
Modèles à classes latentes : la solution miracle en présence d'un test diagnostique de référence imparfait ?

EPICLIN 13 - TOULOUSE

J Asselineau^{a,b}, J Naredo Turredo^a, C Proust-Lima^{a,c}

^a INSERM, Centre d'Investigation Clinique 1401 – module épidémiologie clinique, Bordeaux

^b CHU de Bordeaux, Service d'information médicale, Pôle de santé publique, Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche clinique et épidémiologique (USMR), Bordeaux

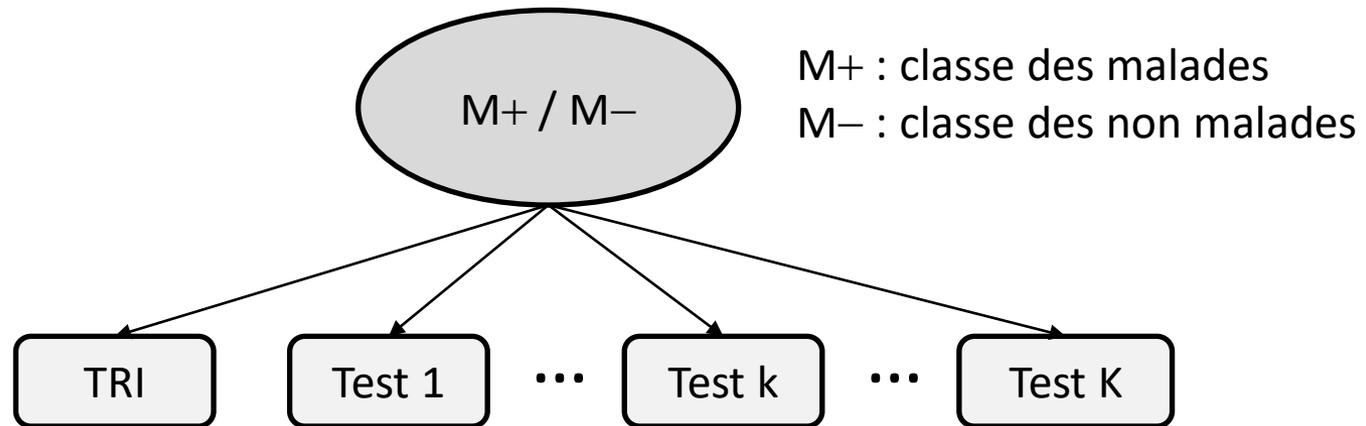
^c INSERM, Université de Bordeaux, Centre INSERM U1219, Equipe Biostatistiques, Bordeaux

Contexte : définition d'un seuil de positivité

- Evaluation de **nouveaux marqueurs quantitatifs** Y_k dans le diagnostic d'une **maladie M**
 - comparaison à un test de référence supposé parfait (gold standard)
 - définir un seuil de positivité : $Y_k \rightarrow T_k$ binaire
 - choix du seuil dépend du contexte clinique (assurer une sensibilité (Se) ou une spécificité (Sp) minimale)
- Conséquences en cas d'**imperfection du test de référence** ?
 - seuil de positivité mal défini
 - Se et Sp des nouveaux tests binaires inconsistantes par rapport au vrai statut
 - problème pour identifier de nouveaux marqueurs cliniquement utiles !

Contexte : modèle à classes latentes (MCL)

- Evaluation de l'exactitude diagnostique de tests **binaires** en présence d'un test de référence imparfait (TRI)



- Probabilité des résultats des k tests ($k=1, \dots, K$) conditionnellement au statut réel de la maladie
 - $P(T_k + | M+) = Se_k$
 - $P(T_k - | M-) = Sp_k$ } Exactitude diagnostique correctement estimée
- Contextes d'application : culture biologique, biopsie, etc.

