

ETUDE SUR LA PROCEDURE « RESULTATS ABERRANTS » I.B.R. PROPOSEE PAR L'A.C.E.R.S.A. *

E. Petit ¹

RESUME : Afin d'apprécier les gains de valeurs prédictives positives et négatives d'une procédure de contrôle de résultats positifs en I.B.R., un modèle mathématique et informatique est proposé pour prendre en compte les facteurs de dépendance qui peuvent exister entre les différents tests utilisés par la procédure. La simulation numérique avec des caractéristiques estimées des différents tests montre une forte sensibilité de la valeur prédictive positive aux facteurs de dépendance de la spécificité des réactifs. Elle montre également un apport faible ou nul de la procédure de contrôle par rapport à une procédure simplifiée qui ne comporterait qu'un seul recontrôle. Pour être validé, le modèle proposé mériterait d'être confronté à des observations de terrain réalisées sur des sérums analysés avec plusieurs réactifs. Des propositions sont avancées sur différents protocoles simplifiés de recontrôle de sérums lors des contrôles d'effectif ou d'introduction.

SUMMARY : To appreciate the earnings of positive and negative predictive values of a procedure of control of positive I.B.R. results, a mathematical and computer model is proposed to take into account the factors of dependence which can exist between the various tests used by the procedure. The numeric simulation with characteristics considered of the various tests shows a strong sensibility of the positive predictive value in the factors of dependence of the specificity of the reagent. It also shows a weak contribution or no of the procedure of control with regard to a simplified procedure which would contain only one new control. To be validated, the proposed model would deserve to be confronted with observations of ground realized on serums analyzed with some reagent. Propositions are made on various protocols simplified of new control of serums during the controls of herds or introduction.



I - INTRODUCTION – OBJECTIFS

Dans le cadre des dépistages de la rhinotrachéite infectieuse bovine (I.B.R.) réalisés à l'occasion de prophylaxie annuelle ou de contrôles d'introduction, certains cheptels qualifiés fournissent des résultats positifs, parfois difficiles à comprendre dans des cheptels réputés jusque là indemnes. Ces résultats sont souvent contredits par de nouvelles analyses et remettent en cause la qualité des analyses.

La procédure « résultats aberrants » proposée par l'A.C.E.R.S.A. vise à préserver la qualité de la certification I.B.R. des cheptels sous appellation, c'est-à-dire la valeur prédictive

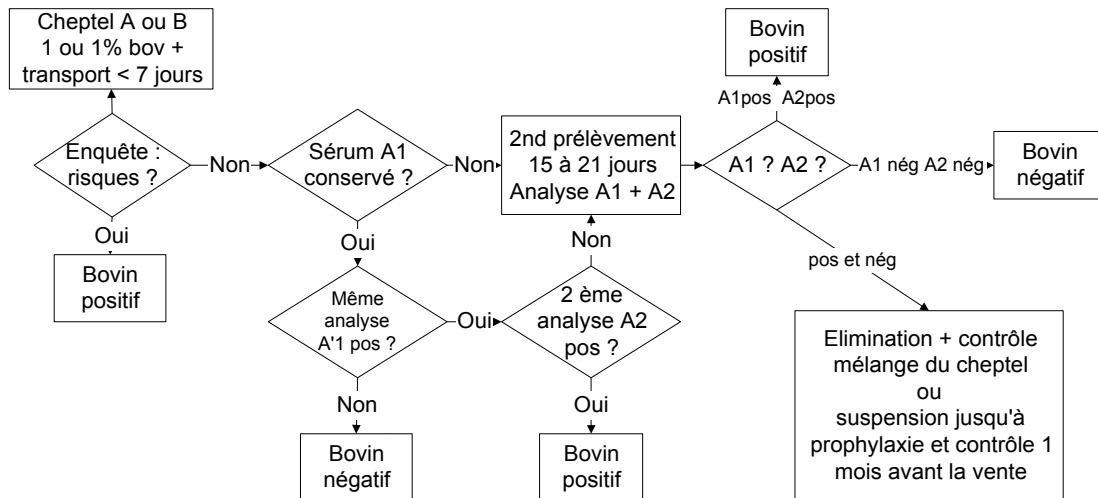
d'une conclusion négative de la procédure, tout en augmentant la valeur prédictive d'une conclusion positive de la procédure retenue. Cette procédure lourde et réservée aux élevages qualifiés a été mise en œuvre pour ne pas pénaliser injustement des élevages qualifiés. Elle comporte plusieurs étapes et intègre une enquête épidémiologique ainsi qu'une combinaison de plusieurs tests sérologiques.

