

# Evaluation de l'incertitude de mesure à l'échelle du réseau de laboratoires et de son impact sur les performances diagnostiques en l'absence de gold-standard : application aux tests ELISA pour la sérologie de la fièvre Q chez les ruminants

---

AppliBUGS – 19 juin 2026

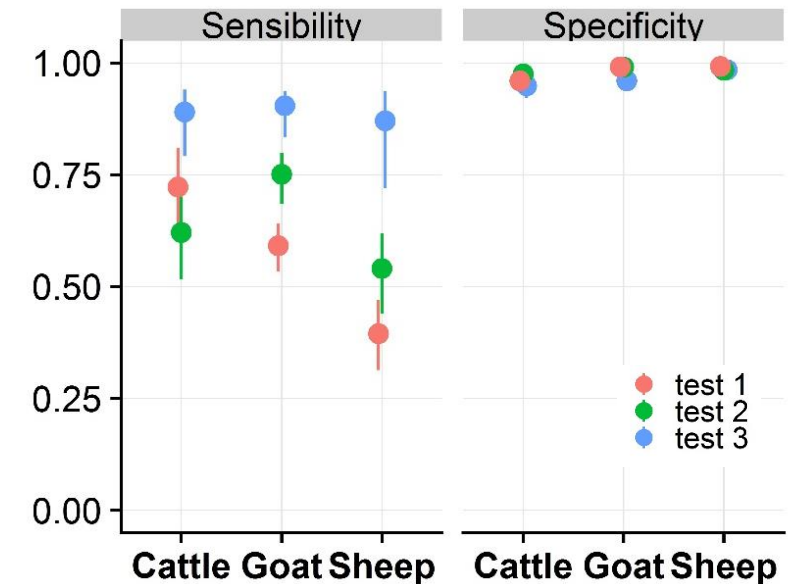
Laureline Rivière, Marie-Laure Delignette Muller, Thibaut Lurier, Elodie Rousset

# Contexte

---

# Tests ELISA de la fièvre Q

- **Plusieurs tests** ELISA commercialisés en Europe
- **Absence de gold standard** ( $Se = Sp = 100\%$ )
- Performances diagnostiques **différentes entre les 3 tests** (Lurier *et al.*, 2021)  
→ **Discordances** entre les tests, comparabilité des données de surveillance limitée



# Harmonisation des tests ELISA

---

Notre approche : **modifier les seuils de positivité**

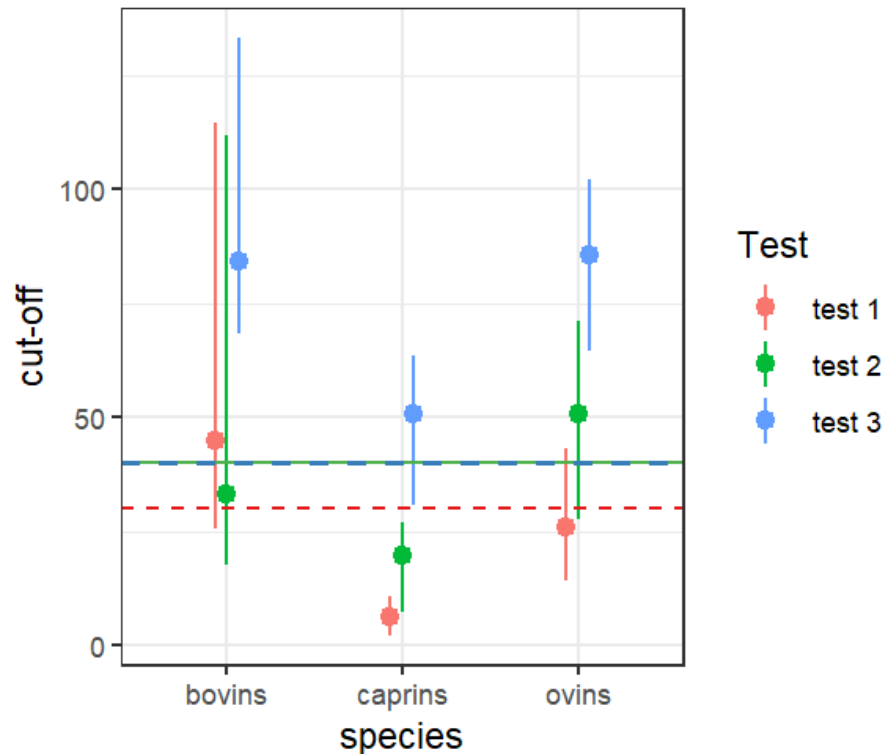
Méthode simple : **maximiser la concordance** entre les tests

