



HAL
open science

Interpretation of the results of ELISA tests commercialized for the serological diagnosis of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a user-friendly Shiny application based on latent class models in a Bayesian framework

T. Lurier, Marie Laure Delignette-Muller, Florence Ayrat, Elsa Jourdain, Elodie Rousset

► **To cite this version:**

T. Lurier, Marie Laure Delignette-Muller, Florence Ayrat, Elsa Jourdain, Elodie Rousset. Interpretation of the results of ELISA tests commercialized for the serological diagnosis of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a user-friendly Shiny application based on latent class models in a Bayesian framework. 31st WORLD BUIATRICS CONGRESS, National Association of Spanish Specialists in Bovine Medicine (ANEMBE); World Association for Buiatrics (WAB), Sep 2022, Madrid, Spain. hal-03838512

HAL Id: hal-03838512

<https://hal.inrae.fr/hal-03838512v1>

Submitted on 3 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Interpretation of the results of Q fever ELISA tests in domestic ruminants: a user-friendly Shiny application based on latent class models in a Bayesian framework

Thibaut Lurier^{12*}, Marie Laure Delignette Muller³, Elsa Jourdain¹, Florence Ayrat², Elodie Rousset⁴

UMR 0346 EPIA ¹, USC 1233², LBBE³, ANSES LNR fièvre Q⁴, * résident ECBHM



www.wbc-madrid2022.com



Q fever, a zoonotic disease transmitted by domestic ruminants

- *Coxiella burnetii* is responsible of acute and persistant infection in Human
- Main reservoir = Domestic ruminant
 - **Reproductive issues** (abortion)
- Diagnostic limitations
 - Direct diagnosis (PCR)
Sp = 100% but **low Se** except after abortion
 - Indirect diagnosis (ELISA)
Unknown but imperfect Se and Sp (<100%)

⇒ Their is some potential **diagnostic errors** (either false negative or false positive)

⇒ We need **tools to interpret the results** of diagnostic tests in domestic ruminants



Context: risk of Q fever introduction in a herd

Case study in France, 2019

- Herd A bought a bull from herd B
- The bull was **tested and seropositive** for Q fever
- Is it a true seropositive?

⇒ 5 additional animals from herd B were tested

All were seronegative

⇒ Then, the whole herd B (n=149) was tested using serum samples previously collected for the IBR prophylaxis

5/149 seropositive

➔ **Estimate of the positive predictive value (VPP) is required**



$$VPP = \text{Proba}(D^+ | T^+)$$

$$VPP = \frac{Se \times WHP}{Se \times WHP + (1 - Sp) \times (1 - WHP)}$$

Objectives of the thesis

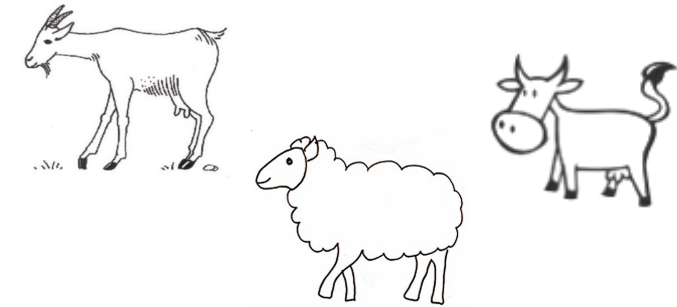
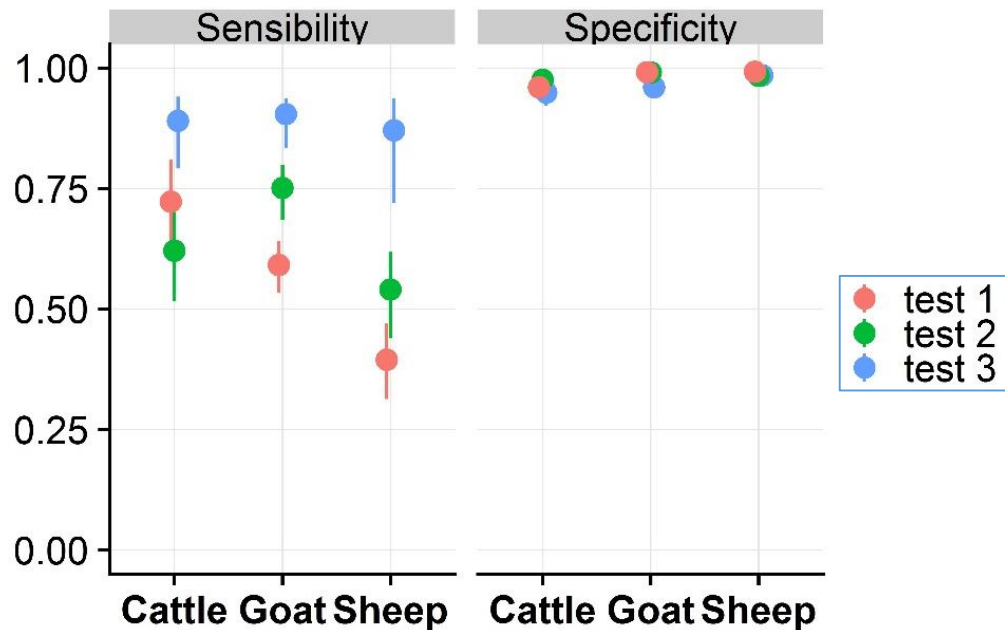
Considering the example of Q fever ELISA tests in domestic ruminants

