

# MED2 - 1<sup>o</sup> semestre

## UE Biomédecine quantitative

Responsable : Dr Grégoire Ficheur

# Illustration démarche déductive vs. démarche empirique (1)

- Exemple de l'insuffisance cardiaque (en termes simples) : le cœur pompe le sang avec un débit insuffisant
- Deux classes de médicaments :
  - Les digitaliques : stimulent l'activité cardiaque (notamment)
  - Les bêtabloquants : inhibent l'activité cardiaque (notamment)
- Comment traiter l'insuffisance cardiaque ?
  - Démarche déductive (logique, non ?) :
    - utiliser les digitaliques
    - contraindiquer les bêtabloquants
  - Démarche empirique :
    - les bêtabloquants augmentent la survie => indiqués
    - les digitaliques n'augmentent pas la survie => le plus souvent non-indiqués
    - ... pour plein d'autres raisons qu'on ne pouvait pas prévoir par déduction !

# Illustration démarche déductive vs. démarche empirique (2)

- Exemple de la mort subite du nourrisson
- Phase 1 : démarche déductive
  - Explication rationnelle (inhalation des vomissements, etc.)
  - Conséquence : recommandation généralisée depuis les années 1960 « Il faut coucher les nouveau-nés sur le ventre »
- Phase 2 : démarche empirique
  - Preuve statistique en 1985 : plus de décès dans les pays appliquant la recommandation
  - Peu importent les explications (même si elles existent, a posteriori)
  - Conséquence : campagnes nationales « Il faut coucher les nouveau-nés sur le dos » :
    - Aux Pays-Bas en 1987
    - Aux USA en 1992 « back to sleep » => diminution de plus de 50% de la mortalité

# UE de Biomédecine Quantitative

- La pratique médicale d'aujourd'hui :
  - “evidence based medicine”
  - Les bonnes pratiques sont désormais issues d'études empiriques
  - Il n'y a plus de place pour la démarche déductive
  - Bonnes pratiques : prévention, diagnostic, prise en charge thérapeutique, évaluation du pronostic du patient
  - Etudes empiriques sur des populations : utilisent TOUJOURS les outils statistiques
- Objectif général de l'UE :  
comprendre ces bases quantitatives
- Organisation de l'UE :
  - 10 séances de 2h de cours magistral, 1<sup>er</sup> semestre
  - Pas d'enseignement dirigé
  - Une épreuve de QCM en fin de S1 (peu de calculs)

# Retrouvez cette UE sur le Campus Virtuel

- <http://moodle.univ-lille2.fr>

- Chemin :

Faculté de Médecine

→ Etudes Médicales

→ MED2

→ Semestre 1

→ Enseignements Thématiques

→ MED2\_BMQ

- Contenu : certains supports de cours  
(dont celui-ci)

# Tests diagnostiques

- I. Introduction
- II. Valeur informationnelle d'un test
- III. Effet de la prévalence
- IV. Combinaison de tests
- V. Choix d'un seuil : courbe ROC
- VI. Tests biologiques

# Rappel orthographique

- Diagnostic, nom commun masculin
  - Désigne l'acte, ou son résultat
  - « Le diagnostic repose sur l'imagerie. »
  - « Le diagnostic de pancréatite a été posé. »
- Diagnostique, nom commun féminin (plus rare)
  - Désigne la science du diagnostic
  - « La formation comprend l'enseignement de la diagnostique puis de la thérapeutique. »
- Diagnostique, adjectif qualificatif (à accorder)
  - Qui a trait au diagnostic
  - « un test diagnostique »
  - « des procédures diagnostiques »

# I. Introduction

- Décision médicale :
  - Est prise d'après observation de la réalité
  - Cette observation n'est pas la réalité, mais il faudra l'utiliser en restant critique
- Test diagnostique :
  - Tout moyen d'information utile à la décision médicale
  - Réponse binaire (0 ou 1)
  - Différents types : interrogatoire, donnée d'examen clinique, donnée d'examen paraclinique (biologique, radiologique, etc.)
- Gold Standard
  - Test dont le résultat sera réputé refléter exactement la réalité
  - Pas toujours disponible ou souhaitable.

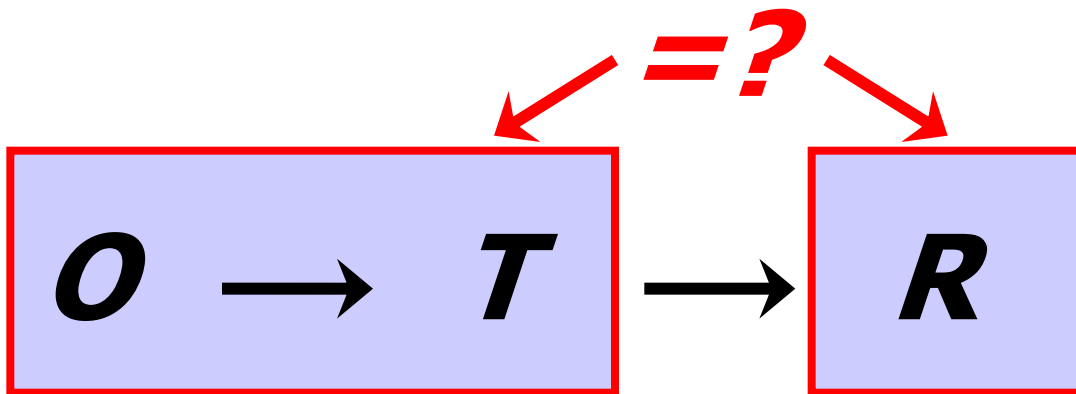


# II. Valeur informationnelle d'un test

- A. Terminologie
- B. Validité intrinsèque
- C. Validité extrinsèque
- D. Exercice

