

QUALITE DES TESTS DE DEPISTAGE : APPLICATION AUX DECISIONS DE SANTE*

J.J. BENET^[1]

RESUME : La dégradation de la valeur prédictive positive du dépistage de la tuberculose bovine en fonction de la baisse de la prévalence conduit à devoir adapter les règles de décision de santé, tant à l'échelon du cheptel, que de la région.

L'expérience du terrain a appris au vétérinaire praticien à devoir interpréter les résultats des tests tuberculitiques utilisés pour le dépistage des cheptels bovins infectés de tuberculose. La démarche correspondante consiste, à partir d'informations anamnestiques et d'éventuelles observations épidémiologiques complémentaires, à chercher à détecter des facteurs de risque d'apparition de la tuberculose dans le cheptel; ceci revient à faire le pari, à partir de ces informations, sur le risque de prévalence de tuberculose, soit élevé, soit nul, de manière à en déduire la valeur possible de la valeur prédictive positive (respectivement suffisante, ou nulle).

A l'échelon de la région, les solutions techniques ne peuvent apporter le gain de valeur prédictive positive qui serait acceptable pour réhabiliter les tests, ceci, en raison des limites biologiques (valeur intrinsèque des tests) et épidémiologiques (valeur prédictive positive et prévalence). La nécessité d'un changement radical de la stratégie de lutte conduit à envisager une stratégie de développement de la qualité, reposant sur la qualification des cheptels sur la base de la qualification de la région, sur la maîtrise des facteurs de risque, tant au niveau de l'élevage que de la région, et sur un contrôle de la validité de ces procédures; le dépistage de la tuberculose (conception de détection d'incidents) serait assuré par l'abattoir, le dépistage par tuberculination pourrait être réalisé sur un échantillon de la population dans une perspective de qualification de la région.

SUMMARY : The decrease of the positive predictive value of screening for bovine tuberculosis linked to the decrease of its prevalence leads to the obligation to adapt the rules in health decision making from herd level to regional level.

Field experience taught to the veterinary practitioner that they had to give an interpretation to the results of tuberculin tests practiced to screen for infected bovine herds. Besides the tests, they have to look for reason why tuberculosis could enter the herd. This is like making a bet from these data on the tuberculosis prevalence risk, either high, either non existant, to be able to deduct the possible value of positive predictive value (enough or non existant).

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

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

A the local level the technical solutions cannot bring the benefice of positive predictive value that could be enough to rehabilitate tests, because of biological (intrinsic value of the tests) and epidemiological (positive predictive value and prevalence) limits. The need for a deep charge in the strategy leads to think of a strategy of quality increase, with qualification of the herds, from the qualification of the region and the control of risk factors at the herd level and at the local level and with a control of this process. The screening of tuberculosis (thinking of incident detection) could be done at the slaughterhouse. The screening by tuberculin test could be done on a population sample thinking of qualification of the region.

*
* *

La valeur prédictive positive d'un test, quelles qu'en soient les qualités de sensibilité et de spécificité, est inéluctablement condamnée par l'évolution favorable de la lutte contre la maladie concernée : plus la prévalence est faible, et donc meilleur est le succès de cette lutte, et plus cette valeur prédictive positive est mauvaise, au point de devenir pratiquement nulle. Pire, la prévalence connue d'après les résultats du dépistage ne donne qu'un résultat apparent, qui n'est que le reflet de la situation épidémiologique réelle : en fait, tant le calcul, que l'expérience empirique nous montrent que la prévalence réelle est plus faible que ce que peut nous laisser croire la prévalence apparente.

Dans ces conditions de limite à la fois biologique et épidémiologique de la validité d'un test, se pose la question de l'attitude à adopter pour les décisions qui devraient en découler : à l'échelon d'un cheptel, comment décider s'il est réellement infecté, comme le laissent penser les résultats positifs; à l'échelon d'une région épidémiologique, comment décider des mesures substitutives devant pallier ces insuffisances ?