- 1- Assess the **diagnostic accuracy** of the tests in the absence of **Gold standard**
- 2- Assess **within-herd seroprevalence levels** accounting for test **diagnostic uncertainty**
- 3- Develop and make an online tool available to professionals to **calculate predictive values**

$$VPP = \frac{Se \times WHP}{Se \times WHP + (1 - Sp) \times (1 - WHP)}$$

Diagnostic accuracy of the commercialized ELISA serological tests

- Absence of a gold standard test
- Assessment of the **sensitivity** and **specificity** of the three ELISA tests with latent class models



Lurier et al. *Vet Res* (2021) 52:56
<https://doi.org/10.1186/s13567-021-00926-w>



RESEARCH ARTICLE

Open Access



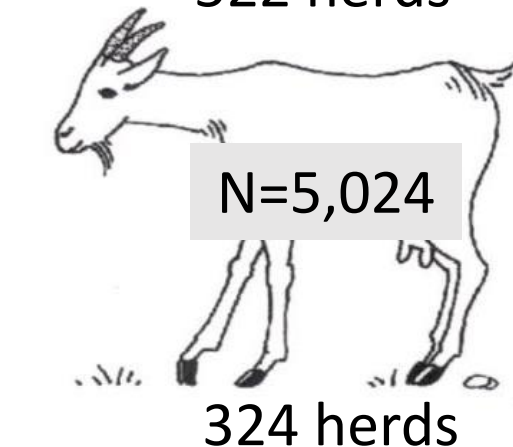
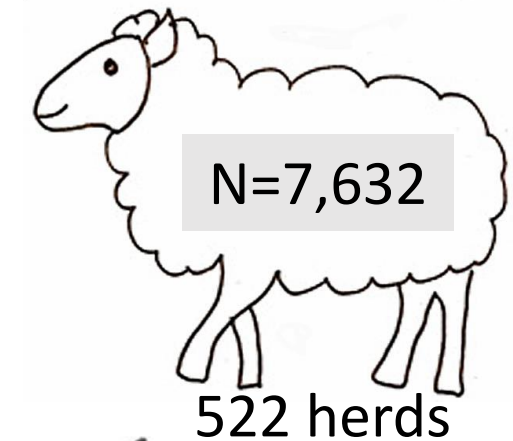
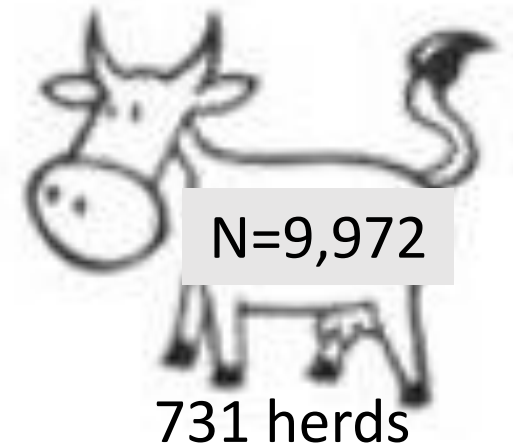
Evaluation using latent class models of the diagnostic performances of three ELISA tests commercialized for the serological diagnosis of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants

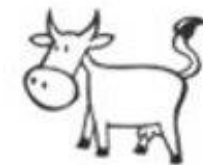
Thibaut Lurier^{1,2,3*}, Elodie Rousset⁴, Patrick Gasqui¹, Carole Sala⁵, Clément Claustre¹, David Abrial¹, Philippe Dufour⁴, Renée de Crémoux⁶, Kristel Gache⁷, Marie Laure Delignette-Muller⁸, Florence Ayrat² and Elsa Jourdain¹