Objectif

- Quantifier, à partir des estimations obtenues avec un modèle à classes latentes, l'écart sur l'exactitude diagnostique de tests binaires dont le seuil de positivité a été antérieurement déterminé en comparaison à un test de référence imparfait

Méthodes

- Plan de simulations

- taille de l'échantillon : $N = 500$ individus
- prévalence de la maladie : $p = 0,10 / 0,20 / 0,50$
- test de référence imparfait (TRI) : $Se = 0,60 / 0,70 / 0,85$ et $Sp = 1$
- 4 marqueurs quantitatifs
 - malades : $Y_k \sim \mathcal{N}(\mu_+, \sigma)$; non malades : $Y_k \sim \mathcal{N}(\mu_-, \sigma)$
 - écart entre μ_+ et μ_- défini pour Se de 0,75 à 0,90 et Sp de 0,90
 - dichotomisation selon seuils préalablement établis avec le TRI pour un niveau de Sp égal à 0,90
- estimation de l'exactitude diagnostique des tests et du TRI avec un MCL
- simulations sur 500 jeux de données → calcul des écarts relatifs moyens

Résultats : quantification des biais

$N = 500$, $p = 0,20$, $Se_{TRI} = 0,70$

Test	Exactitude théorique attendue	Estimations du MCL	Ecart relatif (%)
Sensibilité			
T_1	0,75	0,66	-12,0
T_2	0,80	0,70	-12,5
T_3	0,85	0,75	-11,1
T_4	0,90	0,82	-9,3
TRI	0,70	0,71	-0,7
Spécificité			
T_1	0,90	0,94	4,5
T_2	0,90	0,95	5,1
T_3	0,90	0,95	5,5
T_4	0,90	0,95	5,8
TRI	1,00	1,00	-0,1

MCL : modèle à classes latentes ; TRI : Test de référence imparfait

Résultats : quantification des biais

$N = 500$, $p = 0,20$, $Se_{TRI} = 0,70$

Test	Exactitude théorique attendue	Estimations du MCL	Ecart relatif (%)	Exactitude théorique effective	Biais relatif (%)
Sensibilité					
T_1	0,75	0,66	-12,0	0,65	0,6
T_2	0,80	0,70	-12,5	0,70	-0,1
T_3	0,85	0,75	-11,1	0,75	0,8
T_4	0,90	0,82	-9,3	0,81	0,4
TRI	0,70	0,71	-0,7	0,70	0,7
Spécificité					
T_1	0,90	0,94	4,5	0,94	-0,1
T_2	0,90	0,95	5,1	0,95	0,1
T_3	0,90	0,95	5,5	0,95	0,1
T_4	0,90	0,95	5,8	0,95	-0,1
TRI	1,00	1,00	-0,1	1,00	-0,1