Puis mise au point de méthodes pour **estimer les courbes ROC**

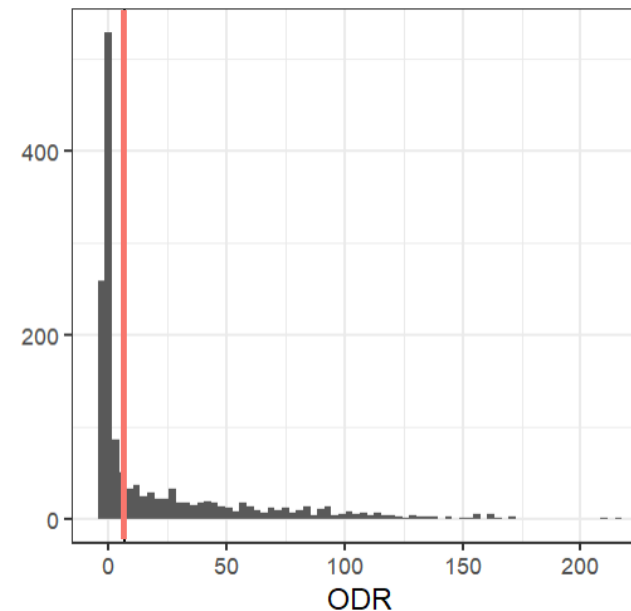
⇒ Importance d'évaluer les **performances analytiques** autour des nouveaux seuils proposés (normes AFNOR NF U47-019 et ISO/TS 20914:2019)

# Seuils maximisant la concordance

Seuils optimaux • très différents  
des seuils fabricants - - -



Importance d'évaluer l'incertitude de mesure  
autour de ces nouveaux seuils  
(seuil du test 1 chez les caprins très bas (6,6)  
→ spécificité affectée ?)



# Impact de l'incertitude de mesure sur les performances diagnostiques

---

Repose sur l'estimation de la proportion d'individus « malades » ou « non malades » qui deviennent négatifs ou positifs à cause de la variabilité de mesure

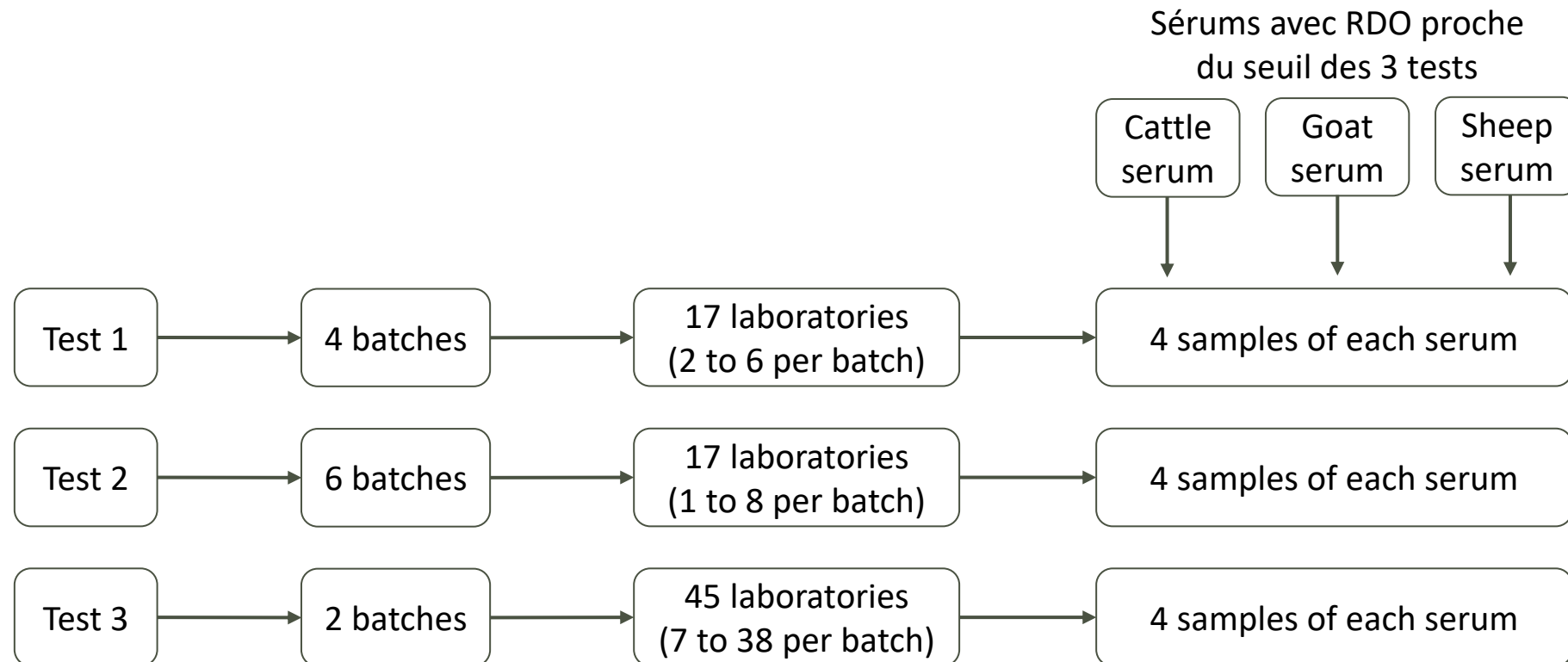
- **Variabilité de mesure autour du seuil** de positivité à l'échelle du réseau de laboratoire
  - inter- et intra-laboratoire
  - Mesures dans plusieurs labos et répétées dans chaque labo
  - Via données EILA
- **Distribution du RDO** dans la population « malade » et la population « non malade »
  - Difficile en l'absence de gold standard
  - Estimation des statuts individuels de façon **probabiliste**
  - **Echantillon représentatif de la population** : données Kiteval4500

