

QUALITE DES TESTS

APPLICATION A UN EXEMPLE : LA TUBERCULOSE BOVINE*

J.J. BENEY^[1]

RESUME : L'application des concepts de sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives (positive et négative) à la tuberculose bovine révèle des insuffisances dans la définition de méthodes de référence permettant effectivement de comparer les résultats entre les auteurs, et par là-même autorisant une application sur le terrain de ces notions, qui réponde de façon systématiquement pertinente aux besoins de l'intervenant.

Pour l'assainissement des cheptels infectés, les notions statistiques en question conduisent à justifier les choix retenus dans la lutte, consistant à recourir à des méthodes d'appoint, en particulier épidémiologiques. En ce qui concerne le dépistage des cheptels infectés, le risque d'erreur par défaut est très faible. En revanche, pour la détermination du risque d'erreur par excès, les notions statistiques individuelles ne peuvent être extrapolées à l'échelon des cheptels : elles nécessitent des études épidémiologiques spéciales à la région concernée, qui seules permettent d'aider de façon pertinente aux décisions correspondantes.

SUMMARY : The application of notions like sensitivity, specificity and positive and negative predictive values to bovine tuberculosis brings to light some inadequacy in the definition of standard methods being able to make comparison between the results of different authors, and then, to lead to the application of these notions on the field in a way in harmony with the needs of the health practitioner.

For the cleansing of infected herds the statistical concepts lead to accept the choices already done, i.e. to use additive methods, especially epidemiology. In the use of screening for infected herds, the risk of missing positive animals is very low. The risk of false positive has to be evaluated with special epidemiological studies over the area. They are the only way to help efficiently to take health decision as individual data cannot be extrapolated to the herd level.

* * *

A l'évidence, la qualité intrinsèque des tests de dépistage (sensibilité, spécificité), ou extrinsèque (valeurs prédictives positive ou négative) s'impose comme un ensemble de concepts fondamentaux en épidémiologie.

* Texte de l'exposé présenté le 7 décembre 1989.

[1] E.N.V.A. - Maladies contagieuses, 94704 Maisons-Alfort Cedex, France.

Toutefois, nous avons pu voir précédemment (cf l'article de G. André-Fontaine dans ce même numéro) que ces concepts découlent de conceptions purement statistiques. On peut se poser la question de savoir ce qu'il en est en pratique, sur le terrain, car si ces considérations sont séduisantes par au moins leur force, on ne peut s'empêcher d'une certaine réticence : après tout, les vaches, les élevages ne peuvent être considérés directement comme des billes identiques, rassemblées dans une urne infinie. A moins de faire l'effort (impossible pour certains, et c'est bien légitime) d'admettre purement et simplement cette "vérité", il ne reste comme seule solution que l'empirisme scientifique, en observant ce qui se passe effectivement sur le terrain, en choisissant un exemple dont on espère qu'il sera suffisamment démonstratif.

Nous avons retenu l'exemple de la tuberculose bovine pour plusieurs raisons. Notre expérience personnelle nous a amené à vérifier la grande richesse de ce cas dans l'illustration de la problématique que nous voulons étudier. Les concepts relatifs à cette maladie sont familiers à la plupart des acteurs en santé animale. Enfin, il s'agit d'une question qui conserve toujours une certaine actualité, justement sous l'angle des problèmes que nous allons aborder.

RAPPEL

Rappelons tout d'abord brièvement à l'intention de ceux qui ne seraient pas suffisamment informés sur la tuberculose bovine les quelques notions indispensables à la bonne compréhension de la suite de l'exposé.

La tuberculose bovine est due à *Mycobacterium bovis*. C'est une maladie non pas d'individu, mais de troupeau (ou plus exactement de cheptel), puisque l'unité épidémiologique majeure est constituée non par l'individu, mais par l'ensemble des individus exposés à un risque similaire, parce qu'ils appartiennent au même cheptel.

La lutte contre cette maladie suppose la succession de plusieurs étapes :

- le dépistage des cheptels infectés,
- leur assainissement, par le dépistage et l'élimination des bovins infectés,
- la protection, la qualification des cheptels indemnes.

Le dépistage des cheptels infectés procède de deux modalités :

- la tuberculination systématique de tous les bovins des cheptels (selon un rythme de un à quatre ans, variable selon la prévalence de la tuberculose dans le département),
- et l'inspection systématique de toutes les carcasses de bovins à l'abattoir (soulignons que tous les animaux font l'objet d'une inspection post-mortem, quel que soit le motif de l'abattage, qu'il s'agisse d'une étape dans le processus de production, ou d'une décision de l'éleveur en raison de l'état de l'animal).

L'étude de l'application des notions de sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives à la tuberculose, nous conduira tout d'abord à faire le bilan des publications sur ce point, puis nous envisagerons l'application de ces notions à deux problèmes très différents : l'assainissement d'un cheptel infecté (dépistage individuel), et la détection des cheptels infectés.

