



HAV109X Méthodes calculatoires (en biologie)
Feuille T. D. n°1 : Fractions et grandeurs biologiques

Exercices décontextualisés : s'entraîner au calcul des fractions

Exercice 1 [Calculer et simplifier des fractions]. Calculer les expressions suivantes. Le résultat sera exprimé sous la forme d'une fraction irréductible.

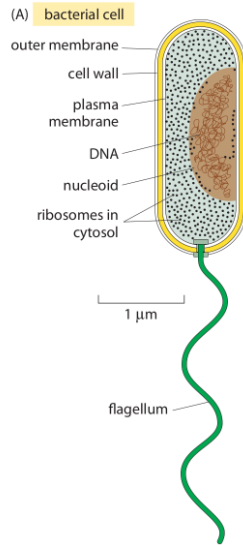
- (a) $\frac{4}{3} \left(\left(\frac{1}{2} \right)^3 + \left(\frac{1}{2} \right)^2 \right)$
- (b) $\frac{4}{3} \left(\frac{1}{2} \right)^3 + \left(\frac{1}{2} \right)^2$
- (c) $\frac{2}{3} + \frac{1}{3} \times 1,3$
- (d) $\frac{1}{1+99 \times 0,5}$
- (e) $\frac{p}{p+0,5(1-p)}$ avec $p = 1\%$
- (f) $\frac{1}{1+0,5\left(\frac{1}{p}-1\right)}$ avec $p = 1\%$ puis $p = 5\%$

Exercice 2 [Comparer des fractions].

- (a) Ordonner par ordre croissant les fractions $\frac{4}{5}$, $\frac{4}{6}$, $\frac{7}{12}$ et $\frac{11}{15}$. Justifier.
- (b) Que dire de la fraction $\frac{1}{1+0,5\left(\frac{1}{p}-1\right)}$ lorsque p croît de 1% à 100% ? Justifier.

Quelle est la taille d'une bactérie *E. coli* et quelle est sa masse ?

Exercice 3 [Un modèle géométrique simple pour la forme d'*E. coli*].



On peut trouver dans le livre « Cell biology by the numbers » de Milo et Phillips la représentation ci-contre d'une bactérie *E. coli*. On peut aussi lire que les biologistes, sur la base d'observations au microscope électronique, lui attribuent une largeur $l \approx 1 \mu\text{m}$, une longueur (hors flagelle) $L \approx 2 \mu\text{m}$ et un volume $V \approx 1 \mu\text{m}^3$. Ces valeurs sont celles du site <https://bionumbers.hms.harvard.edu>; on trouve par exemple la longueur sous la référence BNID 101788.

La représentation est fondée sur l'hypothèse implicite que la bactérie est de forme sphéro-cylindrique : on l'obtient en collant deux demi-sphère aux extrémités d'un cylindre.

- Rappeler les formules du volume d'une sphère et d'un cylindre en fonction de leurs grandeurs caractéristiques (rayon R et hauteur h). En déduire le volume du sphéro-cylindre en fonction de R et h .
- Calculer le volume V de *E. coli*. On donnera la formule exacte (une fraction de π).
- Comparer avec la valeur du site bionumbers. A quels niveaux se situent les approximations ?
- On suppose maintenant que $l \approx 1,1 \mu\text{m}$ et $L \approx 2,2 \mu\text{m}$ (on a rajouté 10%). Calculer le nouveau volume V' ainsi que le rapport $\frac{V'}{V}$ (sous forme de fraction exacte). Que remarque-t-on ? Expliquer.

Exercice 4 [Facultatif : La masse d'*E. coli*].

- Une première approximation consiste à supposer que la bactérie possède une masse volumique proche de celle de l'eau. Convertir 1 L en μm^3 puis 1 kg.L^{-1} en $\text{g.}\mu\text{m}^{-3}$. En déduire une approximation de la masse m de *E. coli* et comparer avec la valeur donnée sur le site bionumbers (1 pg).
- En fait, on peut supposer que *E. coli* contient, comme la plupart des cellules, $2/3$ d'eau et que les autres composants, par exemple les protéines, ont une densité $d \approx 1,3$. En déduire que le calcul de la masse à partir du volume cellulaire effectué à la question précédente est exact à environ 10% près.

Performance diagnostique des tests antigéniques

Le texte et les données qui suivent sont extraits d'une publication médicale « Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19 » des docteurs Fourati et al. (hôpitaux universitaires Henri-Mondor), en libre accès.

La technique de référence pour le diagnostic d'infection par le virus « Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 » (SARS-CoV-2), responsable de la « Coronavirus Disease 2019 » (COVID-19), est fondée sur la « polymerase chain reaction » (PCR) ou réaction de polymérisation en chaîne qui permet la détection de l'ARN viral à partir d'un prélèvement naso-pharyngé. La réalisation des tests PCR requière un matériel coûteux et des personnels formés et doit se faire au sein de laboratoires de biologie médicale accrédités. Le résultat n'est disponible qu'après 4 à 6 heures pour les tests PCR les plus rapides. Les tests antigéniques sont, comme les tests PCR, des tests directs qui détectent un composant des particules virales, en l'occurrence des protéines virales exprimant des antigènes. Ils sont par définition moins sensibles que les tests PCR car ils n'impliquent pas d'étape d'amplification. Ils sont aujourd'hui commercialisés sous la forme de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) individuels, dont le résultat est disponible en 15 à 30 minutes environ. La place des TRODs antigéniques dans le diagnostic ou le dépistage de la maladie COVID-19 dépend étroitement de leur capacité à identifier les sujets positifs (sensibilité) et les sujets négatifs (spécificité).