MCL : modèle à classes latentes ; TRI : Test de référence imparfait

Résultats : quantification des biais

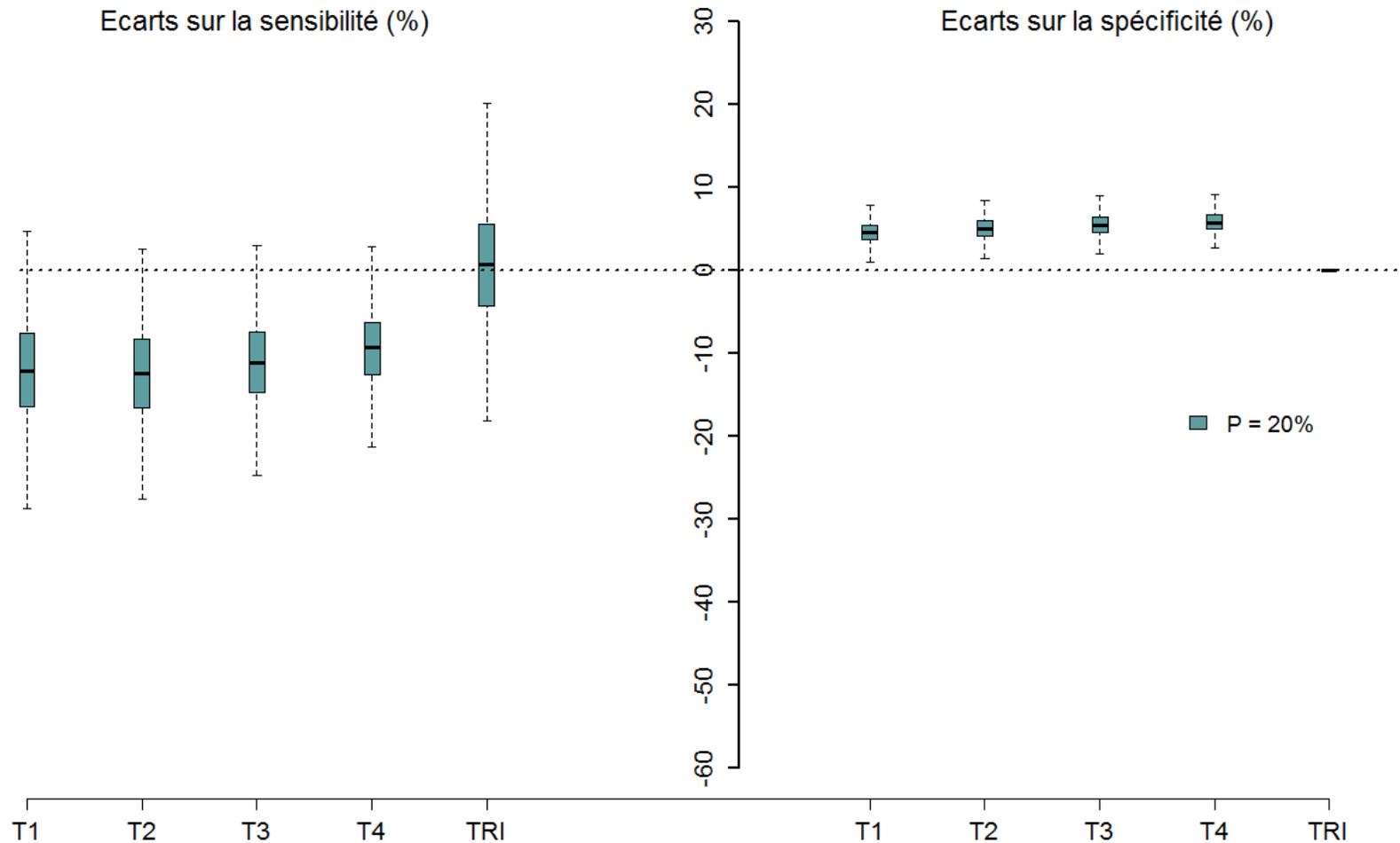
$N = 500$, $p = 0,20$, $Se_{TRI} = 0,70$

Test	Exactitude théorique attendue	Estimations du MCL	Ecart relatif (%)	Exactitude théorique effective	Biais relatif (%)
Sensibilité					
T_1	0,75	0,66	-12,0	0,65	0,6
T_2	0,80	0,70	-12,5	0,70	-0,1
T_3	0,85	0,75	-11,1	0,75	0,8
T_4	0,90	0,82	-9,3	0,81	0,4
TRI	0,70	0,71	-0,7	0,70	0,7
Spécificité					
T_1	0,90	0,94	4,5	0,94	-0,1
T_2	0,90	0,95	5,1	0,95	0,1
T_3	0,90	0,95	5,5	0,95	0,1
T_4	0,90	0,95	5,8	0,95	-0,1
TRI	1,00	1,00	-0,1	1,00	-0,1