I. LA QUALITE DES TUBERCULINATIONS D'APRES LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE

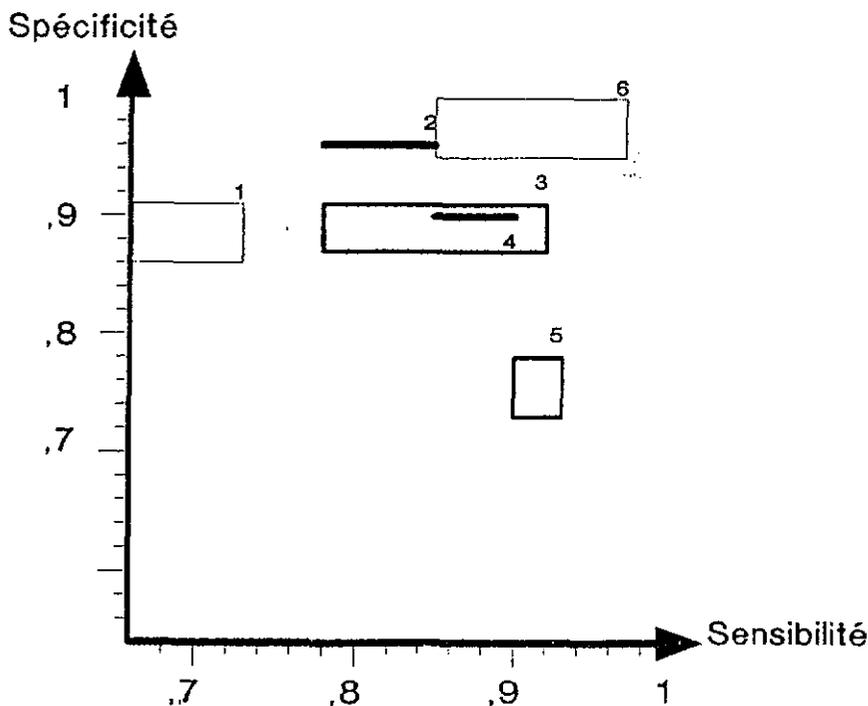
A. DIVERSITE DES VALEURS DE REFERENCE

Ce n'est qu'en 1978 que les conceptions de qualité intrinsèque des tests de dépistage ont été appliquées à la tuberculose bovine [Francis et coll., 1978]. La compilation des résultats des différents auteurs est toutefois des plus délicates, tout d'abord parce qu'ils n'utilisent pas les mêmes conditions techniques (de concentration, de volume de tuberculine, voire de nature même de tuberculine), pour une même modalité (intradermo-tuberculation à l'encolure, ou au pli sous-caudal). Mais le plus souvent, les conditions mêmes du protocole ne sont pas adéquates : il faudrait en effet que tous les animaux soient abattus, et fassent l'objet d'investigations, portant non seulement sur la recherche de lésions tuberculeuses, mais aussi sur la recherche des mycobactéries par culture.

La figure 1 illustre bien, par la dispersion des résultats, cette difficulté de comparaison. Elle a été établie d'après la compilation réalisée par Francis [Francis et coll., 1978], complétée par d'autres résultats postérieurs [Gayot et coll., 1977]. La lecture attentive des protocoles utilisés permet de considérablement relativiser l'intérêt de ce rassemblement de données, en raison des multiples discordances que l'on peut constater entre les protocoles, qui seraient de nature même à interdire une telle comparaison.

Figure 1 : Valeur intrinsèque de la tuberculation simple, selon différents auteurs : intervalle de confiance à 95 % de la sensibilité et de la spécificité.

Source : 1, 4, 5 = encolure [d'après Francis et coll., 1978]
2 et 3 = pli sous caudal [d'après Francis et coll., 1978]
6 = encolure [Gayot et coll., 1977]



Chaque tuberculination est représentée par un parallélogramme rectangle dont les dimensions correspondent à l'intervalle de confiance (à 95 pour cent) des valeurs de sensibilité et de spécificité, intervalle calculé par nos soins d'après les données des auteurs.

La première constatation concerne la grande variabilité des résultats, qui doivent, au moins sur le plan statistique, être considérés comme suffisamment différents selon les auteurs pour être significatifs et poser question. La deuxième constatation permet de faire le pari (de façon au moins empirique) que les valeurs les plus vraisemblables doivent être comprises dans les fourchettes de 0,69-0,96 pour la sensibilité, et de 0,89-0,96 pour la spécificité.

Mais, en supposant même que les protocoles techniques soient comparables, on peut penser qu'il existe une variabilité résiduelle, qu'il reste à expliquer, ce que nous nous proposons de faire maintenant.

B. QUELLES SONT LES SITUATIONS DE REFERENCE POUR LA DETERMINATION DE LA SENSIBILITE ?

La situation de référence dépend tout d'abord de la constitution de la population d'étude, et ensuite de la méthode de dépistage choisie comme référence permettant de connaître exactement le statut des animaux étudiés (infectés, ou non infectés).

1. Importance du choix de la population de référence

La simple expérience de l'abattage total d'un cheptel bovin infecté de tuberculose montre que les valeurs théoriques de la sensibilité peuvent s'écarter de façon considérable de celles attendues, dans un pourcentage de cas excluant la responsabilité des fluctuations statistiques de l'échantillonnage, en supposant bien entendu que les critères de qualité de l'exécution technique soient satisfaits.

