

# Caractéristiques opérationnelles d'un test diagnostique

Prof Annie ROBERT

 **UCLouvain - Bruxelles, Belgique**

2019

# Diagnostic : définition

---

## Le diagnostic est

la démarche par laquelle on détermine l'affection dont souffre le patient/  
collectivité

=> pour proposer un traitement/intervention

## Le diagnostic repose sur

la recherche de manifestations (signes, symptômes)

de causes (étiologies) de l'affection (problème de santé, maladie)

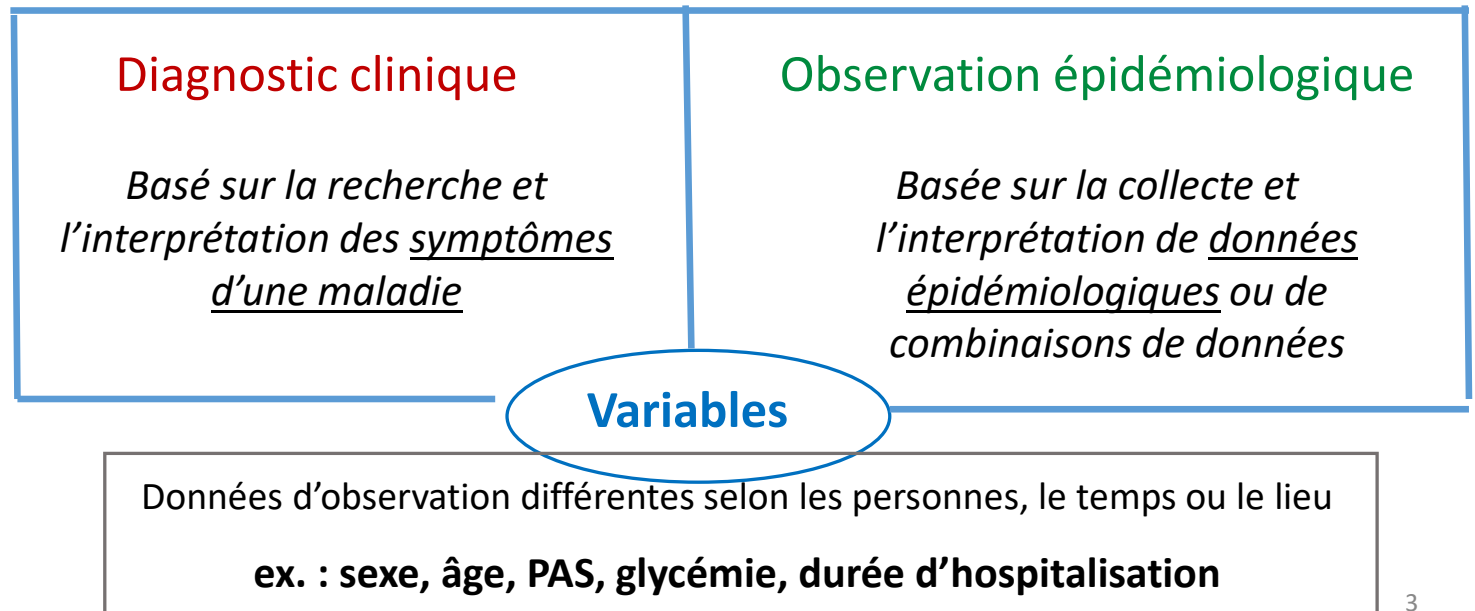
# Diagnostic : jugement formulé sur base de discernement entre les connaissances

Le mot **diagnostic** provient du grec **διάγνωση**, diagnosi,

**δια-**, **dia-**, (à travers, séparation, distinction);

et **γνώση**, **gnósi**, (la **connaissance**, le discernement).

