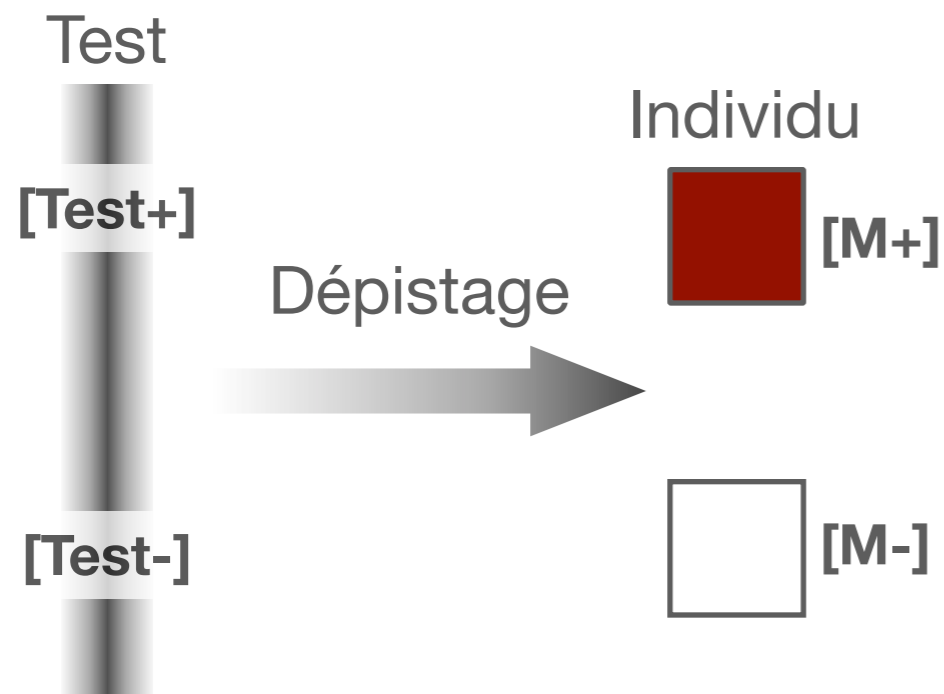
- ***Forte spécificité***

- Quand les conséquences d'un **faux positif** sont graves

Mesure de la performance des tests

Qualités extrinsèques

Problème de la qualité extrinsèque



En pratique sur le terrain : le statut [malade / sain] de l'individu n'est **pas connu**

- ***Quelle proportion de [test +] sont des [M+] ?***
- ***Quelle proportion de [test -] sont des [M -] ?***

Ce sont les **valeurs prédictives**

Valeur prédictive positive (VPP)

- Probabilité d'être malade si le test est positif : **Prob([M +] / [Test +])**
- VPP = personnes réellement malades parmi les tests positifs

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]

Se calcule sur les résultats positifs

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Valeur prédictive négative (VPN)

- Probabilité d'être sain si le test est négatif : **Prob([M -] / [Test -])**
- VPN = personnes réellement saines parmi les tests négatifs
- On recherchera une VPN aussi élevée que possible pour rassurer le patient face à une maladie grave

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]

Se calcule sur les résultats négatifs

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	VP	FP
	<i>Négatif</i>	FN	VN

[VP + FN] [VN + FP]

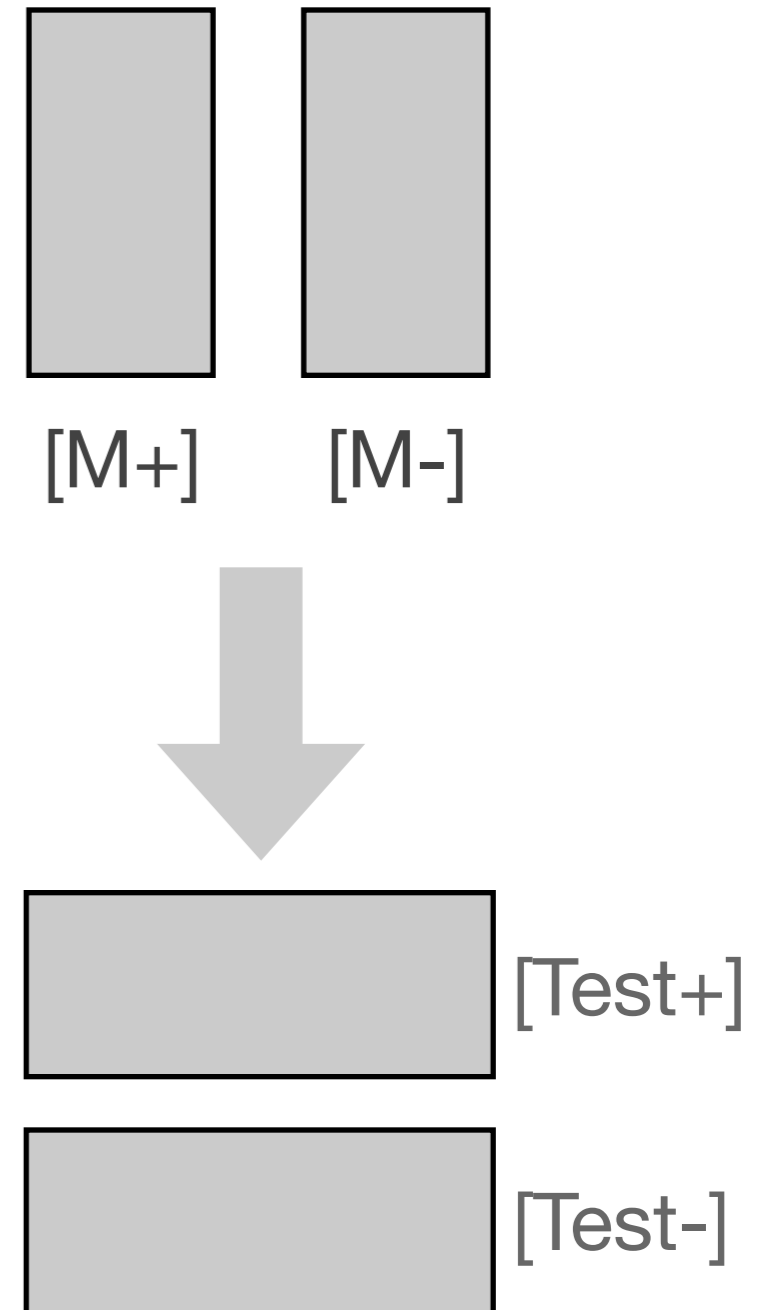
		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	VP	FP
	<i>Négatif</i>	FN	VN

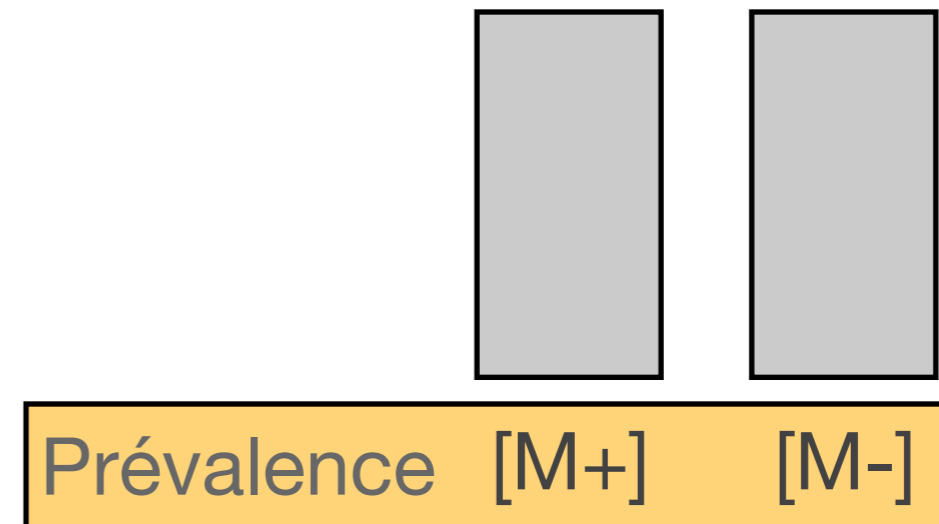
[VP + FN] [VN + FP]

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]

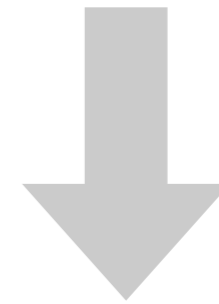


Liens entre Se, Sp et VP

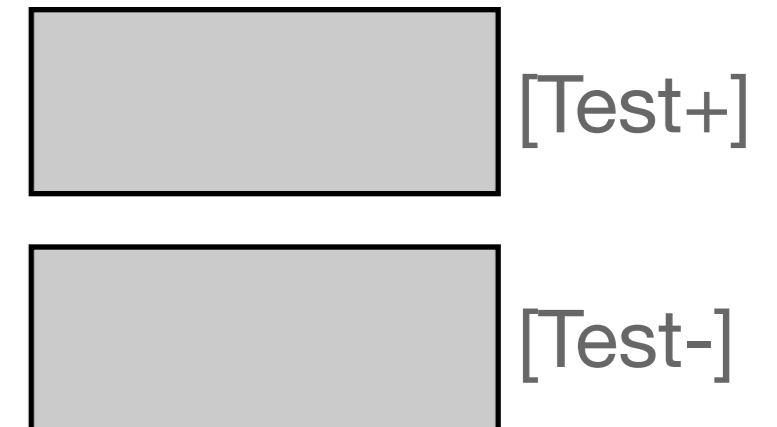
		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	VP	FP
	<i>Négatif</i>	FN	VN
		[VP + FN]	[VN + FP]



Prob([M+])



		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]




Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	

$\text{Prob}([M+]) = P$


Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]
Prévalence		[VP + FN]	[VN + FP]	
		[M+]	[M-]	