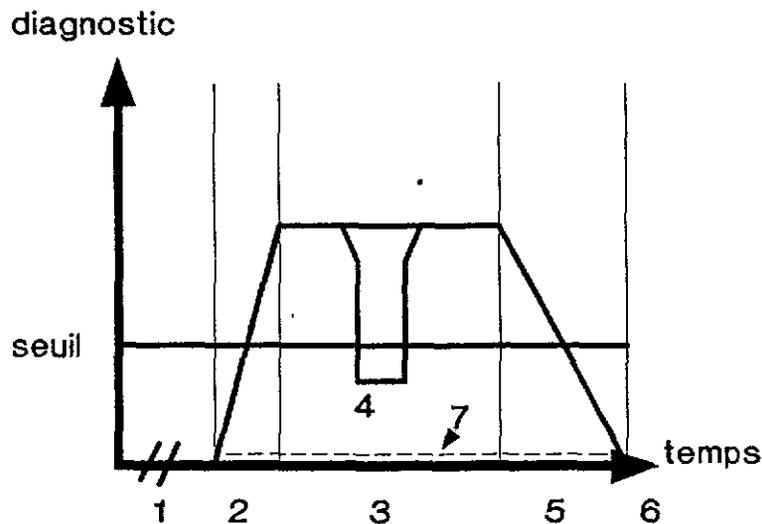
Cette sensibilité peut varier de 0,50 environ (plus ou moins 0,07) jusqu'à près de 1 : tout dépend en fait de l'ancienneté de l'infection. On sait en effet que le risque d'anergie est bien plus élevé dans le cas des cheptels anciennement infectés.

Nous mettons simplement en évidence dans cette observation que la réactivité allergique à la tuberculine d'un sujet infecté de tuberculose dépend du stade d'infection au moment de la tuberculination. La figure 2 montre en effet que l'on peut concevoir un modèle a priori de répartition de différents stades dans la réactivité tuberculinique.

1. Stade d'ante-allergie, qui est admise pour durer environ de 3 à 6 semaines [Francis, 1958], tout au moins si l'infection est d'emblée évolutive. Mais l'infection peut demeurer latente, et ne se révéler que plusieurs mois, ou années après la contamination.
2. Installation de l'allergie, de courte durée, sans doute 2 à 4 semaines, comme pour d'autres infections.
3. Phase d'état de l'allergie, d'une durée de plusieurs années.
4. Phase accidentelle, de diminution, voire de disparition de l'allergie, en fonction de fluctuations des réactions immunitaires, dues en particulier au stade de gestation (environ 4 à 6 semaines autour du part, comme pour d'autres maladies) [Kerr et coll., 1946].

5. Phase de disparition progressive de l'allergie, de durée inconnue.
6. Phase d'anergie, post- réactionnelle, classiquement considérée comme consécutive au dépassement des capacités de défense de l'organisme envahi par le bacille tuberculeux.
7. Anergie primitive, de l'animal ne présentant jamais de réaction allergique, même en phase évolutive de la maladie, à distinguer du cas des animaux à réactivité transitoire, mais qui n'ont pu être détectés au moment opportun, en raison des rythmes de mise en oeuvre de la tuberculination.

Figure 2 : Evolution de la réactivité tuberculinique, après infection tuberculeuse, en fonction du temps, chez les bovins.



Personne ne sait au juste quelles sont les probabilités d'évolution des différents stades pour un individu donné. On ne connaît d'ailleurs pas non plus précisément les lois, et les facteurs qui peuvent moduler ces probabilités. Il serait bon pourtant de connaître la prévalence relative de ces différentes catégories dans la population à étudier.

Le simple bon sens nous suggère toutefois que dans un troupeau récemment infecté, les animaux infectés ont davantage de probabilité d'être situés au début de la courbe, et inversement, dans un troupeau anciennement infecté, vers la portion terminale de cette courbe. L'expérience de terrain confirme cette impression, sans nous permettre toutefois de calculer les valeurs correspondantes.

Nous comprenons donc que l'expérimentateur doit impérativement **CHOISIR** de manière active la population de référence qu'il compte utiliser, lorsqu'il désire déterminer la valeur de la sensibilité d'une méthode de dépistage (et nous ne tenons pas compte ici du choix de la méthode de référence permettant de classer correctement les animaux en tuberculeux, et non tuberculeux), et non pas seulement prendre des populations parce qu'elles sont accessibles à l'observation.

Comment faire ce choix ?

On peut prendre "beaucoup" d'animaux infectés. Ou bien, constituer une population théorique à partir de cheptels considérés comme représentatifs des différents états d'infection.

Aucune de ces solutions n'est satisfaisante, car nous ne voyons pas pourquoi choisir l'une plutôt que l'autre, même si elles peuvent être discutées. En fait, la solution la plus pertinente consiste en celle qui est la mieux adaptée à l'usage auquel est destiné le test de dépistage étudié.

En effet, un opérateur qui utilise la tuberculination doit savoir a priori quelle est la qualité de son outil de dépistage dans les conditions pratiques de mise en oeuvre, afin de pouvoir anticiper, si besoin, ses défaillances. Ainsi, par exemple, il ne faut pas qu'il croit que la sensibilité est de 0,8 alors qu'en fait, intervenant dans un cheptel anciennement infecté, il devrait savoir qu'elle n'est que de 0,5.

Pour l'expérimentateur qui cherche à déterminer la valeur de la sensibilité, l'idéal serait d'opérer sur des populations dont on connaît les pourcentages de chacune des 7 populations du modèle de la figure 2, afin que d'une expérimentation à l'autre les populations puissent faire l'objet des standardisations nécessaires à toute volonté de comparaison des résultats. En pratique, une telle modélisation se révèle impossible. La moins mauvaise solution consisterait alors à utiliser une tuberculination de référence, à laquelle on compare celle qui est étudiée, bien que l'on sache qu'il existe une interaction entre les tuberculinations réalisées en même temps sur le même animal.