Elle est décrite dans l'organigramme de la figure 1.

* Texte de l'exposé présenté à la Journée AEEMA, 14 juin 2002

¹ FRGDS Bourgogne, 42 rue de Mulhouse, 21000 Dijon, France

FIGURE 1
Organigramme de la procédure



L'étude développée ci-dessous vise à analyser les gains de V.P.P. (valeur prédictive positive) et de V.P.N. (valeur prédictive négative) à l'issue des différentes étapes de la procédure.

La finalité de ce travail vise à évaluer la pertinence technique des étapes successives de cette procédure et surtout à formaliser les questions qu'elle pose ou posera aux opérateurs de terrain.

II - METHODOLOGIE

La procédure proposée par l'A.C.E.R.S.A. fait appel à une succession et combinaison de plusieurs tests successifs. La première étape de cette étude consiste en une modélisation probabiliste de la V.P.P. et V.P.N. à l'issue de chaque étape de la procédure. Cette modélisation s'appuie sur les notions de sensibilité et de spécificité de chacun des tests utilisés, ainsi que sur les relations de dépendance entre eux.

La seconde étape consiste en une simulation chiffrée de cette modélisation. Elle s'intéresse également à la sensibilité des résultats aux différents paramètres du modèle.

Elle ouvre sur la discussion et sur les propositions qui peuvent être formulées pour améliorer la perception et la compréhension de ce problème.

III - RAPPELS SUR SENSIBILITE, SPECIFICITE, VALEURS PREDICTIVES ET TESTS COMBINES

Pour un test et une maladie donnés, le test peut donner une réponse positive ou négative sur des individus réellement infectés ou réellement sains.

- La **sensibilité** (Se) du test correspond à la fréquence (ou la probabilité) d'individus réellement infectés et donnés positifs par le test.

- La **spécificité** (Sp) du test correspond à la fréquence (ou la probabilité) d'individus réellement sains et donnés négatifs par le test.
- La **valeur prédictive positive** (V.P.P.) correspond à la probabilité d'être réellement infecté alors que le test est positif.
- La **valeur prédictive négative** (V.P.N.) correspond à la probabilité d'être réellement sain alors que le test est négatif.

Ces deux dernières valeurs dépendent à la fois des caractéristiques (sensibilité et spécificité) du test, mais également de la prévalence (F) réelle de la maladie.

Un test idéal doit voir tendre ces valeurs vers 1 (= 100%).

Le tableau I donne les relations entre ces différentes valeurs.

TABLEAU I

Relations entre sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et prévalence

	Infectés	Non infectés	Valeurs prédictives
Test positif	$F \times Se$	$(1 - F) \times (1 - Sp)$	$V.P.P. = F Se / [F Se + (1 - F) (1 - Sp)]$
Test négatif	$F \times (1 - Se)$	$(1 - F) \times Sp$	$V.P.N. = (1 - F) \times Sp / [F (1 - Se) + (1 - F) Sp]$
Total	F	1 - F	

La combinaison de deux tests T1 et T2 nécessite deux facteurs complémentaires qui traduisent la relation de dépendance qui peut exister entre les deux tests T1 et T2, tant au niveau de la sensibilité que de la spécificité.

Ces facteurs peuvent être représentés, d'une part, par un facteur multiplicatif (Kse) de la sensibilité du test 2, alors que le test 1 s'est avéré positif sur un animal infecté, et d'autre part, par un autre facteur multiplicatif (Ksp) de la spécificité du test 2 alors que le test s'est avéré négatif sur un animal non infecté.

Ainsi, la probabilité qu'un test T2 soit positif alors que T1 est positif vaut $Kse \times Se2$, où $Se2$

représente la sensibilité du test T2. Par construction et pour préserver des probabilités inférieures à 1, Kse doit être inférieur au minimum des valeurs $1 / Se1$ et $1 / Se2$.

Si ces facteurs sont égaux à 1, ils traduisent une indépendance des tests; s'ils s'ont supérieurs à 1, ils traduisent un degré de dépendance qui s'élève avec la valeur de ces facteurs.

Le tableau II exprime la probabilité correspondant à chaque combinaison de résultats des deux tests.

