

Les limites des tests usuels dans les analyses diagnostiques

Yohann.Foucher@univ-nantes.fr

Equipe d'Accueil 4275 "Biostatistique, recherche clinique et mesures subjectives en santé", Université de Nantes

Master 2 - Bioinformatique, 23 Novembre 2011



UNIVERSITÉ DE NANTES



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

itun

institut
transplantation
urologie
néphrologie
INSERM - UNIV NANTES

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

1. Introduction
2. Quelques rappels sur les probabilités
3. Les tests binaires de diagnostic
4. Les marqueurs continus de diagnostic
5. Conclusions

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

1. Introduction

2. Quelques rappels sur les probabilités

3. Les tests binaires de diagnostic

4. Les marqueurs continus de diagnostic

5. Conclusions

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilitésLes tests
binaires de
diagnosticLes marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- Réflexe : test du χ^2 - comparaison de proportions.
- X_A : v.a. binaire dans la population \mathcal{P}_A de proportion π_A .
→ On observe un échantillon de taille N_A $\{X_{A,1}, \dots, X_{A,N_A}\}$.
- X_B : v.a. binaire dans la population \mathcal{P}_B de proportion π_B .
→ On observe un échantillon de taille N_B $\{X_{B,1}, \dots, X_{B,N_B}\}$.
- Choix des hypothèses :
 - $H_0 : \pi_A = \pi_B$
 - $H_1 : \pi_A \neq \pi_B$
- Statistique de test :

$$\chi_{exp}^2 = \sum_i \frac{(c_i - o_i)^2}{c_i} \sim \chi_{1\ ddf}^2$$

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilitésLes tests
binaires de
diagnosticLes marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- Réflexe : test de Student - comparaison des moyennes.
- X_A : v.a. continue dans la population \mathcal{P}_A de moyenne μ_A .
→ On observe un échantillon de taille N_A $\{x_{A,1}, \dots, x_{A,N_A}\}$.
- X_B : v.a. continue dans la population \mathcal{P}_B de moyenne μ_B .
→ On observe un échantillon de taille N_B $\{x_{B,1}, \dots, x_{B,N_B}\}$.
- Choix des hypothèses :
 - $H_0 : \mu_A = \mu_B$
 - $H_1 : \mu_A \neq \mu_B$
- Statistique de test :

$$U = \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_B}{\sqrt{\sigma_A^2/N_A + \sigma_B^2/N_B}} \sim \mathcal{N}(0, 1)$$

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- Si la probabilité critique est petite : la probabilité que la différence observée entre les deux échantillons soit due au hasard (fluctuation d'échantillonnage) est faible.
- Si la probabilité critique est grande : la probabilité que la différence observée entre les deux échantillons soit due au hasard est grande.

⇒ Cela ne signifie pas que X est bon marqueur diagnostique

www.divat.fr

Introduction

**Quelques
rappels sur les
probabilités**

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

1. Introduction

2. Quelques rappels sur les probabilités

3. Les tests binaires de diagnostic

4. Les marqueurs continus de diagnostic

5. Conclusions

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- Notion très courante en médecine :
ex : Probabilité d'une maladie en fonction d'un signe clinique.
- Notion très courante en bioinformatique :
ex : Probabilité d'un certain phénotype en fonction de l'expression d'un marqueur.
- $Pr(A|B)$: Probabilité de l'événement A conditionnellement à la réalisation de l'événement B
 - ⇔ Proportion de la caractéristique A parmi tous les individus ayant la caractéristique B .
 - ex : Proportion de malades parmi tous les sujets ayant ce signe clinique.
- Définition de la probabilité conditionnelle :

$$Pr(A \text{ et } B) = Pr(A|B)Pr(B)$$

- ex : La probabilité d'être malade et de présenter le signe clinique est égale à la probabilité d'être malade sachant que le signe est présent multipliée par la probabilité que le signe soit présent.

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

Si A ne dépend pas de B , alors :

$$Pr(A|B) = Pr(A|\bar{B}) = Pr(A)$$

ex : Si être malade ne dépend pas du signe clinique, la probabilité d'être malade sachant que le signe est présent est égale à la probabilité d'être malade sachant que le signe clinique est absent.

Ces probabilités sont simplement égales à la probabilité d'être malade.

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

$$Pr(A) = Pr(A \text{ et } \bar{B}) + Pr(A \text{ et } B)$$

ex : La proportion d'individus malades est égale à la proportion d'individus malades avec un signe clinique plus la proportion d'individus malades sans signe clinique.

