

Probabilités conditionnelles et tests de dépistage en TS

Martine Bühler

Les tests de dépistage des maladies sont une bonne occasion d'applications concrètes et motivantes des probabilités conditionnelles en Terminale S. Martine Bühler nous propose ici une séquence pouvant déboucher sur une liaison avec le programme de SVT.

Martine Bühler enseigne au Lycée Flora Tristan de Noisy-Le-Grand (93).

L'étude des probabilités conditionnelles donne lieu à de nombreux exercices sur les tests de dépistage de maladies. Après avoir lu d'intéressants articles dans le Hors Série n°13 (*Petits et grands nombres*, octobre 2003) de *La Recherche*, j'avais pris l'habitude de donner à mes élèves de TS l'exercice suivant en devoir à la maison.

1. La **prévalence** d'une maladie dans une population déterminée est le rapport du nombre de cas à l'effectif de la population considérée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens.

La **sensibilité** d'un test est la proportion de résultats positifs parmi les personnes malades.

Lire l'article ci-dessous.

Extrait d'un article de *La Recherche* Hors Série n°13

Petits et grands nombres Octobre 2003

Rationaliser l'usage des tests

Jean-Paul Moatti est professeur à l'Université de la Méditerranée, à Marseille, et il dirige l'unité épidémiologie et sciences sociales appliquées à l'innovation médicale, de l'Inserm.

L'utilisation des fréquences naturelles vous semble-t-elle de nature à améliorer la compréhension des statistiques ?

Sans doute, mais cela ne suffirait pas à rationaliser complètement les décisions du point de vue statistique. De nombreux travaux de micro-économie ont montré depuis plus de trente ans que si de nombreuses personnes s'écartent des règles rigoureuses du calcul des probabilités, c'est qu'elles ont aussi de bonnes raisons de le faire. Par exemple une aversion profonde pour la prise de risques.

Selon cet article, même des tests de dépistage apparemment très bons conduisent à de nombreuses erreurs. Sont-ils vraiment utiles ?

La valeur prédictive positive d'un test dépend des caractéristiques techniques de celui-ci (sa sensibilité et sa spécificité) mais également de la prévalence de la maladie recherchée et décroît rapidement avec celle-ci. Si l'on dépiste systématiquement des maladies

peu fréquentes à l'échelle de la population générale, comme l'hépatite C, le sida ou le cancer du sein, peu de personnes seront effectivement malades parmi celles qui seront déclarées positives. La rentabilité collective de cet investissement dépend donc de la prévalence dans la population concernée et présente rapidement des rendements décroissants. Il peut même avoir des conséquences négatives pour certains groupes : un test sanguin ou radiologique positif entraîne généralement des examens plus invasifs. Un cas extrême est celui du dépistage systématique de la tuberculose par radiographie des poumons qui, à l'échelle de la population générale, provoquait plus de cancers dus à l'irradiation collective qu'il ne sauvait de tuberculeux. Ces tests sont efficaces à condition qu'on les réserve aux personnes présentant des facteurs de risque, par leur histoire personnelle ou par des antécédents familiaux.

Propos recueillis par Luc Allemand

On considère une maladie dont la prévalence dans une population déterminée est p . Un test de dépistage de cette maladie a une sensibilité de 99 % ; le test est en outre positif pour 1 % des personnes non atteintes par la maladie.

2. On choisit au hasard une personne dans la population concernée et on effectue un test de dépistage.

a. Quelle est la probabilité que la personne soit malade ?

b. Quelle est la probabilité que le test soit positif ?

3. Quelle est la probabilité, pour une personne dont le test est positif, d'être effectivement atteinte de la maladie ?

4. Représenter graphiquement cette probabilité en fonction de p , pour une prévalence allant de 0 à 10 %. Que vaut-elle pour $p = 0,1$? $p = 0,01$? $p = 0,001$? En quoi votre travail illustre-t-il l'article de *La Recherche* ci-dessus ?

5. Dans le cas du dépistage d'une maladie rare, peut-on changer le protocole d'utilisation du test pour pallier l'inconvénient mentionné ?

Au moment de la correction du devoir, nous lisons également ensemble l'article suivant citant le Comité Consultatif National d'Éthique.

Le Comité d'Éthique met en garde contre les « autotests » de dépistage du sida.