MCL : modèle à classes latentes ; TRI : Test de référence imparfait

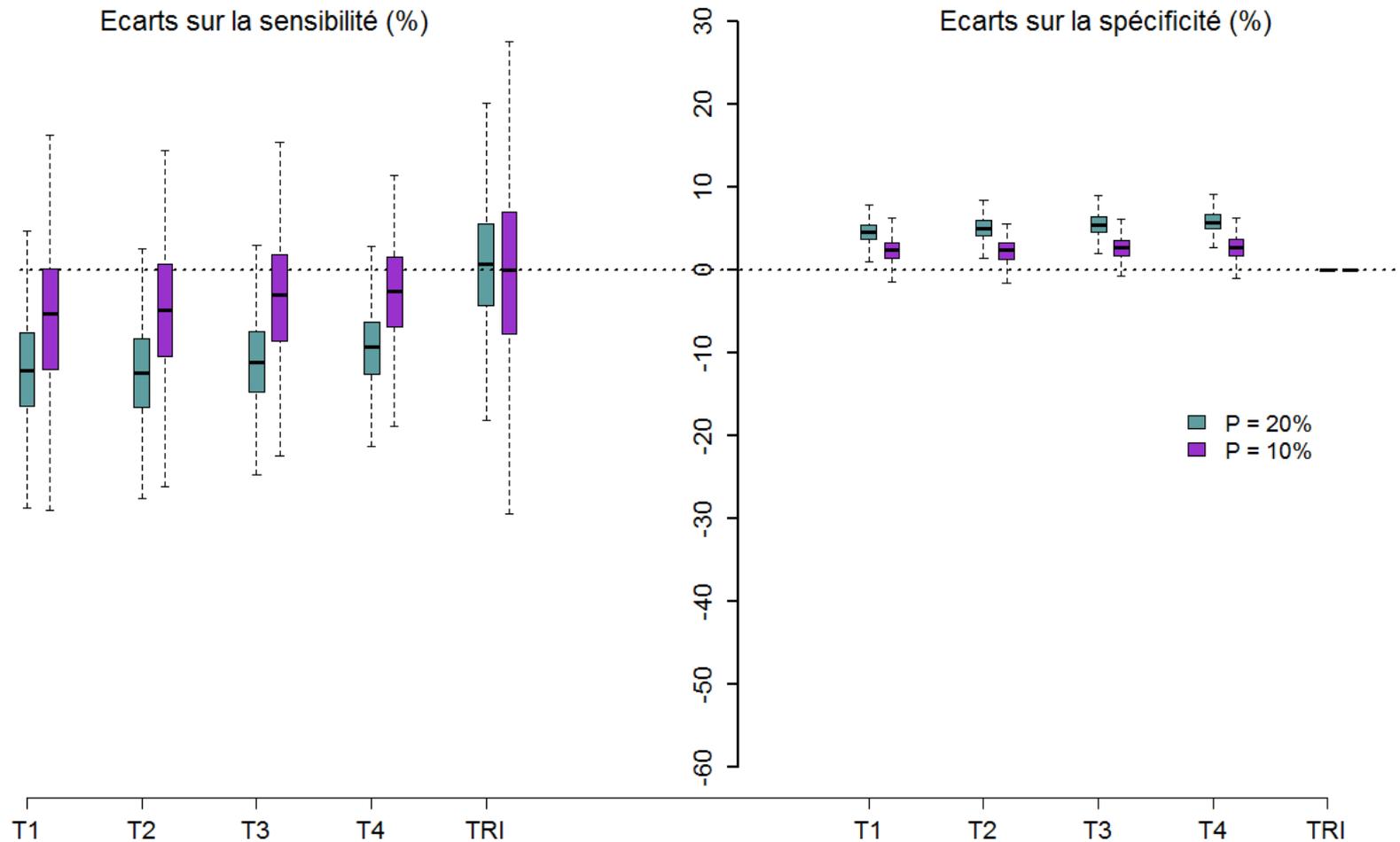
