



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Utilisation des techniques bayésiennes pour estimer les caractéristiques de 2 tests de diagnostic de la paratuberculose caprine

P. MERCIER, C. BAUDRY, J. MARTIN, C. BERTIN, K. LAROUCAU, F. BEAUDEAU,
H. SEEGERS, X. MALHER

Journée Applibugs - 21 juin 2007

Plan

- Contexte
- Matériel et méthodes
- Résultats
- Discussion



Paratuberculose

- Maladie chronique cachectisante
- Entérite hypertrophiante
- Ruminants domestiques et sauvages
- Répartition mondiale
- *Mycobacterium avium paratuberculosis* (Map)



- Animaux de plus de 2 ans
- Amaigrissement, diarrhée exceptionnelle

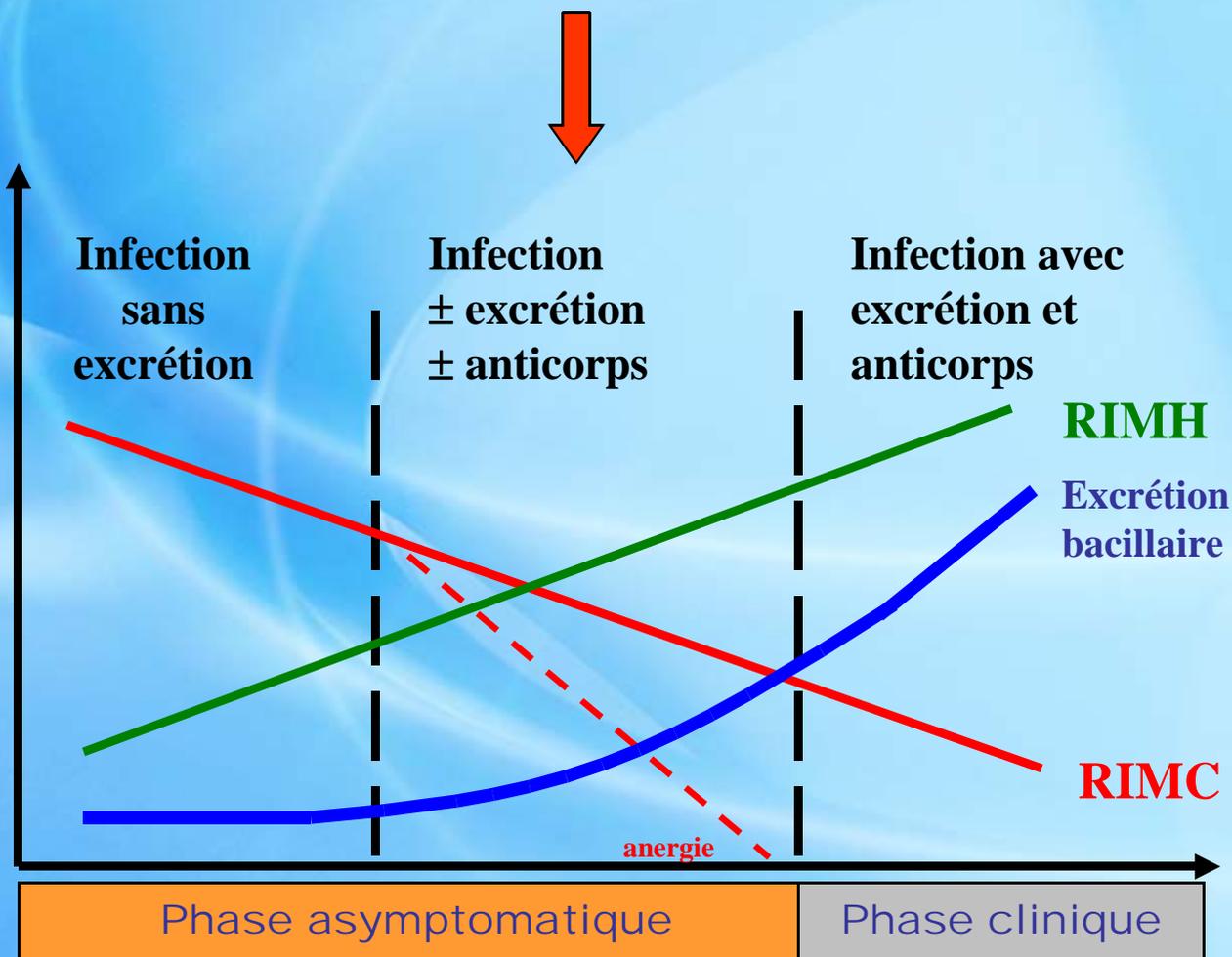


- Contamination pendant les premières semaines

Réaction immunitaire de l'hôte : schéma théorique

(Vialard)