- Soit N sujets répartis de la manière suivante :

		Test diagnostique		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	M^+	a	b	$a + b$
	M^-	c	d	$c + d$
Total		$a + c$	$b + d$	N

- Le statut de référence est défini par le **gold standard**.
- Deux types d'erreurs :
 - b faux négatifs : sujets ayant un test négatif alors qu'ils sont malades.
 - c faux positifs : sujets ayant un test positif alors qu'ils sont sains.
- Prévalence de la maladie : $Pr(M^+) = (a + b)/N$

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- Dépister une maladie non apparente cliniquement dans une population où la prévalence est généralement faible.
- Priorité : Eviter de laisser repartir un individu alors qu'il est malade.
- Réduire le nombre de **faux négatifs**, même si plus de faux positifs.
- Possibilité de refaire des examens pour confirmer/infirmes les tests positifs.

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- Diagnostiquer une maladie suspectée avec une prévalence assez élevée.
- Priorité : Eviter de traiter un individu alors qu'il est sain.
- Réduire le nombre de **faux positifs**, même si plus de faux négatifs.
- Possibilité de refaire des examens pour confirmer/infirmes les tests négatifs.

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

**Les tests
binaires de
diagnostic**

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

1. Introduction

2. Quelques rappels sur les probabilités

3. Les tests binaires de diagnostic

4. Les marqueurs continus de diagnostic

5. Conclusions

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

		Test diagnostique		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	M^+	a	b	$a + b$
	M^-	c	d	$c + d$
Total		$a + c$	$b + d$	N

- Capacité du test à bien détecter les malades
- Probabilité d'un test positif sachant que le sujet est malade
- Proportion de tests positifs chez les malades

$$Se = Pr(T^+ | M^+) = a / (a + b)$$

- Se diminue avec l'augmentation de b , le nombre de faux négatifs
- Se parfaite et égale à 100% si $b = 0$.

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

		Test diagnostique		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	M^+	a	b	$a + b$
	M^-	c	d	$c + d$
Total		$a + c$	$b + d$	N

- Capacité du test à bien détecter les non-malades
- Probabilité d'un test négatif sachant que le sujet est sain
- Proportion de tests négatifs chez les non-malades

$$Sp = Pr(T^- | M^-) = d / (c + d)$$

- Sp diminue avec l'augmentation de c , le nombre de faux positifs
- Sp parfaite et égale à 100% si $c = 0$.

- Une clinique londonienne a comparé les performances de OraQuick® (test oral non-invasif) à celles du test de référence (*gold standard*) sur 820 sujets présentant un risque élevé d'infection à VIH/sida. Les résultats ont été les suivants :

		OraQuick		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	VIH^+	44	3	47
	VIH^-	1	772	773
Total		45	775	820

- Prévalence observée : $P(VIH^+) = 47/820 = 5,7\%$
 → Contexte d'un test diagnostique

*. An evaluation of the performance of OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 Test in a high-risk population attending genitourinary medicine clinics in East London, UK ; Zelin, et al. ; International Journal of STD & AIDS. 2008 ; 19 :665-667.

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

		OraQuick		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	VIH^+	44	3	47
	VIH^-	1	772	773
Total		45	775	820

- $Se = 44/47 = 93,6\%$; $Sp = 772/773 = 99,9\%$
- Très bon test diagnostique (à relativiser selon le contexte).
 - Parmi les sujets malades, 93,6% ont un test positif
 - Parmi les sujets non-malades, 99,9% ont un test négatif

Problème

En pratique, la présence ou l'absence de la maladie n'est pas connue. La prise de décision dépend du résultat du test. Quelles sont les probabilités d'erreurs en fonction du résultat du test ?

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

		Test diagnostique		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	M^+	a	b	$a + b$
	M^-	c	d	$c + d$
Total		$a + c$	$b + d$	N

- Probabilité qu'un sujet soit malade sachant que le test est positif
- Proportion de vrais malades parmi les sujets ayant un test positif

$$VPP = Pr(M^+ | T^+) = a / (a + c)$$

- VPP diminue avec l'augmentation de c , le nombre de faux positifs
- VPP parfaite et égale à 100% si $c = 0$.

		Test diagnostique		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	M^+	a	b	$a + b$
	M^-	c	d	$c + d$
Total		$a + c$	$b + d$	N

- Probabilité qu'un sujet ne soit pas malade sachant que le test est négatif
- Proportion de vrais sains parmi les sujets ayant un test négatif

$$VPN = Pr(M^- | T^-) = d / (b + d)$$

- VPN diminue avec l'augmentation de b , le nombre de faux négatifs
- VPN parfaite et égale à 100% si $b = 0$.