2. La méthode de dépistage de référence.

Considérons le tableau I, qui permet de répartir les effectifs de la façon nécessaire au calcul des valeurs de la sensibilité. Si la qualité de la détermination des résultats en réaction allergique positive ou négative ne pose pas de problème majeur autre que celui de la méthode choisie (mesure du diamètre, mesure de l'épaississement, observation des signes cliniques), celui du classement en animaux tuberculeux, ou non tuberculeux est beaucoup plus délicat. En effet, la seule certitude de l'état d'infection serait l'expérimentation (inoculation des sujets devant être considérés comme tuberculeux, et constitution de lots témoins, protégés de toute contamination), ce qui est le plus souvent impossible pour des raisons pratiques. On ne peut procéder que par observation, en vérifiant a posteriori l'état d'infection des animaux.

Tableau I : Effets des erreurs de classification des effectifs dans la détermination de la sensibilité d'un test.

		REFERENCE		
		"TB+"	"TB-"	
Test étudié	R+	+	✓	$Se_a, Sp_a < Se_r, Sp_r$
	R-	✓	-	

"TB+" : individu classé tuberculeux par le test de référence
 "TB-" : individu classé non tuberculeux par le test de référence
 R+ : résultat positif au test ; R- : résultat négatif au test
 + : individu réellement tuberculeux
 - : individu réellement non tuberculeux
 ✓ : erreur de classement par rapport à la réalité
 Se_a : sensibilité apparente ; Sp_a = spécificité apparente
 Se_r : sensibilité réelle ; Sp_r = spécificité réelle

Le recrutement des lots doit donc offrir toute garantie dès le début de l'observation : les animaux réputés tuberculeux doivent provenir de cheptels reconnus tuberculeux, et les animaux considérés indemnes de cheptels réputés tels. La vérification a posteriori demeure indispensable, et elle doit avoir la sensibilité maximale : il est ainsi nécessaire d'associer la recherche de lésions tuberculeuses, et leur identification comme réellement tuberculeuses par histologie et culture, et de toute façon la recherche systématique du bacille tuberculeux pour tous les bovins observés, qui doivent donc être abattus. En pratique, on est bien obligé de minorer ces exigences pour pouvoir constituer des effectifs suffisants, ce qui réduit indiscutablement la comparabilité des résultats entre les auteurs.

La réactivité des animaux devrait être optimale pour une des 7 catégories décrites, et ne pas être altérée par une tuberculination précédente, dont on sait qu'elle diminue la réactivité des tuberculinations ultérieures. Il faudrait aussi vérifier que les souches de bacilles tuberculeux bovins infectant les animaux ont le même pouvoir de sensibilisation selon les auteurs, ce qui reste à vérifier.

Quel est l'effet d'un mauvais classement des animaux (en tuberculeux et non tuberculeux) par le test de référence, par rapport à la réalité ? Le tableau I montre que les qualités réelles du test étudié sont sous-estimées, aussi bien la sensibilité que la spécificité.

On voit effectivement l'importance de recourir à des protocoles standardisés, afin que les résultats soient comparables d'un auteur à l'autre. En pratique, le plus simple est d'utiliser en série appariée une méthode de référence (pour autant qu'elle ait été définie par un consensus scientifique), et la méthode étudiée, d'identifier la catégorie (selon le modèle de la figure 2) à laquelle les animaux appartiennent, en déterminant pour chacune d'elles la valeur de la sensibilité.

3. Quelles références pour la spécificité.

Les mêmes raisonnements peuvent être repris lors de l'évaluation de la spécificité d'un test.

Nous insisterons plus particulièrement sur un aspect le plus souvent méconnu : si des animaux présentent une réaction positive, c'est bien qu'ils ont été en contact avec un antigène correspondant, quel qu'il soit, capable de provoquer l'installation d'un état d'allergie. La question qui nous semble la plus importante est alors celle de la prévalence de ce phénomène dans la population étudiée.

L'expérience pratique montre qu'il existe au moins trois types d'élevages indemnes de tuberculose :

- Ceux dans lesquels on ne peut constater aucune réaction tuberculinique décelable.
- Ceux dans lesquels on peut en constater un faible nombre, de l'ordre de une, deux, ou trois.
- Ceux dans lesquels on peut en constater un bien plus grand nombre.

Les premiers ne présentent pas, au moment de la tuberculination, les conditions nécessaires à l'installation d'une sensibilisation détectable. Les seconds sont concernés par un problème d'infection lié le plus vraisemblablement à l'environnement. Les troisièmes sont l'objet d'une infection spécifique, due par exemple à *M. paratuberculosis*, *M. avium*, ou à la thélite nodulaire.

Prendre "au hasard" des animaux (c'est-à-dire sans discernement, mais en fonction d'autres critères, comme par exemple la disponibilité des animaux pour l'observation) appartenant à un nombre réduit de cheptels conduit à déterminer une population dans laquelle la prévalence de ces infections non spécifiques est inconnue, tout en conditionnant de façon importante les résultats, dans la mesure où les animaux provenant d'un même élevage sont exposés à des conditions équivalentes : leur nombre donne l'illusion d'une diversité potentielle mettant à l'abri des biais, alors qu'il ne s'agit que de la répétition d'une seule et même observation, celle que constitue l'élevage lui-même.

Quelle population choisir ?

L'idéal serait d'opérer dans des élevages dont la cause de sensibilisation est parfaitement connue. On pourrait ainsi déterminer la spécificité de la méthode en fonction des conditions d'environnement, à la condition, comme pour la sensibilité, de tenir compte du stade évolutif (figure 2, également valable dans ce cas).

Ainsi, des études réalisées en France ont permis d'établir les données du tableau II. On voit que les infections identifiées (*M. avium*, *paratuberculosis*, thélite nodulaire) induisent une spécificité moins bonne que les infections non identifiées, banales, liées à l'environnement.