Nous poursuivrons l'exemple de la tuberculose bovine pour chacun de ces deux points.

I - DECISION AU NIVEAU DE L'ELEVAGE

Nous avons précédemment établi les valeurs de la tuberculination à l'échelon des cheptels, quand le dépistage tuberculinique est effectué dans des conditions tout à fait objectives (mesure systématique des plis de peau). La proportion d'élevages dans lesquels des réactions tuberculiniques positives sont constatées est très élevée, de l'ordre de 30 pour cent environ, et cela pour différents observateurs dans différentes régions.

Ces observations apparaissent tout à fait exceptionnelles. Aucun recensement officiel, par exemple au sein des statistiques des Directions Départementales des Services Vétérinaires ne fait état de tels taux. Les clientèles d'où proviennent ces données ne sont pourtant pas exceptionnelles : il faut simplement admettre l'extrême différence qui existe entre la valeur de la "technique" de tuberculination (dont les chiffres sont déplorables), et la valeur du dépistage tuberculinique effectué par le vétérinaire praticien. Nous voulons souligner par là l'importance cruciale de la décision qui revient au clinicien et qui corrige d'une façon considérable les défauts de la tuberculination si elle devait être appliquée telle quelle, sans autre jugement que l'utilisation d'un cutimètre, ou de toute autre règle de décision purement technique.

Cette décision du praticien est-elle véritablement efficace : le hasard ne fait-il pas bien les choses ? Sur quoi repose-t-elle ?

La proportion de cheptels concernés par les réactions non spécifiques est certes variable selon les départements, mais elle est malgré tout très importante : de l'ordre de 20 à 30 pour cent pour l'IDS, ou encore 10 pour cent pour la combinaison de l'intradermo-tuberculination simple (IDS) et de l'intradermo-tuberculination comparative (IDC). Dans les départements de très faible prévalence de tuberculose (moins de un pour cent), il y a donc de 10 à 100 fois plus de cheptels concernés par ces réactions intempestives que de cheptels tuberculeux. Si la décision était prise "au hasard" la proportion de cheptels tuberculeux non détectés par la tuberculination ne serait pas comme dans de nombreux départements de l'ordre de 50 pour cent, mais bien plus élevée, en proportion du taux de ces élevages sensibilisés de façon non spécifique. Si le taux de non détection peut paraître élevé (50 pour cent), il faut tenir compte de la différence majeure entre les deux systèmes de dépistage, (tuberculination et abattoir), où l'abattoir a l'avantage de la pérennité (20 à 30 pour cent du cheptel part chaque année à l'abattoir, le plus souvent de façon continue), la tuberculination n'étant réalisée que de façon ponctuelle, une fois par an au mieux.

Les procédures utilisées par les vétérinaires praticiens pour affiner leur décision sont des plus variées [Berhonde, 1986] mais certaines d'entre elles sont inadaptées, voire préjudiciables [Bénet, 1984].

Certains utilisent la tuberculination au pli sous caudal. La meilleure spécificité de cette technique est effectivement reconnue [Francis et coll., 1978], mais elle demanderait à être vérifiée en France avant de pouvoir être utilisée largement. On peut toutefois faire le pari que sa sensibilité, en terme de cheptels infectés dépistés, serait très voisine de celle de la tuberculination réalisée à l'encolure. Il est entendu que dans les cheptels reconnus infectés seule la tuberculination réalisée à l'encolure conserve sa validité. Il reste à vérifier quel serait véritablement le gain du point de vue de la spécificité (en cheptels épargnés dans un dépistage positif intempestif).

Le recours à l'IDC semble a priori séduisant, vu le gain important de spécificité (en cheptels). Mais, sur un plan pratique, il faut tenir compte du poids d'une telle mesure (temps, et donc frais supplémentaires) en raison du nombre élevé de cheptels pouvant nécessiter son application. En pratique, cette technique est certes davantage utilisée, mais certainement pas autant que les statistiques évoquées antérieurement pourraient le laisser présager.