Within (WHP) and between (BHP) herd seroprevalence in France

- Large epidemiological study carried out in France in 2014 using an ELISA test (test 2) (Gache et al. 2017)
 - Diagnostic accuracy assume to be $Se = 100\%$ and $Sp = 100\%$
 - Herd positive as soon as one animal tests positive
- **Potential bias :**
 - $Se = 50-60\% \Rightarrow$ False negative individuals
 \Rightarrow **Underestimation of the WHP**
 - $Sp < 100\% \Rightarrow$ False positive animals
 \Rightarrow **Overestimation of the BHP**

\Rightarrow **Necessity of a reassessment accounting for diagnostic uncertainty**





Results in cattle

- In France

⇒ Median of the BHP in meat herd = 5.7%

⇒ 8 times higher in dairy herds

- If the herd is seropositive

⇒ The median of the WHP = 39.4%

⇒ With a tendency to increase with the herds size

Scale	Risk factor	Risk ratio [95% CI]
Between herd	Herd size	1.39 [0.91;2.11]
	Meat	*Réf : 5,7 % [1,5 ; 19,5]
	Dairy	7.97 [3.44;22.22]
Within herd	Herd size	1.17 [0.97;1.34]
	Meat	*Réf : 39,4 % [27,3 ; 57,0]
	Dairy	0.98 [0.67;1.46]

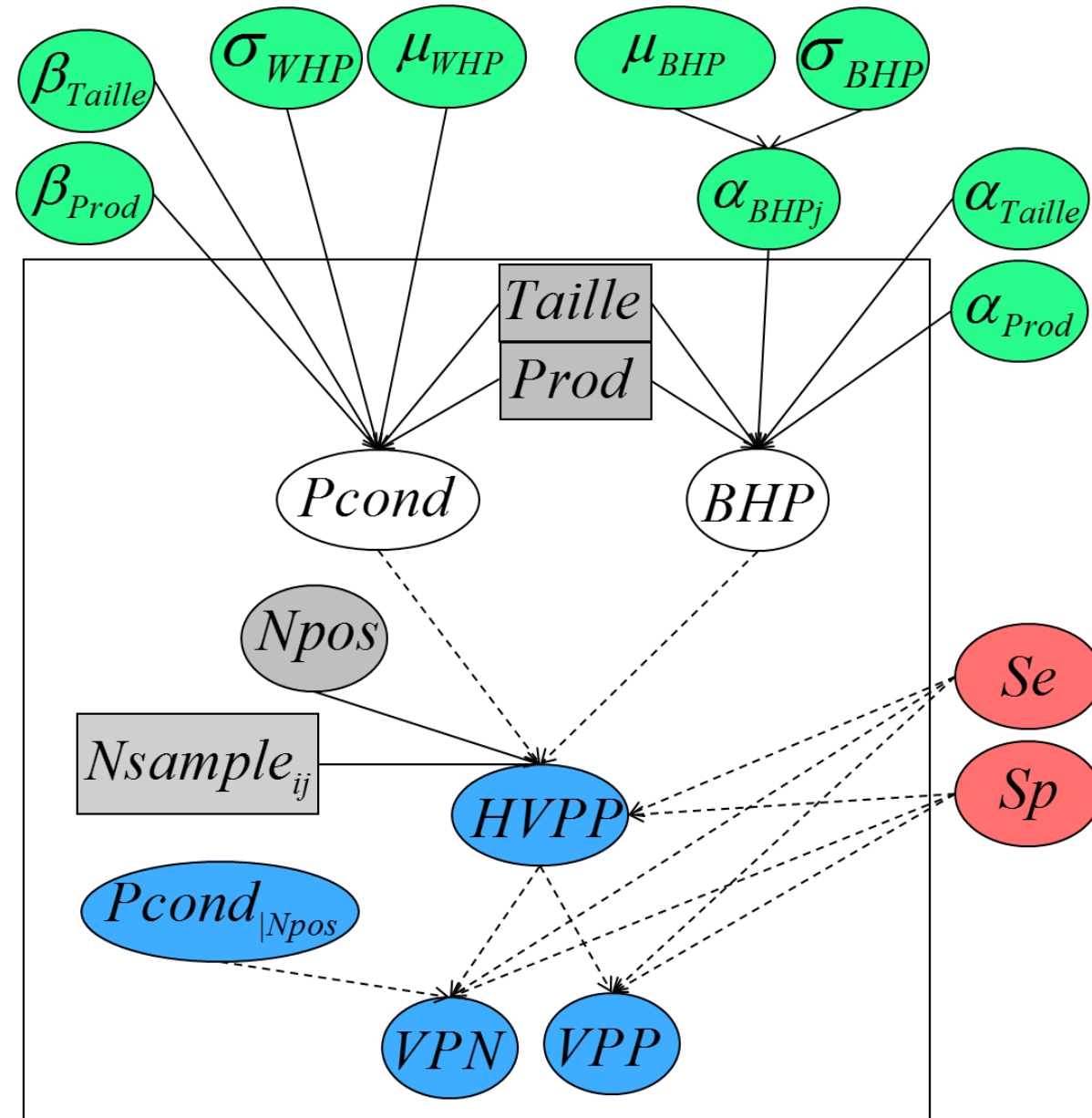
How to calculate the **probability of being a true seropositive** animal (*e.g.*, the bull)?