Tableau II : Résultats de différentes observations réalisées en France sur la spécificité de l'IDS (Diagnostic établi).

Mycobactérie	Spécificité %	Nombre d'animaux observés	Référence
<i>M. avium</i>	0,683 ± 0,065	202	Tekfa (1986)
<i>M. paratuberculosis</i>	0,77 ± 0,08	110	Tekfa (1986)
Thélite nodulaire	0,695 ± 0,064	206	Homolle (1985)

Il est certain que la prévalence de ces infections joue un rôle capital dans la détermination de la valeur de la spécificité. Aussi, pour neutraliser les facteurs d'environnement, pourrait-on utiliser là encore une méthode de référence, à laquelle comparer en série appariée la méthode étudiée.

II - ASSAINISSEMENT DE CHEPTELS INFECTES.

Dans un cheptel infecté de tuberculose, le problème prioritaire est celui du risque de ne pas détecter un animal infecté, avec pour corollaire, le risque de ne pas assainir ce cheptel.

Les valeurs moyennes que l'on peut retenir (sensibilité = 0,8; spécificité = 0,9) ne laissent pas présager a priori d'une bonne efficacité du dépistage... Et pourtant !

Le tableau IIIa donne les valeurs prédictives positive et négative pour deux valeurs de sensibilité, et pour deux situations de prévalence assez réaliste (0,1 et 0,2). Certes, les chiffres semblent éloquentes, et la limite la plus importante semble provenir de la faible valeur de la valeur prédictive positive (VPP) en particulier.

Mais on peut aussi considérer que toute réaction positive est spécifique (donc spécificité = 1), et l'on voit alors (tableau IIIb) que la VPP est passée à 1. C'est bien de cette façon en effet que l'on procède dans un élevage infecté : toute réaction, si minime soit-elle, conduit à prendre la décision d'éliminer l'animal.

Tableau III : Valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) dans un élevage infecté de tuberculose, pour différentes valeurs de sensibilité (Se), de spécificité et de prévalence.

Sensibilité (= Se)		Se = 0,8	Se = 0,65	
a) Spécificité = 0,9	Prévalence 0,1	VPP	0,47	0,42
		VPN	0,976	0,958
	Prévalence 0,2	VPP	0,67	0,62
		VPN	0,947	0,91
b) Spécificité = 1	Prévalence 0,1	VPP	1	1
		VPN	0,978	0,96
	Prévalence 0,2	VPP	1	1
		VPN	0,952	0,92

En revanche, le problème est bien celui de la valeur prédictive négative, puisque le risque de ne pas détecter un animal est égal à $(1 - VPN)$ (tableau IV). Le risque semble faible d'après les probabilités du tableau III. En fait, il faut tenir compte des effectifs pour voir combien d'animaux ne sont pas détectés selon les différentes situations. Le tableau V donne les risques d'anergie, en effectif pour un élevage de 100 bovins : on voit que le risque d'anergie est d'emblée considérable, puisqu'au minimum 2 animaux (et jusqu'à 8 dans notre exemple) ne peuvent pas être détectés.

Tableau IV : Valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) et risque d'erreur dans un cheptel reconnu infecté de tuberculose.

ETAT de L'ANIMAL		
	Tuberculeux	Non tuberculeux
Test +	VPP (#1)	$1 - VPP$ (1) (= 0 si $VPP = 1$)
Test -	$1 - VPN$ (2)	VPN

(1) Risque d'erreur par excès : considéré comme secondaire, et négligé en assainissement.

(2) Risque d'erreur par défaut, considéré comme prioritaire en assainissement.

Tableau V : Risque (rapporté à un effectif de 100 têtes) de ne pas détecter des animaux tuberculeux dans un cheptel en cours d'assainissement : différentes situations de prévalence, d'ancienneté de l'infection (sensibilité (Se) = 0,65 pour l'infection la plus ancienne), spécificité considérée égale à 1. Effectifs calculés à partir des données du tableau IIIb, selon $(1 - V.P.N.) \times 100$, puis arrondis.

	Se = 0,8	Se = 0,65
P = 0,1	2	4
P = 0,2	5	8

Les conséquences sont de plusieurs ordres.

- Plus un élevage est important, plus le risque de ne pas détecter un sujet infecté est important : pour assainir de tels effectifs, on peut être amené à fractionner les lots.
- Il est nécessaire de recourir à des méthodes d'appoints, pour suppléer l'insuffisance des méthodes de dépistage. Par exemple, considérer que tous les animaux de 5 ans et plus sont des anergiques potentiels [Lepper, 1977], tenir compte de l'état de gestation des femelles, ou en étable entravée, de la répartition spatiale des animaux n'ayant pas réagi (pour éliminer un animal n'ayant pas réagi, lorsqu'il est entouré d'animaux réagissants, parce qu'il est sans doute à l'origine de leur contamination).
- Si nous ne considérons plus le risque d'anergie (comme une probabilité individuelle), mais le risque que le cheptel ne soit pas assaini, nous voyons qu'à défaut de recourir aux méthodes complémentaires évoquées, ce risque est de ... 100 pour cent, même si la prévalence est relativement faible, même en tablant sur une valeur "correcte" de l'IDS puisque dans tous les cas, des animaux qui ne peuvent être détectés sont présents dans l'élevage. Heureusement, tous ne sont pas contagieux, et le jeu de la réforme des animaux accélère le processus d'assainissement. On voit, en tout état de cause, l'importance de recourir aux méthodes les plus sensibles (tuberculine forte), voire de procéder à l'abattage total du troupeau, lorsqu'on a toute raison de penser que le risque d'anergie est élevé.