Somme toute, il n'existe pas UNE technique qui permette véritablement de résoudre les difficultés rencontrées. De fait, plusieurs démarches parallèles peuvent être utilisées : ne serait-ce que le fait de recommencer quelques semaines plus tard qui permet aux sensibilisations non tuberculeuses de régresser. Certes, cette procédure n'est pas idéale, elle expose à des risques certains, sur lesquels nous ne nous étendrons pas ; mais elle présente une efficacité globale indéniable, surtout si elle est associée à une réflexion épidémiologique d'après les informations de terrain.

En effet, le premier réflexe de tout vétérinaire amené à constater des réactions tuberculiniques positives est de s'enquérir de l'origine de l'animal (né sur l'élevage, ou acheté, combien de temps auparavant), de l'état antérieur de l'exploitation vis-à-vis de la tuberculose (existence éventuelle d'un épisode d'infection), voire d'un risque potentiel résultant du voisinage. Il s'agit ni plus ni moins que d'une enquête visant à mettre en évidence des "facteurs de risque" d'apparition de la tuberculose dans cet élevage.

L'interprétation est transparente : si facteur de risque, alors décision "cheptel tuberculeux" ; si absence de facteur de risque, alors "décision à revoir".

Arrêtons-nous sur le mécanisme de cette démarche, car elle illustre nos propos précédents sur la valeur prédictive positive.

On pourrait considérer ces règles d'interprétation comme le simple fruit de l'expérience de terrain. Mais, c'est bien plus.

Nous savons que la valeur prédictive positive d'un test dépend de la prévalence de la maladie dans la population où ce test est effectué. Il ne faut pas confondre la prévalence en question, avec celle du département. En effet, un cheptel est soit non infecté (prévalence nulle), soit infecté (prévalence égale au nombre d'animaux infectés de tuberculose dans cet élevage, soit en moyenne de 10 à 20 pour cent voire plus). La valeur prédictive est donc soit nulle, soit, pour un individu, de l'ordre de quelques dizaines de pour cent, et pour un cheptel égale à 1 ! Les probabilités pour chacun de ces deux événements ne sont pas identiques : elles résultent de la combinaison des facteurs épidémiologiques responsables de l'apparition de la tuberculose...c'est-à-dire la valeur prédictive recherchée si l'on se place sur un plan purement probabiliste.

Toutefois, en identifiant des circonstances épidémiologiques de nature à constituer un risque de tuberculose, le vétérinaire est mieux placé pour faire le "pari" que la prévalence est élevée, et donc que la valeur prédictive positive est suffisamment bonne. Inversement, en l'absence de facteurs de risque, il penchera vers l'hypothèse de la faible prévalence, et donc d'un risque d'erreur élevé, nécessitant des investigations complémentaires. Dans ces conditions, la valeur prédictive du résultat positif est nettement améliorée, même si elle n'est pas encore idéale.

Nous ne prendrons aucun risque de nous tromper en affirmant qu'aucun vétérinaire n'a conscience de faire un pari sur la valeur prédictive positive à l'aide des quelques questions qu'il peut poser. Ce constat nous permet de souligner deux conclusions importantes.

L'interprétation d'une tuberculination, comme de tout diagnostic nécessite une profonde connaissance non seulement technique, scientifique, mais aussi du terrain, pour récolter les informations complémentaires, de nature épidémiologique en l'occurrence, qui aident, comme nous l'avons vu, de façon décisive au diagnostic. L'interprétation du diagnostic est donc un acte complexe, que l'on ne peut pas considérer comme une succession de règles conditionnelles simples et d'ordre technique : en effet, la valeur des informations dépend de l'ensemble du contexte des informations recueillies.