Il faut donc **acquérir la connaissance/reconnaissance à travers des signes et des symptômes observables.**



## Le diagnostic recours à des « normes » : dépend du jugement à formuler

1. La normalité est définie par une norme empirique  
→ ce qui est habituel
2. La normalité est définie par une norme statistique  
→ ce qui est probable
3. La normalité est définie par une norme épidémiologique  
→ ce qui n'entraîne pas de risque
4. La normalité est définie par une norme opérationnelle  
→ l'absence de trouble justiciable d'un traitement

*Le clinicien et l'épidémiologiste tentent de qualifier  
**l'état d'une personne** (saine ou malade)  
au moyen d'un test (+ ou -)  
naturellement imparfait*

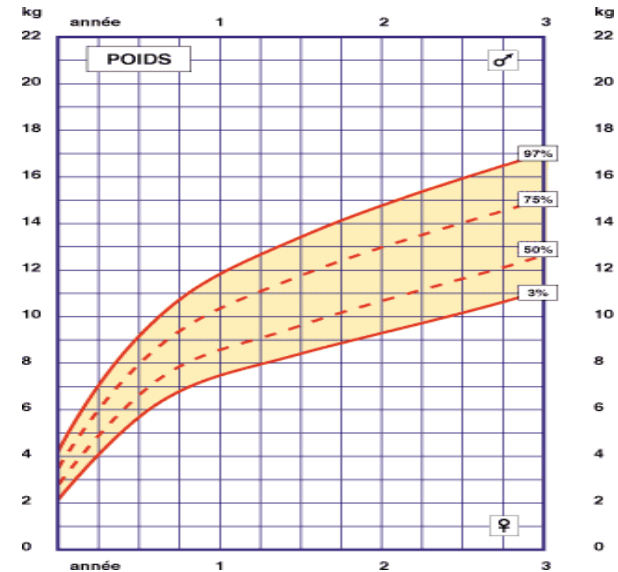
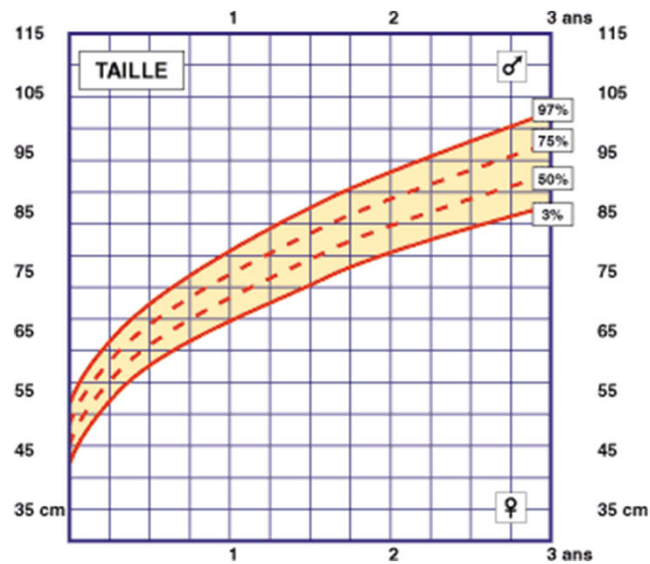
# Définition de « normes » : (1) « ce qui est habituel est normal »

## Exemple (1)

1. définie par une **norme empirique** relative à une population utilisée en référence (« le » standard)

« ce qui est habituel est normal »

*Exemple: La croissance staturo-pondérale d'un enfant évaluée par rapport à des courbes de référence*

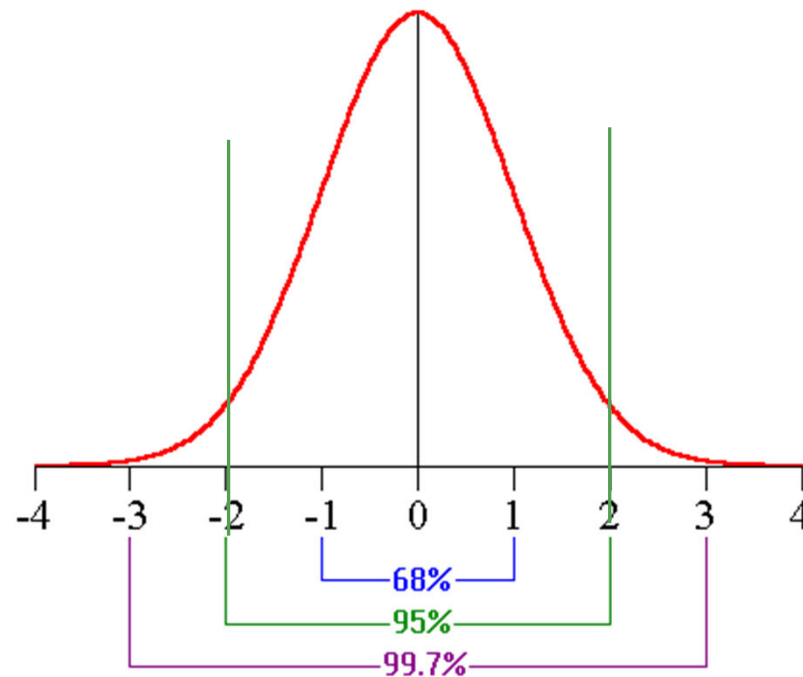


## Définition de « normes » : (2) « ce qui est probable est normal »

Normalité :