Les échantillons testés lors de l'étude comprennent 297 aliquots d'échantillons naso-pharyngés congelés à -80°C dans du sérum physiologique, testés positifs pour le SARS-CoV-2 par PCR entre le 9 mars et le 9 avril 2020, ainsi que 337 aliquots congelés négatifs pour le SARS-CoV-2, prélevés avant la période de circulation du virus (entre avril et août 2019). L'évaluation a porté sur 6 TRODs antigéniques COVID-19.

Les résultats sont présentés ci-dessous pour chaque test : on donne le nombre de vrais positifs, de vrais négatifs, ainsi que le nombre éventuels de résultats invalides (par exemple, si 2 résultats positifs en PCR sont invalides, cela signifie que la sensibilité est à calculer en divisant le nombre de vrais positifs par 295 au lieu de 297). On rappelle que les TRODS sont comparés sur la base des critères suivants :

- La sensibilité (Se , pourcentage de résultats positifs du TROD parmi les cas identifiés comme positifs par la PCR [i.e., vrais positifs/(vrais positifs + faux négatifs)])
- La spécificité (Sp , pourcentage de résultats négatifs du TROD parmi les sujets témoins identifiés comme négatifs [i.e., vrais négatifs/(vrais négatifs + faux positifs)])
- Les valeurs prédictives positive (VPP : probabilité qu'un test positif soit un vrai positif en PCR, définie par la formule $Se.P/(Se.P + (1 - P)(1 - Sp))$ [avec P = prévalence]) et négative (VPN : probabilité qu'un test négatif soit un vrai négatif en PCR, définie par la formule $Sp(1 - P)/(Sp(1 - P) + P(1 - Se))$), calculées pour des prévalences pré-spécifiées d'infection dans la population testée de 1% et 5%, compatibles avec un contexte de dépistage.

| nom du test | vrais négatifs | vrais positifs | résultats invalides |
|-------------|----------------|----------------|---------------------|
| CORIS | 337 | 103 | 5 positifs en PCR |
| BIOSENSOR | 314 | 175 | 6 positifs en PCR |
| ABBOTT | 337 | 163 | 2 positifs en PCR |
| BIOSYNEX | 332 | 177 | aucun |
| NG-BIOTECH | 337 | 96 | aucun |
| AAZ | 337 | 182 | 2 positifs en PCR |

Les conclusions de l'étude sont les suivantes :

1. Aucun des tests TROD antigéniques évalués ne répond aux exigences de performance diagnostique permettant une utilisation comme alternative à la PCR pour le diagnostic de la maladie COVID-19 chez des sujets symptomatiques ou des sujets contacts de patients infectés (sensibilité de l'ordre de 60% par rapport à la PCR pour les meilleurs tests).
2. Les performances globalement satisfaisantes de certains tests TROD antigéniques en font un outil de choix pour la réalisation de dépistages de masse dans des populations à faible prévalence (aéroports à l'arrivée, universités, entreprises, collectivités, etc), qui échappent aujourd'hui au dépistage par PCR ou qui engorgent inutilement les laboratoires de biologie médicale. Leur rapidité et leur simplicité de mise en œuvre permettent une répétabilité des tests au sein de populations données, cruciale dans un contexte de pandémie rapidement évolutive. Dans ce contexte, les TRODs antigéniques permettent d'identifier avec une excellente valeur prédictive les sujets non infectés, et de détecter de façon sensible les sujets infectés. Il est rappelé que, pour des raisons réglementaires, les résultats des TRODs positifs doivent faire l'objet d'une confirmation par PCR.
3. Dans ce contexte d'application, parmi les 6 TRODs testés, le test BIOSENSOR a montré une performance acceptable, tandis que les tests ABBOTT, BIOSYNEX et AAZ étaient les plus performants.

Exercice 5 [TICE : Des calculs de fractions pour étayer les conclusions des médecins].

- (a) Calculer, pour chaque test, sa spécificité, sa sensibilité, ainsi que les VPP et VPN pour des prévalences de 1% et 5%. On pourra avec profit utiliser un tableur (noter que le tableau de données est disponible sur le site du cours, au format libreoffice ods). Calculer également au papier-crayon, pour l'un des tests, Se , Sp ainsi que VPP 1% et VPN 5%.
- (b) Mettre le résultat de ces calculs en relation avec les trois conclusions des auteurs de l'étude.

Exercice 6 [Variation des valeurs prédictives avec la prévalence]. Démontrer l'égalité $VPP = \frac{1}{1 + (\frac{1}{P} - 1) \frac{1 - Sp}{Se}}$. En déduire que la VPP augmente avec la prévalence P .

Le même raisonnement peut être appliqué à la VPN (qui elle décroît avec P).