Dans le cas de la tuberculination, l'interprétation par le vétérinaire praticien est légitimée par la nécessité de l'observation clinique qui l'oblige à se rendre sur place. Il n'en est pas de même des résultats de laboratoire, qui dans le cas de maladies réglementées ont valeur d'interprétation, puisque la décision est prise automatiquement : un résultat positif, pour ces maladies, conduit en effet à considérer l'animal comme infecté, et donc à prendre la décision de l'éliminer, et surtout à décider que le cheptel correspondant est lui-même infecté. Or, les limites de la valeur prédictive positive sont les mêmes, quelles que soient les modalités du dépistage (terrain, ou laboratoire). La place pour l'interprétation précédemment évoquée est pratiquement nulle, à moins que des constatations de terrain suffisamment discordantes avec la réalité des facteurs de risque suscitent une émotion tout à fait compréhensible, et conduisent à demander des expertises. Là encore, le praticien a une place importante pour instruire le dossier qui motivera le recours à une procédure d'exception.

Somme toute, nous n'avons fait que souligner ici la faillibilité du diagnostic biologique, de l'importance de l'interprétation par un homme de l'art, qui pourra suppléer la vulnérabilité des tests en situation de valeur prédictive positive faible, et donc assumer véritablement la décision qui en résulte, et non s'en décharger sur une intervention externe, aussi technique soit-elle.

II - LA DECISION AU NIVEAU DE LA REGION

Les responsables de la lutte à l'échelon régional ne peuvent laisser chacun libre du choix de l'attitude que le praticien doit adopter dans ces situations difficiles : la collectivité doit s'épargner le coût des errances nécessaires à chacun pour trouver la démarche, qu'il pense optimale, mais qui ne l'est malheureusement pas toujours. Ils doivent donc prendre les décisions pour l'ensemble des professionnels concernés.

Voyons tout d'abord le recours possible sur le plan des solutions techniques.

Certes, nous pouvons imaginer plusieurs solutions techniques, dont certaines ont été évoquées, comme la tuberculination au plf sous-caudal. On pourrait aussi envisager des techniques sophistiquées, par exemple sérologiques (ELISA, TTL), dont la littérature scientifique présente régulièrement les avantages, par les quelques points gagnés (ou supposés gagnés) pour la sensibilité, ou la spécificité.

Mais, avant de proposer les études nécessaires pour l'adaptation aux conditions de l'élevage français, essayons d'anticiper sur les résultats attendus. Quelles sont les conditions indispensables de qualité pour un nouveau test, pour quel gain de valeur prédictive ?

La démonstration qui va suivre est faite sur les unités cheptels. Nous avons antérieurement pu vérifier que la qualité d'un test au niveau de l'individu doit être très supérieure à celle de la qualité de ce même test au niveau du cheptel, et nous ne devons pas l'oublier.

Supposons une situation moyenne très favorable de prévalence relative de cheptels infectés égale à un pour mille, pour la commodité des calculs. Supposons également que les valeurs de la sensibilité et de la spécificité sont égales, pour la même raison.

Le tableau I présente les différentes valeurs prédictives positives que l'on peut attendre, sous ces hypothèses, pour différentes valeurs des tests.

Tableau I : Evolution de la valeur prédictive positive, selon la valeur intrinsèque d'un test, pour une prévalence de 1 p. mille

Se = Sp =	0,9	0,95	0,99	0,995	0,998	0,999
VPP	9×10^{-3}	$1,8 \times 10^2$	0,099	0,2	0,5	0,999

Se = Sensibilité ; Sp = Spécificité ; VPP = Valeur prédictive positive.

Pour que véritablement la valeur prédictive positive devienne satisfaisante, les risques d'erreur consentis par les tests doivent être non plus de l'ordre de quelques pour cents, comme actuellement, mais de l'ordre du millième. Dans ces conditions tout à fait draconiennes, le résultat serait d'une qualité suffisante pour emporter la décision, et donc l'interprétation.