Diagnostic précoce



Objectifs

- Evaluer les qualités des tests pour le diagnostic de l'infection paratuberculeuse : sensibilité et spécificité
- Absence de « gold standard » : approche alternative
 - Modèle « latent class » : statut existe mais il n'est pas déterminé
 - Estimations probabilistes



Conditions d'application

Paradigme de Hui et Walter :

- 2 populations avec des prévalences différentes
- Tests indépendants
- Se et Sp identiques dans les 2 populations



Matériel et méthodes

- Animaux
 - 15 élevages
 - par troupeau : 40 caprins sans signes cliniques
- Tests
 - culture fécale : méthode normalisée (HEYM)
(excrétion bacillaire)
 - ELISA : test Pourquoiier
(bicipule, M. phlei)
(détection des anticorps)



Modèle (1)

- Approche fréquentielle : estimation du maximum de vraisemblance (ML)
 - logiciel TAGS (“Tests in Absence of a Gold Standard”)
Pouillot et al, 2002
 - 2 algorithmes différents



Modèle (2)

- **Approche bayésienne** : les paramètres sont des variables aléatoires dont il faut préciser la distribution
 - Connaissance a priori (« prior »)
 - Vraisemblance des observations faites
 - Probabilité a posteriori (« posterior ») : estimation de la valeur

Posterior = Prior x Vraisemblance



Population 1 : faible prévalence
élevages sans signes cliniques
(n = 6)

Culture (FC)

ELISA

	+	-	
+	2	1	
-	6	311	

Population 2 : forte prévalence
Élevages avec signes cliniques
(n = 9)

Culture (FC)

ELISA

	+	-	
+	13	13	
-	15	171	

Approche fréquentielle : Résultats

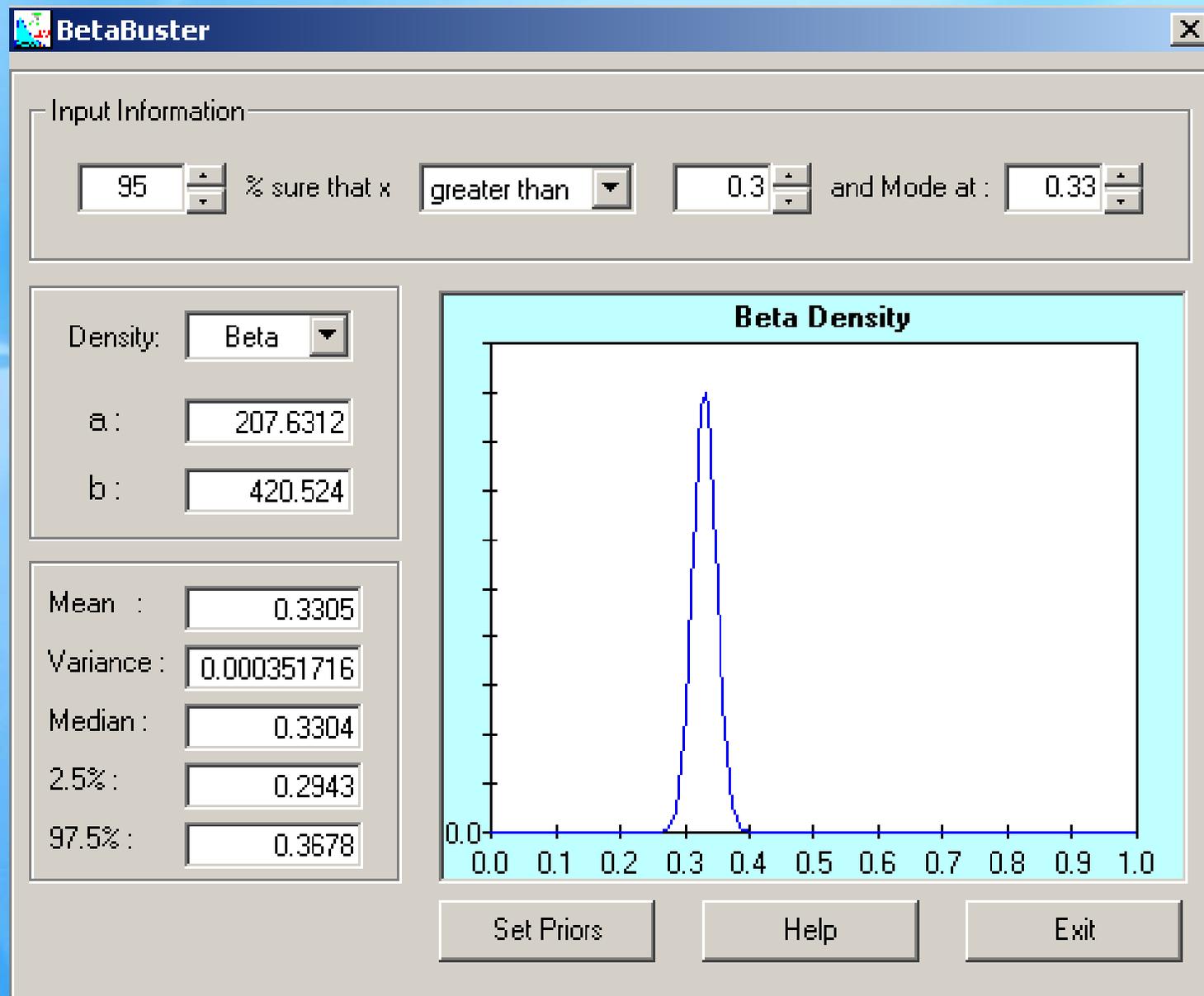
	ML	IC à 95%
Se_{FC}	52 %	34-69
Sp_{FC}	99 %	95-100
Se_{ELISA}	51 %	31-72
Sp_{ELISA}	100 %	ND-100
p_1	2 %	0,5-6
p_2	24 %	16-34