# Matériel et méthode

---

# Données d'EILA

## Essai Inter-Laboratoire d'Aptitude



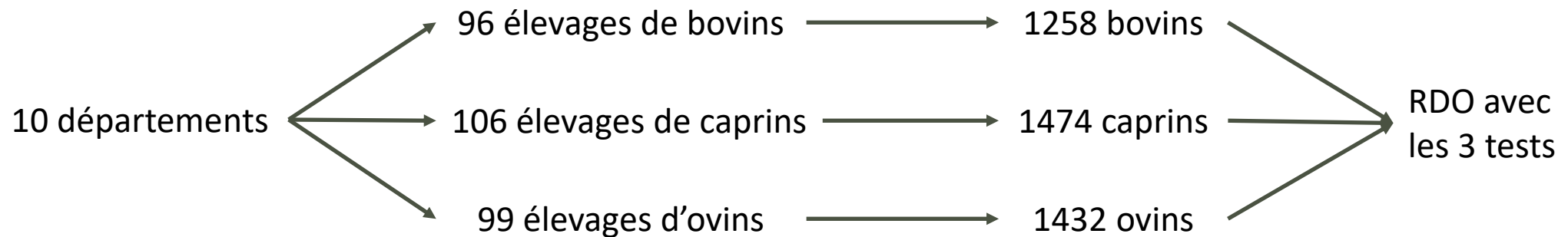
Structure des données d'EILA



# Données Kiteval 4500

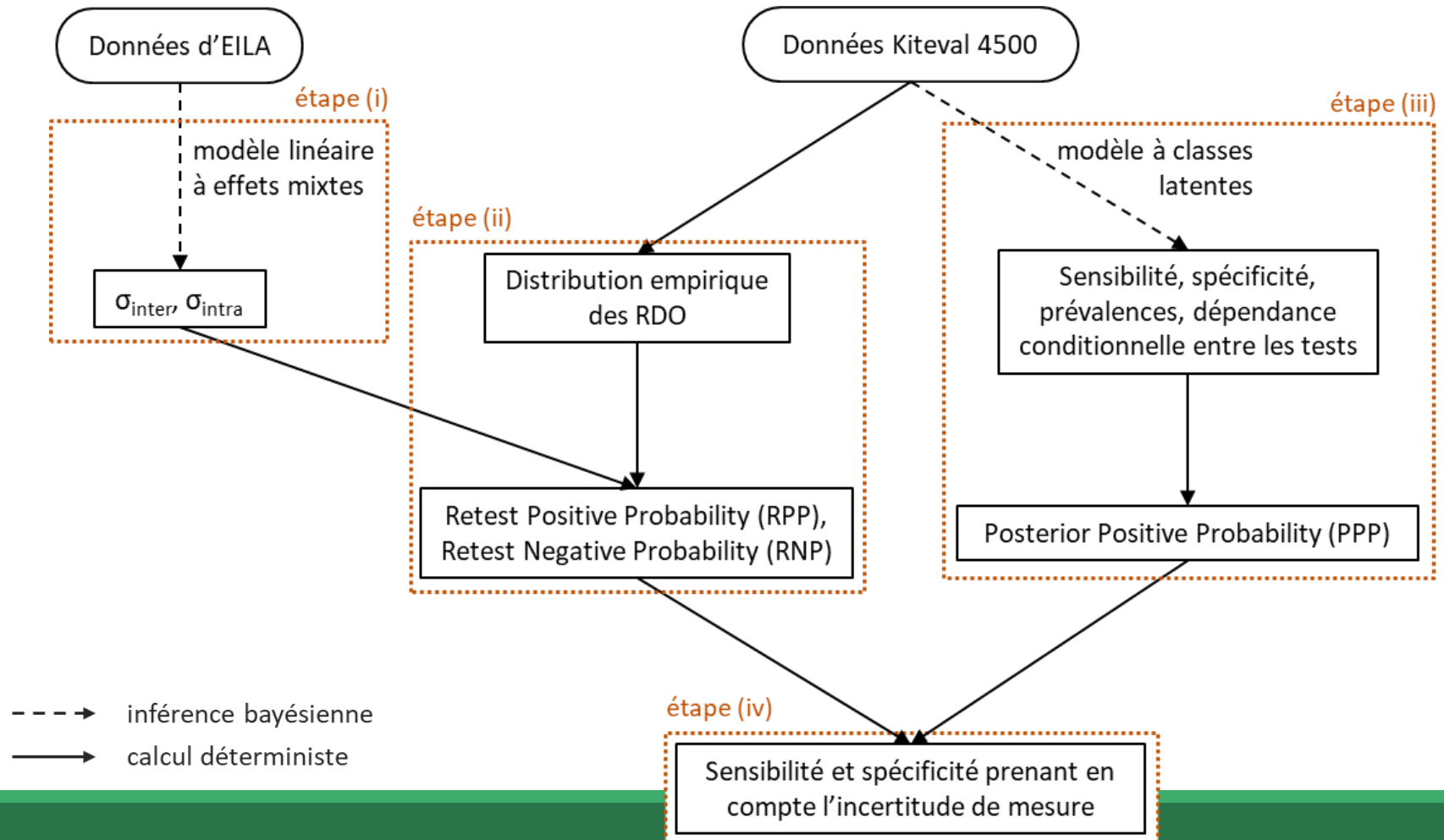
---

Echantillon représentatif du contexte diagnostic ciblé (surveillance sérologique de la fièvre Q chez les ruminants domestiques)



# Méthode

Pour chaque combinaison de test et espèce :



# i. Évaluation de la variabilité de mesure

---

## Modèle linéaire à effets mixtes

RDO de l'échantillon  $i$  mesuré dans le laboratoire  $j$  avec le lot  $k$  :

$$x_{ijk} = x_0 + L_j + b_k + \epsilon_{ijk}$$

RDO moyen  
du sérum

effet aléatoire  
du laboratoire  $j$

effet fixe  
du lot  $k$

erreur  
résiduelle

Où  $L_j \sim N(0, \sigma_{inter}^2)$  et  $\epsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma_{intra}^2)$

$\sigma_{inter}$  : variabilité inter-laboratoire