TABLEAU II

Probabilité de chaque combinaison des résultats des deux tests

Combinaison des résultats	Infectés	Non infectés
T1 pos , T2 pos	$F Se1 Se2 Kse$	$(1 - F) (1 - Sp1 - Sp2 + Ksp Sp1 Sp2)$
T1 pos , T2 nég	$F Se1 (1 - Se2 Kse)$	$(1 - F) (1 - Sp1 Ksp) Sp2$
T1 nég , T2 pos	$F (1 - Se1 Kse) Se2$	$(1 - F) (1 - Sp2 Ksp) Sp1$
T1 nég , T2 nég	$F (1 - Se1 - Se2 + Se1 Se2 Kse)$	$(1 - F) Sp1 Sp2 Ksp$
Total	F	1 - F

Lorsqu'une procédure combine plus de deux tests, des interactions de deuxième ordre doivent être également intégrées au modèle. Pour ne pas multiplier des paramètres très difficiles à estimer, les interactions au delà du premier ordre seront modélisées à partir des

interactions du premier ordre sur le principe suivant: lorsque plusieurs interactions de premier ordre existent entre plusieurs analyses, l'interaction multiple obtenue sur un test donné sera estimée par la moyenne

géométrique des interactions de premier ordre différentes de 1.

Par exemple, pour un test T_j de sensibilité Se_j , on obtiendra la sensibilité suivante si N tests T_i ont déjà fourni une réponse positive, alors qu'ils sont liés individuellement au test T_j par les facteurs de dépendance Kse_{ij}

$$= p(T_j + / \bigcap_{i=1}^N T_i +) = Se_j \cdot \prod_{i=1}^N (Kse_{ij})^{1/D}$$

où D désigne le nombre de facteurs de dépendance différents de 1.

Ainsi, à partir de cette modélisation, pour une combinaison de tests fournissant N résultats négatifs et P résultats positifs, on peut définir la probabilité d'obtenir N résultats négatifs et P résultats positifs par les considérations suivantes.

Pour des animaux infectés

$p(N \text{ tests négatifs et } P \text{ tests positifs}) = p(N \text{ tests négatifs} / P \text{ tests positifs}) \times p(P \text{ tests positifs})$

$$= p(\bigcap_{i=1}^N T_i - / Ptests^+) \cdot p(Ptests^+) = (1 - p(\bigcup_{i=1}^N T_i + / Ptests^+)) \cdot p(Ptests^+)$$

On peut développer chacun des membres de cette expression.

1. $p(P \text{ tests positifs})$

$$= p(T_1 + \text{ et } T_2 + \text{ et } T_3 + \text{ et } \dots \text{ et } T_p +)$$

$$= p(T_1 +) \times p(T_2 + / T_1 +) \times p(T_3 + / T_1 + \text{ et } T_2 +) \times \dots \times p(T_p + / T_1 + \text{ et } T_2 + \text{ et } T_3 + \text{ et } \dots \text{ et } T_{p-1} +)$$

par définition on a : $p(T_2 + / T_1 +) = Kse_{12} \times Se_2$

De la même façon on pourrait poser : $p(T_3 + / T_1 + \text{ et } T_2 +) = Kse_{123} \times Se_3$, où Kse_{123} représenterait le facteur de dépendance de T_3 lorsqu'à la fois les tests 1 et 2 sont positifs.

D'après la modélisation évoquée ci-dessus, on estime la valeur de Kse_{123} par la moyenne géométrique des facteurs de dépendance Kse_{13} et Kse_{23} différents de 1.

Ainsi on a :

$$p(Ptests^+) = \prod_{i=1}^p \left[Sei \times \prod_{j=1}^{i-1} (Kse_{ij})^{1/D_i} \right]$$

où Se_i désigne la Sensibilité du test i et Kse_{ij} désigne le facteur de dépendance de la sensibilité entre les tests i et j , et D_i représente le nombre de dépendances entre les tests j à $i-1$.

2. $p(\bigcup_{i=1}^N T_i + / Ptests^+)$

$$= \sum_{i=1}^N p(T_i + / Ptests^+) - \sum_{i=1}^N p(T_i + \cap T_j + / Ptests^+) + \sum_{i=1}^N p(T_i + \cap T_j + \cap T_k + / Ptests^+) - \dots$$

$$= \sum_{i=1}^N \pm \sum_{N_i=1}^N p(\bigcap_{j=1}^{N_i} T_j + \cap Ptests^+ / p(Ptests^+))$$

Pour des animaux non infectés

Les mêmes raisonnements s'appliquent pour les animaux non infectés avec les spécificités des tests et les facteurs de dépendance des spécificités.