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

		OraQuick		Total
		T^+	T^-	
Statut de référence	VIH^+	44	3	47
	VIH^-	1	772	773
Total		45	775	820

- $VPP = 44/45 = 97,8\%$; $VPN = 772/775 = 99,6\%$
- Dans cette population :
 - 97,8% des sujets ayant un test positif sont réellement malades.
 - 99,6% des sujets ayant un test négatif sont réellement sains.

Problème

Les valeurs prédictives dépendent de la prévalence de la maladie dans la population d'étude : $Pr(M^+)$.

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

$$\begin{aligned}VPP &= Pr(M^+|T^+) \\&= Pr(M^+ \text{ et } T^+) / Pr(T^+) \\&= Pr(T^+|M^+)Pr(M^+) / \{Pr(T^+ \text{ et } M^+) + Pr(T^+ \text{ et } M^-)\} \\&= Pr(T^+|M^+)Pr(M^+) / \{Pr(T^+|M^+)Pr(M^+) + Pr(T^+|M^-)Pr(M^-)\}\end{aligned}$$

(Théorème de Bayes)

d'où

$$VPP = Se \times Pr(M^+) / \{Se \times Pr(M^+) + (1 - Sp) \times (1 - Pr(M^+))\}$$

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

$$\begin{aligned}
 VPN &= Pr(M^- | T^-) \\
 &= Pr(M^- \text{ et } T^-) / Pr(T^-) \\
 &= Pr(T^- | M^-) Pr(M^-) / \{Pr(T^- \text{ et } M^+) + Pr(T^- \text{ et } M^-)\} \\
 &= Pr(T^- | M^-) Pr(M^-) / \{Pr(T^- | M^+) Pr(M^+) + Pr(T^- | M^-) Pr(M^-)\}
 \end{aligned}$$

(Théorème de Bayes)

d'où

$$VPN = Sp \times (1 - Pr(M^+)) / \{(1 - Se) \times Pr(M^+) + Sp \times (1 - Pr(M^+))\}$$

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

Dans l'étude londonienne, la prévalence était de 5,7%. Doit-on conseiller ce test pour une stratégie de dépistage de masse en France? (On suppose une prévalence égale à 5 pour 10000 français).

$$VPP = 0,936 \times 0,0005 / \{0,936 \times 0,0005 + (1 - 0,999) \times (1 - 0,0005)\} = 26,6\%$$

$$VPN = 0,999 \times (1 - 0,0005) / \{(1 - 0,936) \times 0,0005 + 0,999 \times (1 - 0,0005)\} \approx 100\%$$

	Etude Londonnienne	Dépistage en France
<i>Se</i>	93,6%	93,6%
<i>Sp</i>	99,9%	99,9%
<i>Pr(M⁺)</i>	0,057	0,0005
<i>VPP</i>	97,8%	26,6%
<i>VPN</i>	99,6%	≈100%

Si le test est négatif, on a la quasi-certitude de l'absence de maladie. Si le test est positif, des examens complémentaires sont nécessaires. OraQuick semble constituer un bon test de dépistage.

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

1. Introduction

2. Quelques rappels sur les probabilités

3. Les tests binaires de diagnostic

4. Les marqueurs continus de diagnostic

5. Conclusions

- Soit X la valeur du marqueur et G le groupe à diagnostiquer
ex : $G = 1$ si malade et $G = 0$ sinon
- Les patients sont à risque si X est supérieur à un seuil c .
 - Sensibilité : $SE = P(X > c | G = 1)$.
ex : Proportion de tests positifs chez les patients malades.
- Les patients ne sont pas à risque si X est inférieur à c .
 - Spécificité : $SP = P(X \leq c | D = 0)$.
ex : Proportion de tests négatifs chez les patients non-malades.
- Il existe un test diagnostique parfait si il existe une valeur de c pour laquelle on a $SE = SP = 1$.
- Courbes ROC : pour tous les seuils c possibles, on calcul $1 - SP$ et SP .