Dans un avis rendu public le 7 mars, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) met en garde contre les autotests permettant le dépistage de l'infection par le virus du sida (VIH) et le diagnostic de maladies génétiques.

Sollicité en janvier 2004 par le directeur général de la santé, le CCNE s'est penché sur ces tests rapides qui pourraient faire leur apparition sur le marché en France.

À la différence de ceux permettant la surveillance d'un état (grossesse, glycémie, angine,...), ils concernent le « *diagnostic de maladies potentiellement graves* ». D'où la méfiance affichée par le CCNE à l'égard d'un « *marketing irresponsable qui entraîne une utopie perverse* » face au « *besoin d'accès à la connaissance à tout prix et à n'importe quelle condition, qui, en lui-même, révèle une vulnérabilité du consommateur* ».

Tout en rappelant que la Commission européenne des droits de l'homme reconnaît le « *droit individuel à l'information et à l'autodétermination* », le comité consultatif juge

que « *les autotests n'ont de sens que dans le cadre de la prise en charge pluridisciplinaire et cohérente* ».

Les autotests dépistant l'infection par le VIH présentent plusieurs travers. Ils peuvent donner des résultats faussement positifs — jusqu'à 50 % d'après le Conseil National du SIDA (CNS) — et provoquer ainsi à tort « *une réaction émotionnelle parfois majeure* », selon le CCNE. Cette position rejoint celle exprimée le 9 décembre 2004 par le CNS.

Contrairement aux tests pratiqués dans un centre de dépistage ou un laboratoire, qui sont accompagnés de l'information nécessaire, les autotests peuvent laisser l'utilisateur dans l'ignorance du fait qu'il existe une « *fenêtre* » d'un mois après la date de l'infection au cours de laquelle le résultat d'examen biologique reste négatif. Cela peut « *favoriser paradoxalement la prise de risques* », estime le CCNE. Le Comité souhaite donc en « *restreindre l'usage* ».

Le CCNE souligne la complexité et les ambivalences de l'information à propos des tests génétiques. Dans le cas de maladies dépendant d'un seul gène, il estime le « *dialogue avant et après le test difficilement envisageable avec un autotest* ».

Pour ce qui est des tests génétiques mettant en évidence soit une susceptibilité soit une possibilité de protection vis-à-vis d'une pathologie, le Comité considère que leur utilisation paraît « *de nature à générer de faux espoirs ou de fausses inquiétudes, à donner accès à des informations inutiles au plan clinique* ». Ils apportent donc « *plus de confusion que d'éclairage* », conclut le CCNE.

Paul Benkimoun

Ce type de problématique, qui apparaît dans les sujets de baccalauréat, est devenu également sujet d'exercices dans les livres de terminale scientifique. J'ai donc pris ensuite l'habitude de donner aux élèves comme devoir à la maison un exercice du livre utilisé au lycée, le Déclic, édité par Hachette (2012) : n°83 page 354, qui reprend le même type de questions que je posais auparavant avec l'article, en leur distribuant simultanément l'article de *La Recherche*. Je leur donnais avec cet article les définitions des termes employés, ainsi qu'une question sur le lien avec l'exercice du livre.

Vocabulaire

La **prévalence** d'une maladie est la probabilité $p = p(M)$ qu'un individu pris au hasard dans la population soit atteint de la maladie.

La **sensibilité** du test est la probabilité qu'un individu malade ait un test positif, c'est-à-dire $p_M(T)$.

La **spécificité** du test est la probabilité qu'un individu non atteint par la maladie ait un test négatif, c'est-à-dire $P_{\bar{M}}(\bar{T})$.

La **valeur prédictive positive** du test est la probabilité qu'un individu ayant un test positif soit malade, c'est-à-dire $p_T(M)$.

La **valeur prédictive négative** du test est la probabilité qu'un individu ayant un test négatif ne soit pas atteint par la maladie, c'est-à-dire $P_{\bar{T}}(\bar{M})$.

Citez les éléments de la réponse de M. Moatti en lien avec les résultats obtenus sur la fonction f de l'exercice 83 page 354 du livre, en expliquant votre choix des citations.

La conclusion est que, dans le cas d'une maladie rare, même un test avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité donne beaucoup trop de faux positifs, ce qui motive l'avis du CCNE.