$\text{Prob}([M+]) = P$

$\text{Prob}([M-]) = 1 - \text{Prob}([M+]) = 1 - P$

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	
		P	1 - P	

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	
		P	1 - P	

$$\text{Se} = \text{Prob}(\text{Test+} / \text{M+})$$

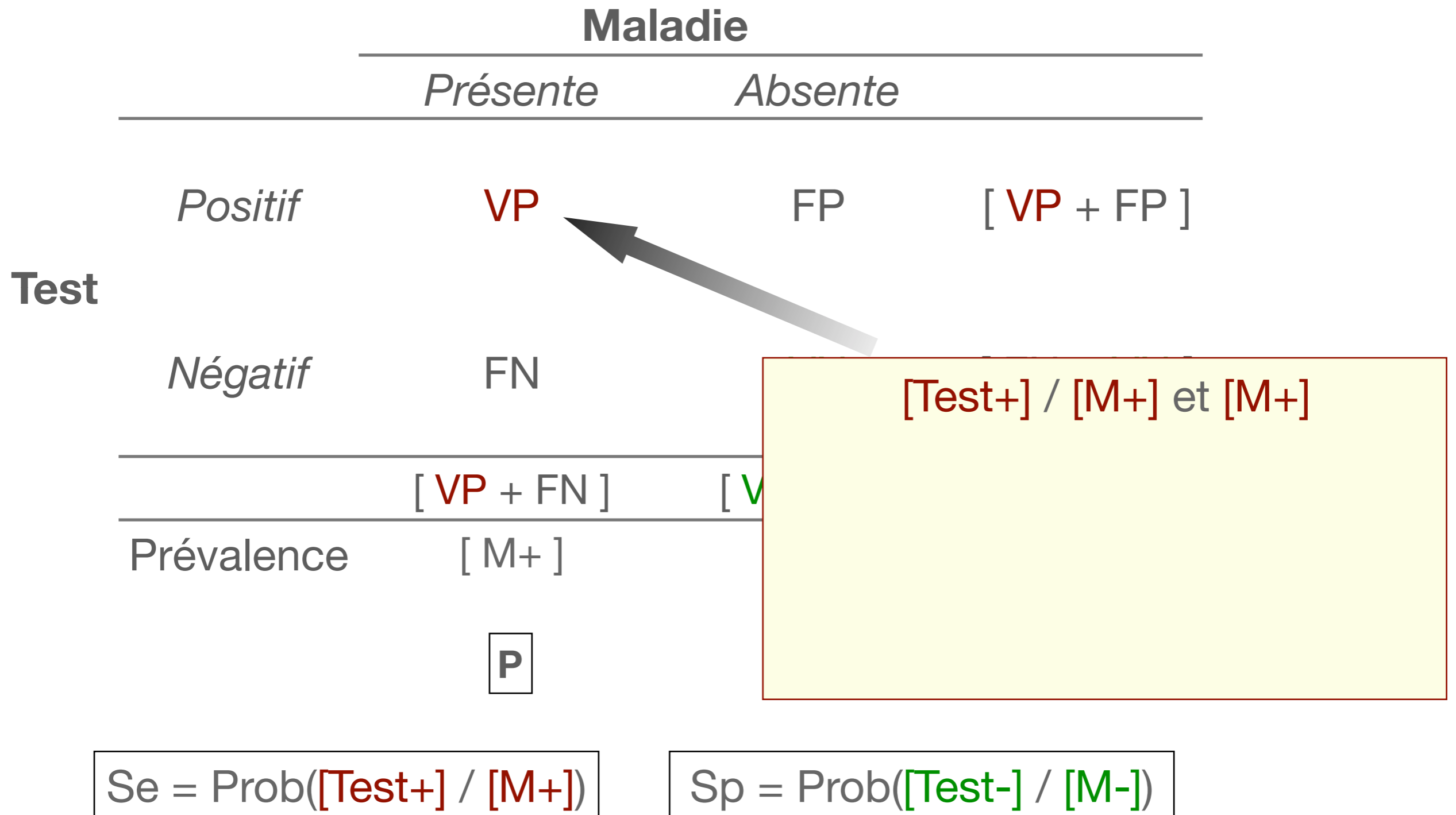
Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	
		P	1 - P	
Se = Prob([Test+] / [M+])		Sp = Prob([Test-] / [M-])		

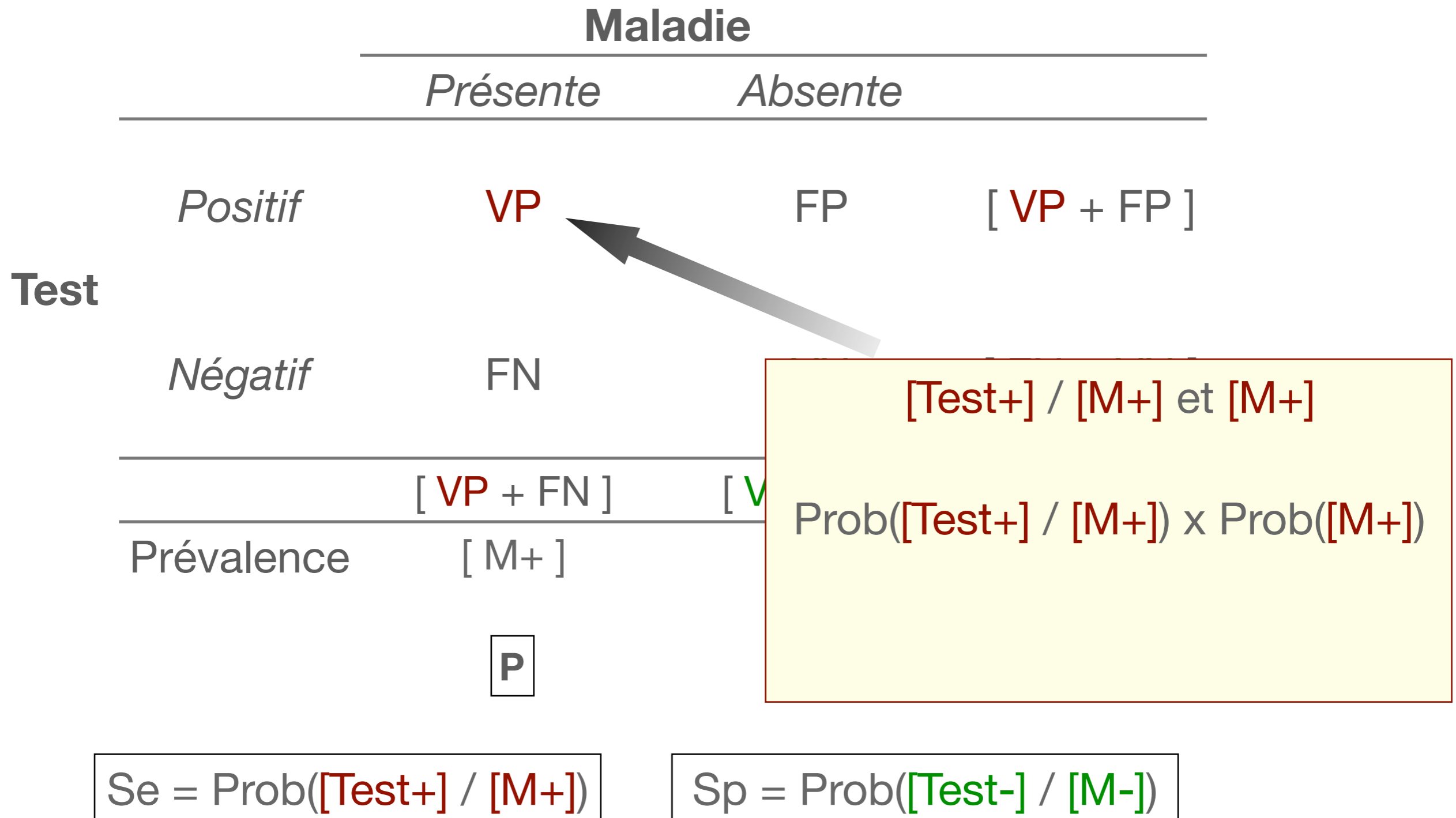
Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	VP	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	FN	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	
		P	1 - P	
Se = Prob([Test+] / [M+])		Sp = Prob([Test-] / [M-])		