www.divat.fr

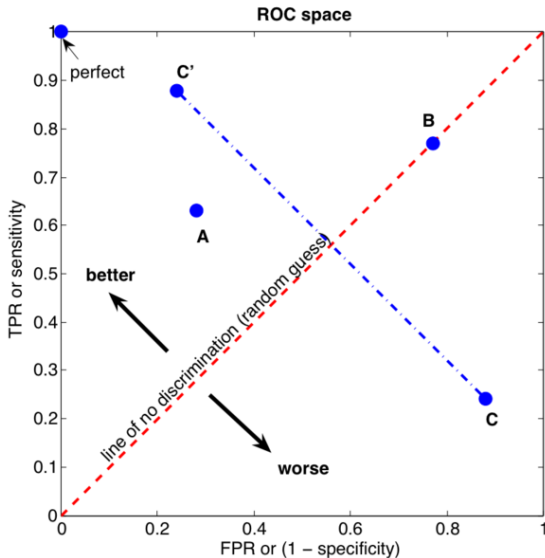
Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions



www.divat.fr

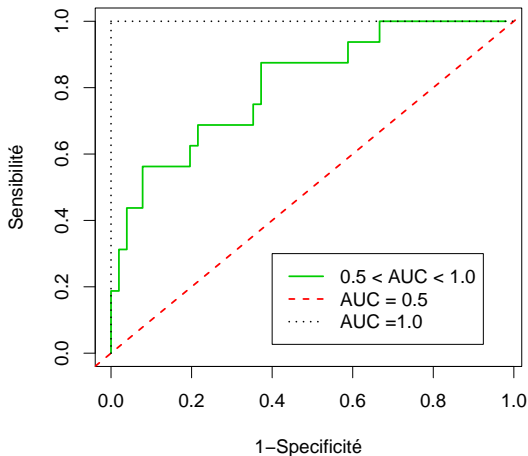
Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions



www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- Si $AUC = 0,5$: Aucune discrimination
- Si $0,7 \leq AUC < 0,8$: Discrimination acceptable
- Si $0,8 \leq AUC < 0,9$: Discrimination excellente
- Si $AUC \geq 0,9$: Discrimination hors du commun

www.divat.fr

Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions

- Objectif : Evaluer si Tbet est un marqueur discriminant de patients transplantés rénaux stables et de patients diagnostiqués avec un rejet chronique humorale actif. †
- L'échantillon est composé de 176 patients
 - 20 patients CAMR
 - 156 stables
- Les valeurs observées sont comprises entre 0,07 et 9,64.
- La moyenne sur tout l'échantillon est de 1,69
 - 1,08 chez les patients CAMR
 - 1,77 chez les stables
- La distribution de Tbet semble différente entre les patients CAMR et les stables ($p=0,0116$, test de Mann-Whitney).

⇒ Conclure que Tbet est un marqueur du rejet serait une erreur.

†. J. Asthon-Chess, et al. Projet Genhomme. PHRC 2003.

www.divat.fr

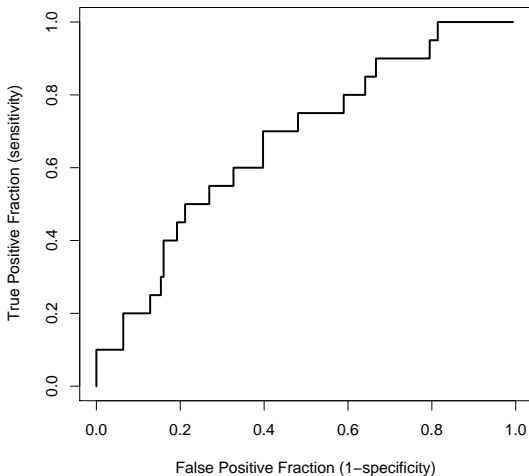
Introduction

Quelques rappels sur les probabilités

Les tests binaires de diagnostic

Les marqueurs continus de diagnostic

Conclusions



www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- L'AUC est égal à 0,67 (mauvaise discrimination).
- L'intervalle de confiance de bootstrap à 95% de l'AUC est compris entre 0,55 et 0,79.

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

1. Introduction

2. Quelques rappels sur les probabilités

3. Les tests binaires de diagnostic

4. Les marqueurs continus de diagnostic

5. Conclusions

www.divat.fr

Introduction

Quelques
rappels sur les
probabilités

Les tests
binaires de
diagnostic

Les marqueurs
continus de
diagnostic

Conclusions

- La probabilité critique représente uniquement la probabilité de se tromper lorsqu'on conclut à une différence (rejet de H_0).
 - Ne pas sur-interpréter cette quantité
 - On parle généralement de "corrélation", "lien", "association", etc.
- Méthodes spécifiques pour les analyses diagnostiques
 - Marqueur binaire : SE, SP, VPP, VPN.
 - Marqueur continu : courbes ROC.
- Nécessité d'échantillons ou d'algorithmes de validation lorsque le marqueur/test est construit à partir des données.