# Valeur informationnelle d'un test

## A. Terminologie

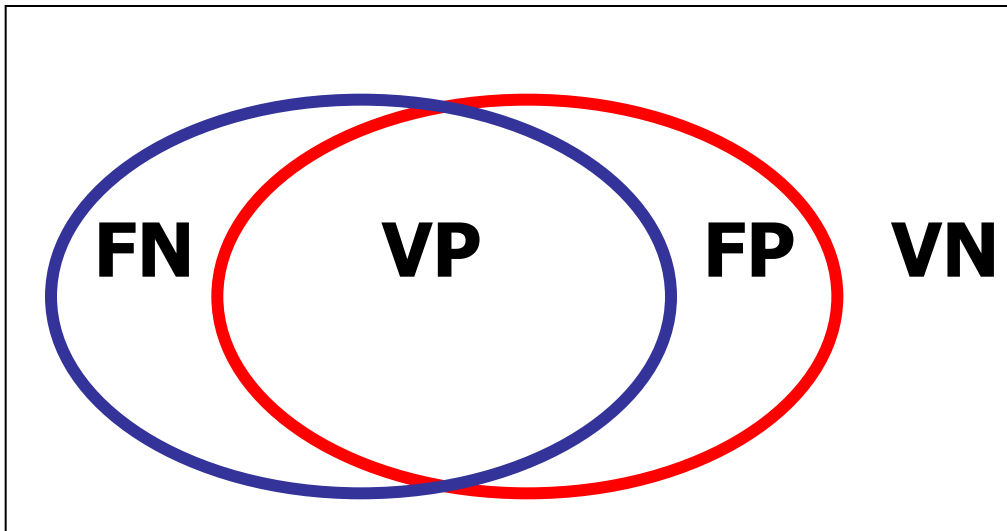


O=observateur  
T=test  
R=réalité

# Valeur informationnelle d'un test

## A. Terminologie

Ensemble **bleu** : Malades/non malades M/NM  
Ensemble **rouge** : Test positif/négatif T+/T-



$$FN = T- \cap M$$

$$VP = T+ \cap M$$

$$FP = T+ \cap NM$$

$$VN = T- \cap NM$$

# Valeur informationnelle d'un test

## A. Terminologie

	M	NM
T+	# VP	# FP
T-	# FN	# VN

# Valeur informationnelle d'un test

## B. Validité intrinsèque

- Conditions expérimentales :
  - On sait déjà que la personne est M ou NM et on veut prédire le résultat du test
- Sensibilité =  $Se$ 
  - =  $P(T+ | M)$
  - =  $VP / (VP+FN)$
- Spécificité =  $Sp$ 
  - =  $P(T- | NM)$
  - =  $VN / (VN+FP)$

# Valeur informationnelle d'un test

## C. Validité extrinsèque

- Conditions de terrain :
  - On sait déjà que le test est revenu T+ ou T-, on veut prédire le statut du patient, M ou NM
  - Probabilités post-test : probabilités du statut M ou du statut NM sachant qu'on connaît le résultat du test.
- Valeur prédictive positive = VPP
$$= P(M \mid T+)$$
$$= VP / (VP+FP)$$
- Valeur prédictive négative = VPN
$$= P(NM \mid T-)$$
$$= VN / (VN+FN)$$

# Note pour les exercices de ce cours... et pour votre gouverne

- Etudier une maladie requiert de bien la définir ! Qu'est-ce qu'un cancer de la prostate :
  - Un cancer avec manifestations cliniques
  - Un cancer de diagnostic paraclinique, mais devant être opéré (évolution rapide, patient jeune)
  - Un cancer de diagnostic paraclinique, y compris ceux justifiant une abstention thérapeutique
  - Un cancer diagnostiqué à l'autopsie (100% des plus de 90 ans !)
- Qu'est-ce qu'un diagnostic fait par un test :
  - Par patient / par organe / par lobe d'organe, etc.
  - Diagnostic certain / probable / possible...
- En conséquences :
  - Les chiffres varient fortement selon les définitions
  - Exemple donnés dans ce cours éventuellement contradictoires en apparence (en fait définitions différentes)
  - Ne retenez pas les chiffres, mais les méthodes et raisonnements

# III. Effet de la prévalence d'une maladie

- A. Théorème de Bayes
- B. Présentation intuitive
- C. Exercice
- D. Dépistage : conduite à tenir générale



# *Effet de la prévalence*

## A. Théorème de Bayes

- Application du théorème de Bayes :

- Soit P la prévalence,  $P=P(M)$

- $VPP = \frac{Se * P}{Se * P + (1 - Sp) * (1 - P)}$

- $VPN = \frac{Sp * (1 - P)}{Sp * (1 - P) + (1 - Se) * P}$

# Effet de la prévalence

## B. Présentation intuitive

### Exercice n°2

	M	NM	
T+	VP	FP	<i>VPP</i>
T-	FN	VN	<i>VPN</i>
	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	

