L'interprétation du résultat des tests de laboratoire
de la théorie à la pratique

par Micheline Fauvel

Vous recevez fréquemment dans le cadre de votre pratique de médecin généraliste des résultats du laboratoire de microbiologie. Comment les interpréter correctement ? Sont-ils fiables ? Le patient est-il réellement infecté ?

LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE utilisées en microbiologie peuvent être classées dans l'une des catégories suivantes :

- L'isolement et l'identification d'un germe, avec un résultat d'épreuve de sensibilité à des antimicrobiens
- La détection d'antigènes ou d'anticorps
- La détection de génomes microbiens.

L'isolement d'une bactérie, d'un virus, d'un champignon ou d'un parasite exige que le micro-organisme soit vivant, ce qui impose des contraintes incontournables pour le transport adéquat du spécimen au laboratoire (voir l'article intitulé : « Les spécimens : du patient au laboratoire » de M^me^ Louise Trudel, dans ce numéro). La recherche d'antigènes ou d'anticorps fait appel à des essais immunologiques qui n'exigent pas que le micro-organisme soit vivant, mais que la structure des antigènes (protéines, épitopes immunogéniques) ou des anticorps recherchés soit intacte. Quant à la détection des génomes, elle est principalement effectuée dans le laboratoire clinique par amplification soit d'une portion du génome (PCR), soit du signal de détection (bDNA), ou par hybridation (virus de l'hépatite B). L'ADN est très stable, mais la fragilité de l'ARN exige que des conditions de conservation particulières soient appliquées.

Toutes ces méthodes incluent des mesures qualitatives (présence ou absence) ou quantitatives (nombre de bactéries, titre d'anticorps, nombre de copies d'ARN d'un virus ou charge virale).

M^me^ Micheline Fauvel, M.Sc. microbiologie et immunologie, est directrice adjointe du Laboratoire de santé publique du Québec.

L'intégrité du marqueur recherché est une condition importante pour que le résultat du test soit fiable : il est donc essentiel de respecter les exigences du laboratoire en matière de transport des spécimens.

Vous pouvez proposer une méthode mais, comme les laboratoires cliniques offrent un éventail de plus en plus grand de méthodes, ce n'est pas nécessaire. Le personnel du laboratoire peut choisir le test le plus pertinent dans la mesure où il sait quel objectif vous recherchez. Désirez-vous vérifier l'immunité d'une femme enceinte en vue d'un retrait préventif ou diagnostiquer une infection récente ? L'information sur la demande accompagnant le spécimen fait partie des conditions nécessaires pour assurer la qualité du résultat que vous recevrez.

Sélection des tests

Sensibilité et spécificité selon l'objectif : dépistage, diagnostic ou suivi clinique

De plus en plus d'épreuves utilisées dans les laboratoires sont manufacturées, parvenant sous forme de trousses avec des paramètres préétablis, comme leur sensibilité et leur spécificité. Toutefois, ces paramètres sont choisis en fonction du contexte clinique pour lequel le test a été mis au point. On préférera un test d'une grande sensibilité pour exclure une infection (dépistage), alors que la spécificité sera importante pour la confirmer (diagnostic). La reproductibilité devient prioritaire lorsque l'épreuve sert au suivi.

Rappelons que la **sensibilité** d'un test indique dans quelle proportion de patients **infectés** ce dernier détectera

Rappelons que la sensibilité d'un test indique dans quelle proportion de patients infectés ce dernier détectera le marqueur recherché. La spécificité du même test précise chez quelle proportion de patients non infectés il donne un résultat négatif.

Repère

Figure 1

Calcul de la sensibilité et de la spécificité

Test évalué	Maladie, marqueur ou test de référence Présent (positif)	 Absent (positif)
Positif	a (VP)	b (FP)
Négatif	c (FN)	d (VN)

Sensibilité = $a \div (a + c) \times 100$ ou $\frac{VP}{VP + FN} \times 100$

Spécificité = $d \div (d + b) \times 100$ ou $\frac{VN}{VN + FN} \times 100$

Figure 2

Calcul des valeurs prédictives positives et négatives

$$VPP = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

$$VPN = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

le marqueur recherché. La **spécificité** du même test précise dans quelle proportion de patients **non infectés** il donne un résultat négatif. La sensibilité et la spécificité sont établies uniquement par la comparaison du test à évaluer avec une référence quelconque, comme la présence de la maladie, de l'un de ses marqueurs, ou un autre test bien validé[1].