Une fonction personnalisée a été écrite sous le logiciel Microsoft Excel® pour effectuer automatiquement le calcul de ces valeurs pour une série de tests et une succession de résultats donnés.

IV - MODELISATION DE LA V.P.P. ET V.P.N. DE LA PROCEDURE A.C.E.R.S.A.

A une population de bovins comportant une prévalence réelle de la maladie F, on applique chacune des étapes de la procédure et on calcule la proportion de bovins classés positifs et négatifs parmi les infectés et non infectés par le test appliqué à l'étape considérée.

L'étape suivante ne s'appliquera que sur les bovins retenus par la procédure.

La valeur prédictive positive finale de chaque étape correspondra à la proportion globale de bovins réellement infectés déclarés positifs à l'issue de l'étape, si elle devait s'arrêter à ce point, en intégrant les étapes précédentes.

La valeur prédictive négative finale de chaque étape correspondra à la proportion globale de bovins réellement non infectés déclarés négatifs à l'issue de l'étape, si elle devait

s'arrêter à ce point, en intégrant les étapes précédentes.

1. ETAPE 0 : ANALYSES DE MELANGE AVEC UN TEST T_0

Cette étape n'est pas partie intégrante de la procédure A.C.E.R.S.A., mais elle effectue un tri préalable entre la population des bovins infectés et non infectés qui entreront dans la procédure ultérieurement.

On définit :

Se_0 = sensibilité du test 0 = probabilité (T_0 positif / animal infecté)

Sp_0 = spécificité du test 0 = probabilité (T_0 négatif / animal non infecté)

Remarque : la sensibilité et la spécificité d'un test de mélange dépendent en partie des autres sérums constituant le mélange. Dans les élevages très faiblement positifs, on pourra considérer que les mélanges constituent une dilution dans des sérums négatifs.

A l'issue de ce premier test, on peut distinguer les catégories indiquées dans le tableau III.

TABLEAU III

Résultats obtenus à l'issue d'un premier test

Infectés		Non infectés	
F		(1 - F)	
Vrais positifs (VP0)	Faux négatifs (FN0)	Vrais négatifs (VN0)	Faux positifs (FP0)
Se_0	(1 - Se_0)	Sp_0	(1 - Sp_0)

A ce stade :

$$VPP = VP0 / (VP0 + FP0)$$

$$VPN = VN0 / (VN0 + FN0)$$

Pour l'étape suivante, seuls sont repris les mélanges positifs, donc les populations contenues dans les vrais et faux positifs.

Se_1 = sensibilité du test 1 = probabilité (T_1 positif / animal infecté)

Sp_1 = spécificité du test 1 = probabilité (T_1 négatif / animal non infecté)

Kse_{01} = facteur de dépendance de la sensibilité entre les tests 0 et 1

Ksp_{01} = facteur de dépendance de la spécificité entre les tests 0 et 1

A l'issue de ce deuxième test, on peut distinguer les catégories indiquées dans le tableau IV.

2. ETAPE 1 : REPRISSE DES ANALYSES DE MELANGE POSITIVES AVEC UN TEST INDIVIDUEL T_1

On définit :

TABLEAU IV

Résultats obtenus à l'issue d'un deuxième test

Infectés		Non infectés	
VP0		FP0	
Vrais positifs (VP1)	Faux négatifs (FN1)	Vrais négatifs (VN1)	Faux positifs (FP1)

A ce stade :

$$VPP = VP1 / (VP1 + FP1)$$

$$= F Se_0 Se_1 Kse_{01} / [F Se_0 Se_1 Kse_{01} + (1 - F) (1 - Sp_0) (1 - Sp_1 Ksp_{01})]$$

$$VPN = (VN0 + VN1) / (VN0 + FN0 + VN1 + FN1)$$

$$= [(1 - F) Sp_0 + (1 - F) (1 - Sp_0) Sp_1 Ksp_{01}]$$

$$/ [(1 - F) Sp_0 + F (1 - Se_0)$$

$$+ (1 - F) (1 - Sp_0) Sp_1 Ksp_{01} + F Se_0 (1 - Se_1 Kse_{01})]$$

Remarque : c'est à l'issue de cette étape qu'est mesurée la prévalence apparente P_{app} de l'infection.