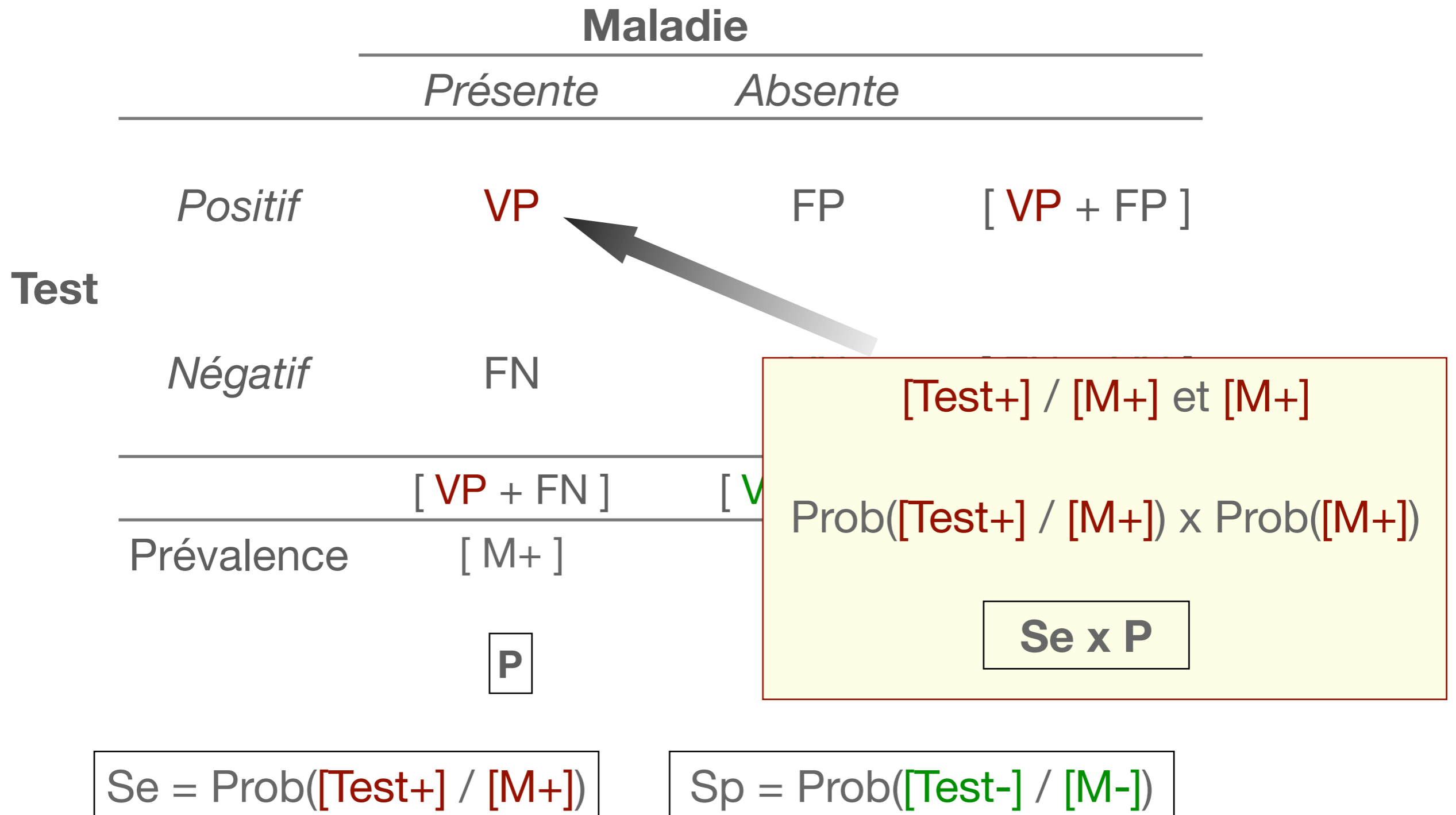
Liens entre Se, Sp et VP



Liens entre Se, Sp et VP



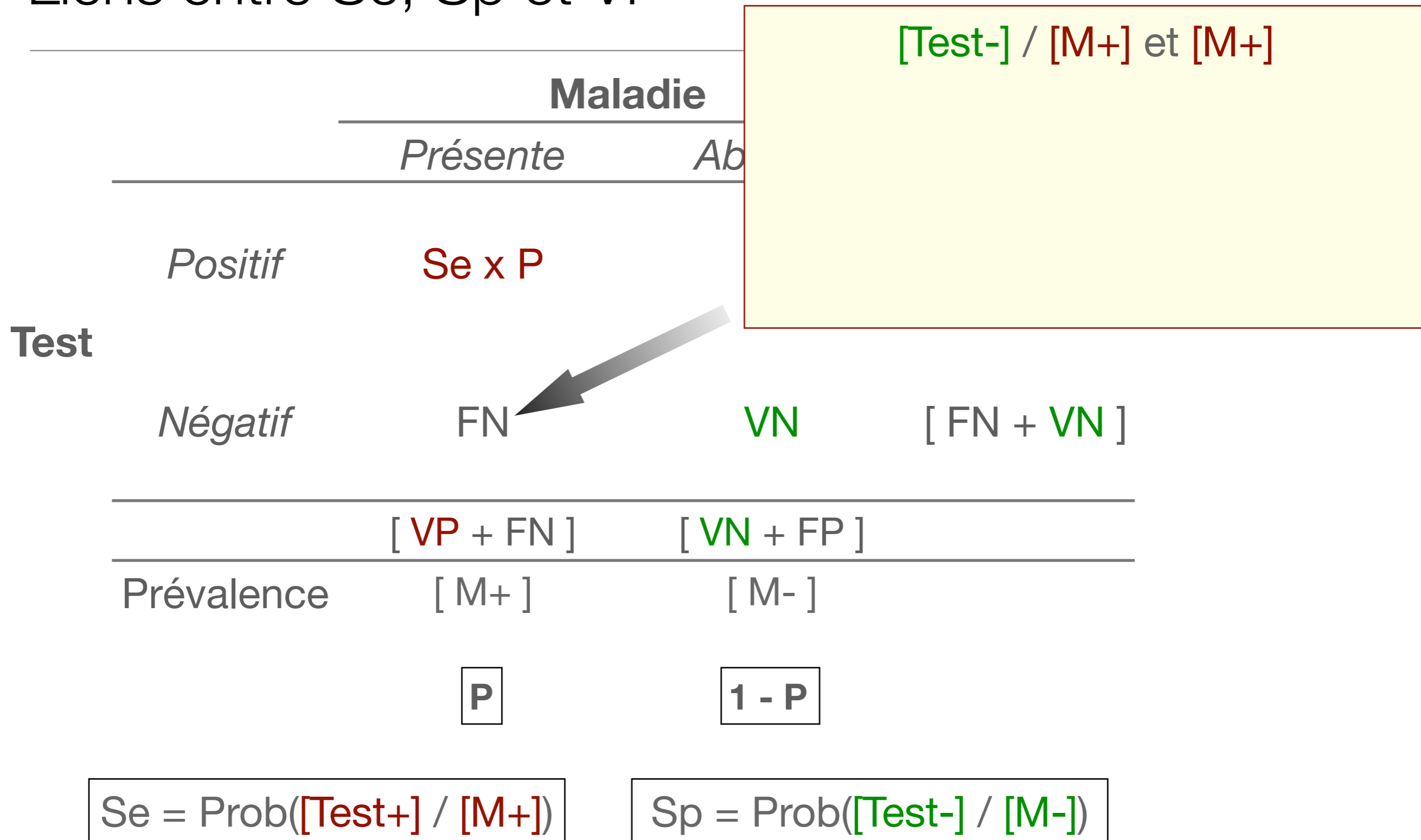
Liens entre Se, Sp et VP



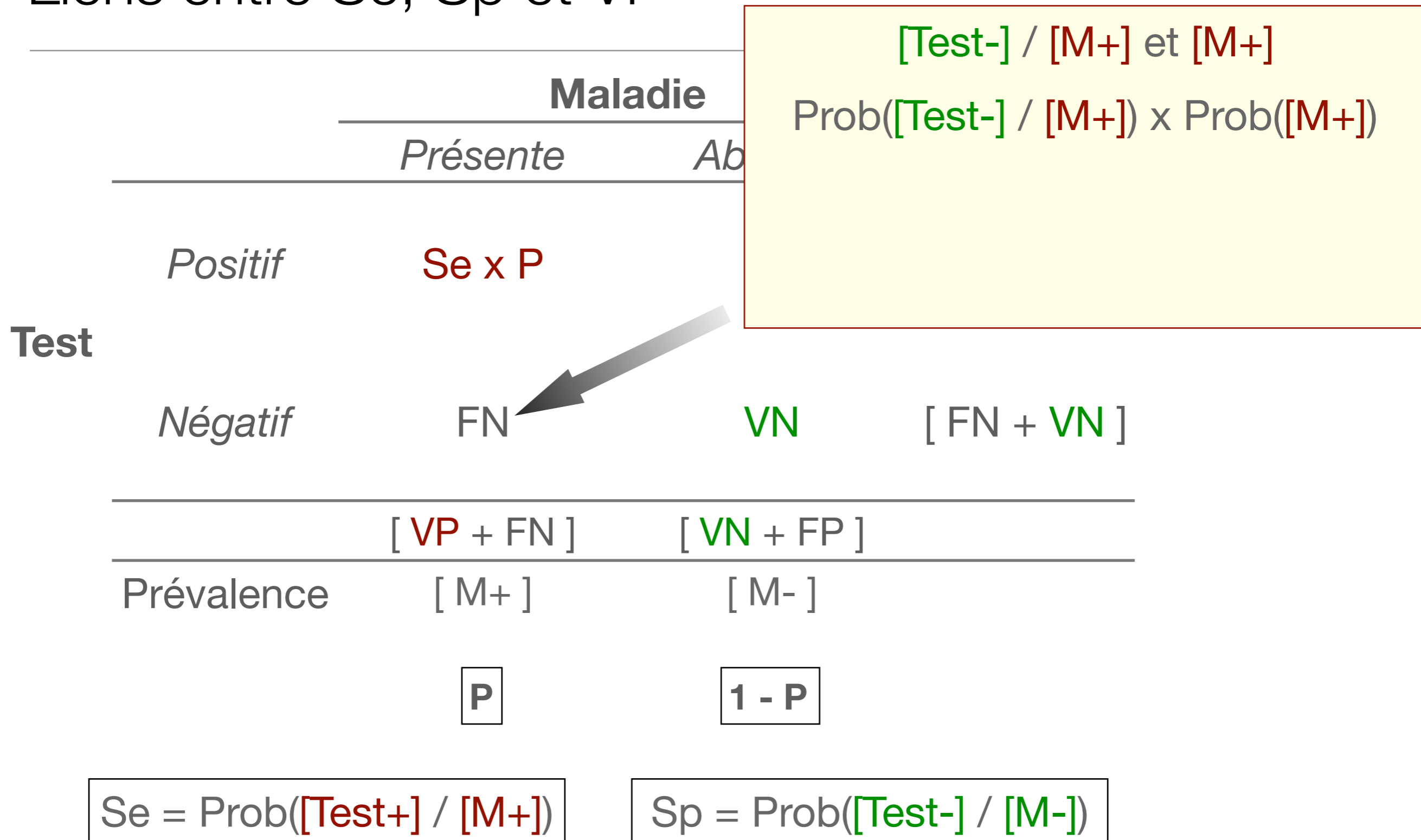
Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		Présente	Absente	
Test	Positif	Se x P	FP	[VP + FP]
	Négatif	FN	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	
		P	$1 - P$	
Se = Prob([Test+] / [M+])		Sp = Prob([Test-] / [M-])		