C'est l'estimation de la prévalence de l'infection dans la population dans laquelle le test a été appliqué qui permettra de prédire dans quelle proportion les résultats reçus seront plutôt faussement positifs ou faussement négatifs, même si les épreuves qui les ont fournis étaient hautement sensibles et spécifiques.

Il est impossible de déterminer les valeurs prédictives d'un test sans avoir estimé la prévalence du marqueur recherché dans la population dans laquelle ce test est effectué.

Les pourcentages de sensibilité et de spécificité sont calculés à partir d'une table de contingence et de formules (*figure 1*).

L'interprétation du résultat

Valeurs prédictives et prévalence

Le laboratoire tente de choisir la meilleure épreuve, exécute l'analyse et achemine le résultat obtenu. Comment interpréter ce dernier ?

Les tests de laboratoire peuvent être hautement fiables, mais leur sensibilité et leur spécificité auront moins de conséquences sur l'interprétation du résultat que leur valeur prédictive positive et négative. C'est l'estimation de la prévalence de l'infection dans la population dans laquelle le test a été appliqué qui permettra de prédire dans quelle proportion les résultats reçus seront plutôt faussement positifs ou faussement négatifs, même si les épreuves qui les ont fournis étaient hautement sensibles et spécifiques[2].

La **valeur prédictive positive** (VPP) indique dans quelle proportion les résultats positifs que donne une épreuve de laboratoire sont réellement positifs ou sont faussement positifs. La **valeur prédictive négative** (VPN) précise dans quelle proportion les résultats négatifs indiquent que le marqueur mesuré est vraiment absent ou sont faussement négatifs. La *figure 2* présente les formules permettant de calculer ces valeurs[3].

Il est impossible de déterminer les valeurs prédictives d'un test sans avoir estimé la prévalence du marqueur recherché dans la population dans laquelle ce test est effectué.

Exemple 1

Vous avez reçu une lettre d'Héma-

Québec vous informant que le dernier don de sang d'un de vos patients s'est révélé positif au test de dépistage (EIA) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et que le résultat de l'épreuve de confirmation était indéterminé. Un questionnaire récent et adapté à ces circonstances ne révèle aucun nouveau facteur de risque. Le sérum subséquemment prélevé et analysé à l'hôpital s'est révélé négatif au test EIA (*enzyme immunoassay*, ou technique immuno-enzymatique) anti-VIH. Pourquoi ces discordances et quel résultat est fiable ? Votre patient est-il infecté, puisque la banque de sang utilise apparemment des tests ultrasensibles ? Le test utilisé dans les laboratoires hospitaliers est-il moins sensible que celui de la banque de sang ? Faut-il demander un test de confirmation *Western Blot* pour s'assurer qu'une faible concentration d'anticorps présente au début de l'infection n'est pas passée inaperçue dans un test moins sensible ? Par ailleurs, la banque de sang précise que l'épreuve de dépistage donne un résultat faussement positif chez un pourcentage important de donneurs. Si les tests utilisés aujourd'hui donnent encore ces faux positifs, alors pourquoi les spécialistes de laboratoire disent-ils que ces tests de troisième génération sont hautement fiables et que leur sensibilité et leur spécificité sont supérieures à 98 % ? Quel résultat croire et quelle interprétation doit-on leur donner ? Voilà autant de questions que suscite la réception de résultats apparemment discordants.

Le *tableau I* apporte la réponse aux questions précédentes.

L'épreuve EIA qui détecte les anti-VIH a été mise au point pour assurer la sécurité des dons de sang ; elle répond aux critères d'un test de dépistage conçu pour favoriser la sensibilité.

Il fallait essayer d'exclure le plus grand nombre possible de dons de sang infectés, même si ce processus rejetait certains dons alors qu'ils étaient vraiment séronégatifs.