2. définie par une **norme statistique** : on fixe arbitrairement une valeur limite dans la distribution de fréquence d'une variable (+ ou - 2 Déviations Standards)

*Valeurs glycémiques normales tirées des valeurs observées chez 95% de sujets sans signes cliniques*



## Définition de « normes » : (3) « ce qui n'entraîne pas de risque est normal »

3. La normalité est définie par une **norme épidémiologique**

*Exemple:*

*En l'absence de facteur de risque cardio-vasculaire (HTA, tabagisme, diabète, obésité, sédentarité, H < 45 ans ou F < 55 ans, ...),*

*un taux de cholestérol et de triglycérides < 2.00 g/l de sang est normal.*

*Concernant le LDL, actuellement, un niveau est dit normal si < 1.60 g/l de sang.*

*En cas de risque cardio-vasculaire, les normes changent :*

*Un LDL > à 1.30 et des triglycérides >2.00 ne sont pas normaux.*

## Définition de « normes » : (4) « ce qui n'entraîne pas de troubles est normal »

### 4. La normalité est définie par une **norme opérationnelle**

« l'absence de trouble justiciable d'un traitement est normal »

- *Ex. Il est **normal** (acceptable) qu'un homme sain, âgé de 25 ans et n'exerçant pas de profession de « contact » ne se vaccine pas contre la grippe.*
- *Il est **anormal** (inacceptable) qu'une personne âgée,
  - une personne souffrant d'affection cardiaque ou pulmonaire,
  - une personne immunosupprimée suite à une maladie ou un traitement,
  - une personne souffrant de myopathie, de mucoviscidose ...
  - un travailleur du secteur médico-socialne soit pas vacciné contre la grippe.*



## Test diagnostique : définition

- **Technique** à visée diagnostique, utilisée en pratique clinique, biologique, radiologique, ...
  - Observation d'un signe clinique
    - I P P A: inspection, palpation, percussion, auscultation
  - Mesure para-clinique (biologie, imagerie, ...)
    - combinaison de signes, des mesures
- **Résultat** exprimé comme
  - « positif ou négatif », si variable qualitative binaire
    - ! *positif* = anomalie présente = *anormal*
    - ! *négatif* = anomalie absente = *normal*
  - « valeur » numérique, si la variable est quantitative

## Test diagnostique :

### Relation entre le résultat et la maladie

		Maladie	
		Présente	Absente
		+	-
Test	Positif +	<b>a</b> Vrai positif	<b>b</b> Faux positif
	Négatif -	<b>c</b> Faux négatif	<b>d</b> Vrai négatif

*Résultats exacts : VP et VN*

*Résultats faux : FN et FP*

## Test diagnostique

Exemple : 500 nouveaux-nés dont 65 (13%) ont une insuffisance respiratoire.  
90 avaient un z-score de circonférence abdominale à 32sa  $< -2.0$

Il y a une discordance entre les résultats du test de référence (Insuffisance respiratoire) et ceux du test diagnostique (Zscore CA  $< -2.0$ )

	M+	M-	
T+	42	48	90
T-	23	387	410
	65	435	500

## Référence diagnostique pour caractériser un test diagnostique

- La **validité intrinsèque** d'un test se mesure par rapport à une **méthode de référence**

Tout test diagnostique doit être comparé à la méthode de référence = **gold standard**

- La validité intrinsèque d'un test dépend de sa capacité à fournir :
  - Un résultat positif chez les malades
  - Un résultat négatif chez les non-malades
- Elle est estimée par 2 caractéristiques opérationnelles :
  - *la sensibilité*
  - *la spécificité*

## Qualités d'un test diagnostique : deux CO

a	b
c	d

### caractéristiques opérationnelles : Sensibilité et Spécificité

- **Sensibilité** d'un test

est sa capacité de donner un résultat positif quand la maladie est présente

= proportion de **tests positifs** parmi les **malades**

$$Se = P(T+ | M+) = a / (a+c)$$

« Reconnaître les malades »