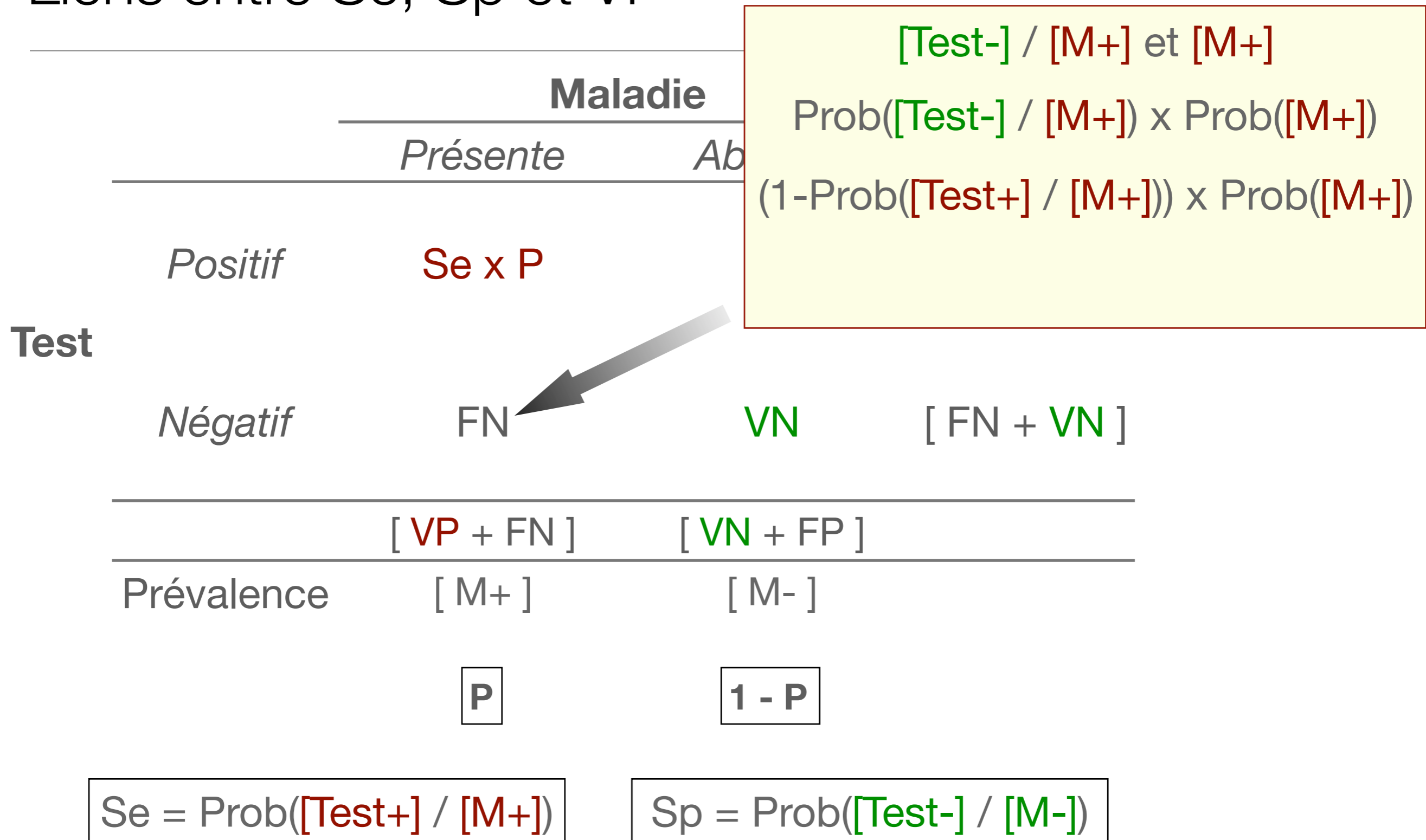
Liens entre Se, Sp et VP



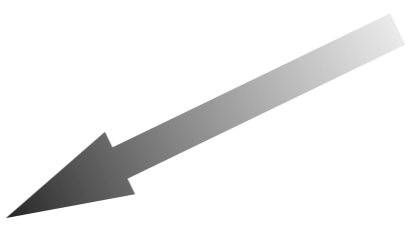
Liens entre Se, Sp et VP



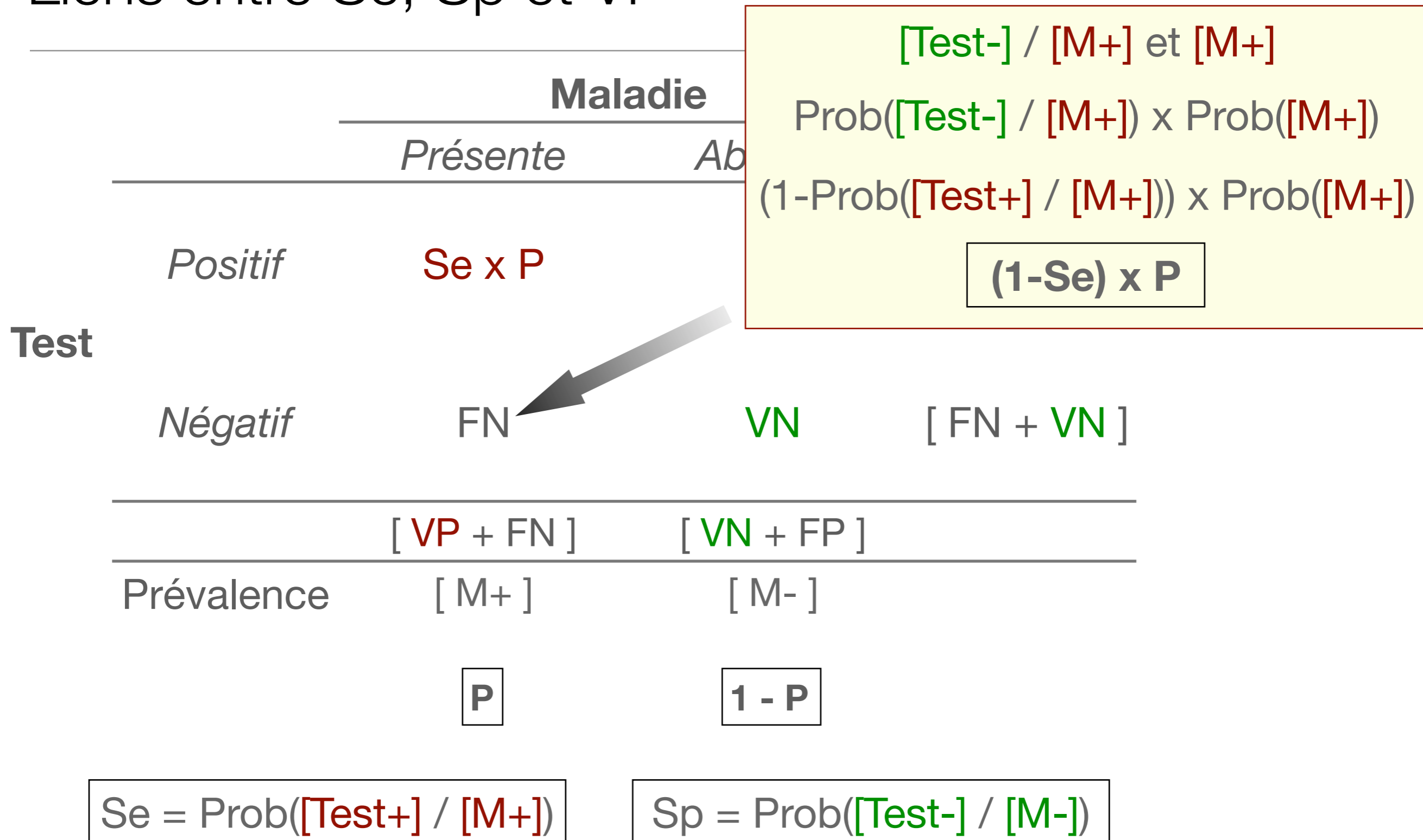
Liens entre Se, Sp et VP



$[Test-] / [M+] \text{ et } [M+]$
 $\text{Prob}([Test-] / [M+]) \times \text{Prob}([M+])$
 $(1 - \text{Prob}([Test+] / [M+])) \times \text{Prob}([M+])$



Liens entre Se, Sp et VP



Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>	
Test	<i>Positif</i>	$Se \times P$	FP	[VP + FP]
	<i>Négatif</i>	$(1-Se) \times P$	VN	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	
		P	$1 - P$	
$Se = \text{Prob}([\text{Test+}] / [M+])$		$Sp = \text{Prob}([\text{Test-}] / [M-])$		

Liens entre Se, Sp et VP

[Test-] / [M-] et [M-]

die

Absente

FP

[VP + FP]

Négatif

(1-Se) x P

VN

[FN + VN]

[VP + FN]

[VN + FP]

Prévalence

[M+]

[M-]

P

1 - P

$$Se = \text{Prob}([\text{Test}+] / [M+])$$

$$Sp = \text{Prob}([\text{Test}-] / [M-])$$

Liens entre Se, Sp et VP

[Test-] / [M-] et [M-]

Prob([Test-] / [M-]) x Prob([M-])

die

Absente

FP

[VP + FP]

Négatif

(1-Se) x P

VN

[FN + VN]

[VP + FN]

[VN + FP]

Prévalence

[M+]

[M-]

P

1 - P

Se = Prob([Test+] / [M+])

Sp = Prob([Test-] / [M-])

Liens entre Se, Sp et VP

$[\text{Test-}] / [\text{M-}]$ et $[\text{M-}]$

$\text{Prob}([\text{Test-}] / [\text{M-}]) \times \text{Prob}([\text{M-}])$

$\text{Prob}([\text{Test-}] / [\text{M-}]) \times (1 - \text{Prob}([\text{M+}]))$

die

Absente

FP

[VP + FP]

Négatif

$(1 - \text{Se}) \times P$

VN

[FN + VN]

[VP + FN]

[VN + FP]

Prévalence

[M+]

[M-]

P

1 - P

$\text{Se} = \text{Prob}([\text{Test+}] / [\text{M+}])$

$\text{Sp} = \text{Prob}([\text{Test-}] / [\text{M-}])$

Liens entre Se, Sp et VP

[Test-] / [M-] et [M-]

Prob([Test-] / [M-]) x Prob([M-])

Prob([Test-] / [M-]) x (1-Prob([M+]))

Sp x (1-P)

die

Absente

FP

[VP + FP]

Négatif

(1-Se) x P

VN

[FN + VN]

[VP + FN]

[VN + FP]

Prévalence

[M+]

[M-]

P

1 - P

Se = Prob([Test+] / [M+])

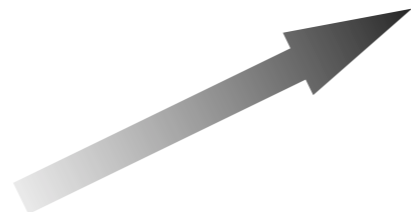
Sp = Prob([Test-] / [M-])

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		Présente	Absente	
Test	Positif	$Se \times P$	FP	[VP + FP]
	Négatif	$(1-Se) \times P$	$Sp \times (1-P)$	[FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]	
Prévalence		[M+]	[M-]	
		P	$1 - P$	
$Se = \text{Prob}([\text{Test+}] / [M+])$		$Sp = \text{Prob}([\text{Test-}] / [M-])$		

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		Présente	Absente
Test	Positif	Se x P	FP [VP + FP]
	Négatif	Sp x (1-P)	[FN + VN]
<div style="border: 1px solid black; background-color: #ffffcc; padding: 5px; display: inline-block;"> [Test+] / [M-] et [M-] </div>		VN + FP]	[M-]
		1 - P	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Se = Prob([Test+] / [M+]) </div>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Sp = Prob([Test-] / [M-]) </div>	



Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		Présente	Absente
Test	Positif	Se x P	FP [VP + FP]
	Négatif	Sp x (1-P)	[FN + VN]
		VN + FP	
		[M-]	
		1 - P	

$$[\text{Test+}] / [\text{M-}] \text{ et } [\text{M-}]$$

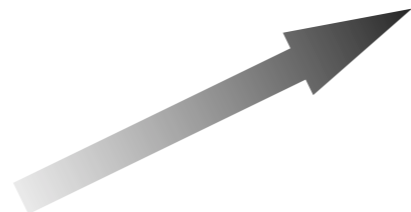
$$\text{Prob}([\text{Test+}] / [\text{M-}]) \times \text{Prob}([\text{M-}])$$

$$\text{Se} = \text{Prob}([\text{Test+}] / [\text{M+}])$$

$$\text{Sp} = \text{Prob}([\text{Test-}] / [\text{M-}])$$

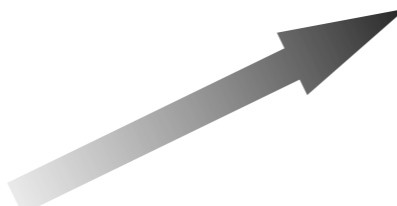
Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		Présente	Absente
Test	Positif	Se x P	FP [VP + FP]
	Négatif	Sp x (1-P)	[FN + VN]
	$\text{Prob}([\text{Test}+] / [\text{M}+]) \times \text{Prob}([\text{M}+])$ $(1 - \text{Prob}([\text{Test}-] / [\text{M}+])) \times (1 - \text{Prob}([\text{M}+]))$		VN + FP
	$\text{Prob}([\text{Test}+] / [\text{M}+]) + (1 - \text{Prob}([\text{Test}-] / [\text{M}+])) \times (1 - \text{Prob}([\text{M}+]))$		[M-]
		1 - P	
$\text{Se} = \text{Prob}([\text{Test}+] / [\text{M}+])$		$\text{Sp} = \text{Prob}([\text{Test}-] / [\text{M}-])$	



Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie		
		Présente	Absente	
Test	Positif	Se x P	FP [VP + FP]	
	Négatif	Sp x (1-P)	[FN + VN]	
	Prob([Test+] / [M-]) x Prob([M-]) (1-Prob([Test-] / [M-])) x (1-Prob([M+]))		VN + FP	[M-]
	(1-Sp) x (1-P)		1 - P	
Se = Prob([Test+] / [M+])		Sp = Prob([Test-] / [M-])		



Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	$Se \times P$	$(1-Sp) \times (1-P)$ [VP + FP]
	<i>Négatif</i>	$(1-Se) \times P$	$Sp \times (1-P)$ [FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	$Se \times P$	$(1-Sp) \times (1-P)$ [VP + FP]
	<i>Négatif</i>	$(1-Se) \times P$	$Sp \times (1-P)$ [FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	$Se \times P$	$(1-Sp) \times (1-P)$ [VP + FP]
	<i>Négatif</i>	$(1-Se) \times P$	$Sp \times (1-P)$ [FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	$Se \times P$	$(1-Sp) \times (1-P)$ [VP + FP]
	<i>Négatif</i>	$(1-Se) \times P$	$Sp \times (1-P)$ [FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

Liens entre Se, Sp et VP

		Maladie	
		<i>Présente</i>	<i>Absente</i>
Test	<i>Positif</i>	$Se \times P$	$(1-Sp) \times (1-P)$ [VP + FP]
	<i>Négatif</i>	$(1-Se) \times P$	$Sp \times (1-P)$ [FN + VN]
		[VP + FN]	[VN + FP]