$$P_{app} = VP1 + FP1 = F \text{ Se}_0 \text{ Se}_1 \text{ Kse}_{01} + (1 - F) (1 - Sp_0) (1 - Sp_1 \text{ Ksp}_{01})$$

D'où

$$F = (P_{app} - (1 - Sp_0) (1 - Sp_1 \text{ Ksp}_{01})) / (\text{Se}_0 \text{ Se}_1 \text{ Kse}_{01} - (1 - Sp_0) (1 - Sp_1 \text{ Ksp}_{01}))$$

Pour l'étape suivante, seuls sont repris les individus positifs, donc les populations contenues dans les vrais et faux positifs.

3. ETAPE 2 : ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

Il ne s'agit pas d'un test sérologique réel, mais le résultat de l'enquête peut être assimilé à un test Q qui possède sa propre sensibilité et spécificité.

On définit :

Se_q = sensibilité du test Q = probabilité (l'enquête révèle un risque / animal infecté)

Sp_q = spécificité du test Q = probabilité (l'enquête ne révèle aucun risque / animal non infecté)

L'enquête épidémiologique s'appuyant sur des éléments complètement indépendants de la sérologie, on suppose que ce test est totalement indépendant des tests sérologiques.

A l'issue de ce troisième test, on peut distinguer les catégories indiquées dans le tableau V.

TABLEAU V

Résultats obtenus à l'issue du troisième test

Infectés		Non infectés	
VP1		FP1	
Vrais positifs (VP2)	Faux négatifs (FN2)	Vrais négatifs (VN2)	Faux positifs (FP2)

A ce stade :

$$VPP = VP2 / (VP2 + FP2)$$

$$VPN = (VN0 + VN1 + VN2) / (VN0 + VN1 + VN2 + FN0 + FN1 + FN2)$$

Pour l'étape suivante, seuls sont repris les individus classés négatifs lors de l'enquête, donc les populations contenues dans les vrais et faux négatifs.

4. ETAPE 3 : REPRISE DE L'ANALYSE INDIVIDUELLE T₁ SUR LE MEME SERUM

La sensibilité et la spécificité du test T1 restent identiques, mais cette double analyse est

complètement dépendante, à l'exception des erreurs de manipulation et de répétabilité du réactif.

On définit :

Kse_{11} = facteur de dépendance de la sensibilité entre les tests 1 et 1'

Ksp_{11} = facteur de dépendance de la spécificité entre les tests 1 et 1'

A l'issue de ce quatrième test, on peut distinguer les catégories indiquées dans le tableau VI.

TABLEAU VI

Résultats obtenus à l'issue du quatrième test

Infectés		Non infectés	
FN2		VN2	
Vrais positifs (VP3)	Faux négatifs (FN3)	Vrais négatifs (VN3)	Faux positifs (FP3)

A ce stade :

$$VPP = (VP2 + VP3) / (VP2 + VP3 + FP2 + FP3)$$

$$VPN = (VN0 + VN1 + VN3) / (VN0 + VN1 + VN3 + FN0 + FN1 + FN3)$$

Pour l'étape suivante, seuls sont repris les individus classés positifs par le test T1', donc les populations contenues dans les vrais et faux positifs.

5. ETAPE 4 : ANALYSE INDIVIDUELLE T₂ SUR LE MEME SERUM

On définit :

Se₂ = sensibilité du test 2 = probabilité (T₂ positif / animal infecté)

Sp₂ = spécificité du test 2 = probabilité (T₂ négatif / animal non infecté)

Kse₁₂ = facteur de dépendance de la sensibilité entre les tests 1 et 2

Ksp₁₂ = facteur de dépendance de la spécificité entre les tests 1 et 2

Kse₀₂ = facteur de dépendance de la sensibilité entre les tests 0 et 2

Ksp₀₂ = facteur de dépendance de la spécificité entre les tests 0 et 2

A l'issue de ce cinquième test, on peut distinguer les catégories indiquées dans le tableau VII.