Résultats : effet de la prévalence

N = 500, $Se_{TRI} = 0,70$



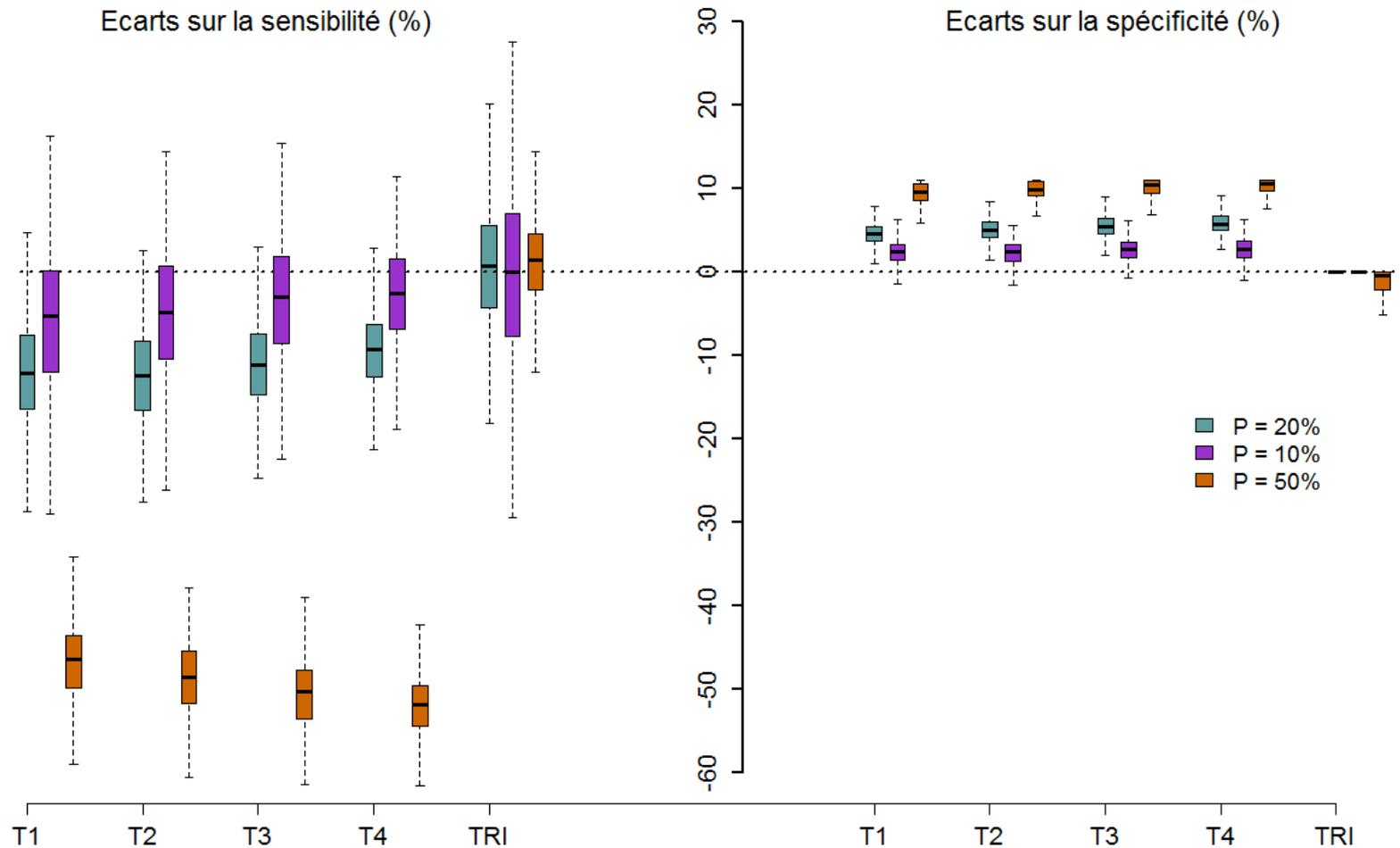
Résultats : effet de la prévalence