Le législateur a retenu comme règle de décision le taux de prévalence de 20 pour cent. On voit que c'est aussi la taille du cheptel et l'ancienneté de l'infection (qui conditionne les performances maximales de la sensibilité), qui doivent conduire à prendre ce genre de décision.

III - DETECTION DE CHEPTELS INFECTES

Les deux types de risque d'erreur doivent être envisagés.

A. RISQUE DE NE PAS DETECTER UN CHEPTEL INFECTE

Pour détecter un cheptel infecté, il faut détecter au moins un animal infecté. Le risque de ne pas détecter ce cheptel résulte du cumul des risques de ne pas détecter les différents animaux infectés de ce cheptel.

Prenons par exemple, les valeurs du tableau III, les plus défavorables, soit $VPN = 0,9$ environ. L'erreur est de 0,1, environ.

Si deux animaux sont infectés, le risque de n'en détecter aucun est de $0,1 \times 0,1$ soit 0,01.

Autrement dit, dès le deuxième animal infecté, le risque de ne pas détecter le cheptel est très faible. La tuberculose étant une maladie contagieuse, on peut dire que même en utilisant un test aux performances déplorables (sensibilité = 0,65), on est pratiquement sûr de la détecter. Ce constat est sans doute à l'origine du "dogme de l'infaillibilité de l'intradermo-tuberculination" [Joubert, 1966].

La généralisation de ce raisonnement permet de déterminer que le risque est égal à $(1 - VPN)^n$, ou $(1 - VPN)^{PN}$ où P est la prévalence de la tuberculose dans le cheptel, et N l'effectif total.

Ainsi, à l'échelon d'un département, on peut estimer la sensibilité globale du dépistage des cheptels tuberculeux par la tuberculination (tableau VI), à partir de la répartition (ici fictive) des cheptels infectés de tuberculose selon le nombre de bovins infectés. L'exemple présenté est très pénalisant pour les performances du test (sensibilité individuelle très moyenne, prévalence de bovins tuberculeux dans les cheptels relativement faible). On constate cependant que le risque d'erreur est de l'ordre de 5 %, c'est-à-dire, inversement, que la sensibilité (en cheptels) est de l'ordre de 95 %.

Tableau VI : Etude du risque de ne pas détecter un cheptel infecté de tuberculose, à l'aide de l'IDS, pour une répartition fictive des cheptels infectés dans un département.

Nombre d'animaux IDS+	Probabilité de non détection du cheptel (Se = 0,9)	% de cheptels tuberculeux du département comportant ce nombre de bovins (données fictives)	non détectés
1	0,1	50	5
2	0,01	25	0,25
3	0,001	12	0,012
4 et 5	0,0001	13	-
TOTAL			5,26

B. RISQUE DE DETECTER UN CHEPTEL NON INFECTE

1. Analyse du problème

Ce risque correspond à celui d'avoir au moins un animal qui présente une réaction positive. Il est en relation évidente avec la spécificité, mais il est impossible d'en utiliser la valeur telle quelle pour le calcul, et cela pour deux raisons.

a. La spécificité dépend du contexte épidémiologique

La valeur de la spécificité dépend de la mycobactérie (autre que *M. bovis*) qui infecte le cheptel : elle est inférieure aux valeurs connues dans la littérature pour les mycobactéries identifiées (tableau II), et voisine pour les mycobactéries non identifiées (tableau VII).

Tableau VII : Résultats de différentes observations réalisées en France sur la spécificité de l'IDS (mycobactérie responsable non identifiée ; cheptels non tuberculeux).

Références	Spécificité (individus)	Nombre d'animaux observés	Nombre de cheptels
Metin (1983)	0,90	6.000	140
Khonen (1983)	0,977 ± 0,0026	3.430	133
Collin (1987)	0,969 ± 0,0029	3.601	154
Claude (1988)	0,947 ± 0,0034	4.258	107
Simon (1990)	0,962 ± 0,0025	7.000	240

b. La spécificité est à déterminer à l'échelon du cheptel

Il faut reconnaître qu'on ne dispose d'aucune donnée pertinente dans la littérature. En effet, la spécificité individuelle ne suffit pas : la nature de la mycobactérie intervient, ainsi que la prévalence des cheptels infectés par cette mycobactérie.

Il est donc impossible de prédire la spécificité (au niveau des cheptels) pour une région donnée, sans avoir procédé à une étude épidémiologique appropriée pour lever les inconnues précédemment soulignées.

Les résultats de telles études sont reportés dans le tableau VIII : on peut constater que les valeurs sont très inférieures aux données de la littérature pour la spécificité individuelle, et d'autre part que la variabilité est beaucoup plus grande.

Tableau VIII : Valeurs de spécificité de l'IDS dans le cadre de dépistage des cheptels (cheptels non infectés de tuberculose) à comparer avec le tableau VII.

Références	Spécificité	Nombre de cheptels
Metin (1983)	0,50 ± 0,08	140
Khonen (1983)	0,737 ± 0,038	133
Collin (1987)	0,61 ± 0,039	154
Claude (1988)	0,495 ± 0,048	107
Simon (1990)	0,671 ± 0,03	240

Par voie de conséquence, la valeur prédictive positive (en cheptels) dépend à la fois

- de la sensibilité, de la spécificité individuelles, de la prévalence des cheptels infectés, de la prévalence des animaux infectés (de tuberculose),
- mais aussi de la prévalence de cheptels infectés de mycobactéries autres que *M. bovis*, et de la prévalence d'animaux infectés par cette mycobactérie.