TABLEAU VII

Résultats obtenus à l'issue du cinquième test

Infectés		Non infectés	
VP3		FP3	
Vrais positifs (VP4)	Faux négatifs (FN4)	Vrais négatifs (VN4)	Faux positifs (FP4)

A ce stade :

$$VPP = (VP2 + VP4) / (VP2 + VP4 + FP2 + FP4)$$

$$VPN = (VN0 + VN1 + VN3 + VN4) / (VN0 + VN1 + VN3 + VN4 + FN0 + FN1 + FN3 + FN4)$$

Pour l'étape suivante, seuls sont repris les individus classés négatifs par le test T2, donc les populations contenues dans les vrais et faux négatifs.

6. ETAPE 5 : ANALYSES INDIVIDUELLES T₁ ET T₂ SUR UN NOUVEAU PRELEVEMENT

Les sensibilités, spécificités et facteurs de dépendance des tests 1 et 2 ont déjà été définis.

Il faut cependant intégrer des facteurs de dépendance liés au fait de reprendre les mêmes analyses sur un nouveau prélèvement. Ces facteurs seront supposés identiques pour

les différentes associations de tests mais une distinction sera opérée entre la situation où le même réactif est utilisé sur deux prélèvements différents et la situation où un réactif différent est utilisé sur deux prélèvements différents.

On définit donc :

Kse_{2p} = facteur de dépendance de la sensibilité entre les tests 1 ou 2 réalisés sur deux prélèvements différents

Ksp_{2p} = facteur de dépendance de la spécificité entre les tests 1 ou 2 réalisés sur deux prélèvements différents

Kse_{12p} = facteur de dépendance de la sensibilité entre les tests 0, 1 et 2 réalisés sur deux prélèvements différents

Ksp_{12p} = facteur de dépendance de la spécificité entre les tests 0, 1 et 2 réalisés sur deux prélèvements différents, supposé identique entre ces différents tests.

A l'issue de ce sixième test, on peut distinguer les catégories indiquées dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII
Résultats obtenus à l'issue du sixième test

Infectés		Non infectés	
VP3		FP3	
Vrais positifs (VP5)	Faux négatifs (FN5)	Vrais négatifs (VN5)	Faux positifs (FP5)
Discordants T ₁ + T ₂ -	Discordants T ₁ - T ₂ +	Discordants T ₁ + T ₂ -	Discordants T ₁ - T ₂ +

A ce stade :

$$VPP = (VP2 + VP4 + VP5) / (VP2 + VP4 + FP2 + FP4 + FP5)$$

$$VPN = (VN0 + VN1 + VN3 + VN5) / (VN0 + VN1 + VN3 + VN5 + FN0 + FN1 + FN3 + FN5)$$

Le cas des sérums classés discordants lors de cette étape n'a pas été pris en compte dans cette étude mais aurait pu être traité dans le cadre d'une étape complémentaire.

V - APPLICATION NUMERIQUE

Pour chacun des paramètres on définit une estimation, une valeur minimale et une valeur maximale.

L'estimation des facteurs de dépendance est conditionnée aux valeurs des sensibilités et spécificités.

Ainsi pour deux tests donnés, le facteur de dépendance des sensibilités, K_{se} , doit rester inférieur ou égal au minimum des valeurs $1/Se_1$ et $1/Se_2$, pour éviter d'obtenir des probabilités supérieures à 1.

$$\text{En effet, par définition, } p(T2+ / T1+) = K_{se_{12}} \times p(T2+) = K_{se_{12}} \times Se_2 < 1 \text{ d'où } K_{se_{12}} < 1 / Se_2$$

$$\text{De même, } p(T1+ / T2+) = K_{se_{12}} \times p(T1+) = K_{se_{12}} \times Se_1 < 1 \text{ d'où } K_{se_{12}} < 1 / Se_1$$

L'estimation des facteurs de dépendance des sensibilités peut être approchée par l'estimation de la probabilité qu'un test 2 fournisse un résultat positif alors que le test 1 était positif. (= $p(T2+ / T1+)$)

$$\text{Par définition, } p(T2+ / T1+) = K_{se_{12}} \times p(T2+) = K_{se_{12}} \times Se_2$$

$$\text{D'où } K_{se_{12}} = p(T2+ / T1+) / Se_2$$

Le facteur de dépendance des sensibilités, $K_{se_{12}}$, est alors égal à cette probabilité divisée par Se_2 .

Remarques :

1. Si une des deux sensibilités est égale à 100%, alors $K_{se} = 1$.
2. Les mêmes raisonnements s'appliquent aux facteurs de dépendance des spécificités.

Le tableau IX décrit les différents paramètres du modèle et leur estimation.