N = 500, $Se_{TRI} = 0,70$



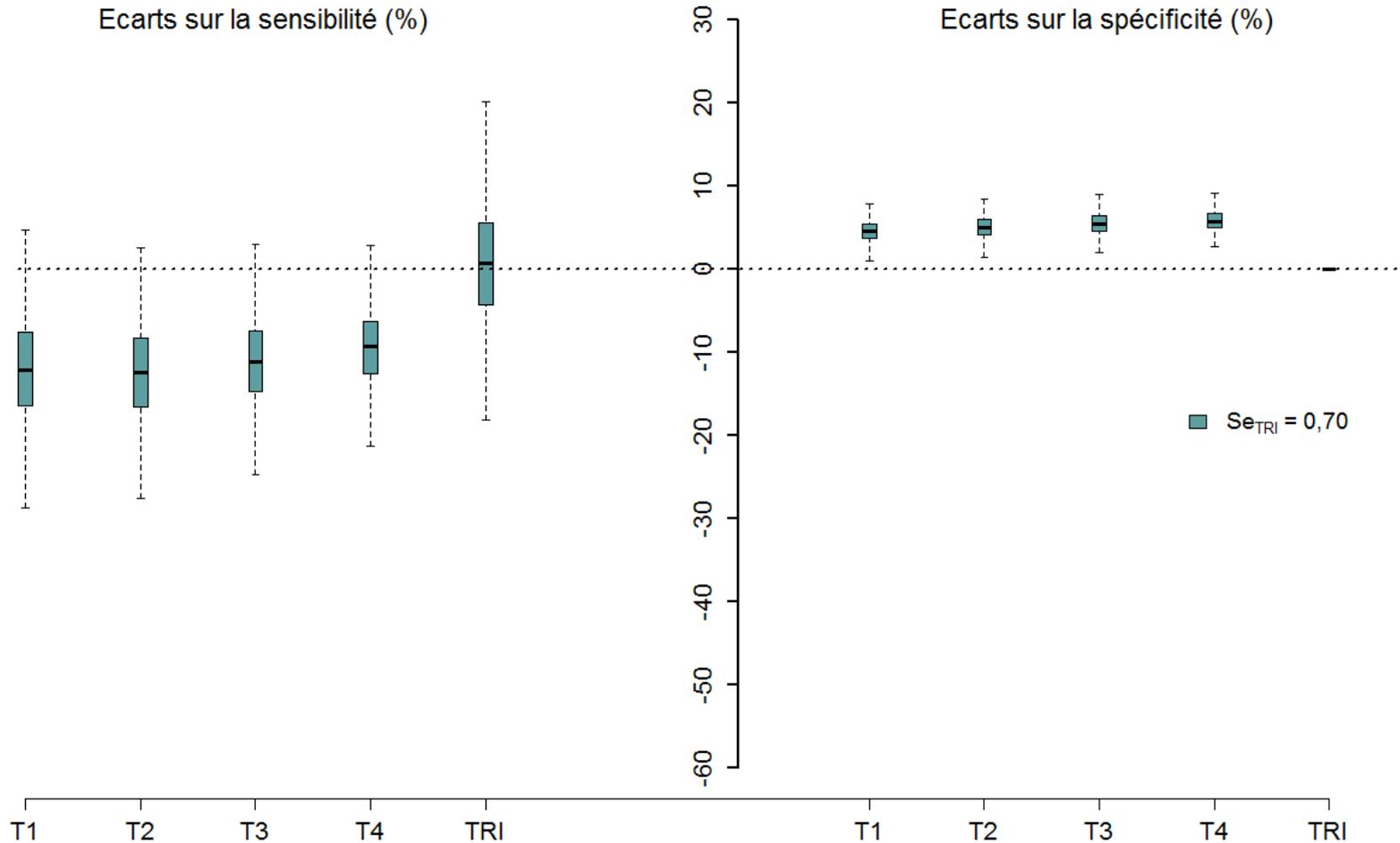
Résultats : effet de la prévalence