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)}$$

Valeurs prédictives en fonction de la prévalence

Test de dépistage : Se = 90% - Sp = 90%

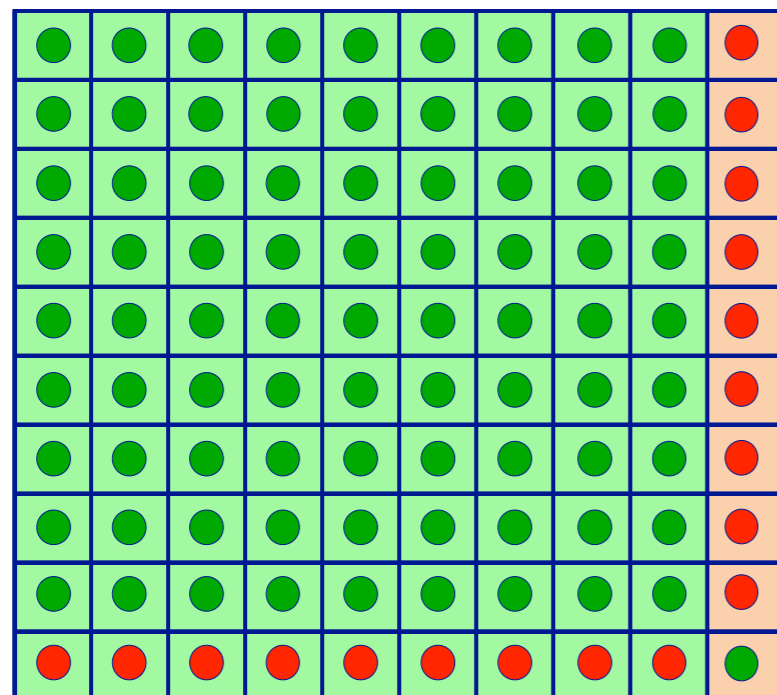
Valeurs prédictives en fonction de la prévalence

Test de dépistage : **Se = 90%** - **Sp = 90%**

 Sain	 Négatif
 Malade	 Positif

Hypothèse 1 :

Prévalence = **10%**



$$VPP = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))} = 50\% \rightarrow$$

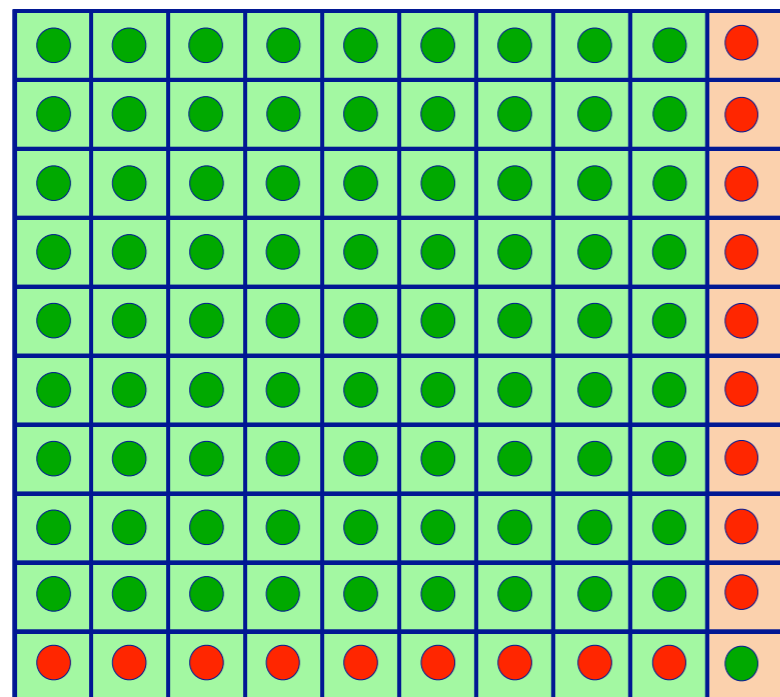
Valeurs prédictives en fonction de la prévalence

Test de dépistage : **Se = 90%** - **Sp = 90%**

■ Sain	● Négatif
■ Malade	● Positif

Hypothèse 1 :

Prévalence = 10%



$$VPP = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))} = 50\% \quad \searrow$$

$$VPN = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)} = 98,8\% \quad \nearrow$$

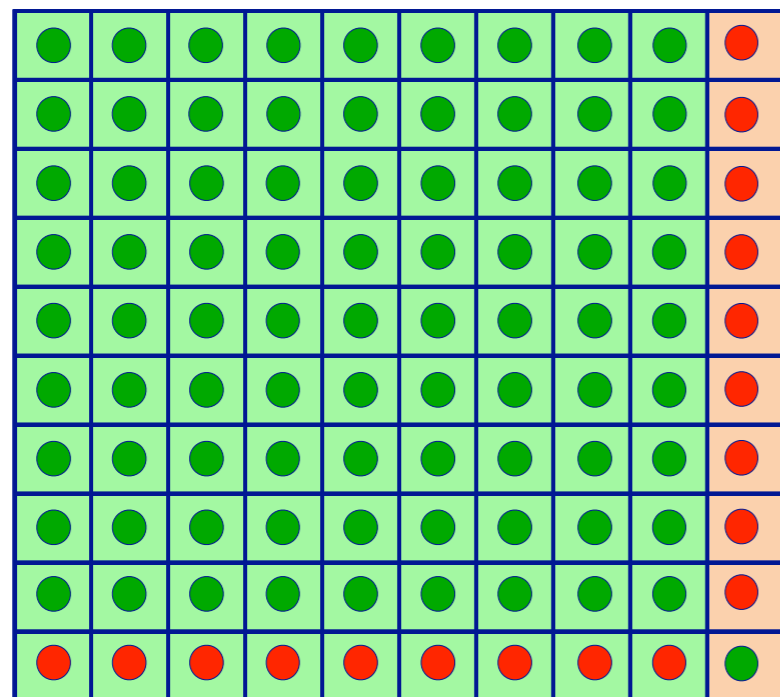
Valeurs prédictives en fonction de la prévalence

Test de dépistage : Se = 90% - Sp = 90%

■ Sain	● Négatif
■ Malade	● Positif

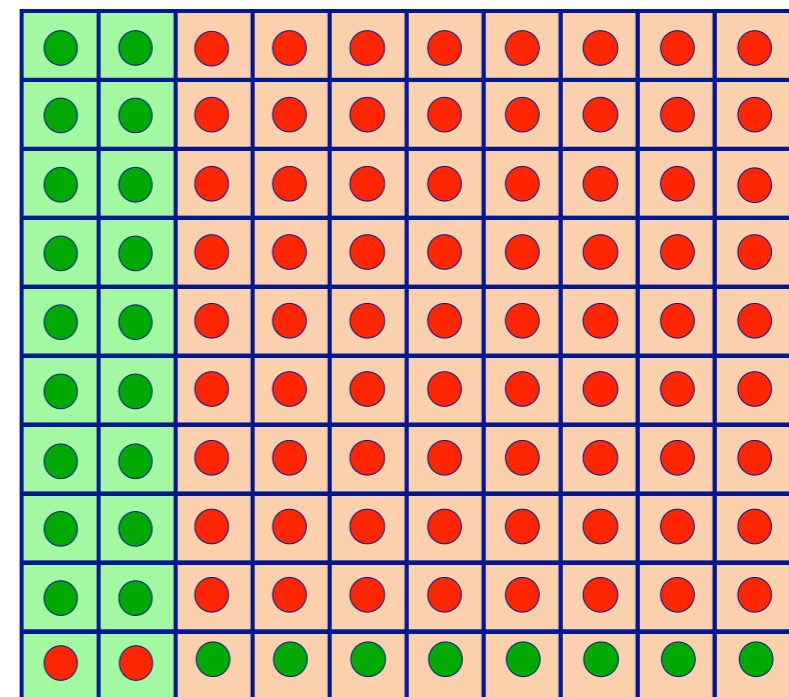
Hypothèse 1 :

Prévalence = 10%



Hypothèse 2 :

Prévalence = 80%



$$VPP = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))} = 50\% \quad \searrow$$

$$VPN = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)} = 98,8\% \quad \nearrow$$

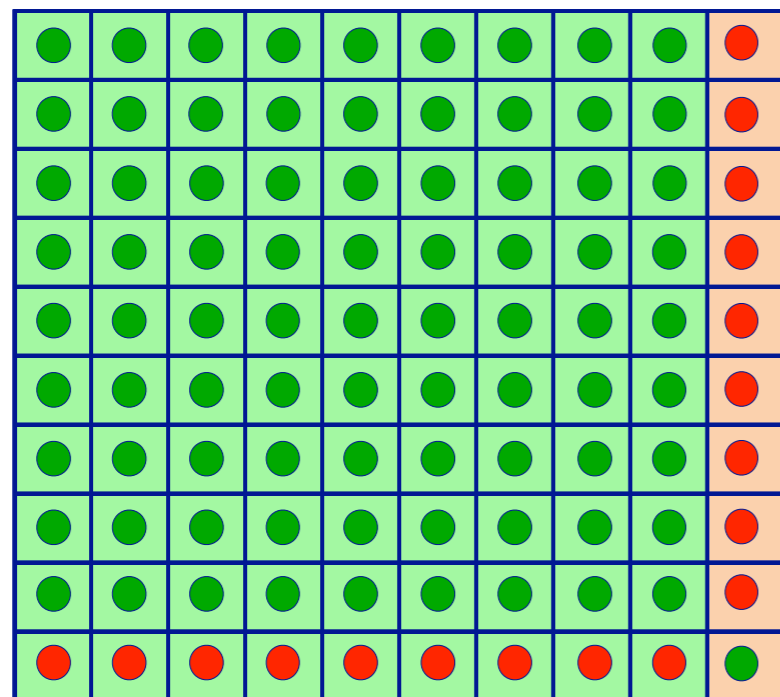
Valeurs prédictives en fonction de la prévalence

Test de dépistage : **Se = 90%** - **Sp = 90%**

■ Sain	● Négatif
■ Malade	● Positif

Hypothèse 1 :

Prévalence = 10%

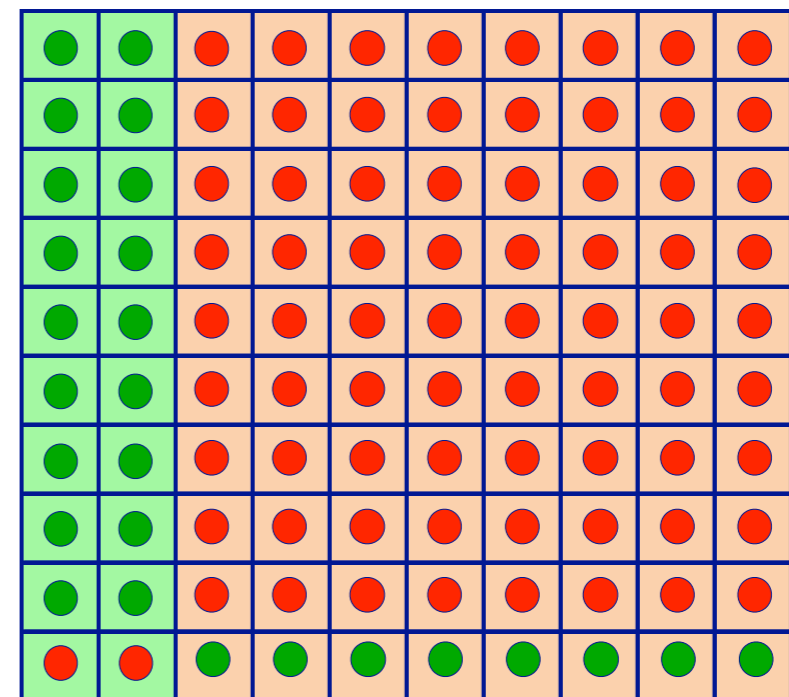


$$VPP = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))} = 50\% \quad \searrow$$

$$VPN = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)} = 98,8\% \quad \nearrow$$