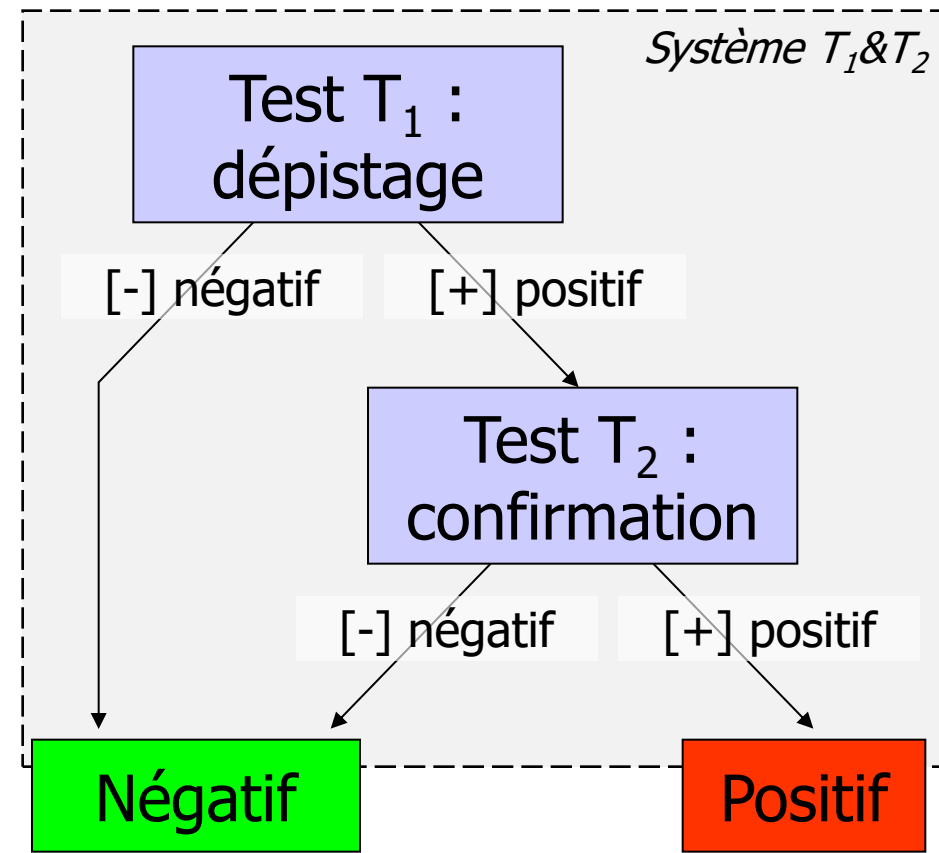
- Validité intrinsèque : Se et Sp se calculent chacune « dans une colonne », isolément de l'autre.
- Validité extrinsèque : VPP et VPN se calculent chacune « dans une ligne »
- La Prévalence traduit l'équilibre entre les deux colonnes => modifie validité extrinsèque, pas validité intrinsèque.

# *Effet de la prévalence*

## D. Conduite à tenir générale

- Lorsque la maladie est rare (toujours le cas) :
  - validité intrinsèque pas affectée  
(mais inutile à la décision médicale)
  - Augmentation de la VPN  
*Un test négatif est rassurant*
  - Forte diminution de la VPP  
*Risque accru d'annoncer un faux diagnostic !*
- Conduite à privilégier :
  - En-dehors des recommandations de dépistage de masse, exécuter les tests uniquement dans un contexte *très évocateur* (prévalence élevée) : tableau clinique concordant, exposition avérée, facteurs de risque...
  - Rares sont les tests utilisables en dépistage de masse, souvent couplés à un test de confirmation avec bonne VPP

# IV. Exécution successive de plusieurs tests



Exemple de schéma de dépistage :

- Effectuer un premier test  $T_1$  avec une excellente VPN *car maladie rare et forte sensibilité*
- Confirmer avec un deuxième test  $T_2$  avec forte VPP *car population sélectionnée et forte spécificité*
- Résultat positif si et seulement si les 2 tests sont positifs
- **⚠** Idéalement, l'erreur de classement ne provient pas des mêmes facteurs car  $T_1$  et  $T_2$  sont de nature assez différente (ex : bio et imagerie)
- $(VPP \text{ de } T_1 \& T_2) = (VPP \text{ de } T_2)$
- $(\text{prév avant } T_2) = (VPP \text{ de } T_1)$

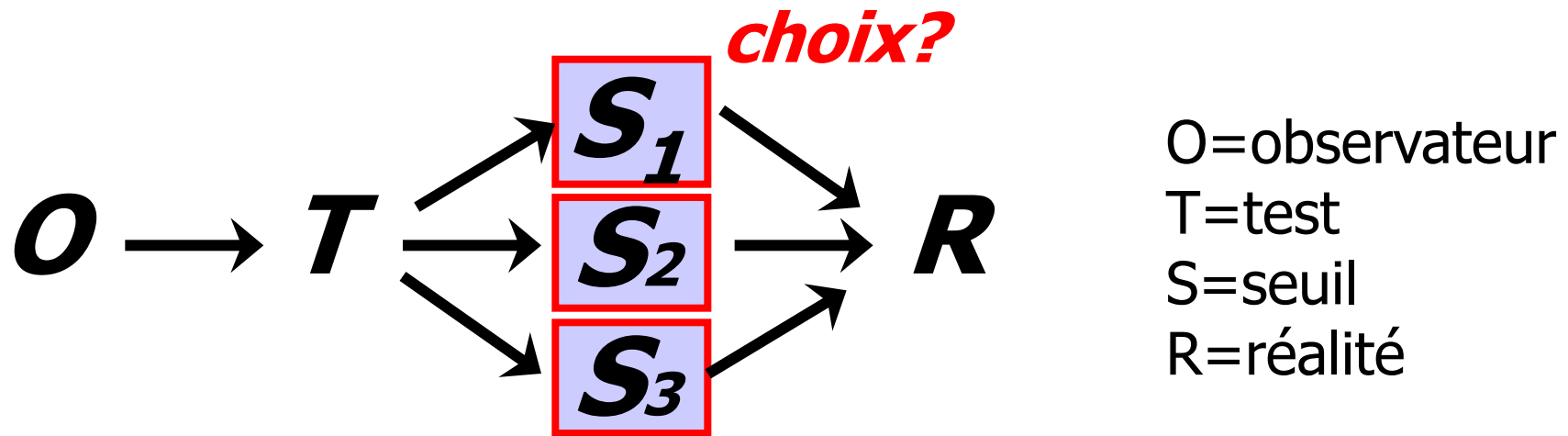
Exercice  
n°3

# V. Choix d'un seuil : courbe ROC

- A. Introduction
- B. Construction
- C. Interprétation
- D. Choix du meilleur seuil
- E. Exercice