N = 500, $Se_{TRI} = 0,70$



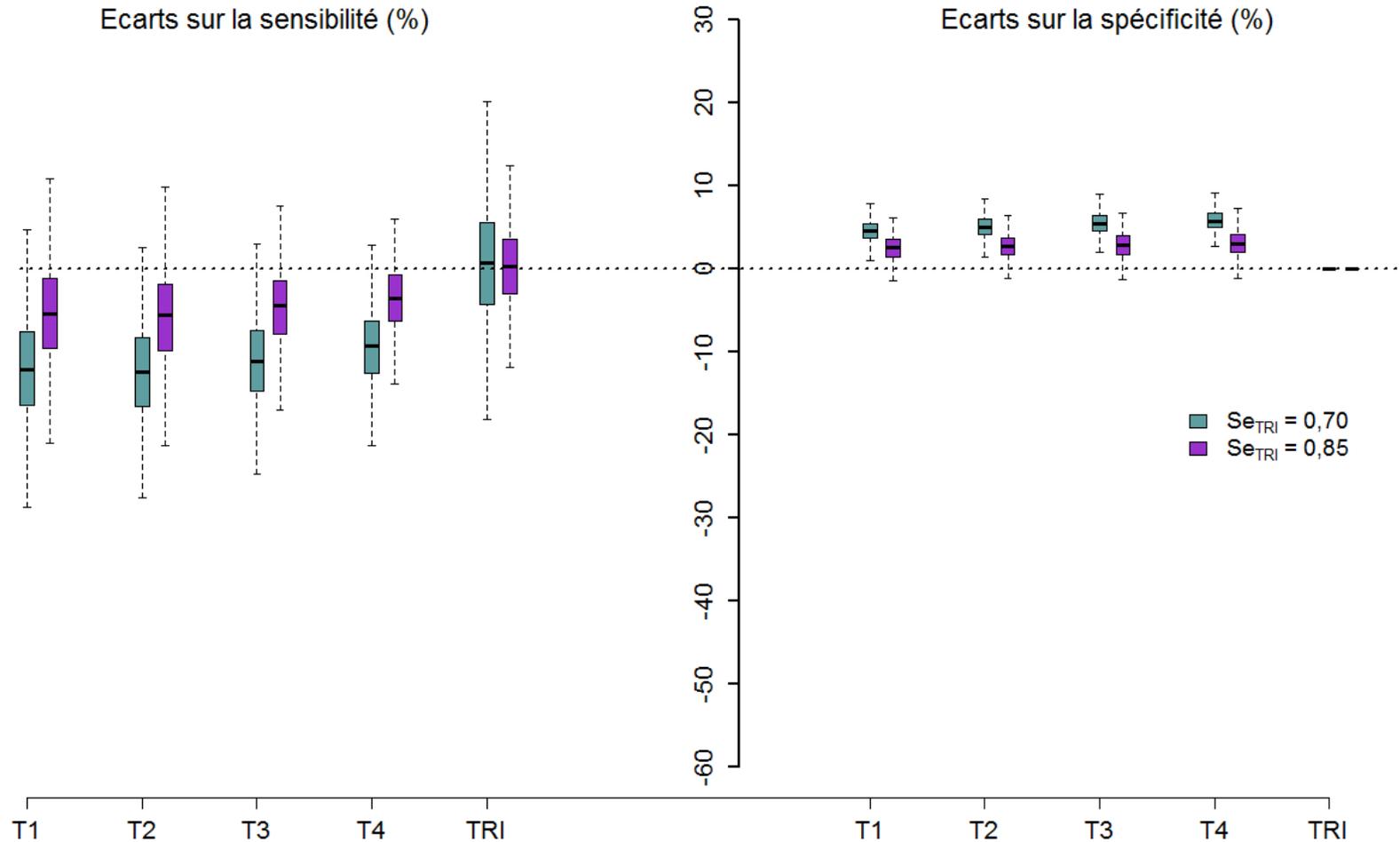
Résultats : effet de l'imperfection du TRI