Les résultats positifs que donne ce test de dépistage (EIA) dans une banque de sang où la prévalence de l'infection à VIH est faible (*tableau I*, population A), compte tenu de l'exclusion des donneurs à risque, sont plus souvent faux que vrais. Le même test utilisé dans une clinique de MTS, où la prévalence de l'infection est élevée (population B), donnera des résultats positifs qui seront dans la grande majorité des cas confirmés.

Quant au *Western Blot*, il a été conçu pour être utilisé en deuxième ligne, c'est-à-dire pour préciser la nature d'une réaction obtenue au test initial. Il n'est pas plus sensible que l'EIA, seulement plus spécifique. Si on l'utilisait en première ligne, on aurait un grand nombre de résultats indéterminés, ce qui ne permettrait pas de préciser l'état du patient et risquerait

Tableau I

Valeurs prédictives positives et négatives selon les prévalences

	Population	
	A	B
Prévalence	100/100 000	10 000/100 000
Infectés	100	10 000
Non infectés	99 900	90 000
Sensibilité du test	99 %	
Spécificité du test	98 %	
Vrais positifs	99	9 900
Faux positifs	1998	1800
Vrais négatifs	97 902	88 200
Faux négatifs	1	100
VPP	**4,7 %**	**84,6 %**
VPN	99,99 %	99,89 %

Un même résultat de test de laboratoire peut donner lieu à des interprétations très différentes selon le contexte clinique, c'est-à-dire selon que l'on vise le diagnostic, le dépistage ou le suivi clinique.

Repère

de créer une grande inquiétude chez ce dernier.

Exemple 2

Un même résultat de test de laboratoire peut donner lieu à des interprétations très différentes selon le contexte clinique, c'est-à-dire selon que l'on vise le diagnostic, le dépistage ou le suivi clinique.

Dans la sérologie de la syphilis, un résultat de 1:8 (dernière dilution sérique montrant une réactivité) à un test non tréponémique (VDRL, RPR ou TRUST) en présence d'une lésion évocatrice d'un chancre s'accompagne généralement d'un résultat positif au test de confirmation tréponémique (TP-PA [*Treponema pallidum-particle agglutination*, ou test d'agglutination de *T. Pallidum*], qui remplace le MHA-TP [microhémoglobulation pour *T. pallidum*]). Chez une femme enceinte n'ayant pas de symptôme ni de signe évocateur, un résultat positif au VDRL n'indique pas la présence d'une syphilis active ou passée. Le test de confirmation est ici aussi essentiel pour indiquer, si le résultat est négatif, qu'il s'agit bien d'un faux positif au test non tréponémique. Lorsque l'on fait le suivi clinique d'un patient ayant des antécédents de syphilis ancienne et que l'on a la preuve qu'il a été traité adéquatement, deux VDRL successifs à 1:8 montrent que les anticorps non tréponémiques peuvent persister très longtemps.

Le test de laboratoire n'est pas une fin en soi, mais bien un outil qui aide à orienter la démarche du médecin dans la mesure où le résultat est interprété en fonction du contexte clinique, de la prévalence anticipée de ce qui est recherché et des valeurs prédictives qui en découlent.

Autres considérations

Des facteurs biologiques (maladies, médicaments) et techniques affectent la performance des épreuves de laboratoire[4]. L'exemple précédent faisait état de réactions faussement positives au test non tréponémique chez une femme enceinte. Il est bien connu que le facteur rhumatoïde produit des faux positifs dans certains essais immunologiques détectant des anticorps spécifiques de classe IgM.

Certains des facteurs techniques affectant la performance des tests peuvent être contrôlés par un programme d'assurance de la qualité au laboratoire. Il incombe aux responsables des laboratoires d'implanter un programme d'amélioration continue de la qualité pour faire en sorte que les problèmes liés à l'exécution quotidienne des tests soient repérés rapidement et corrigés. Un appareil qui ne distribue plus avec précision le volume adéquat de chacun des réactifs dans les puits d'une plaque EIA utilisée pour détecter les anticorps de la rubéole ou l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), par exemple, peut donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs et ce, de manière aléatoire. Il sera difficile de repérer le mauvais résultat, et c'est pourquoi chaque étape de l'exécution des tests exige un respect rigoureux des protocoles. Une dérive dans la qualité des lots que le manufacturier fournit peut aussi entraîner des conséquences désastreuses si le résultat transmis est erroné. Finalement, dans la mesure où il y a encore des interventions manuelles au laboratoire, l'erreur humaine reste possible et peut être la source de certains résultats aberrants.