On voit la difficulté de parvenir à une telle qualité... qu'il faudrait sans doute encore affiner au niveau de l'individu pour que les résultats au niveau du cheptel soient conformes à ces prévisions. Nous n'avons pas jugé utile de compléter la démonstration par les calculs équivalents réalisés au niveau de l'individu. La conclusion s'impose : aucune amélioration technique ne pourra jamais résoudre le problème actuel du dépistage tuberculinique.

A ce stade de la réflexion, nous pouvons éventuellement accepter cette fatalité, et faire peser sur le décideur local, le vétérinaire praticien, la responsabilité de la décision : après tout, il avait jusqu'à présent très bien su procéder à l'interprétation, qu'il continue. Toutefois, les erreurs ne pourront que s'accroître en proportion, et finiront par jeter le discrédit sur ce diagnostic. Il faut éviter cette évolution possible.

Partant du constat qu'il n'y a plus de solution d'ordre technique possible, il nous faut donc trouver une autre conception, qui repose sur la validité de la valeur prédictive négative, qui, elle, est excellente.

Cette valeur prédictive négative permet de qualifier les cheptels avec une très bonne probabilité, et c'est bien ce que font la plupart des plans de lutte. Mais ce n'est pas suffisant.

Les conceptions classiques des plans de lutte sont basés justement sur la "lutte". Cette tautologie permet de souligner que les objectifs correspondants visent les niveaux secondaire et tertiaire de la prévention (Martin et coll., 1987):

- La prévention secondaire vise à diminuer la prévalence d'une maladie, par des mesures qui consistent principalement à dépister les sujets (cheptels) atteints, pour qu'ils puissent le plus rapidement possible faire l'objet du traitement adéquat qui leur rendra leur statut initial de santé (indemne).
- La prévention tertiaire vise à réduire les complications, les répercussions d'une affection, essentiellement, au niveau de l'individu par la thérapeutique, et pour le cheptel par le traitement qui conduit à faire disparaître l'infection (dépistage, élimination des sujets infectés).

Nous reconnaissons ici les deux volets de la prophylaxie sanitaire offensive : dépistage et assainissement.

- La prévention primaire vise à diminuer l'incidence d'une maladie en réduisant les facteurs de risque de transmission : action directe sur ces facteurs, ou protection des effectifs contre la contagion par vaccination de masse par exemple.

Pour la tuberculose bovine, la prévention primaire correspond à la prophylaxie sanitaire défensive, et concerne principalement les contrôles sanitaires à l'introduction des animaux dans un cheptel. Force est de constater qu'il y a un effort très important à faire sur ce plan, puisque dans certains départements plus de 90 pour cent des transactions commerciales se font sans ces contrôles pourtant imposés par voie réglementaire depuis 1975.

Face à ce véritable "gisement" de mesures simples dans leur principe, immédiatement applicables, sans besoin de longues et coûteuses études préalables, on ne peut que conclure en décideur efficace, que les investissements doivent porter sur ce secteur de prévention primaire plutôt que les deux autres, dont on a vu les limites biologiques et épidémiologiques.

Le bon sens, par ailleurs, nous rappelle que la véritable prévention ne consiste pas à détecter la maladie (ou l'infection) quand elle est apparue, mais bien à prendre toutes les mesures pour éviter qu'elle ne survienne. Il est heureux que les limites de la valeur prédictive positive nous conduisent à ce constat d'évidence.

Poussons encore plus loin notre conception. La stratégie de "lutte" repose sur la détection des incidents. Elle s'oppose à une stratégie de "qualité", puisque la finalité des plans est bien la qualification des cheptels.

La qualité repose sur la réalisation des contrôles à trois niveaux :

- contrôle de la qualité des produits, ce qui est fait par le dépistage et la qualification;
- contrôle des procédures, ce qui est insuffisamment fait par les contrôles avant introduction dans un cheptel;
- contrôle organisationnel, qui permet de vérifier qu'en toutes circonstances, les critères de qualité sont respectés, et pas seulement au moment où l'on procède aux vérifications; il faut pour cela se donner les moyens de traitement de l'information concernant le respect des procédures de qualité sanitaire dans les élevages. Pour l'instant, seule la recommandation du contrôle à l'introduction est donnée, aucune vérification n'est institutionnalisée (sauf dans certains départements disposant de moyens informatiques importants).