Hypothèse 2 :

Prévalence = 80%



$$VPP = 97,3\% \quad \nearrow$$

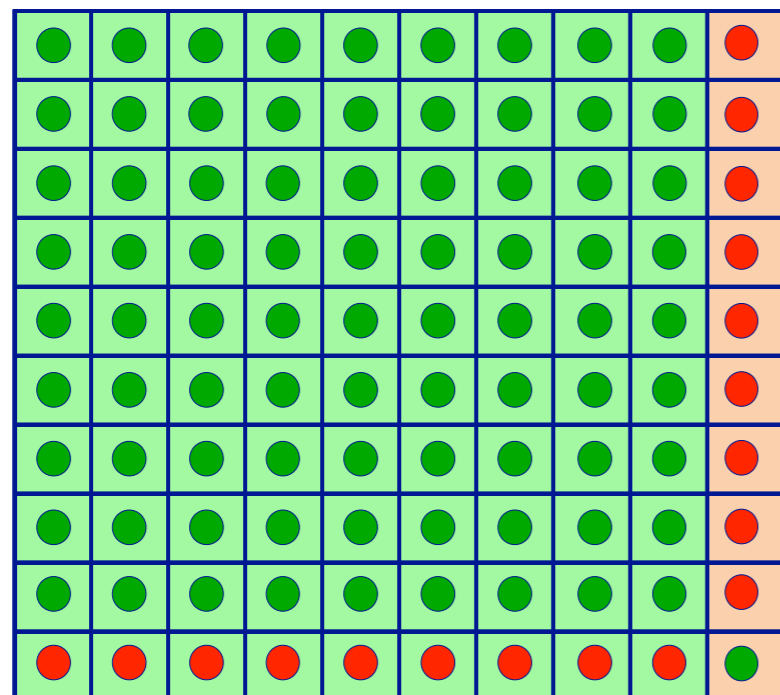
Valeurs prédictives en fonction de la prévalence

Test de dépistage : Se = 90% - Sp = 90%

■ Sain	● Négatif
■ Malade	● Positif

Hypothèse 1 :

Prévalence = 10%

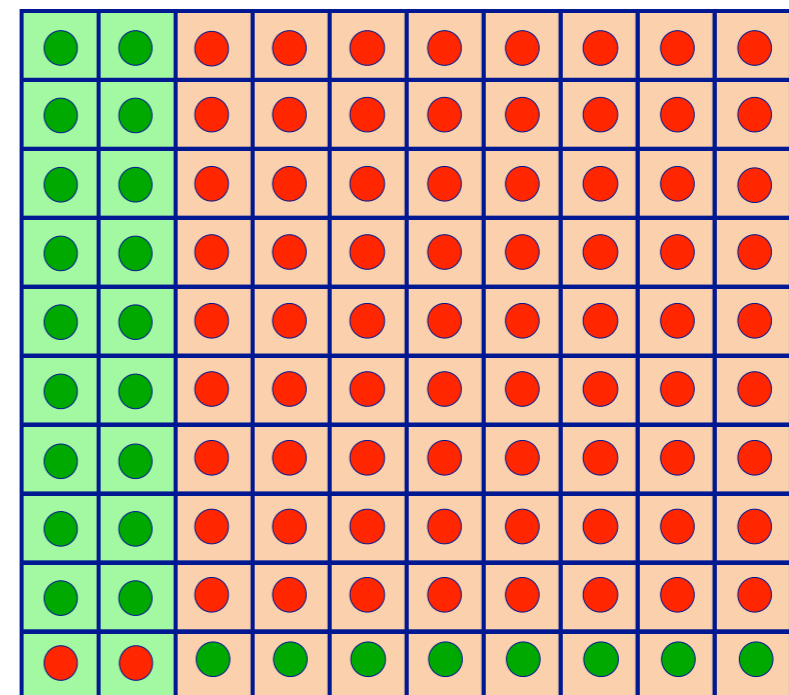


$$VPP = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))} = 50\% \quad \searrow$$

$$VPN = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)} = 98,8\% \quad \nearrow$$

Hypothèse 2 :

Prévalence = 80%



$$VPP = 97,3\% \quad \nearrow$$

$$VPN = 69\% \quad \searrow$$

Exemple : Mammographie et cancer du sein

- Prévalence du cancer du sein = 7,5 ‰ chez les plus de 50 ans
- Mammographie de dépistage :
 - Sensibilité estimée entre 66 % et 90 %
 - Spécificité estimée à 95 % chez les plus de 50 ans

Source : Institut National du Cancer

Performance sur le terrain du dépistage

Hypothèse favorable (Se = 90%)

$$VPP = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))} = \frac{0,9 \times 0,0075}{(0,9 \times 0,0075) + ((1-0,95) \times (1-0,0075))} = \mathbf{11,97\%}$$

$$VPN = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)} = \frac{0,95 \times (1-0,0075)}{(0,95 \times (1-0,0075)) + ((1-0,90) \times 0,0075)} = \mathbf{99,92\%}$$

Liens entre Se, Sp et VP : synthèse

- Valeur Prédicative Positive

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

- Valeur Prédicative Négative

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)}$$

Liens entre Se, Sp et VP : synthèse

- Valeur Prédicative Positive

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

- Valeur Prédicative Négative

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)}$$

Liens entre Se, Sp et VP : synthèse

- Valeur Prédictive Positive

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

Sp ↑ → VPP ↑

- Valeur Prédictive Négative

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)}$$

Liens entre Se, Sp et VP : synthèse

- Valeur Prédicative Positive

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

Sp ↑ → VPP ↑

- Valeur Prédicative Négative

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)}$$

Liens entre Se, Sp et VP : synthèse

- Valeur Prédicative Positive

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{Se \times P}{(Se \times P) + ((1-Sp) \times (1-P))}$$

Sp ↑ → VPP ↑

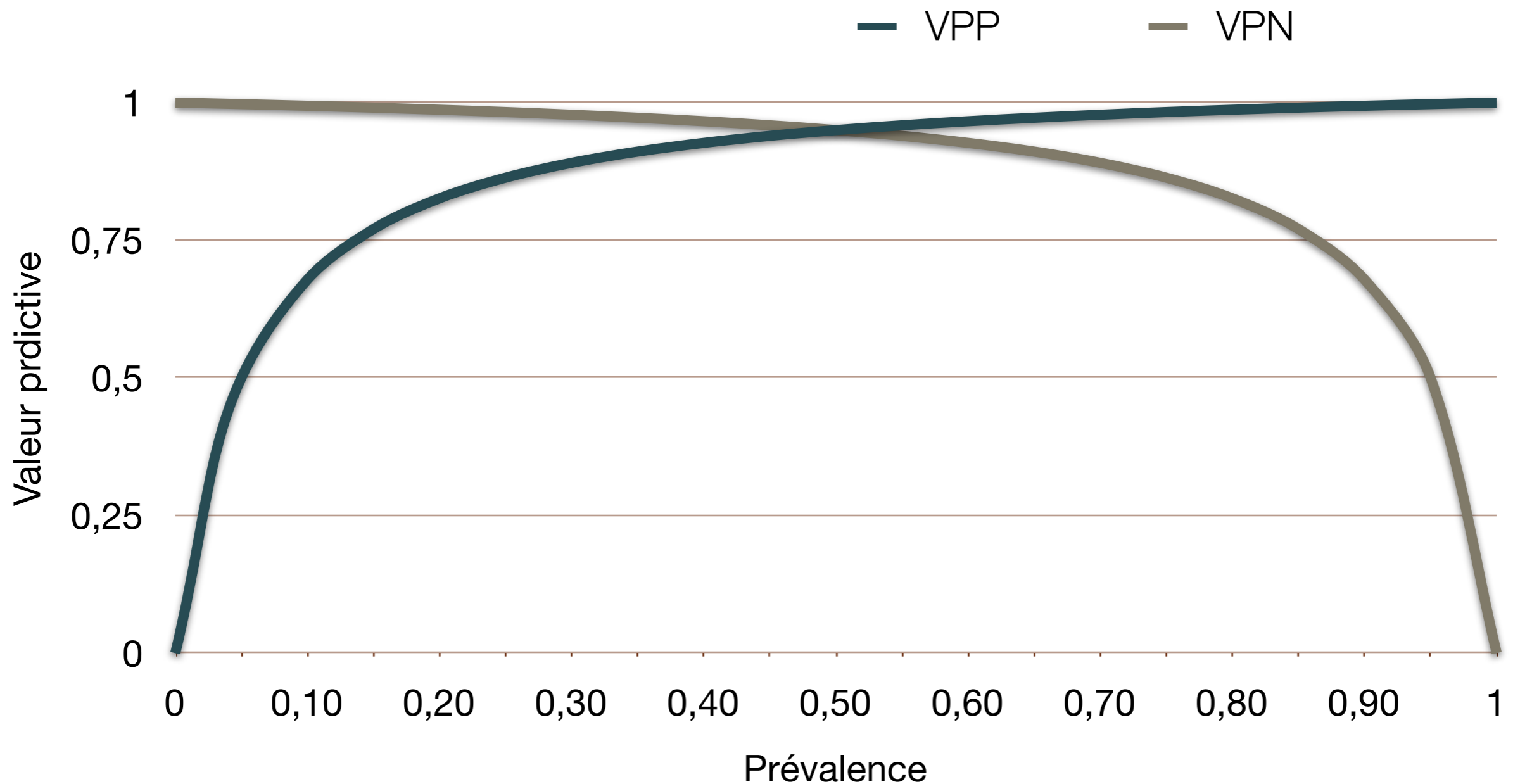
- Valeur Prédicative Négative

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} = \frac{Sp \times (1-P)}{(Sp \times (1-P)) + ((1-Se) \times P)}$$

Se ↑ → VPN ↑

Lien entre VP et prévalence

Test de dépistage : **Se = 95%** - **Sp = 95%**



Evaluation du test de dépistage

S'assurer que les performances ont été évaluées dans le cadre

- D'une étude valide
 - Recrutement
 - Taille de l'échantillon
 - Méthode de référence pour identifier les malades et les sains
 - Choix du seuil de positivité
- Dans un sous-groupe représentatif de la population cible