# Choix d'un seuil : courbe ROC

## A. Introduction

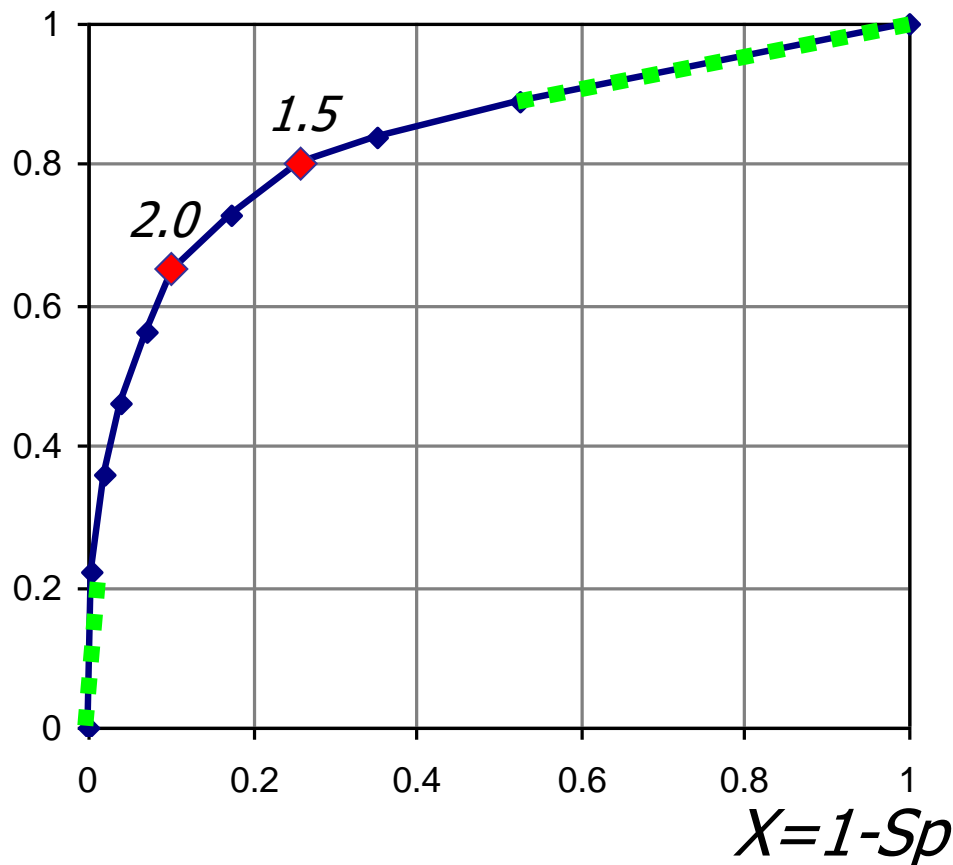


- Position du problème :
  - Un test fournit une réponse quantitative
  - On souhaite *binariser* le résultat (oui/non)
  - Selon le seuil choisi, la prédiction est différente

# Choix d'un seuil : courbe ROC

## B. Construction

$Y=Se$



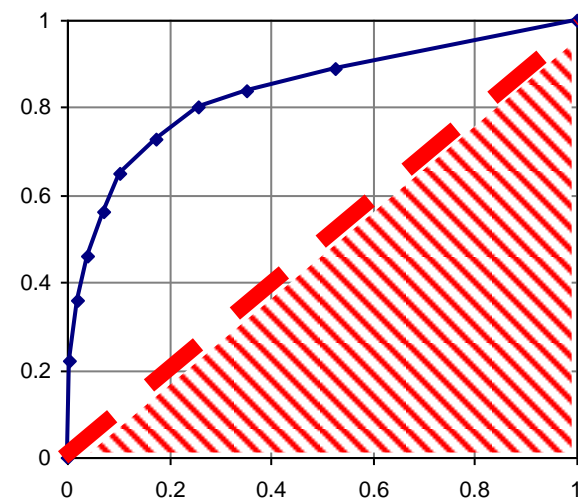
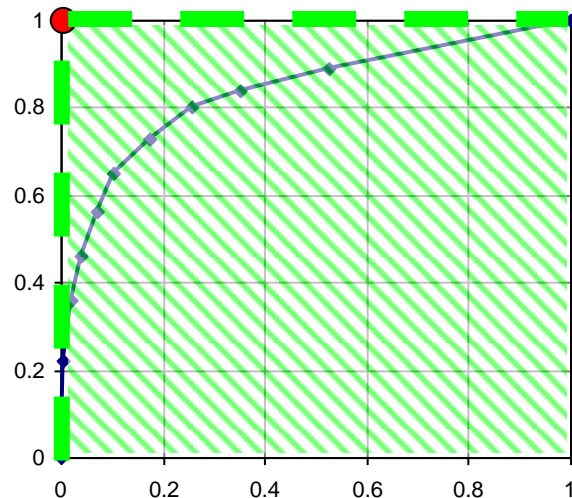
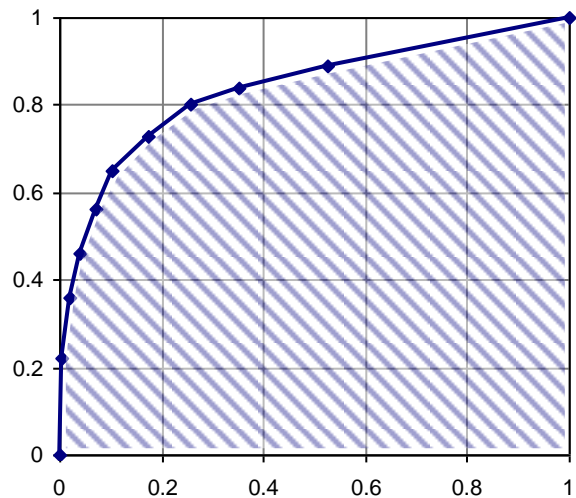
- Courbe ROC : présente simplement les couples  $\{Se;Sp\}$  mesurés en essayant différents seuils