Cette conception suppose un changement radical d'attitude : de "passif" ("la tuberculose est une fatalité que le vétérinaire est là pour conjurer"), il faut devenir "actif", en maîtrisant les facteurs de risque. Cette évolution peut être aussi difficile que de gagner quelques points de valeur prédictive positive ! Mais elle est inéluctable, non seulement parce qu'elle représente la seule solution aux problèmes des limites du dépistage, mais aussi parce qu'elle constitue la première règle de l'élevage moderne, qui doit impérativement maîtriser les risques sanitaires pour survivre.

D'un point de vue pratique, on voit donc qu'il ne s'agit nullement de supprimer, contraint et forcé, un système de dépistage qui aurait atteint des limites absolues. Il faut l'intégrer dans un système de gestion de l'information, dont la nouvelle unité devient la région épidémiologique. Dans une région où les risques d'infection sont maîtrisés, les élevages qui respectent les bonnes procédures de prévention des risques peuvent être considérés comme indemnes. La vérification en est attestée, sur le plan des résultats, par les inspections systématiques d'abattoir, mais comme elles peuvent être biaisées (les animaux ne sont pas abattus dans leur département d'origine, et l'information peut avoir quelque difficulté à revenir dans la région de départ), elles doivent être complétées par des tuberculinations systématiques, réalisées sur des échantillons, permettant d'affirmer que le risque de tuberculose est inférieur à une certaine probabilité.

De fait, la réglementation de la CEE autorise dès maintenant ce genre d'aménagement, puisque des rythmes de tuberculination sont prévus tous les 3 voire 4 ans.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ces aspects, qui mériteraient d'autres développements. Notre propos n'était que de souligner l'obligation qui nous est faite, par la constatation des limites biologiques et épidémiologiques des tests de dépistage, de modifier la stratégie de lutte, et de faire porter notre effort sur une conception de qualité.

CONCLUSION

L'aboutissement logique, pour ne pas dire prévisible, de l'évolution de la qualité des tests de dépistage conduit tout d'abord à devoir en admettre les limites incontournables, tout au moins pour la tuberculose, puis à devoir remettre en question la conception classique qui est fondée sur la lutte : il faudra lui substituer une conception reposant sur le développement de la qualité. Celle-ci est de la responsabilité majeure de l'éleveur, cette démonstration vient à nouveau le rappeler. De même que l'on peut dire que l'on a la tuberculose que l'on mérite, nous pourrions aussi affirmer que l'on a le plan sanitaire que l'on mérite : obstinément soumis aux aléas du dépistage, parce qu'il n'est pas possible de faire autrement, ou tourné vers le développement de la qualité, parce qu'à l'échelon de la région considérée il est possible de faire respecter cette éthique, et de se donner les moyens de le contrôler.

BIBLIOGRAPHIE

- BENET J.J. - *Les difficultés d'interprétation lors du dépistage de la tuberculose bovine : remèdes possibles.* Le Point Vétérinaire, 1984, **16**, 83, 437.
- BERHONDE N. - *Contribution à l'étude épidémiologique de la thélite nodulaire. Enquête épidémiologique nationale auprès des groupements techniques vétérinaires.* Thèse Doc. Vét. Alfort, 1986.
- FRANCIS J., SEILER R.J., WILKIE J.W., O'BOYLE D., LUMSDEN M.J. and FROST A.J.- *The sensitivity and specificity of various tuberculin tests using bovine PPD and other tuberculins.* Vet Rec, 1978, **103**, 420.
- MARTIN S.W., MEEK A.H. and WILLEBERG P.- *Veterinary epidemiology. Principles and methods.* IOWA State University Press/Ames, 1987, p 343.