Programme de dépistage et stratégie

Critère complémentaires du test

Aspects économiques

- ***Coûts propres***

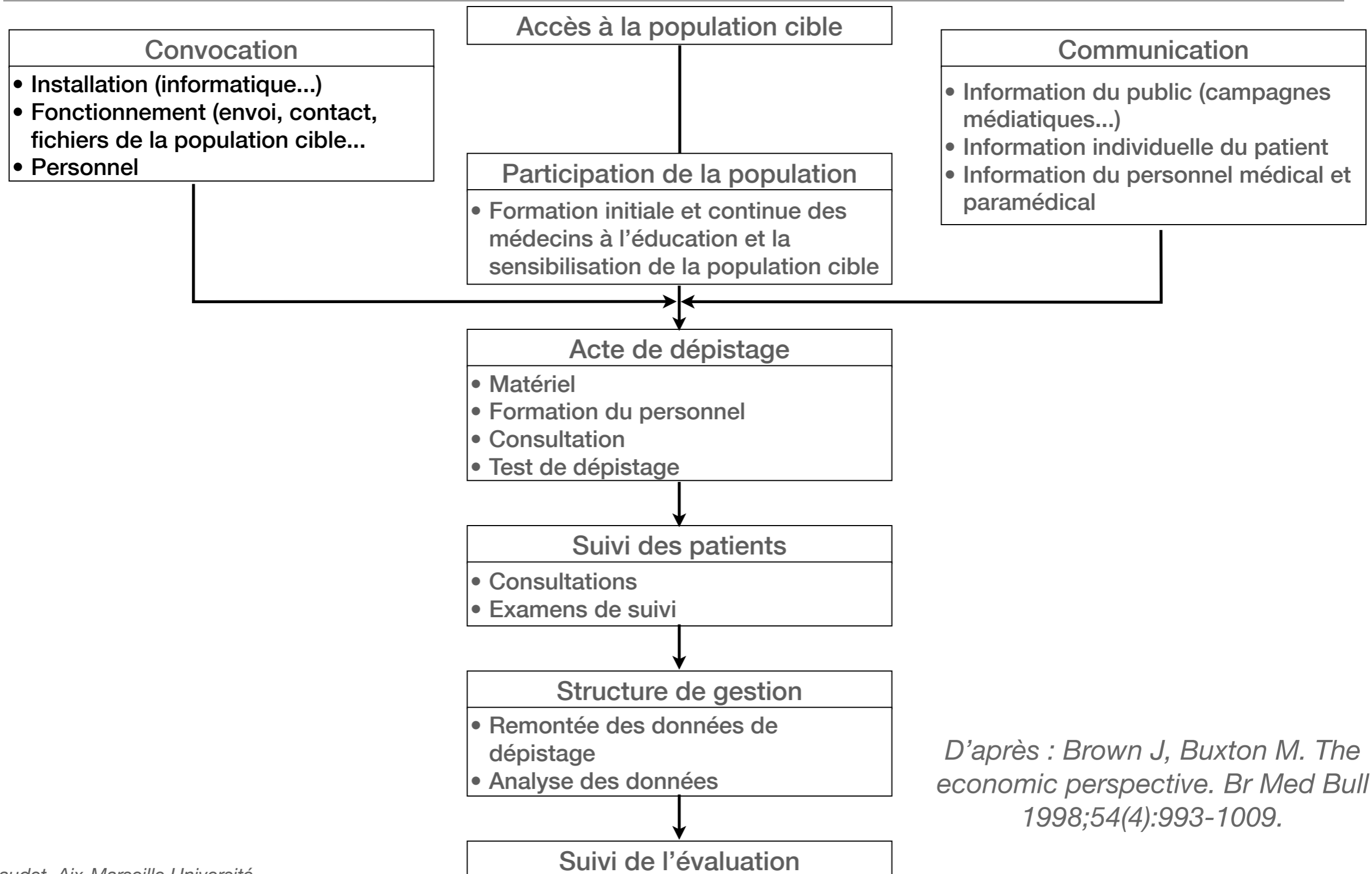
- Coûts directs : matériel et personnel
- Coûts indirects :
 - Conséquences psychologiques
 - Augmentation du nombre de cas suspects et de la charge de travail associée (si test trop sensible)
 - Tests de confirmation

- ***Couverture financière du test***

- ***Avantages escomptés***

- Coût de la maladie évitée
- Nombre d'années de vie potentiellement gagnées
- Réconfort des sujets négatifs
- Comportement adéquat (IST)

Exemples de coûts



D'après : Brown J, Buxton M. The economic perspective. Br Med Bull 1998;54(4):993-1009.

Acceptabilité

- Acceptabilité par le patient : liée aux avantages et aux inconvénients des enquêtes et des méthodes de dépistage.
- Exemple : dépistage du cancer du colon
 - Hémostoculture :
 - Spécificité et sensibilité faibles
 - Bien accepté
 - Peu coûteux
 - Coloscopie :
 - Bonnes spécificité et sensibilité
 - Faible acceptabilité par la population
 - Coût, risque, charge de travail

Autres

- Rendement

Capacité du test à reconnaître les cas précédents méconnus et à apprécier l'ampleur du problème dans la population.

- Charge de travail

Pour l'équipe médicale. Cette charge de travail peut être évaluée en partie par le taux de prévalence du résultat positif

- Innocuité

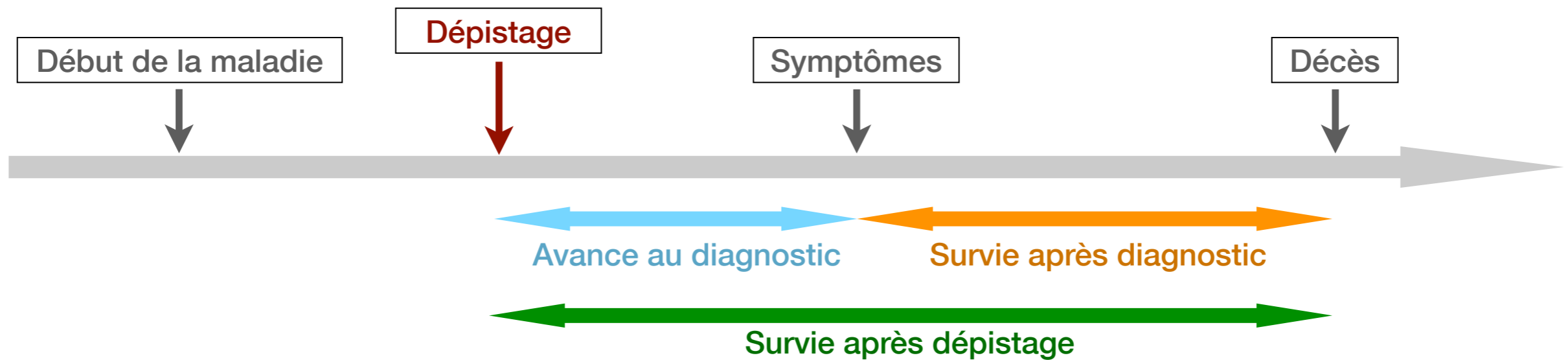
A prendre en compte (amniocentèse ? coloscopie?....)

Programme de dépistage et stratégie

Les biais du dépistage

(Biais de détermination de la survie)

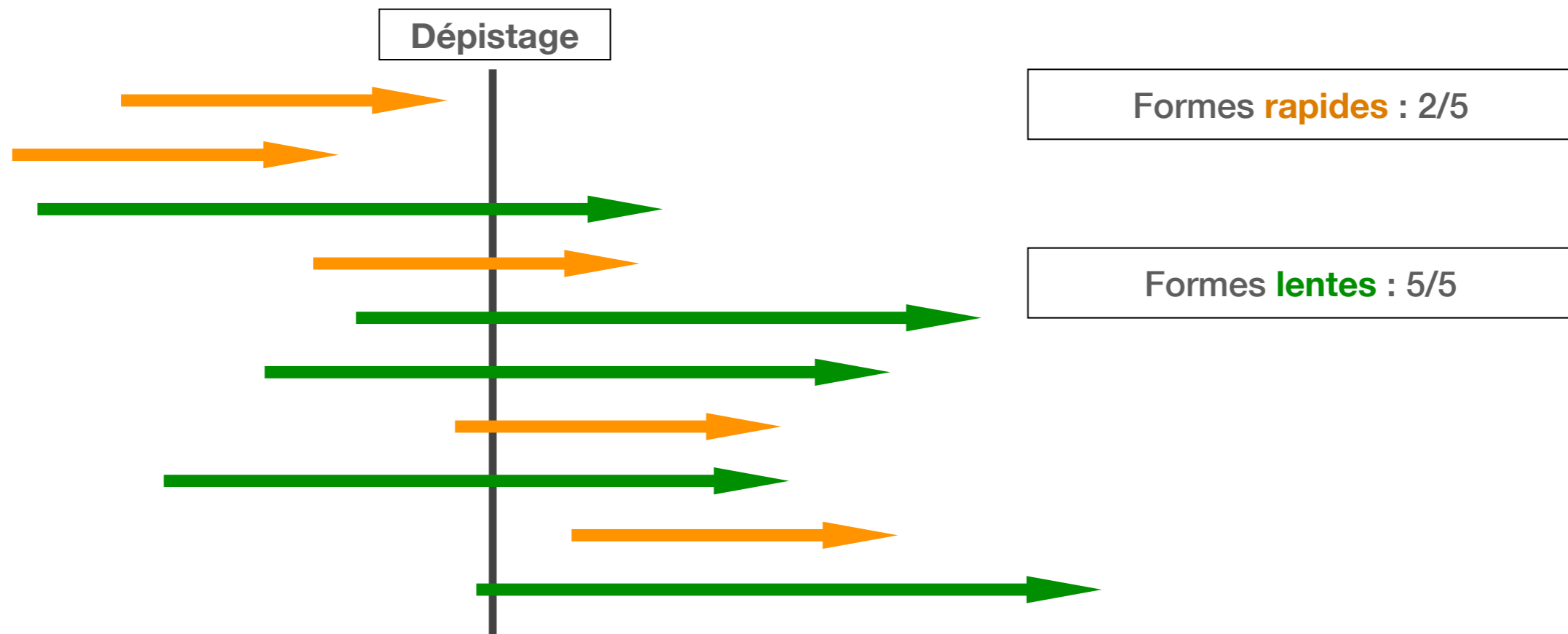
Biais d'avance au diagnostic



ou **lead-time bias**

Survie plus longue n'étant liée qu'à l'**avance du diagnostic**, la date du décès restant **inchangée**

Biais de surreprésentation des formes lentes



Biais de sélection des **cas de meilleur pronostic**, ou **length-time bias**

Les formes lentes de meilleur pronostic ont plus de chance d'être présentes dans le dépistage, induisant une surreprésentation des malades avec une longue phase pré-clinique

Autres biais possibles

- **Biais de sélection** (ou *heathy screened bias*)

Sujets en bonne santé faisant **volontairement** plus de dépistages et participant plus aux campagnes de dépistage que les sujets en plus mauvaise santé (minimisation du dépistage de malades)

- **Sur diagnostic**

Le dépistage sélectionne des cas qui n'auraient peut-être jamais évolué (cancers)