N = 500, $p = 0,20$



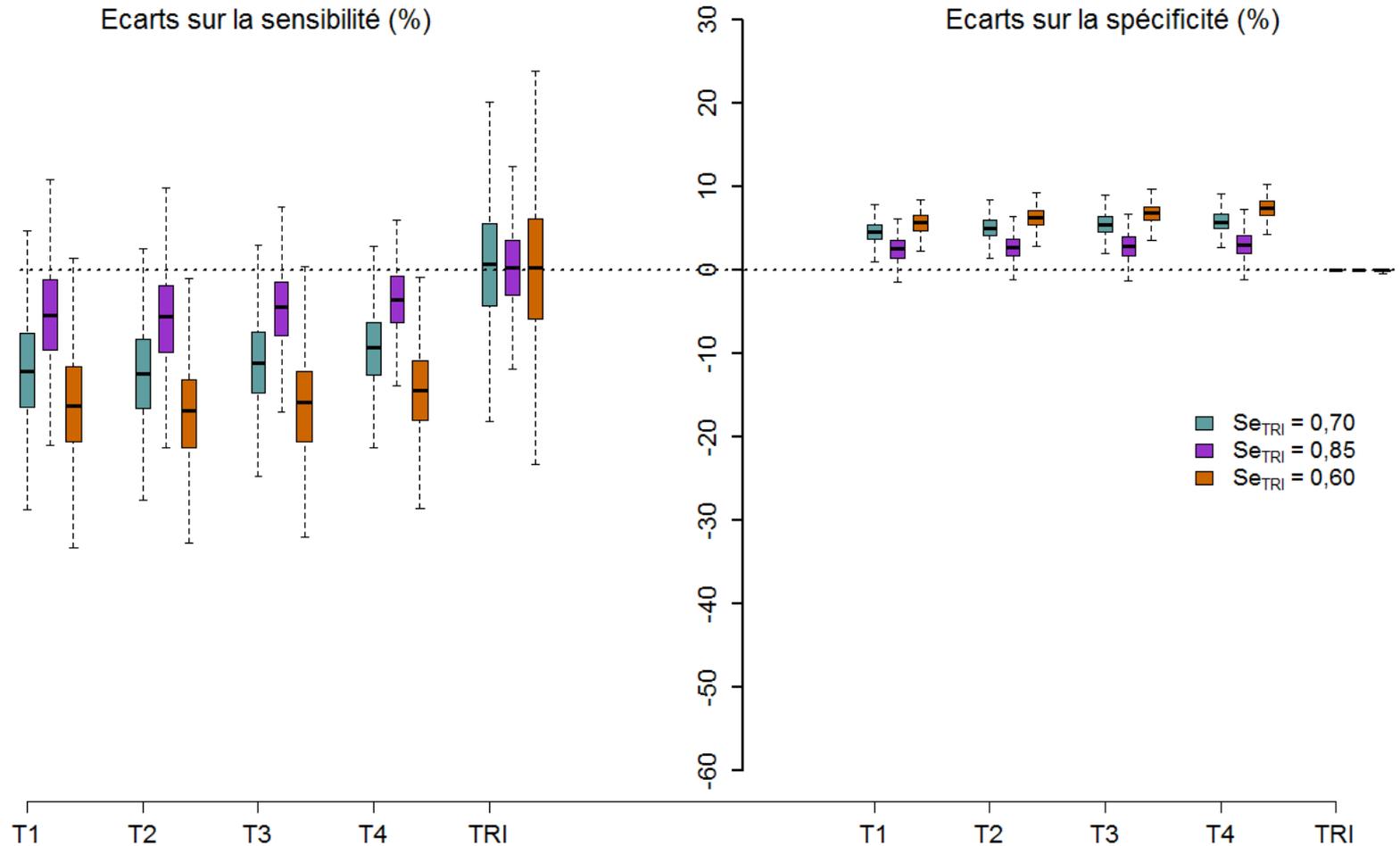
Résultats : effet de l'imperfection du TRI

N = 500, $p = 0,20$



Résultats : effet de l'imperfection du TRI

N = 500, $p = 0,20$



Résultats : synthèse

- Imperfection sur la sensibilité du test de référence
 - écarts importants par rapport aux valeurs attendues pour les tests binarisés
 - jusqu'à -53% pour la Se et +10% pour la Sp
 - augmentent avec la prévalence et l'imperfection du TRI
 - estimations correctes pour le TRI

Résultats : synthèse et autres scénarios

- Imperfection sur la sensibilité du test de référence
 - écarts importants par rapport aux valeurs attendues pour les tests binarisés
 - jusqu'à -53% pour la Se et +10% pour la Sp
 - augmentent avec la prévalence et l'imperfection du TRI
 - estimations correctes pour le TRI
- Imperfection sur la spécificité du test de référence
 - écarts jusqu'à +10% pour la Se et -75% pour la Sp
 - estimations correctes pour le TRI (sauf scénarios extrêmes)
- Imperfection sur la sensibilité et la spécificité du test de référence
 - écarts entre -56% et +11% pour la Se et entre -80% et +10% pour la Sp
 - estimations correctes pour le TRI (sauf scénarios extrêmes)

Conclusion

- Marqueurs quantitatifs → seuil de positivité pour la décision clinique
 - si seuil défini selon un TRI : exactitude effective différente

Exactitude attendue	Exactitude effective
Se = 0,90	Se = 0,87 → 0,43
Sp = 0,90	Sp = 0,93 → 0,99

→ écarter à tort des marqueurs avec un bon potentiel diagnostique

Conclusion et perspectives

- Marqueurs quantitatifs → seuil de positivité pour la décision clinique
 - si seuil défini selon un TRI : exactitude effective différente

Exactitude attendue	Exactitude effective
Se = 0,90	Se = 0,87 → 0,43
Sp = 0,90	Sp = 0,93 → 0,99

→ écarter à tort des marqueurs avec un bon potentiel diagnostique

- Création des tests binarisés doit tenir compte du TRI
 - redéfinir des seuils de positivité « optimaux » à partir de l'imperfection du TRI estimée sans biais par le MCL
 - définir les seuils de positivité « optimaux » directement dans le MCL