Abscisses :  $X=1-Sp$

Ordonnées :  $Y=Se$

# Choix d'un seuil : courbe ROC

## C. Interprétation



- AUC=Aire sous la courbe
- $0.5 \leq AUC \leq 1$

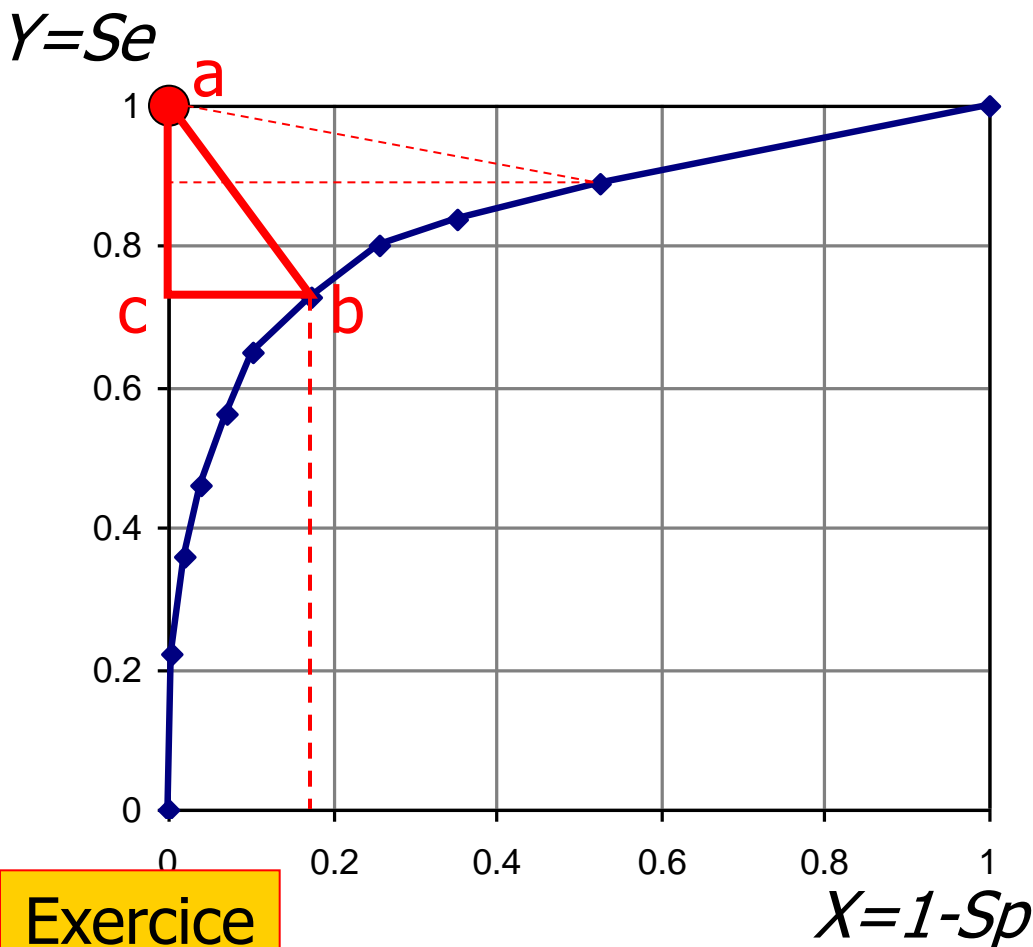
- Point parfait pour  $Se=Sp=1$
- AUC = 1

- Diagonale de la chance (test sans intérêt diagnostique)
- AUC=0.5



# Choix d'un seuil : courbe ROC

## D. Choix du meilleur seuil



- Détermination du meilleur seuil : point le plus proche du point parfait
- Minimiser la distance  $ab$  revient à minimiser  $(1-Se)^2 + (1-Sp)^2$

Exercice  
n°4

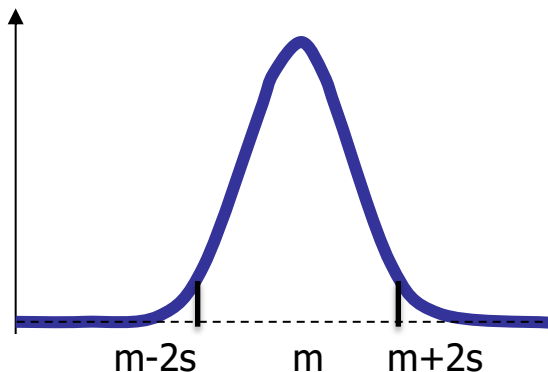
# VI. Tests biologiques

- I. Distributions
- II. Définition de l'intervalle des valeurs normales, risques alpha et bêta
- III. Effet de la population sur les valeurs normales
- IV. Réalisation de tests multiples

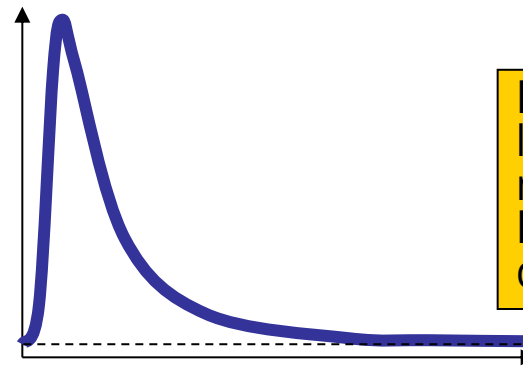
# Paramètres biologiques

- Mesurés sur des prélèvements dans divers milieux (sang, urine, LCR...)
- Nous nous intéressons aux examens retournant une variable quantitative (majoritaires)
- Distribution de la variable connue chez les sujets sains :

Souvent distribution normale



Souvent distribution lognormale,  
« distribution de Galton »

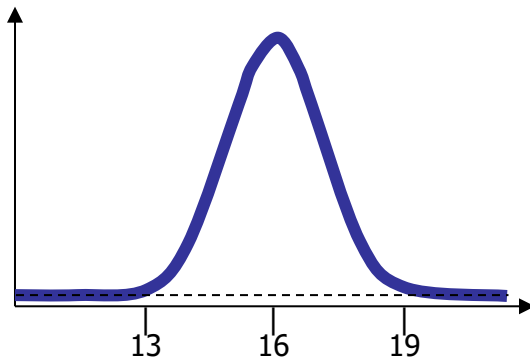


Distribution dont le logarithme suit une loi normale.  
Donc exponentielle d'une loi normale