$\sigma_{intra}$  : variabilité intra-laboratoire

# i. Évaluation de la variabilité de mesure

---

**Inférence bayésienne** pour pouvoir combiner ces estimations à celles issues du modèle à classes latentes

Priors :

**Écarts-types inter- et intra-labo** : Gelman (2006) recommande une demi-Cauchy centrée en 0 avec un paramètre d'échelle correspondant à une limite réaliste de l'écart-type

$$\sigma_{inter}, \sigma_{intra} \sim \text{half-Cauchy}(0, 20)$$

limite réaliste pour  $\sigma_{inter}$  d'après les précédents EILA

**Intercept** (RDO moyen du sérum) :  $x_0 \sim N(\mu, 20)$

RDO du sérum mesuré par le LNR

même ordre de grandeur que  $\sigma_{inter}, \sigma_{intra}$

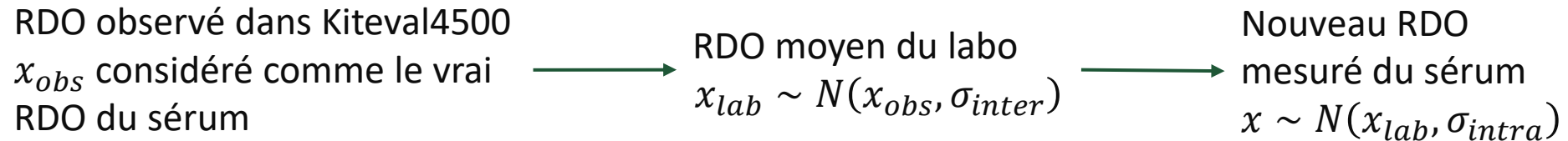
**Effets lot** :  $b_k \sim N(0, 12.4)$

2 × écart-type empirique inter-lot issu des données de suivi des lots

## ii. Probabilité d'être positif / négatif quand retesté dans un autre laboratoire (RPP / RNP)

---

Hypothèses :