- **Spécificité** d'un test

est sa capacité de donner un résultat négatif quand la maladie est absente

= proportion de **tests négatifs** parmi les **non-malades**

$$Sp = P(T- | M-) = d / (b+d)$$

« Reconnaître les non-malades »

## Qualités d'un test diagnostique : 2 CO

Exemple : 500 nouveaux-nés dont 65 (13%) ont une insuffisance respiratoire.  
90 avaient un z-score de circonférence abdominale à 32sa < -2.0

$$Se = 42 / 65 = 0.65 = 65\%$$

$$Sp = 387/435 = 0.89 = 89\%$$

**Z-CA < -2.0**

		Insuffisance respiratoire		
		M+	M-	
Z-CA < -2.0	T+	42	48	90
	T-	23	387	410
		65	435	500

Sensibilité et spécificité ne dépendent pas du rapport 65/500 (i.e. la prévalence)

## Exemples : Sensibilité et Spécificité de différents tests

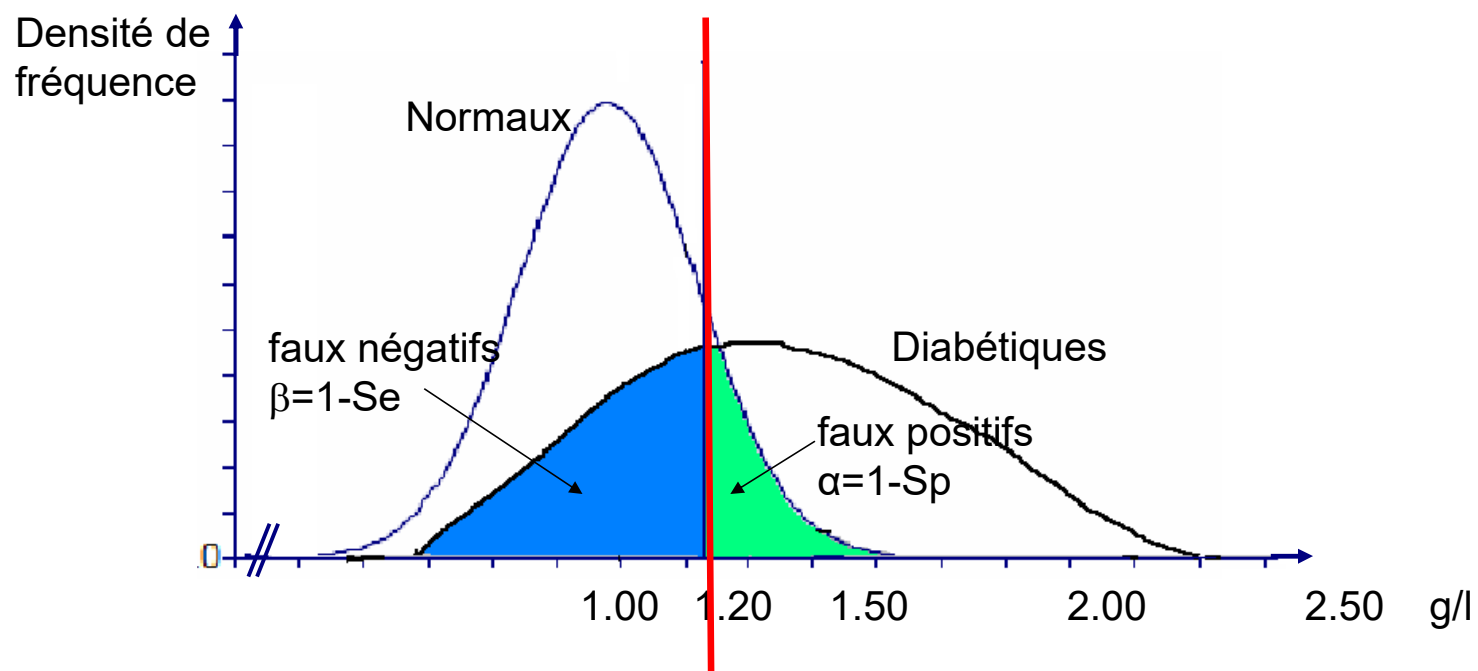
pour le diagnostic du reflux gastro-oesophagien