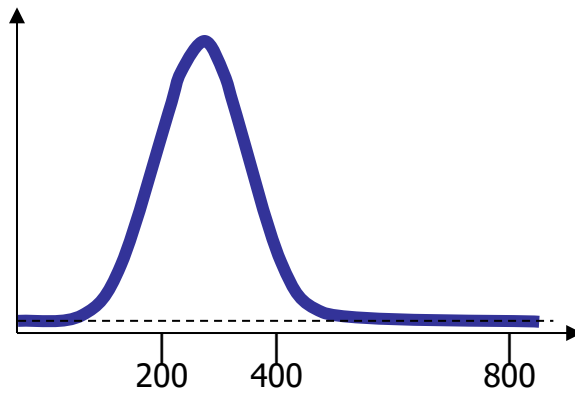
# Exemples de distributions chez les sujets sains

## Distributions normales :

Taux sanguin d'hémoglobine en g/dl

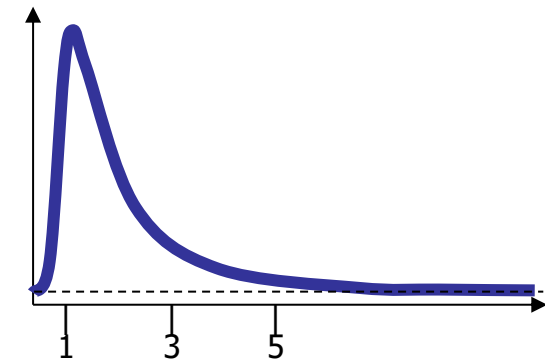


Taux sanguin de plaquettes en  $10^9/l$

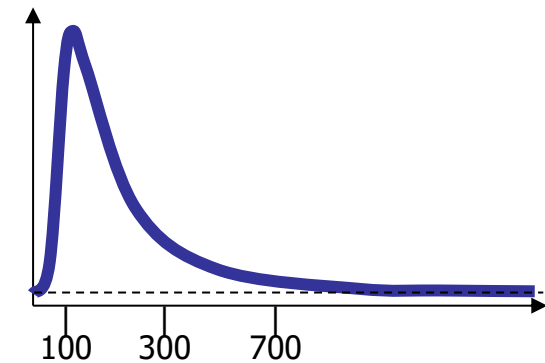


## Distributions lognormales :

Concentration plasmatique en TSH en mUI/l



Concentration plasmatique en ferritine en ng/ml

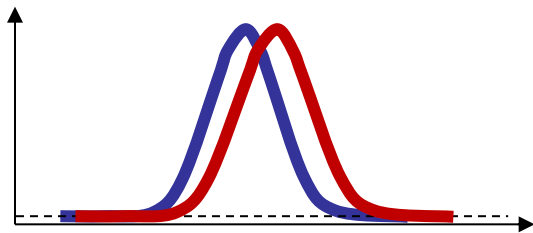
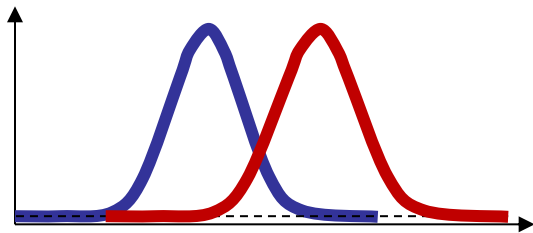
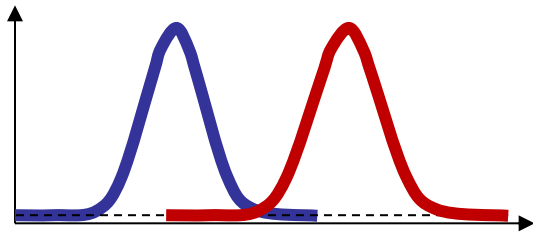


# Définition de la normalité des paramètres biologiques

- Les bornes de normalités sont définies par un intervalle contenant 95% des valeurs normales
  - Variable normale : [  $\mu - 2ds$  ;  $\mu + 2ds$  ]
  - (autre méthode mais similaire pour les variables modélisables autrement qu'avec une loi normale)
  - Autres variables non modélisables : intervalle défini par les quantiles [  $F^{-1}(0.025)$  ;  $F^{-1}(0.975)$  ]
- Conséquence importante à retenir : **5% des sujets sains ont des valeurs « anormales » selon ce critère !!**
- Pour simplifier, on présentera ci-après la situation où une seule des deux bornes est utilisée

# Application d'un test biologique pour détecter des sujets malades

Distribution comparée du paramètre cher les **sujets sains** et les **sujets malades**.



- Exemples de situations
- Situation idéale :
  - Il est facile de trouver un seuil qui discrimine sans erreur de classement les malades
- Recouvrement partiel :
  - On peut choisir un seuil, mais erreur de classement dans la zone de recouvrement
- Recouvrement important :
  - Test sans intérêt diagnostique

# Rappel : risques alpha et bêta appliqués à un test diagnostique

- Risque alpha (risque de 1<sup>ère</sup> espèce) :
  - Risque de déclarer un sujet malade alors qu'il est sain
  - =1-Spécificité
- Risque bêta (risque de 2<sup>ème</sup> espèce) :
  - Risque de déclarer un sujet sain alors qu'il est malade
  - =1-Sensibilité
- Puissance (1- $\beta$ ) :
  - Probabilité de déclarer un sujet malade à juste titre
  - =Sensibilité

## Réalité inconnue

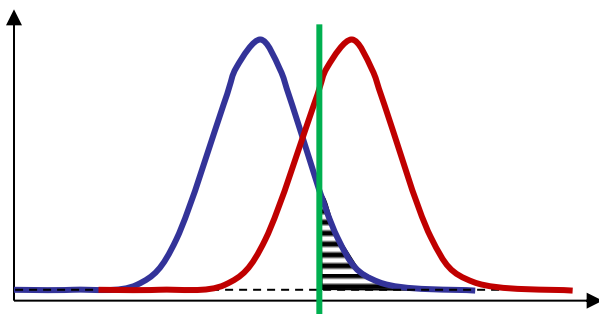
**Décision  
retenue  
au vu du  
test**