**Proba d'être retesté négatif** (i.e. proba d'être sous le seuil  $c$ ):

$$\begin{aligned} RNP &= P(x < c \mid x_{obs}, \sigma_{inter}, \sigma_{intra}) \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} P(x < c \mid x_{lab} = y, \sigma_{intra}) \times P(x_{lab} = y \mid x_{obs}, \sigma_{inter}) dy \end{aligned}$$

**Proba d'être retesté positif :**

$$RPP = 1 - RNP$$

### iii. Probabilité d'être réellement séropositif (PPP)

---

- Peut être exprimée selon les Se, Sp et la dépendance conditionnelle des tests et la prévalence selon la formule de Bayes

ex : pour un individu négatif avec les tests 1 et 3, et négatif avec le test 2

$$PPP_{h,010} = \frac{prev_h \times ((1-Se_1) \times Se_2 \times (1-Se_3) + \gamma_{Se\ 010})}{prev_h \times ((1-Se_1) \times Se_2 \times (1-Se_3) + \gamma_{Se\ 010}) + (1-prev_h) \times (Sp_1 \times (1-Sp_2) \times Sp_3 + \gamma_{Sp\ 010})}$$

- Paramètres préalablement estimés par un modèle à classes latentes (Lurier et al., 2021)

## iv. Sensibilité et spécificité prenant en compte l'incertitude de mesure

---

Formules d'Olsen et al. (2022) : initialement proposées pour estimer des courbes ROC en l'absence de Gold Standard (calcul de Se et Sp à différents seuils  $c$ ) :

$$Se = \frac{\sum (PPP \times 1_{x_{obs} \geq c})}{\sum PPP}$$

nombre théorique d'individus réellement séropositifs et testés positifs

nombre théorique d'individus réellement séropositifs

$$Sp = \frac{\sum ((1 - PPP) \times 1_{x_{obs} < c})}{\sum (1 - PPP)}$$

## iv. Sensibilité et spécificité prenant en compte l'incertitude de mesure

---

Formules d'Olsen et al. (2022) : initialement proposées pour estimer des courbes ROC en l'absence de Gold Standard (calcul de Se et Sp à différents seuils  $c$ ) :

$$Se = \frac{\sum (PPP \times 1_{x_{obs} \geq c})}{\sum PPP}$$

nombre théorique d'individus réellement séropositifs et testés positifs

nombre théorique d'individus réellement séropositifs

$$Sp = \frac{\sum ((1 - PPP) \times 1_{x_{obs} < c})}{\sum (1 - PPP)}$$

$$Se_{mu} = \frac{\sum (PPP \times \mathbf{RPP})}{\sum PPP}$$

nombre théorique d'individus réellement séropositifs et **retestés positifs**

$$Sp_{mu} = \frac{\sum ((1 - PPP) \times \mathbf{RNP})}{\sum (1 - PPP)}$$



# Sensibilité et spécificité de chaque laboratoire

---

Prise en compte de l'écart de chaque laboratoire par rapport à la moyenne tel qu'estimé par le modèle (effet aléatoire estimé de chaque laboratoire noté  $L_j$ )

$$Se_{lab\ j} = \frac{\sum \left( PPP \times \mathbb{1}_{x_{obs} + L_j \geq c} \right)}{\sum PPP}$$

nombre théorique d'individus  
réellement séropositifs **qui**  
**seraient positifs dans le labo  $j$**

$$Sp_{lab\ j} = \frac{\sum \left( (1 - PPP) \times \mathbb{1}_{x_{obs} + L_j < c} \right)}{\sum (1 - PPP)}$$

# Sensibilité et spécificité de chaque lot

---

Prise en compte de l'écart de chaque lot par rapport à la moyenne tel qu'estimé par le modèle (effet fixe estimé de chaque lot noté  $b_k$ )

$$Se_{batch\ k} = \frac{\sum (PPP \times \mathbb{1}_{x_{obs} + b_k \geq c})}{\sum PPP}$$

nombre théorique d'individus  
réellement séropositifs **qui**  
**seraient positifs avec le lot  $k$**

$$Sp_{batch\ k} = \frac{\sum ((1 - PPP) \times \mathbb{1}_{x_{obs} + b_k < c})}{\sum (1 - PPP)}$$