Méthode	Se	Sp
Transit baryté	0.40	0.85
Manométrie oesophagienne	0.58	0.84
Endoscopie : lésions de grade II ou III	0.68	0.96
Endoscopie : lésions de grade I à III	0.95	0.41
Biopsie oesophagienne	0.77	0.91
Reflux acide	0.84	0.83
pHmétrie prolongée	0.88	0.98
Scintigraphie	0.61	0.95

## Caractéristiques Opérationnelles – la réponse du test est quantitative

Exemple: distribution de la glycémie chez les normaux et chez les diabétiques

Règle de décision : Test diagnostique + si glycémie  $\geq 1.2$  g/L



Mettre le seuil à 1.00 va augmenter la sensibilité mais diminuer la spécificité



## Qualités d'un test diagnostique : 2 CO qui dépendent du seuil de décision

Exemple : 500 nouveaux-nés dont 65 (13%) ont une insuffisance respiratoire.  
Seuil sur le z-score de circonférence abdominale à 32sa

Seuil de positivité du Z-score de circonférence abdominale à 32 SA	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
< -1.5	86	77
< -2.0	65	89
< -2.2	42	98
< -2.5	33	99
< -3.0	20	> 99

Si le seuil de normalité est réduit



Spécificité augmente → Sensibilité = Fraction des Vrais Positifs diminue  
(1-spécificité) = Fraction des Faux Positifs diminue

## Qualités d'un test diagnostique : 2 CO qui dépendent du seuil de décision

Exemple : 500 nouveaux-nés dont 65 (13%) ont une insuffisance respiratoire.  
Seuil sur le z-score de circonférence abdominale à 32sa

Seuil de positivité du Z-score de circonférence abdominale à 32 SA	1- Spécificité FFP (%)	Sensibilité FVP (%)
< -1.5	23	86
< -2.0	11	65
< -2.2	2	42
< -2.5	1	33
< -3.0	0.1	20

→ porter en graphique les 5 points

X = Fraction des Faux Positifs

Y = Fraction des Vrais Positifs

# La courbe de Réception des Caractéristiques Opérationnelles ( courbe ROC)

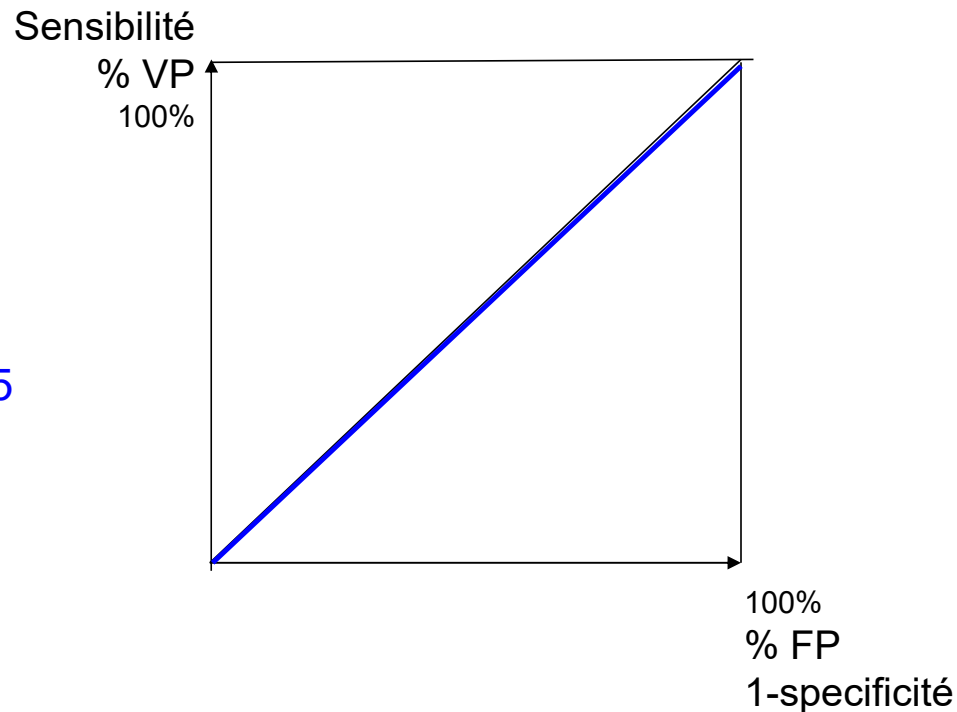
Pour chaque seuil, on porte en graphique Y : Sensibilité = Fraction des Vrais Positifs  
X : (1-spécificité)= Fraction des Faux Positifs