Approche bayésienne : Définition des « priors »

paramètres	mode	valeur limite		
Se_{FC}	33 % (a)	> 30 % (a)		
Sp_{FC}	100 % (a)	> 99 % (a)		
Se_{ELISA}	48 % (a)	> 28 % (b)		
Sp_{ELISA}	99 % (b)	> 94 % (c)		
p_1	5 %	< 10 %		
p_2	15 %	> 10 %		

- : Whitlock et al, 2000 (Bv)
- : Robbe-Austerman et al, 2006 (Ov)
- : Wintz, 2006 (Cp)

- Définition du « prior » : loi bêta



Définition des « priors » (bétabuster)

paramètres	mode	valeur limite	a	b
Se_{FC}	33 % (a)	> 30 % (a)	207,63	420,52
Sp_{FC}	100 % (a)	> 99 % (a)	298,07	1
Se_{ELISA}	48 % (a)	> 28 % (b)	7,40	7,93
Sp_{ELISA}	99 % (b)	> 94 % (c)	58,66	1,35
p_1	5 %	< 10 %	6,19	99,70
p_2	15 %	> 10 %	14,54	77,72

- : Whitlock et al, 2000 (Bv)
- : Robbe-Austerman et al, 2006 (Ov)
- : Wintz, 2006 (Cp)



Approche bayésienne

- Définition du « prior » : données d'experts (loi béta)
- Utilisation des données terrain : ML
- Obtention du « posterior » : WinBUGS
 - Chercher le maximum de cette proba
 - Chercher la valeur moyenne de la distribution
 - Déterminer un intervalle de confiance (2,5 et 97,5 percentiles)



Approche bayésienne : résultats

Se_{FC}	42 (30-57)
Sp_{FC}	100 (99-100)
Se_{ELISA}	34 (31-38)
Sp_{ELISA}	99 (98-100)
p_1	4 (2-7)
p_2	23 (17-30)

Influence des “priors”

	I	II		
PRIOR	biblio	gumber et al		
SeFC	be (207,6,/420,5)	be (207,6,/420,5)		
SpFC	be (298,1/1)	be (298,1/1)		
SeELISA	be (7,4/7,9)	be(12,4/4,2)		
SpELISA	be (58,7/1,4)	be (58,7/1,4)		
p1	be(6,2/99,7)	be(6,2/99,7)		
p2	be(14,5/77,7)	be(14,5/77,7)		