# Estimation des intervalles de crédibilité à 95% :

---

- × 10 000
- 
- Tirage aléatoire de  $\sigma_{inter}$ ,  $\sigma_{intra}$ , des effets labo et effets lots dans leur distribution *a posteriori*
  - Tirage aléatoire des PPP de chaque individu dans leur distribution *a posteriori*
  - Calcul de  $Se$ ,  $Sp$ ,  $Se_u$ ,  $Sp_u$ ,  $Se_j$ ,  $Sp_j$ ,  $Se_k$ ,  $Sp_k$

Estimation ponctuelle et par intervalle → médianes et quantiles à 2,5 et 97,5%

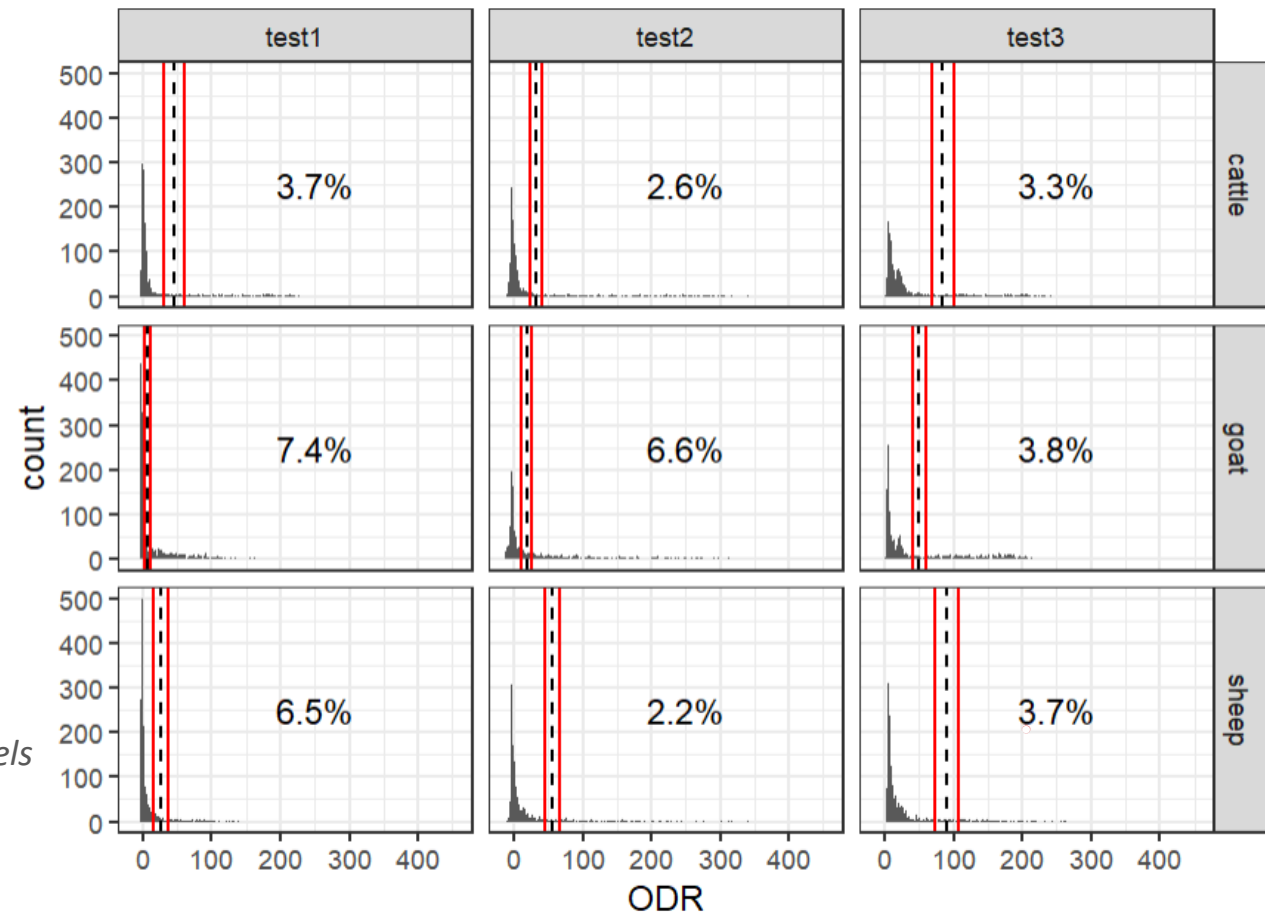
# Résultats

---

# Probabilité de changer de résultat quand on est retesté dans un autre labo

- **Largeur de la gamme de RDO** pour lesquels la proba de changer de résultat > 5% associée à de **grands écarts-types** intra- et inter-labo
- **Proportion d'individus** dans cette gamme de RDO élevée quand le **seuil est proche** d'une zone avec une grande densité d'individus