$$VPP = \frac{Se \times WHP}{Se \times WHP + (1 - Sp) \times (1 - WHP)}$$

- We assessed
 - (part 1) the test **sensitivity and specificity** with some uncertainty
 - $Se = 0.619$ [0.517; 0.718]
 - $Sp = 0.975$ [0.962; 0.987]
 - (part 2) **within-herd seroprevalence** in seropositive herds
 - from 13.7% to 81.2%
 - Because predictive values may strongly differ depending on the epidemiological situation
- ⇒ We have to implement a model to also **assess the uncertainty of the predictive values**

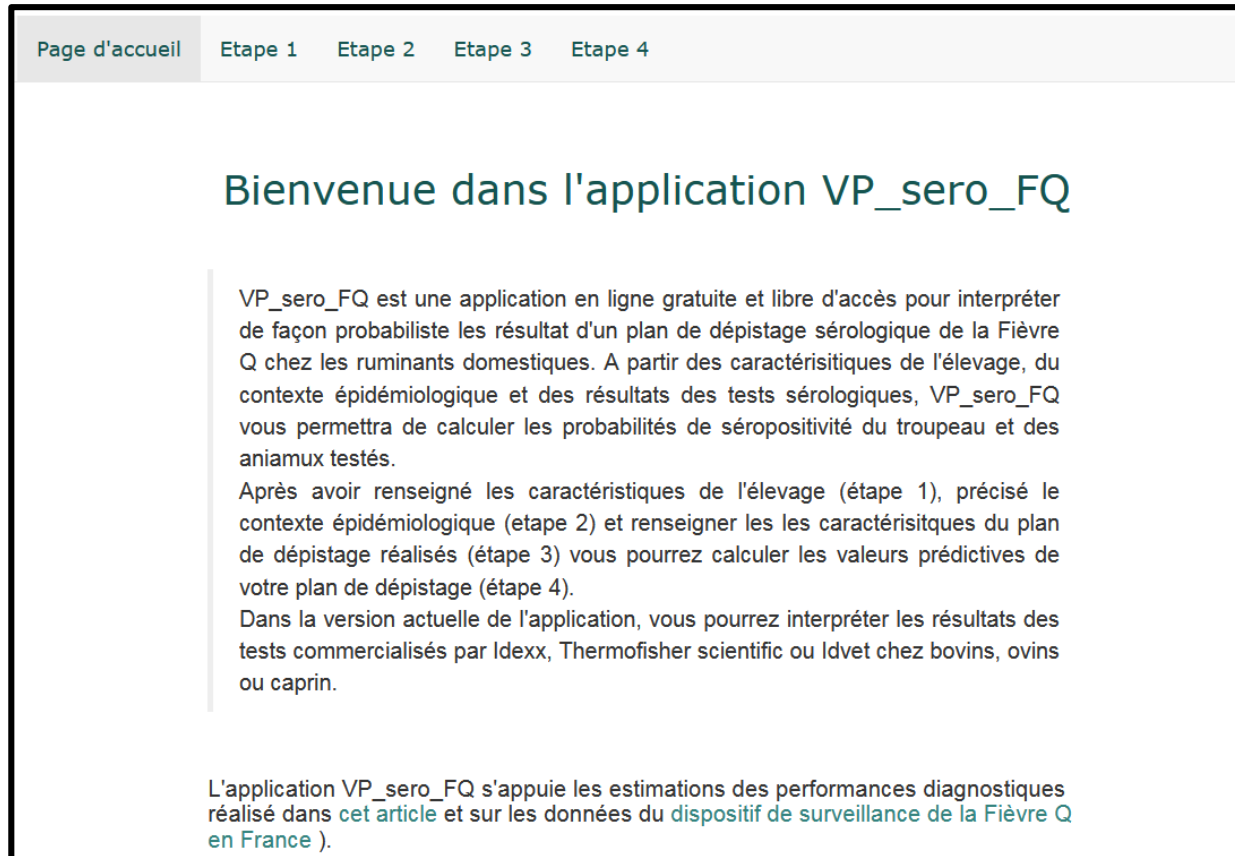
Model

- **Se and Sp of the (study 1)**
- **Parameters corresponding to the within and between herd seroprevalences (study 2)**
- Results obtained in the herd (number of animals sampled, number of animals tested positive)
- **Predictive values**



Shiny app

- Creation of a step by step online and open access Shiny application : [Demo](#)



The screenshot shows the user interface of the VP_sero_FQ Shiny application. At the top, there is a navigation bar with five tabs: 'Page d'accueil' (selected), 'Etape 1', 'Etape 2', 'Etape 3', and 'Etape 4'. Below the navigation bar, the main content area features a heading 'Bienvenue dans l'application VP_sero_FQ'. The text below the heading explains that the application is a free, open-access online tool for interpreting serological screening results for Q fever in domestic ruminants. It details the four-step process: 1) entering breeding characteristics, 2) specifying the epidemiological context, 3) entering screening plan characteristics, and 4) calculating predictive values. It also notes that the current version allows for interpretation of results from commercialized tests by Idexx, Thermofisher scientific, or Idvet for bovine, ovine, or caprine species. At the bottom, a note states that the application is based on diagnostic performance estimates from a specific article and the French Q fever surveillance device.

Page d'accueil Etape 1 Etape 2 Etape 3 Etape 4

Bienvenue dans l'application VP_sero_FQ