Or, en septembre 2015, les autotests ont reçu une autorisation de mise sur le marché. Ce qui m'a amenée évidemment à me poser des questions : le CCNE avait-il donné d'autres avis ? Y a-t-il des raisons statistiques de changer d'avis sur ces autotests ? Sur le site du CCNE, le dernier avis sur le sujet est l'avis 119 de février 2013, que je vous engage à lire en entier (vous trouverez le lien sur le site de l'APMEP).

Le CCNE s'y montre très prudent sur une éventuelle commercialisation en France de tels autotests, qui étaient déjà commercialisés à l'époque aux États-Unis. En particulier, l'avis pointe les différences de prise en charge aux USA et en France, avec l'existence des Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG). J'ai donc choisi quelques extraits de cet avis (extraits en ligne également). Ces extraits ont été distribués aux élèves lors de la correction, et nous en avons lu des passages. Le but était de faire comprendre aux élèves que les questions touchant à l'humain, avec des conséquences psychologiques et sociales lourdes, sont beaucoup plus complexes qu'une simple question numérique. Il paraissait également utile de les informer sur l'existence des CDAG, ainsi que sur les problèmes d'achat via Internet d'autotests peu fiables, n'ayant subi aucune évaluation sérieuse.

Dans son rapport 2012-2013 (pages 25 à 32, facile à trouver sur son site), le Conseil National du SIDA se montre plus favorable à ces autotests, tout en donnant les mêmes recommandations que le CCNE sur la prévention et l'information des utilisateurs éventuels, ainsi que sur la nécessité d'une évaluation en cas de mise sur le marché, insistant également sur le fait qu'en aucun cas, ces autotests ne doivent remplacer les dépistages actuels en CDAG.

Les moindres performances de l'autotest, par des utilisateurs non professionnels, ainsi que les problèmes de « faux positifs » et « faux négatifs », et la nécessité d'un accompagnement par des professionnels, poussent cependant le CCNE à recommander un test de confirmation dans un CDAG. D'où l'exercice suivant, en prolongement.

On reprend les données de l'exercice 83 page 354, avec un test de sensibilité 99 % et de spécificité 99 %.

On a vu que, si la prévalence de la maladie est 1 %, alors la probabilité que l'individu testé soit malade si le test est positif n'est que de 0,5. C'est ce qu'on appelle le problème (sérieux) des « faux positifs ».

Au vu de ces résultats, on décide de faire non pas un test, mais deux tests successifs indépendants. On appelle E l'événement : « les deux tests sont positifs » et M l'événement : « l'individu testé est malade ».

1. On suppose que l'individu ainsi testé est malade.

a. Quelle est la loi suivie par la variable aléatoire égale au nombre de tests positifs (sur les deux pratiqués) ?

b. Déterminer $p_M(E)$.

2. On suppose que l'individu testé n'est pas atteint par la maladie.
 - a. Quelle est la loi suivie par la variable aléatoire égale au nombre de tests positifs (sur les deux pratiqués) ?
 - b. Déterminer $P_M(E)$.
3. Dans cette question, on suppose que la prévalence de la maladie est 1 %.
Quelle est la probabilité que l'individu soit malade si les deux tests sont positifs ?

Comme le soulignait l'avis 119 du CCNE sur les autotests de détection du virus VIH, l'exercice ci-dessus montre que, dans le cas d'un autotest positif, il est nécessaire de se rendre dans un Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit afin de procéder à un deuxième test indépendant, et ceci d'autant plus que la sensibilité et la spécificité des tests, lorsqu'ils sont utilisés par des non professionnels, sont plus faibles (de l'ordre de 93 %).

Dans le cas d'un autotest négatif, il faut savoir que la « fenêtre de négativité » pendant laquelle les anticorps ne sont pas détectables, est plus longue qu'avec les tests pratiqués en CDAG, et peuvent aller jusqu'à trois mois. Il est également nécessaire de faire un test de confirmation dans un CDAG, surtout s'il y a eu « prise de risque », car « un excès de confiance dans les qualités de l'autotest et une méconnaissance de ses limites peut nuire gravement. [...] Le problème éthique de responsabilité concerne donc d'une part la personne dont le résultat de l'autotest serait négatif, et qui devrait effectuer un test ELISA de confirmation dans un lieu de dépistage, et d'autre part la collectivité, qui devrait faire comprendre à tout utilisateur d'un autotest que son résultat doit faire l'objet d'un test de confirmation dans le cadre d'un dépistage accompagné. »

Il peut être intéressant, pour en savoir plus, de consulter le site du journal *Le Monde* (lien sur le site de l'APMEP), et lire avec profit les références données par le CCNE au sujet des études de fiabilité (avis 119, annexe 3, pages 29-30).