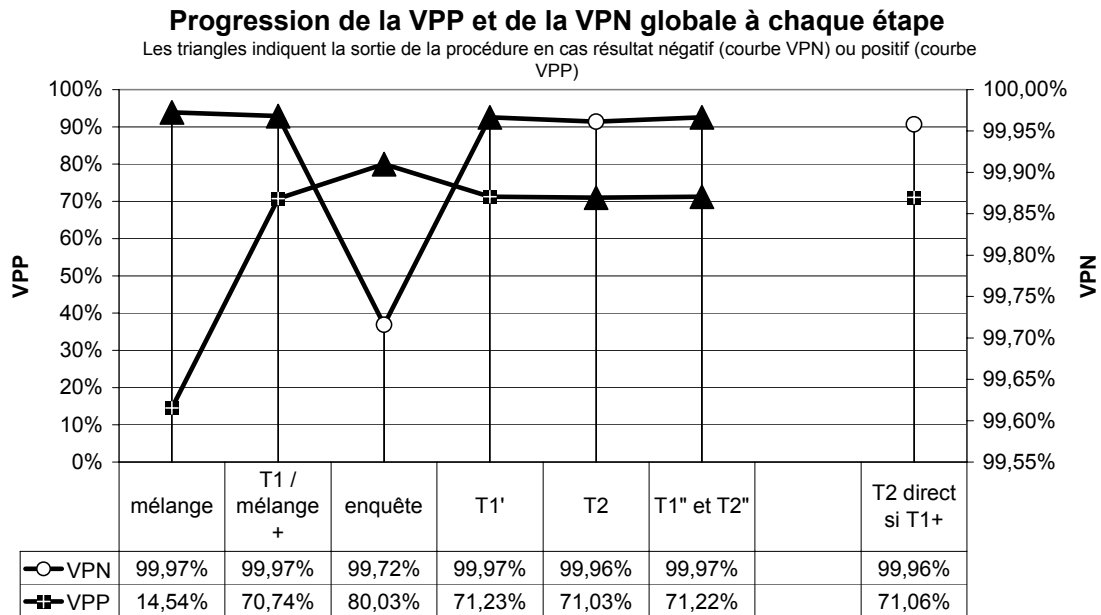
La prévalence apparente retenue pour la simulation numérique est la maximale admise par la procédure, à savoir 1%. Pour le calcul, cette prévalence apparente est corrigée en prévalence réelle avec les caractéristiques des tests 0 et 1, selon la formule présentée en remarque à l'issue de l'étape 1.

La simulation chiffrée avec les paramètres estimés est résumée dans la figure 2 qui montre l'évolution de la VPP et de la VPN à chaque étape de la procédure. Il convient de prêter attention au changement d'échelle entre les résultats de VPN et VPP.