Il est donc illusoire de vouloir tenter de la déterminer par voie de calcul statistique.

Dans les régions en fin d'assainissement, il est facile de vérifier que la VPP (en cheptels) est très proche de zéro. Le recours à des méthodes de dépistage plus spécifiques et complémentaires est indispensable.

2. Utilisation d'un test complémentaire : l'IDC

Dans le contexte d'une faible VPP (en cheptels), l'utilisation d'une méthode plus spécifique est une nécessité. L'intradermo-tuberculination comparative (IDC) vise cet objectif. Elle consiste à réaliser simultanément une injection de tuberculine bovine et une de tuberculine aviaire à l'encolure des bovins. L'interprétation repose sur le principe selon lequel la réaction homologue est plus importante que la réaction hétérologue, tout au moins à l'échelon du troupeau, car la variabilité individuelle rend hasardeuse toute interprétation pour un animal pris isolément.

L'IDC est connue pour sa meilleure spécificité, mais aussi pour sa moindre sensibilité. Pour connaître le gain résultant de son utilisation, il faudrait connaître les valeurs de la sensibilité, et de la spécificité, déterminée dans des conditions analogues à celles de l'IDS.

Sa sensibilité est faible : $0,686 \pm 0,04$ [Francis et coll., 1978], ou $0,64 \pm 0,04$ [Tekfa, 1986], soit une valeur très voisine de la précédente, à condition de considérer les résultats douteux comme positifs. A défaut, la valeur de la sensibilité est réduite de moitié.

La détermination de la spécificité de l'IDC est plus délicate que celle de l'IDS : la lourdeur technique (2 injections, mesure du pli de peau au cutimètre) empêche son application à un grand nombre, à la différence de l'IDS. D'après Francis, la spécificité est de $0,888 \pm 0,021$, ce qui est inférieur à la spécificité de l'IDS. On peut penser que cette valeur surprenante a été déduite d'observations réalisées dans des cheptels non infectés de tuberculose, mais où des réactions positives avaient été constatées. Si cette procédure correspond aux conditions pratiques de mise en oeuvre de l'IDC (après des résultats positifs à l'IDS), elle ne permet pas la détermination de la valeur absolue de la spécificité de l'IDC, ni donc la comparaison avec les autres méthodes de tuberculination.

Toutefois, si l'on admet que les résultats de l'IDS et de l'IDC ne sont pas indépendants (puisque l'on recourt à la même utilisation de tuberculine bovine dans les deux cas), on peut considérer la spécificité de l'IDC comme un complément à celle de l'IDS, et donc reconstituer artificiellement la valeur possible de la spécificité de l'IDC en utilisant les données de l'IDS.

Ainsi, l'IDC réalisée six semaines plus tard sur 264 bovins dépistés par l'IDS [Simon, 1990] apporte un gain considérable, puisque seulement 30 d'entre eux n'ont pas donné un résultat négatif. Ces résultats rapportés aux 7 000 bovins tuberculins en prophylaxie permettent de donner à cette procédure cumulant l'IDS puis l'IDC sur les réagissants une valeur de spécificité de $0,996 \pm 0,02$ au lieu de 0,962 pour l'IDS utilisée seule. Ces données rapportées aux cheptels sont de $0,904 \pm 0,019$ (au lieu de $0,671 \pm 0,03$).

On voit l'intérêt de l'IDC, mais il faut aussi apprécier la répercussion de la perte de sensibilité à l'échelon individuel sur le risque de non détection des cheptels infectés par recours à l'IDC, ce qui peut être fait par calcul.

D'après les données de Tekfa [1986], le risque de réaction négative à l'IDC pour des animaux tuberculeux ayant réagi à l'IDS est de 0,32.

Les probabilités cumulées permettent donc d'établir que la probabilité que 2 animaux donnent ce même résultat est de 0,12, et elle est de 0,04 pour 3 animaux (tableau IX). Pour passer à l'unité cheptel, il faut connaître la fréquence des cheptels infectés de tuberculose, dans lesquels la détection de l'infection par l'IDS a révélé soit 1, soit 2, soit 3 animaux (ou plus).

Le tableau IX présente l'extrapolation qui peut être faite à partir des risques d'erreur par IDC négative, pour une distribution fictive des cheptels tuberculeux selon le nombre d'animaux détectés par une IDS (et donc qui seraient soumis à l'IDC). Dans ce cas de figure (purement théorique), on voit que 20 pour cent environ (un peu plus de 19,6 % pour être exact) des cheptels réellement tuberculeux, qui auraient été détectés par l'IDS, ne le seraient pas par l'application ultérieure de l'IDC. On voit aussi que toujours pour cette répartition particulière, 80 pour cent de ces défaillances (c'est-à-dire 16 % rapportés à ces 20 %) concernent des élevages ne comportant qu'un seul animal réagissant.

Tableau IX : Etude du risque de ne pas détecter un cheptel infecté de tuberculose par suite de la mise en oeuvre de l'IDC après constatation de réactions positives à l'IDS.

Nombre d'animaux IDS+	Probabilité de résultats IDC- sur tous ces animaux*	% de cheptels tuberculeux du département comportant ce nombre de bovins IDS+ (Données fictives)	Non détectés
1	0,32	50	16
2	0,12	25	3
3	0,04	12	0,5
4	0,02	5	0,1
TOTAL			19,6

* d'après Tekfa, 1986.