Graphique Carré-diagonale,

de côté 1

donc de surface totale = 1

de surface sous la diagonale = 0.5

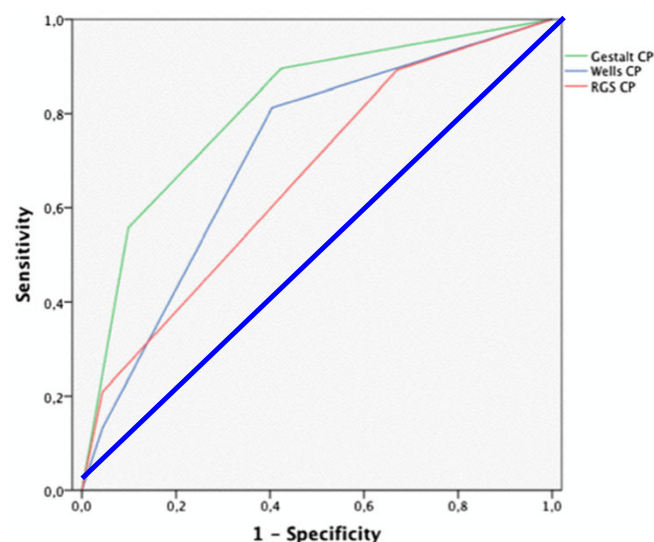


## La courbe ROC : AUC = indice de performance diagnostique/pronostique

Pour chaque seuil, on porte en graphique Y : Sensibilité = Fraction des Vrais Positifs  
X : (1-spécificité)= Fraction des Faux Positifs

### AUC (Area Under the Curve)

- L'aire sous la courbe est un indice de performance diagnostique qui permet de comparer différents tests diagnostiques (échelle continue)
- La diagonale représente une décision au hasard (pile/face) : l'AUC est 0.500
  - AUC = 0.500 : test inutile
  - AUC = 1. : test parfait
- Plus l'aire est grande, plus la capacité diagnostique/pronostique de la mesure continue est grande



AUC

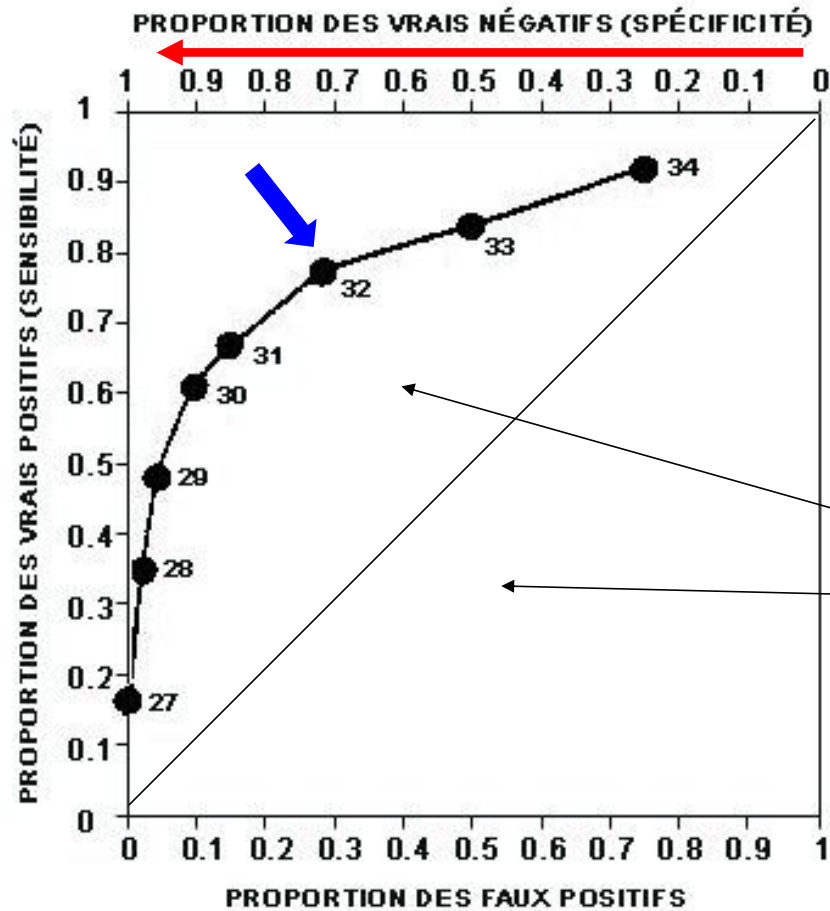
0.892 (95% CI 0.870 to 0.921) Gestalt score