*Distribution du RDO, gamme de RDO pour lesquels la proba de changer de résultat > 5% (||), proportion d'individus dans cette gamme (%) et seuil de positivité (!)*



# Sensibilité et spécificité prenant en compte l'incertitude de mesure

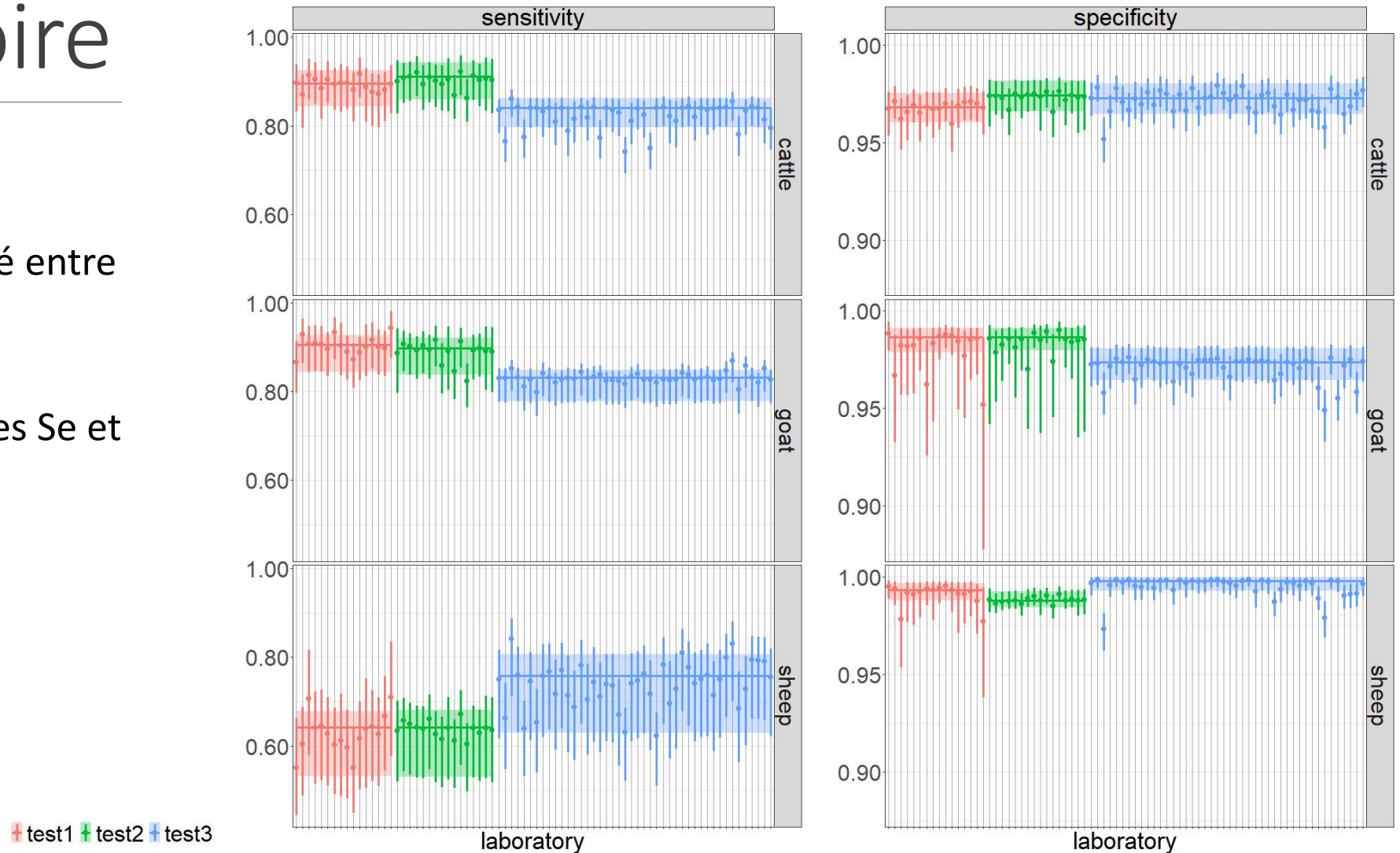
Se et Sp **prenant en compte l'incertitude de mesure** sont légèrement inférieures à celles **estimées initialement**