- **Biais d'indication**

Patients adressés au dépistage sur présence d'une symptomatologie

Programme de dépistage et stratégie

Critères de choix d'un programme

Principes pour choisir un dépistage de masse

- Liés à la maladie
- Liés au test
- Liés au système de santé

Principes liés à la maladie

- L'affection est un **problème important de santé publique**
- L'**histoire naturelle** de la maladie est connue, évolue par étapes avec une **phase de latence ou précoce permettant de pratiquer le dépistage**
- La maladie doit être **diagnostiquable et curable**, avec un **traitement efficace**, au moment du dépistage
- L'intervention au stade précoce de la maladie **influence favorablement** l'évolution et le pronostic
- Il n'existe **pas de prévention primaire** coût-efficace possible

Principes liés au test de dépistage

- Il existe un test de dépistage **performant** au stade de latence ou précoce de la maladie (Se, Sp, VPP, VPN...)
- Le test de dépistage doit être **acceptable** pour le sujet, simple et non douloureux
- Pas ou peu d'effets secondaires
- Test d'un **coût le moins élevé** possible

Principes liés au système de santé

- Le programme doit **cibler la population à risque**
- Le programme peut être réalisé de façon **continue**
- Il existe les **infrastructures** permettant de pratiquer le test de dépistage et d'assurer le traitement des sujets dépistés
- Le **coût** du programme est acceptable

Principes du choix du test

- **Idéal** : $Se = 1$ et $Sp = 1$

Mais : **Se et Sp sont antagonistes** par rapport au seuil (l'augmentation de l'un entraîne la diminution de l'autre)

- Pour affirmer la **présence** de la maladie :
 - $VPP = 1$
 - Faux positifs = 0
 - $Sp = 1$ car la **VPP dépend de la spécificité**
- Pour affirmer **l'absence** de la maladie
 - $VPN = 1$
 - Faux négatifs = 0
 - $Se = 1$ car la **VPN dépend de la sensibilité**

Choix d'un test sensible

- Détection d'une maladie grave dont le diagnostic ne peut être ignoré et qui est curable
- Lorsqu'une action prophylactique peut être menée
- Lorsque les faux positifs n'entraînent pas
 - De traumatisme psychologique
 - De surcoût important lié à la vérification du test

Choix d'un test spécifique

- Détection d'une maladie grave difficilement guérissable
- Lorsque les faux positifs risquent d'entraîner des traumatismes psychologiques
- En cas de surcoût important lié à la vérification du test

Etapes du développement d'un programme

- **Evaluation de l'intérêt** d'un dépistage organisé
Démontrer par des essais randomisés **l'efficacité** du dépistage
- Si efficacité démontrée : **mise en place** dans la population cible
- **Evaluation régulière** du programme
Démontrer que le programme respecte les **conditions requises** pour obtenir les **résultats attendus** d'après les essais randomisés

Exemples

- Dépistage du **cancer du sein** :
 - Diagnostic précoce du **cancer**
 - Dépistage : **mammographie** à 2 incidences, tous les 2 ans
 - Essais randomisés :
 - Femmes 50-70 ans : réduction de mortalité de **25-30%**
 - Femmes 40-49 ans : **controversé**
- Dépistage du **cancer colo-rectal** :
 - Diagnostic précoce de **cancer** ou de lésions **précancéreuses**
 - Dépistage : recherche de **sang occulte** dans les selles, tous les 2 ans
 - Essais randomisés :
 - 50-74 ans : réduction de mortalité de **12-33%**
 - 40 ans et plus : réduction de mortalité de **16%**

Autres exemples

- Dépistage du **cancer de la prostate** :
 - Diagnostic précoce du **cancer**
 - Dépistage : **PSA** avec possibilité de **TR** (sensible mais peu spécifique)
 - Essais randomisés :
 - Résultats **controversés**
 - Recommandation HAS : pas de dépistage organisé, uniquement individuel, décision du médecin et patient informé
- Dépistage du **cancer du poumon** :
 - Diagnostic précoce de **cancer**
 - Dépistage : **radiographie** avec possibilité de **cytologie**, ou scanner spiralé
 - Essais randomisés :
 - **En cours**
 - Pas de réduction de mortalité

Programme de dépistage et stratégie

Evaluation du programme

Principaux items d'évaluation du programme

- **Participation**
- **Qualité**
- **Efficacité**
- Indicateurs d'organisation (**délais**)

Taux de participation

- Nombre de **sujets dépistés** rapportés à la **population cible** de référence (ex. recensement INSEE)
- Nombre de sujets **dépistés** rapportés au nombre de sujets **invités**
mais : base d'invitation souvent incomplète et biaisée, d'où **surestimation**

Indicateurs de qualité

- Taux de **tests non analysables**
- Taux de **rappel** : nombre de sujets ayant un test positif rapporté au nombre de sujets dépistés
- **Valeur prédictive positive**
- Taux **d'examens** réalisés dans le **bilan diagnostique** de confirmation (ex. cancer du sein : taux de biopsies chirurgicales)
- Taux de **malades dans l'intervalle** : nombre de malades diagnostiqués dans l'intervalle entre 2 dépistages. Si trop élevé : perte du bénéfice du dépistage

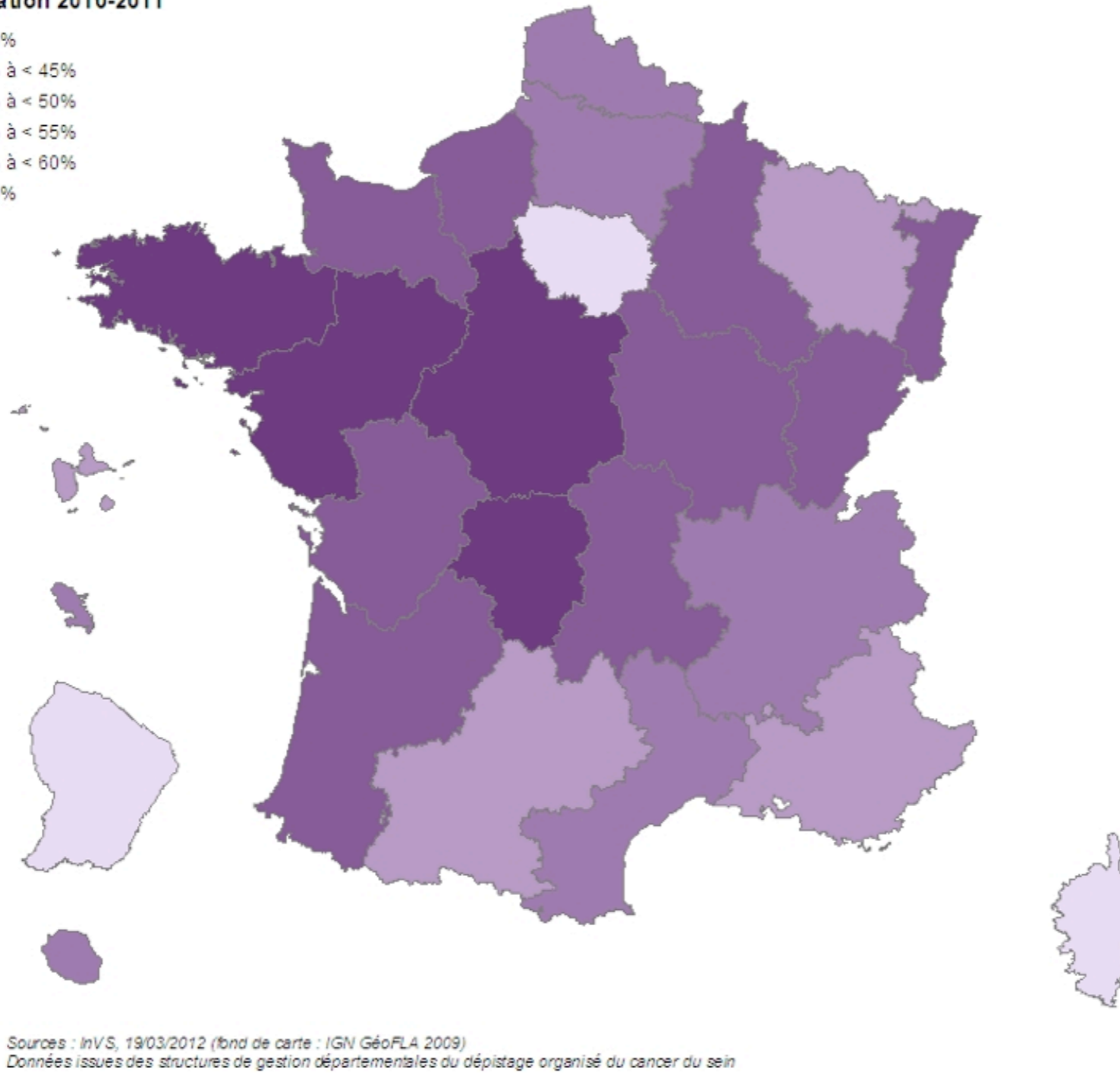
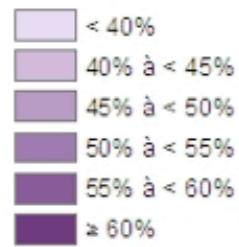
Indicateurs d'efficacité

- Taux de **malades détectés** rapporté au nombre de sujets **dépistés** (ce n'est pas la VPP)
- Taux de malades détectés de **bon pronostic** (ex. taux de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire)
- Taux de **lésions précoces** (ex. précancéreuses) détectées
- Taux de **mortalité spécifique** (décès lié à la maladie dépistée)

Exemple : cancer du sein

Programme national de dépistage organisé du cancer du sein Taux de participation 2010-2011 par régions

Taux de participation 2010-2011



Source : Institut National
du Cancer

Exemple : cancer du sein

Stade au diagnostic pour le dépistage organisé du cancer du sein

	2007	2008	2009*	Réf. euro 2006
Nombre de cancers canaux in situ	2 191	2 049	2 112	-
% cancers canaux in situ parmi les cancers dépistés	15,2	14,6	14,2	>=10%
Nombre de cancers invasifs	11 148	11 039	11 677	
% cancers invasifs <= 10 mm parmi les cancers invasifs de taille inconnue	36,3	38,0	35,9	>=25%
% de cancers invasifs sans envahissement ganglionnaire parmi les cancers invaifs ayant une exploration ganglionnaire connue	74,2	75,0	76,1	>70%
% de cancers invasifs <=10mm sans envahissement ganglionnaire parmi les cancers invasifs ayant une exploration ganglionnaire connue	31,8	32,6	31,6	nd
* Données provisoires Source : InVS				

Source : Institut National
du Cancer

Exemple : cancer du sein

Principaux résultats du programme de dépistage organisé du cancer du sein

	2007	2008	2009*	Réf. euro 2006
Nombre de femmes dépistées**	2 182 545	2 288 191	2 338 133	-
Nombre de cancers dépistés	14 721	15 271	14 916	> = 5,0
Taux de cancer pour 1000 dépistées	6,8	6,8	6,4	

* Données provisoires
** Dans l'ensemble des départements pour lesquels les données sur les cancers dépistés étaient disponibles
Source : InVS

Etude effectuée par le registre des cancers de Loire-Atlantique :

En comparaison avec les autres modes de découvertes (dont le dépistage individuel), les cancers invasifs découverts par le dépistage organisé étaient plus souvent à faible potentiel évolutif (grade SBR I, 34 % versus 26 %), de petite taille (inférieure ou égale à 10 mm, 33 % versus 22 %), sans envahissement ganglionnaire (pN0, 70 % versus 62 %).

*Source : Institut National
du Cancer*