On peut penser que les raisons poussant à la mise sur le marché des autotests ne sont pas que statistiques, des intérêts financiers importants étant en jeu. Le CCNE pointe également le danger des ventes sur Internet sans contrôle de qualité, ni information claire des usagers. Ainsi, le CCNE estime que la commercialisation éventuelle d'autotests devrait être limitée aux pharmacies, afin que les utilisateurs aient des informations pertinentes sur ces produits, et sur la nécessité d'un test de confirmation en CDAG. De même, les autotests pourraient être disponibles chez les médecins généralistes ou dans les infirmeries d'établissements d'enseignement secondaire ou supérieur.

Il semble donc utile de faire réfléchir nos élèves à ces problématiques, en leur donnant les moyens de s'informer, sur des sites d'organismes reconnus. Les calculs de probabilité peuvent apporter un éclairage sur ces problèmes de santé publique, mais ils ne peuvent pas et ne doivent pas remplacer les études et réflexions d'ordre éthique, sociologique et médical. Ainsi, par exemple, ces calculs, comme l'explique l'article de *La Recherche* cité dans l'exercice donné aux élèves, montrent les limites d'un dépistage systématique de maladies à prévalence faible. Pourtant, dans certains cas, ce dépistage systématique peut apporter un bénéfice réel en termes de santé publique, en particulier dans le cas d'un test peu coûteux débouchant sur une prévention efficace d'une maladie grave. Ainsi, Albert Jacquard cite dans *Éloge de la différence* (Seuil, collection Points, 1981) l'exemple de la phénylcétonurie (prévalence en France : environ 1/17 000). Vous trouverez sur le site de l'APMEP un lien vers un site très intéressant à ce sujet. Ce qui suit est en grande partie extrait de ce site.

« La phénylcétonurie est une maladie génétique héréditaire qui empêche les enfants qui en sont atteints d'assimiler (métaboliser) une substance naturellement présente dans l'alimentation, la phénylalanine. Si elle n'était pas reconnue et traitée très tôt, la maladie entraînerait une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, particulièrement toxique pour le cerveau en développement de l'enfant ». La maladie est dépistée systématiquement chez les nouveaux-nés en France, grâce au test de Guthrie, un examen simple fait sur une goutte de sang prélevé sur le talon du bébé. En cas de test positif, on procède à une deuxième test de confirmation dans un centre spécialisé, puis on procède à des tests plus précis pour déterminer si l'enfant est réellement atteint et à quel degré. Le traitement consiste en un régime pauvre en phénylalanine, qui permet à l'enfant d'avoir un développement cérébral normal (le choix de cet exemple vient en fait de TPE réalisés par un groupe de 4 élèves de TS (2004), qui m'ont beaucoup appris sur cette maladie).

Ces problématiques intéressent vivement les élèves, et pas seulement ceux ou celles se destinant à des études médicales. De plus, ces activités permettent de préciser un certain nombre de points, nos élèves n'étant pas toujours bien informés. En Terminale scientifique, elles permettent un lien avec le cours de SVT, où l'étude du Test ELISA est au programme.

Abonnement à PLOT - Année civile 2017 - Les abonnements sont valables dès souscription et pour l'année civile 2017.

Réservé aux établissements scolaires ou aux personnes ne pouvant pas adhérer à l'APMEP.

Nom (établissement ou personne) :

Adresse :

Code Postal : Ville : Pays :

Téléphone : Adresse courriel :

Prix TTC : 35 € pour la France, Andorre, Monaco, les particuliers de l'Union Européenne et les établissements européens qui n'ont pas de numéro de TVA intracommunautaire (TVA de 2,10 %).

Dans tous les autres cas contacter : secretariat-apmep@orange.fr ou 01 43 31 34 05

Règlement : à l'ordre de l'APMEP (CME - IBAN : FR76 1027 8065 0000 0206 2000 151)

par chèque par mandat administratif par virement postal

Date Signature Cachet de l'établissement

Bulletin et règlement à envoyer à : APMEP, 26 rue Duméril, 75013 PARIS