VP_sero_FQ est une application en ligne gratuite et libre d'accès pour interpréter de façon probabiliste les résultats d'un plan de dépistage sérologique de la Fièvre Q chez les ruminants domestiques. A partir des caractéristiques de l'élevage, du contexte épidémiologique et des résultats des tests sérologiques, VP_sero_FQ vous permettra de calculer les probabilités de séropositivité du troupeau et des animaux testés.

Après avoir renseigné les caractéristiques de l'élevage (étape 1), précisé le contexte épidémiologique (étape 2) et renseigné les caractéristiques du plan de dépistage réalisés (étape 3) vous pourrez calculer les valeurs prédictives de votre plan de dépistage (étape 4).

Dans la version actuelle de l'application, vous pourrez interpréter les résultats des tests commercialisés par Idexx, Thermofisher scientific ou Idvet chez bovins, ovins ou caprin.

L'application VP_sero_FQ s'appuie sur les estimations des performances diagnostiques réalisées dans cet article et sur les données du dispositif de surveillance de la Fièvre Q en France).

Step 1 : herd characteristics

Page d'accueil

Etape 1

Etape 2

Etape 3

Etape 4

Renseignement des caractéristiques de l'élevage

Espèce de ruminant

bovin



Type de production

viande



Cliquez [ici](#) pour obtenir des informations sur le type de production

Nombre de femelles paires dans l'élevage

156

Cliquez [ici](#) pour obtenir des informations sur la taille du troupeau

Step 2 : Epidemiologic context

Page d'accueil Etape 1 **Etape 2** Etape 3 Etape 4

Informations concernant le contexte épidémiologique

Le graphique ci-dessous représente la distribution a priori de la probabilité que le troupeau soit séropositifs. Cette distribution tiens compte de l'espèce, du type de production et de la taille de l'élevage renseignée à l'étape 1. Elle sera utilisée pour réaliser les calculs des valeurs prédictives du plan de dépistage. Si vous disposez d'information fiable sur le contexte épidémiologique de l'élevage testé (proportion d'élevage séropositif dans le département, ou antécédant de Fièvre Q dans l'élevage), vous pouvez modifier cette distribution a priori.

Disposez vous d'information fiable sur le contexte épidémiologique de l'élevage testé?