Assurer la qualité du test

Le contrôle de la qualité demeure essentiel, quel que soit le test. Un représentant d'une compagnie de produits diagnostiques désire vous vendre un test simple ayant démontré une sensibilité et une spécificité élevées ? Vous pourriez l'exécuter dans votre cabinet et obtenir le résultat en 10 minutes ? Voici quelques-unes des questions qu'il faudra nécessairement se poser avant de l'intégrer à sa pratique.

- Comment ont été sélectionnés les patients inclus dans l'étude clinique qui a donné de si bons résultats ?
- Ces derniers sont-ils confirmés par une source indépendante ?
- Appliquerez-vous ce test dans les mêmes populations ?
- A-t-il été validé auprès de patients présentant des symptômes alors que vous l'utiliserez pour du dépistage ?
- Quels seront les contrôles à ajouter pour assurer une performance adéquate de jour en jour, de lot en lot ?
- Quels seront les mécanismes mis en place pour vous alerter rapidement en cas de problèmes ?

Le personnel de laboratoire doit continuer à jouer un rôle clé dans l'assurance de la qualité, même lorsqu'il s'agit de tests apparemment simples exécutés hors laboratoire.

IL NE FAUT PAS S'ATTENDRE à ce qu'un test de laboratoire offre une précision de 100 %. La prescription appropriée d'un test est orientée en fonction du contexte clinique : dépistage, diagnostic ou suivi clinique. L'interprétation du résultat d'un test de laboratoire est indissociable de la prévalence de l'agent recherché et de ses valeurs prédictives. Ces principes sont indispensables pour assurer la qua-

Summary

Interpreting laboratory test results: from theory to practice. Microbiological tests fall into one of the following categories: isolation/ identification, immunoassays for antigen or antibody detection and nucleic acid amplification/detection. The integrity of targeted markers must be preserved through adequate collection and transportation methods to generate reliable results. Given their ever-increasing availability, test kits will most likely be selected by the laboratory; nevertheless, it is essential that adequate clinical information be provided with the specimen for optimal results.

Test characteristics are modulated to achieve sensitivity and specificity according to the desired objectives. Sensitivity will be favoured for screening purposes, whereas specificity will be important for the confirmation of a diagnosis. Tests to monitor patients will require good reproductibility.

Once a result is generated by a reliable test, it is the respective positive and negative predictive values which will impact most on its interpretation. The establishment of predictive values requires the estimation of the prevalence of the marker in the population tested. The clinical context (diagnosis, screening or monitoring) is another aspect which will considerably influence interpretation. A single result can give rise to widely differing interpretations in these situations.

Biological and technological factors affect test performance. The establishment of a quality assurance program is essential if the laboratory is to supply optimal results.

Key words : sensitivity, specificity, prevalence, predictive value.

lité de la démarche médicale et sous-tendent les algorithmes d'investigation que vous êtes amenés à consulter de plus en plus fréquemment. □

Date de réception : 13 octobre 1999.
Date d'acceptation : 6 novembre 1999.

Mots clés : sensibilité, spécificité, prévalence, valeur prédictive.

Bibliographie

1. Elder BL, Hansen SA, Kellogg JA, Marsik FJ, Zabransky RJ. *Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory*. BW McCurdy, réd. Washington, DC : American Society for Microbiology, 1997 : 18 pages.
2. Santé Canada. Surveillance De La Rougeole : Lignes Directrices Pour Le Soutien Des Laboratoires. *Le relevé des maladies transmissibles au Canada* 15 déc. 1999 ; vol. 25-24 : 201-16.
3. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981 ; 94 : 557-92.
4. Herrman JE. Immunoassays for the diagnosis of infectious diseases. Dans : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, réd. *Manual of Clinical Microbiology*. 6e éd. Washington : ASM Press, 1995 : 110-22.



FMOQ – Formation continue
La médecine de l'an 2000
16 et 17 mars 2000, Centre des congrès, Laval
Renseignements : (514) 878-1911 ou 1 800 361-8499