Sp du test 1 chez les caprins est la + affectée



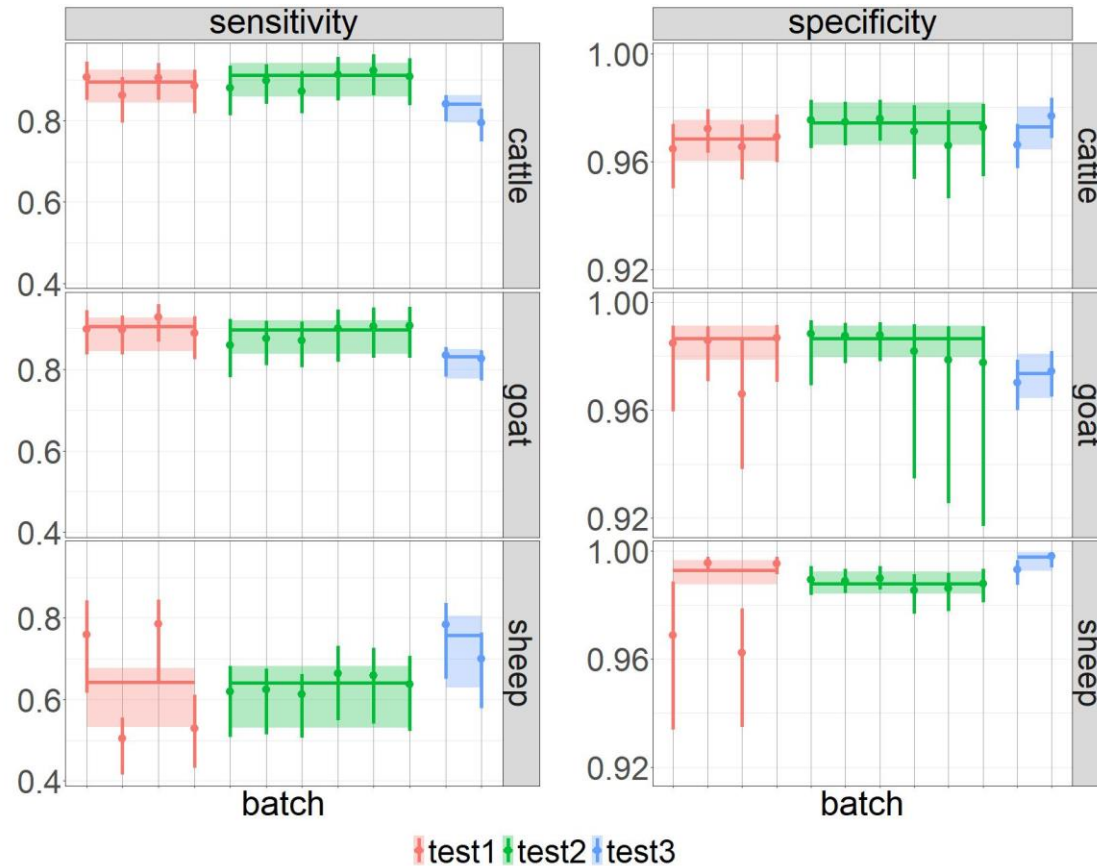
# Sensibilité et spécificité de chaque laboratoire

- Grande variabilité entre les laboratoires
- Parfois grande différence avec les Se et Sp classiques



# Sensibilité et spécificité de chaque lot

- Variabilité entre les lots
- En particulier le test 1 chez les ovins





# Conclusion

---

Développement d'une méthode applicable en l'absence de Gold Standard

Performances diagnostiques **peu affectées par l'incertitude de mesure à l'échelle du réseau de laboratoires**

Mais **variables d'un laboratoire à l'autre**

→ importance de l'harmonisation des pratiques analytiques des différents laboratoires

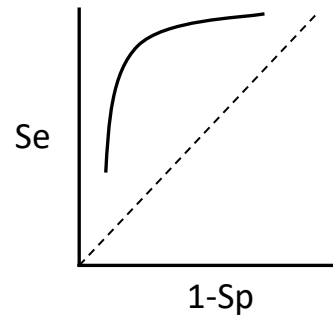
**Variables d'un lot à l'autre**

→ importance de la calibration des lots

Importance de prendre en compte la **position du seuil par rapport à la distribution** du RDO en plus de l'incertitude de mesure

# Perspectives

---



Développer une méthodes d'estimation des courbes ROC

- absence de Gold Standard
- dépendance conditionnelle entre les tests

Merci de votre attention

---