0.763 (95% CI 0.721 to 0.794) Wells score

0.725 (95% CI 0.683 to 0.764) Revised Geneva

## Exemple historique : ...

Figure 2. Courbe ROC de la hauteur utérine pour un poids de naissance inférieur à 2500 g.<sup>2</sup>



Exemple historique

Test: hauteur utérine < x cm  
M: petit poids à la naissance

AUC

## Valeur prédictive d'un test diagnostique

- La sensibilité et la spécificité d'un test se mesurent en regard du résultat (M+ ou M-) apporté par un **test de référence**
- En réalité, on ne connaît pas l'état réel du patient  
→ **estimer la probabilité** de la maladie au moyen d'un test
- **La valeur prédictive** d'un test dépend de sa capacité à fournir :
  - Un résultat positif en cas de forte probabilité de maladie
  - Un résultat négatif en cas de forte probabilité d'absence de maladie

## Valeur prédictive d'un test diagnostique : VPP et VPN

a	b
c	d

- Valeur prédictive **positive** d'un test positif (VPP)
  - mesure la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est positif

$$\text{VPP} = P(M+ | T+) = a / (a+b)$$

« C'est la probabilité d'être malade lorsque le test est positif »

- Valeur prédictive **négative** d'un test négatif (VPN)
  - mesure la probabilité que la maladie soit absente lorsque le test est négatif

$$\text{VPN} = P(M- | T-) = d / (c+d)$$

« C'est la probabilité d'être sain lorsque le test est négatif »

## VPP et VPN

Exemple : 500 nouveaux-nés dont 65 (13%) ont une insuffisance respiratoire.  
90 avaient un z-score de circonférence abdominale à 32sa < -2.0

$$VPP = P(M+ | T+) = a / (a+b)$$

$$VPN = P(M- | T-) = d / (c+d)$$

	M+	M-	
T+	42	48	90
T-	23	387	410
	65	435	500

$$VPP = 42 / 90 = 0.47 = 47\%$$

$$VPN = 387 / 410 = 0.94 = 94\%$$



## Règles diagnostiques :

Définies à partir de la sensibilité, la spécificité et la prévalence

VPP et VPN dépendent des deux CO et de la **prévalence** de la maladie a priori

$$VPP = \frac{\text{Sen} * \text{Prév}}{(\text{Sen} * \text{Prév}) + [(1 - \text{Spec})(1 - \text{Prév})]} = \frac{1}{1 + \left[ \frac{1 - \text{Spec}}{\text{Sen}} * \frac{1 - \text{Prév}}{\text{Prév}} \right]}$$

$$VPN = \frac{\text{Spec} * (1 - \text{Prév})}{[\text{Spec} * (1 - \text{Prév})] + [(1 - \text{Sen}) * \text{Prév}]} = \frac{1}{1 + \left[ \frac{1 - \text{Sen}}{\text{Spec}} * \frac{\text{Prév}}{1 - \text{Prév}} \right]}$$

## Règles diagnostiques :

Définies à partir de la sensibilité, la spécificité et la prévalence

Dans notre exemple :

	M+	M-	
T+	42	48	90
T-	23	387	410
	65	435	<b>500</b>

$$VPP = \frac{Se * Prév}{(Se * Prév) + [(1 - Sp)(1 - Prév)]} = \frac{0,65 * 0,13}{(0,65 * 0,13) + [(1 - 0,89)(1 - 0,13)]} = 0.47 (47\%)$$

$$VPN = \frac{Sp * (1 - Prév)}{[Sp * (1 - Prév)] + [(1 - Se) * Prév]} = \frac{0,89(1 - 0,13)}{[0,89 * (1 - 0,13)] + [(1 - 0,65) * 0,13]} = 0.94 (94\%)$$