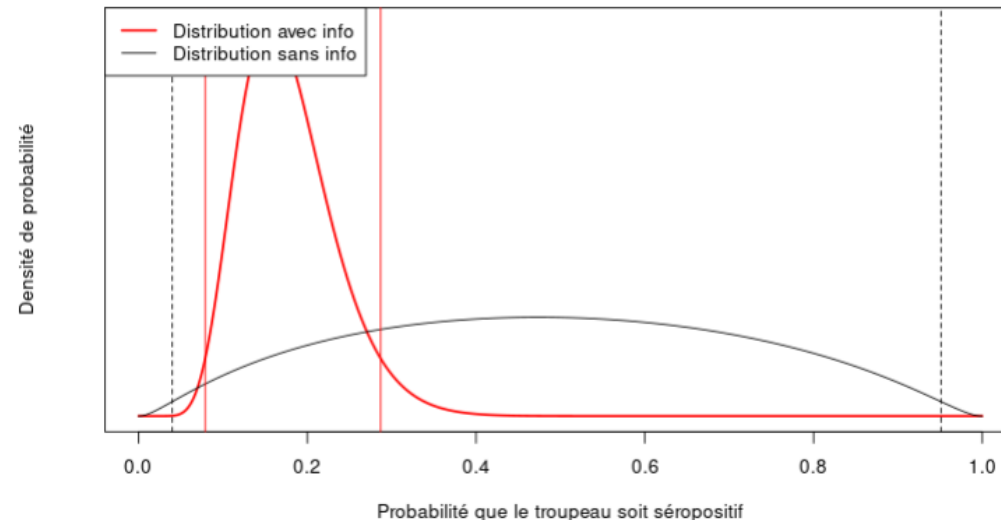
oui

Selon les informations dont vous disposez, fixez les valeurs qui correspondent à la gamme des valeurs possibles de la probabilité de séropositivité du troupeau.



Cliquez [ici](#) pour obtenir des informations sur la méthode de choix du context.

Distribution à priori elicitée



Step 3 : Results of the diagnostic test

Page d'accueil

Etape 1

Etape 2

Etape 3

Etape 4

Informations concernant le plan de dépistage réalisé

Test utilisé

ThermoFisher Scientific

Nombre d'animaux testés

156

Nombre d'animaux positifs




Step 4 : Fit of the model

Calculs et résultats

Cliquez sur ce bouton à chaque fois que vous modifier les informations des étapes précédentes :

 Calcul

Cliquez [ici](#) pour obtenir des informations sur la méthode de calcul

 Attention, le calcul peut prendre quelques dizaines de secondes, les valeurs calculées peuvent varier très légèrement d'un calcul à l'autre.

Interprétation des résultats du plan de dépistage réalisé

Sachant que 6 animaux ont été testés positifs avec le test ThermoFisher Scientific parmi les 156 prélevés dans un élevage bovin de type de production viande et de taille 156

La probabilité que le troupeau soit réellement séropositif est de :

0 IC à 95% [0; 0.67]

Si le troupeau est séropositifs, sa séroprévalence est estimée à :

0.06 IC à 95% [0.02; 0.13]

La valeur prédictive positive (probabilité que les individus testés positifs soient réellement seropositifs) est de :

0 IC à 95% [0; 0.67]

La valeur prédictive négative (probabilité que les individus testés négatifs soient réellement séronégatifs) est de :

1 IC à 95% [0.98; 1]

Conclusion

- Concerning the bull :
 - PPV knowing that 1 out of 6 animals sampled were seropositive : 0.85 [0.14; 0.98]
 - PPV knowing that 5 out of 149 animals were sampled positive : 0 [0; 0.59]
- We developed a complete framework to **interpret the results of the serological tests** based on:
 - **Unbiased estimates of the diagnostic performances** of the test
 - The assessment of **true** between and within herd seroprevalences
- We will made it available to professionals (veterinarians, laboratories, ...)

Thank you for your attention

- **Funding**

- ANSES
- DGAL
- GDS France
- INRAE
- VetAgro Sup

- **Acknowledgment**

- the French platform for epidemiological surveillance in animal health (ESA platform)
- The farmers who took part in this study
- The veterinarians who collected the samples
- The Departmental Veterinary laboratories that performed the analyses
- Animal Health Farmers' Organizations that coordinated the study locally



VetAgro Sup



L'action sanitaire ensemble

GDS
France



anses



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE L'AGRICULTURE
DE L'AGROALIMENTAIRE
ET DE LA FORÊT

INRAE
la science pour la vie, l'humain, la terre