	Malade	Non malade
Test anormal (valeur $\notin$ intervalle)	Pas d'erreur	<b>Risque <math>\alpha</math></b>
Test normal (valeur $\in$ intervalle)	<b>Risque <math>\beta</math></b>	Pas d'erreur

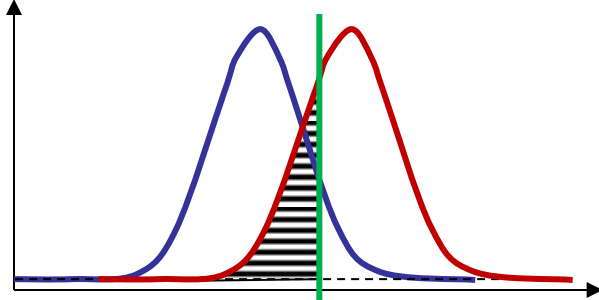
# Risque alpha, risque bêta, puissance

Distribution comparée du paramètre chez les **sujets sains** et les **sujets malades**, positionnement du **seuil choisi**.

Zone du risque Alpha

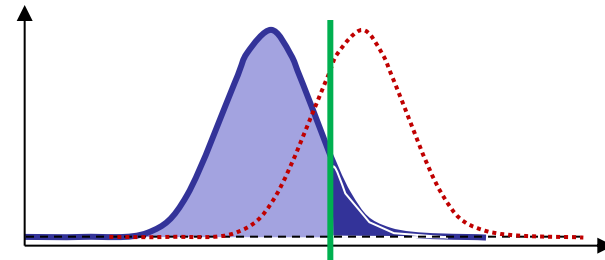


Zone du risque Bêta



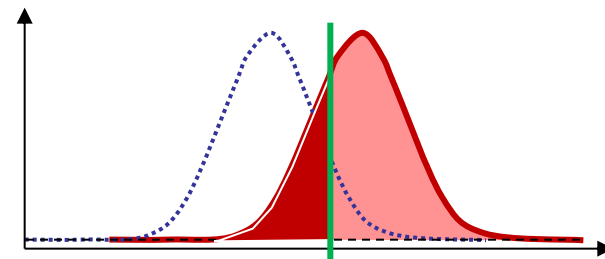
Dans cet exemple les sujets malades ont des valeurs plus élevées que les sains. Ce n'est pas toujours le cas !

Calcul du risque Alpha (probabilité associée)



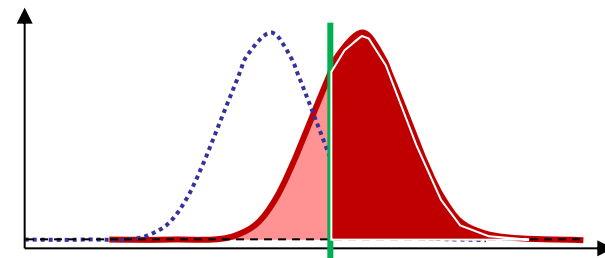
Probabilité de déclarer malades des sujets sains  
 $= 1 - \text{Spe}$

Calcul du risque Bêta (probabilité associée)



Probabilité de déclarer sains des sujets malades  
 $= 1 - \text{Se}$

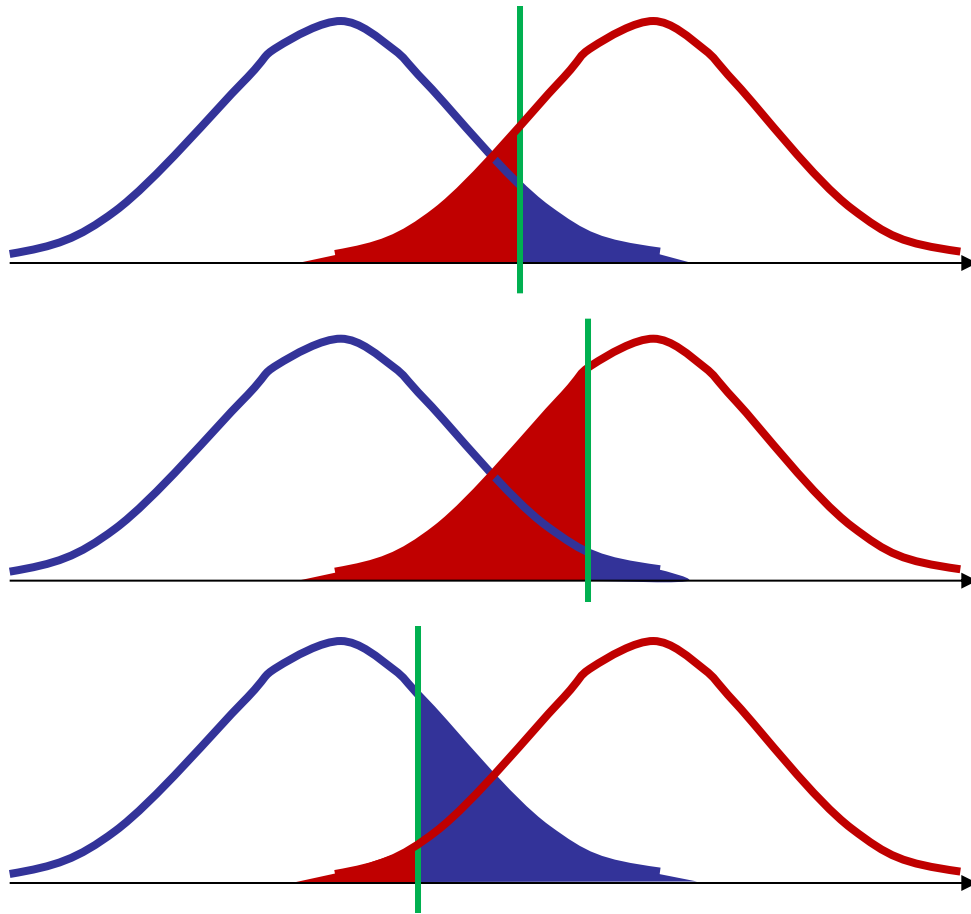
Calcul de la Puissance (probabilité)