## Règles diagnostiques :

VPP augmente avec la prévalence & VPN diminue avec la prévalence

Dans notre exemple si la prévalence passe de 13% à 94%,

$$\text{VPP} = \frac{\text{Se} \times \text{prév}}{(\text{Se} \times \text{prév}) + [(1-\text{Sp})(1-\text{prév})]} = \frac{0.65 \times 0.94}{(0.65 \times 0.94) + [(1-0.89)(1-0.94)]} = 0.99 \text{ (99\%)} \quad \underline{\text{augmente}}$$

$$\text{VPN} = \frac{\text{Sp} \times (1 - \text{prév})}{[\text{Sp} \times (1 - \text{prév})] + [(1-\text{Se}) \times \text{prév}]} = \frac{0.89 (1 - 0.94)}{(0.89 \times 0.06) + (0.35 \times 0.94)} = 0.14 \text{ (14\%)} \quad \underline{\text{diminue}}$$

## Choix d'un test diagnostique :

+ sensible en screening , + spécifique en confirmation

1. Application du test acceptable sur le plan médical et économique (gain d'info > inconvénients en risques et en coût)
2. Screening = Détection d'une maladie dans une population asymptomatique  
=> choix du test le plus sensible puisque la prévalence est petite
3. Pour un diagnostic de confirmation => choix du test le plus spécifique puisque la prévalence [a priori] est grande

## Choix d'un test diagnostique :

+ sensible en screening , + spécifique en confirmation

4. Si la prévalence est élevée (milieu hospitalier)  
=> VPP élevée et FP rares mais ... entraînent un traitement non fondé
  
5. Si la prévalence est faible (milieu extra-hospitalier)  
=> VPP basse et FP nombreux (erreurs de classification +++)  
→ application de tests *en parallèle* ou *en série*

## Choix d'un test diagnostique : exemples

### Stratégie pour le diagnostic d'infection par HIV

- Deux tests ELISA en **parallèle**
- Un test Western Blot de confirmation
- Tests antigéniques spécifiques
- Mesure de la charge virale
  
- **Tests en parallèles** : les sujets sont soumis aux mêmes tests; sont positifs ceux qui sont + à au moins 1 test
- **Tests en série** : Si 1er test positif, application du 2ème test

## Choix d'un test diagnostique : exemples

### Stratégie pour le diagnostic d'infection par HIV : tests ELISA

- Test ELISA (Enzyme-Linked immunosorbent assay).

Méthode qui révèle la présence d'AC en utilisant des enzymes

Utilise des particules de gélatine sensibilisées avec des AG VIH 1 et VIH 2. => principe d'agglutination dans le sérum ou le plasma humain.

- Test pour le dépistage chez les donneurs de sang et les populations à risque

Si le test +, il y a présence d'anticorps contre le virus du SIDA.

Il est obligatoire de réaliser 2 tests avec 2 réactifs différents avant de communiquer le résultat du test positif

## Choix d'un test diagnostique : exemples

### Stratégie pour le diagnostic d'infection par HIV : WESTERN BLOT

- Si le test ELISA est +, le sujet porte le virus du SIDA  
Si le test ELISA est - , le sujet n'est pas atteint du virus du SIDA
- Mais les tests successifs peuvent être positif /négatif  
Dans ce cas, la méthode WESTERN BLOT est utilisée pour confirmer le test ELISA
- Cette technique confirme une technique Elisa et est utilisée pour la recherche d'AC contre une protéine spécifique du virus.



## Choix d'un test diagnostique :

### Préférer un test SENSIBLE ... si

**Sensibilité** capacité du test à «reconnaitre les malades »

- Lorsque la maladie est grave et ne peut être ignorée
- Lorsqu'elle est traitable
- Lorsque des résultats Faux Positifs n'entraînent pas de traumatismes psychologiques ou économiques chez les sujets examinés (?!?)
- *Exemples : phéochromocytome, phénylcétonurie, maladies vénériennes, maladies infectieuses guérissables*

## Choix d'un test diagnostique :

### Préférer un test SPECIFIQUE ... si

*Spécificité* capacité du test à «reconnaitre les non-malades »

- Lorsque la maladie est sérieuse mais difficilement guérissable voire incurable
- Lorsque le fait de savoir qu'on n'a pas la maladie a une importance sanitaire et psychologique
- Lorsque des résultats Faux Positifs peuvent être psychologiquement et économiquement traumatisants pour les sujets examinés
- *Exemples : sclérose en plaques*