II : ELISA Pourquier/AGID, caprins, Australie : Se
Moyenne = 78%, min : 56%

Influence des “priors”

	I	II	III	
PRIOR	biblio	gumber et al	kostoulas (prior)	
SeFC	be (207,6,/420,5)	be (207,6,/420,5)	be (1/1)	
SpFC	be (298,1/1)	be (298,1/1)	be (100/2)	
SeELISA	be (7,4/7,9)	be(12,4/4,2)	be (1/1)	
SpELISA	be (58,7/1,4)	be (58,7/1,4)	be (100/5,5)	
p1	be(6,2/99,7)	be(6,2/99,7)	be(6,2/99,7)	
p2	be(14,5/77,7)	be(14,5/77,7)	be(14,5/77,7)	

III : Sp \approx 100%, aucune information sur les Se

Influence des “priors”

	I	II	III	IV
PRIOR	biblio	gumber et al	kostoulas (prior)	NI
SeFC	be (207,6,/420,5)	be (207,6,/420,5)	be (1/1)	be (1/1)
SpFC	be (298, 1/1)	be (298, 1/1)	be (100/2)	be (1/1)
SeELISA	be (7,4/7,9)	be(12,4/4,2)	be (1/1)	be (1/1)
SpELISA	be (58,7/1,4)	be (58,7/1,4)	be (100/5,5)	be (1/1)
p1	be(6,2/99,7)	be(6,2/99,7)	be(6,2/99,7)	be (0, 1/0,9)
p2	be(14,5/77,7)	be(14,5/77,7)	be(14,5/77,7)	be (0,9/0,1)

IV : Tous les priors sont non-informatifs, loi béta uniforme



Influence des “priors”: Résultats

POSTERIOR	I	II	III	IV
SeFC	42 (30-57)	53 (38-70)	50 (33-70)	53 (34-72)
SpFC	100 (99-100)	100 (99-100)	98 (97-99)	98 (96-100)
SeELISA	34 (31-38)	34 (31-38)	61 (42-83)	53 (33-78)
SpELISA	99 (98-100)	99 (98-100)	99 (97-100)	99 (98-100)

Résultats : comparaison des 2 approches

	« Bayes »	« Bayes NI »	ML
POSTERIOR II		IV	TAGS
SeFC	53 (38-70)	53 (34-72)	52 (34-69)
SpFC	100 (99-100)	98 (96-100)	99 (95-100)
SeELISA	34 (31-38)	53 (33-78)	51 (31-72)
SpELISA	99 (98-100)	99 (98-100)	100 (nd-100)

Discussion

- Vérification du paradigme de Hui et Walter :
 - 2 tests indépendants : culture /sérologie
 - 2 populations différentes : p1 et p2
 - Se et Sp identiques dans les 2 populations : ?

Discussion

- Choix des « priors » (absence de priors): comment “tester” les priors ?, critères de validation
- Choix d’une approche : fréquentielle ou bayésienne



	Avantages	Inconvénients
Approche fréquentielle	Pas de priors	Échantillons de grande taille
	Modèle simple	Pas de valeur = 0
	Intervalle de confiance	
Approche bayésienne	Échantillons de petite taille, Valeurs nulles	Choix des priors
	Dépendance des tests	
	Intervalle de probabilité	

Étude comparable :

Kostoulas et al, Prev. Vet. Med. , 2006

- Troupeaux mixtes : Ovins + caprins
- 4 troupeaux, 100 Ax par troupeau (> 1 an)
- Grèce
- ELISA : kit Idexx

• $Se_{ELISA} = 63 \% [42-93]$ 50 (33-70)

• $Sp_{ELISA} = 95 \% [90-98]$ 98 (97-99)

• $Se_{FC} = 8 \% [2-17]$ 61 (42-83)

(souches ovines !)

• $Sp_{FC} = 98 \% [95-100]$ 99 (97-100)



Conclusion

- Evaluation des caractéristiques de 2 tests pour le diagnostic de l'infection paratuberculeuse
- Choix d'un test ELISA (Se et Sp définies) permettant de définir le statut des élevages
- Enquête de prévalence



Remerciements

- C. Baudry et J. Martin, LERC
- K. Laroucau et C. Bertin, LERPAZ,
- X. Malher, F. Beaudeau et H. Seegers,
ENVN



Merci de votre attention