Probabilité de déclarer malades les sujets malades  
 $= \text{Se}$



# Influence du choix du seuil sur les risques alpha et bêta



Dans cet exemple (car les sujets malades ont des valeurs élevées) :

Élévation du seuil =>

- Diminution du risque alpha
- Augmentation du risque bêta
- Diminution de la puissance

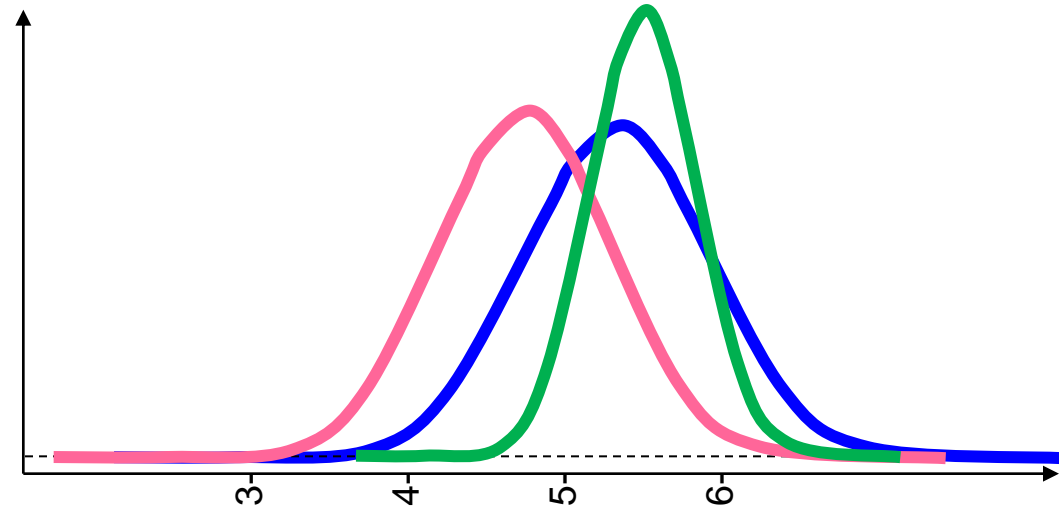
Abaissement du seuil =>

- Augmentation du risque alpha
- Diminution du risque bêta
- Augmentation de la puissance

# La distribution du paramètre peut varier selon la sous-population étudiée

- Exemple: concentration sanguine en globules rouges (en  $10^6/\mu\text{l}$ )
- Forte variation des valeurs normales entre 3 populations
- Les bornes utilisées pour le diagnostic doivent en tenir compte

Population	Borne basse	Borne haute
Adulte H	4.5	6.2
Adulte F	4	5.4
Nouveau-né	5	6

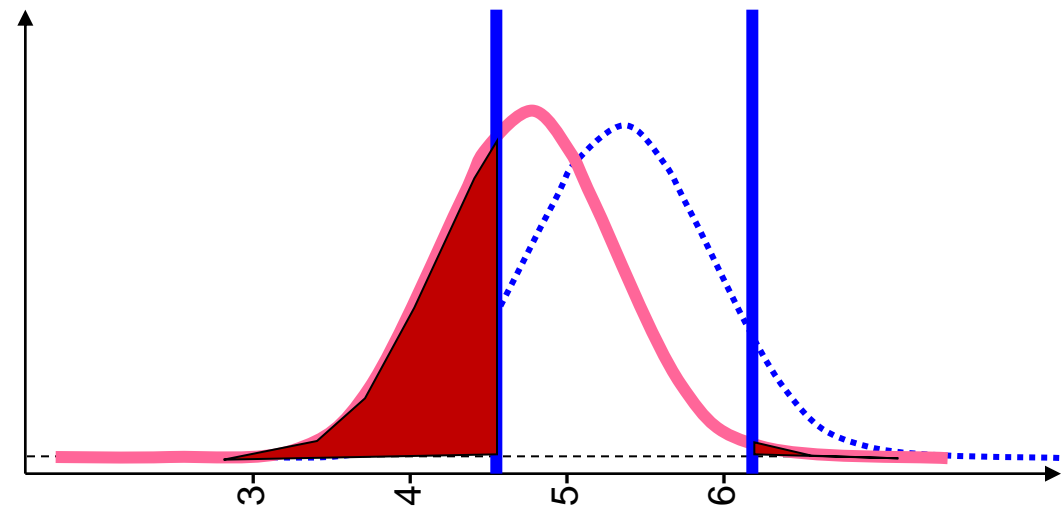


# La distribution du paramètre peut varier selon la sous-population étudiée

- Si par exemple on appliquait les bornes des hommes adultes aux femmes adultes, on obtiendrait :
- Pour la détection des valeurs trop élevées : risque bêta  $\uparrow$ , risque alpha  $\downarrow$
- Pour la détection des valeurs trop basses : risque alpha  $\uparrow$ , risque bêta  $\downarrow$

Population	Borne basse	Borne haute
Adulte H	4.5	6.2
Adulte F	<del>4</del>	<del>5.5</del>

- Pour certains paramètres, les seuils de normalité dépendent de la population étudiée.



# Réalisation d'un grand nombre de tests chez le sujet sain

- Énoncé : on réalise K tests biologiques indépendants chez un sujet sain. Le risque alpha de chaque test s'élève à 5%. Quelle est la probabilité d'avoir **au moins un résultat anormal**, selon le nombre de tests ?
- Résolution : Pour chaque test, probabilité que le test soit positif  $p=0.05$ .  
Probabilité d'avoir au moins un résultat positif sur k tests  
=  $1 - \text{probabilité de n'avoir aucun résultat positif}$   
=  $1 - (1-p)^k$

k	Probabilité
1	0.05
2	0.10
5	0.23
10	0.40
20	0.64
50	0.92

Probabilité d'avoir au moins un test positif