Sur la base de ces données, on peut donc déterminer la sensibilité (au niveau des cheptels) de la procédure combinant IDS puis IDC (si IDS +). Les erreurs cumulées de l'IDS (0,05, tableau VI) et de l'IDC (0,2 sur 95 % des cheptels tuberculeux décelés par l'IDS) s'élèvent à 0,24 : la sensibilité cherchée est donc de 0,76.

Il est logique d'en déduire que pour le cas de figure présenté, l'IDC est applicable, sans risque excessif dans les élevages où au moins 3 animaux ont été détectés par l'IDS, mais qu'il faut utiliser d'autres règles pour les élevages comportant un ou deux animaux réagissant à l'IDS.

Soulignons la nécessité pour chaque région de procéder à l'étude épidémiologique descriptive de la fréquence des cheptels selon le nombre d'animaux réagissant à l'IDS lors de la première détection des cheptels infectés, afin de pouvoir rebâtir un tableau analogue au tableau VIII, permettant d'en déduire le risque de non détection d'un cheptel infecté, correspondant à la réalité du terrain local, et donc de prendre les décisions les plus adaptées.

CONCLUSION

Au travers de l'exemple de la tuberculose bovine, la vérification est faite que les notions de sensibilité, de spécificité, et de valeurs prédictives (positive et négative) sont capitales, mais aussi que leur transposition au cadre spécifique de la lutte contre les maladies infectieuses animales nécessite un effort certain d'adaptation pour tenir compte de la nature différente des unités épidémiologiques étudiées (cheptels, et non individus). Cette réflexion nous a permis aussi de souligner l'importance des réalités épidémiologiques locales : quels sont les agents responsables de réactions positives par excès, quelle en est la répartition dans la région considérée, quelles sont les caractéristiques de l'évolution épidémiologique de la maladie considérée ?

Toute en tenant compte de ces réserves, on peut estimer que les valeurs intrinsèques de la tuberculination peuvent être approximativement les suivantes : pour l'IDS, au niveau de l'animal, sensibilité comprise entre 0,5-0,6 (en milieu anciennement infecté) et 0,8 à 0,95 (en début d'infection) ; spécificité comprise entre 0,7-0,9 (situation épidémiologique à risque élevé de mycobactéries atypiques) et 0,98 ; au niveau du cheptel, sensibilité supérieure à 0,95 (en fonction du nombre de bovins tuberculeux présents dans le cheptel infecté au moment de la première tuberculination) et spécificité comprise entre 0,5 (forte prévalence de mycobactéries atypiques) et 0,75 (prévalence moyenne) voire davantage (prévalence faible).

Enfin, nous avons vu l'insuffisance actuelle dans la définition des valeurs de qualité intrinsèque des tests de dépistage (sensibilité, spécificité) qui puissent avoir une possibilité d'application pertinente par rapport aux données du terrain : si la standardisation des tests est plus ou moins acquise sur le plan technique, elle reste à faire en ce qui concerne la définition des conditions épidémiologiques d'obtention des valeurs de référence.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- CLAUDE J.P.- (Vétérinaire praticien dans la Loire). Communication personnelle, 1988.
- COLLIN C.- Contribution à l'étude épidémiologique de la tuberculose bovine dans le département du Puy-de-Dôme. Thèse Doc. Vét. Alfort, 1987.
- FRANCIS J.- Tuberculosis in animals and man. Cassel and Co. Ltd, London, 1958.
- FRANCIS J., SEILER R.J., WILKIE I.W., O'BOYLE D., LUMSDEN M.J., FROST A.J.- The sensitivity and specificity of various tuberculin tests using bovine PPD and other tuberculins. Vet. Rec. 1978, 103, 420-435.

- GAYOT G., CAMY M., REVEILLON J.J., AUGIER J., BRETENET G., DUFRENE M.- Tuberculose bovine : Amélioration du dépistage des anergiques et douteux. Bull. Acad. Vét. de France, 1977, **50**, 381-389.
- HOMOLLE P.- Contribution à l'étude épidémiologique de la thélite nodulaire tuberculoïde dans une clientèle de Côte-d'Or. Thèse Doc. Vét. Alfort, 1985.
- KHONEN A.- Epidémiologie des mycobactérioses bovines au Grand Duché du Luxembourg. Contribution à l'étude des techniques d'intradermotuberculation. Thèse Doc. Vét. Alfort, 1983.
- JOUBERT L.- La réinfection des étables assainies de tuberculose. Revue Méd. Vét., 1966, **117** (7), 593-600.
- KERR W.R., LAMONT H.G., MCGIRR J.L.- Studies on tuberculin sensitivity in the bovine. Vet. Rec., 1946, **58**, 443-451.
- LEPPER A.W.D., PEARSON C.W., CORNER L.A.- Anergy to tuberculin in beef cattle. Aust. Vet. J., 1977, **53**, 214-216.
- METIN J.- (Vétérinaire praticien en Côte-d'Or). Communication personnelle, 1983.
- SIMON F.- Evaluation du dépistage tuberculinique de la tuberculose bovine dans une clientèle de la Loire. Thèse Doc. Vét. Alfort, 1990 (à paraître).
- TEKFA N.- Contribution à l'étude de la valeur des techniques d'intradermotuberculation dans le diagnostic de la tuberculose bovine selon le contexte épidémiologique. Th. Maîtrise ès Sc. Vét. Alfort, 1986.