Tableau IX
Description et estimation des paramètres du modèle

Paramètre	Estimation	Minimum	Maximum	Commentaires
1. Se_0	95%	90%	100%	La sensibilité du mélange est supposée moindre que celle des analyses individuelles
2. Sp_0	97%	90%	100%	La spécificité du mélange est supposée légèrement inférieure à celle des analyses individuelles
3. Se_1	97%	95%	100%	Sensibilité de l'analyse individuelle reprenant les mélanges positifs
4. Sp_1	99,5%	99%	100%	La spécificité de l'analyse individuelle a été estimée par le travail de validation des réactifs à 99,5%
5. Kse_{01}	99% / Se_1	1	Min ($1/Se_1$, $1/Se_0$)	Ce facteur sera d'autant plus élevé que le test utilisé pour les mélanges sera proche du test individuel. La probabilité qu'un sérum soit trouvé positif alors que le mélange a été trouvé positif est estimée à 99%.
6. Ksp_{01}	99,7% / Sp_1	1	Min ($1/Sp_1$, $1/Sp_0$)	La probabilité qu'un sérum non infecté soit trouvé négatif alors que le mélange a été trouvé négatif est estimée à 99,7%, valeur très proche de la spécificité individuelle.
7. Se_q	50%	30%	100%	La sensibilité de l'enquête est supposée bien inférieure à celle des analyses
8. Sp_q	70%	50%	100%	La spécificité de l'enquête est supposée meilleure que sa sensibilité, mais elle reste médiocre quand même.
9. Kse_{11}	99,8% / Se_1	100%	$1/Se_1$	Ce facteur est sans doute très proche du maximum. Il traduit les problèmes de répétabilité, qui peuvent avoir une incidence pour les sérums réellement positifs proches du seuil de positivité.
10. Ksp_{11}	99,7% / Sp_1	100%	$1/Sp_1$	Ce facteur est sans doute très proche du maximum. Il traduit les problèmes de répétabilité, qui peuvent avoir une incidence pour les sérums réellement négatifs proches du seuil de positivité.
11. Se_2	97%	95%	100%	La sensibilité de l'analyse individuelle de confirmation est proche de la première car elle fait appel à un réactif validé.
12. Sp_2	99,5%	99%	100%	Spécificité de l'analyse individuelle du 2 ^{ème} test, supposée voisine à la 1 ^{ère} .
13. Kse_{12}	98% / Se_2	1	Min ($1/Se_1$, $1/Se_2$)	Ce facteur sera d'autant plus élevé que le test utilisé pour l'analyse de confirmation sera proche du test individuel initial. La probabilité qu'un sérum (d'un animal infecté) soit trouvé positif alors que la première analyse a été trouvée positive est estimée à 98%.
14. Ksp_{12}	99,7% / Sp_2	1	Min ($1/Sp_1$, $1/Sp_2$)	La probabilité qu'un sérum (d'un animal non infecté) soit trouvé négatif alors que la première analyse a été trouvée négative est estimée à 99,7%.
15. Kse_{02}	98% / Se_2	1	Min ($1/Se_2$, $1/Se_0$)	Ce facteur sera d'autant plus élevé que le test utilisé pour les mélanges sera proche du deuxième test individuel de confirmation
16. Ksp_{02}	99,7% / Sp_2	1	Min ($1/Sp_2$, $1/Sp_0$)	Les facteurs de dépendance sont supposés semblables entre les tests 1 et 2 et le test de mélange.
17. Kse_{2p}	99% / Se	1	$1/Se_1$, ou $1/Se_2$	Ce facteur traduit la dépendance des résultats sur deux prélèvements différents. Sa valeur variera en fonction des tests considérés. On estime qu'un sérum d'un animal infecté, positif au premier test, a une probabilité de 99% de ressortir positif sur un second prélèvement analysé avec le même test.
18. Ksp_{2p}	99,7% / Sp	1	$1/Sp_1$, ou $1/Sp_2$	On estime qu'un sérum d'un animal sain, négatif au premier test, a une probabilité de 99,7% de ressortir négatif sur un second prélèvement analysé avec le même test.
19. Kse_{12p}	98,5% / Se	1	Min ($1/Se_2$, $1/Se_0$)	On estime qu'un sérum d'un animal infecté, positif au premier test, a une probabilité de 98,5% de ressortir positif sur un second prélèvement analysé avec un autre test.
20. Ksp_{12p}	99,5% / Sp	1	Min ($1/Sp_2$, $1/Sp_1$)	On estime qu'un sérum d'un animal sain, négatif au premier test, a une probabilité de 99,5% de ressortir négatif sur un second prélèvement analysé avec un autre test.

Figure 2
Simulation avec les paramètres estimés



A titre de comparaison, la figure 2 présente également la VPP et la VPN à l'issue d'une procédure qui utiliserait directement un test T2 de confirmation sur le sérum révélé positif par le test T1.

On constate que le recours à l'enquête dégrade la VPN, pour un gain de VPP. Dans

ce cas, l'enquête positive conforte la positivité du résultat. C'est la seconde analyse individuelle qui permet de retrouver une VPN semblable à celle du début de la procédure. Le recours au second prélèvement pour une double analyse n'apporte pratiquement aucun gain de VPN ni de VPP.

VI - ETUDE DE SENSIBILITE DU MODELE

Pour apprécier la sensibilité du modèle présenté ici à ses différents paramètres, il a été appliqué la technique suivante. Pour chaque paramètre, on a fait varier la valeur du paramètre étudié entre la valeur minimale et maximale affichée dans le tableau X, les autres paramètres restant égaux aux estimations du tableau. Certains autres paramètres (facteurs de dépendance) ont parfois du être corrigés pour rester compatibles avec le paramètre modifié.

La variation de la VPP et de la VPN de la procédure globale a été évaluée entre les deux bornes de variation de paramètre étudié.

Les plus fortes variations s'observent au niveau de la VPP pour les variations des paramètres Sp_1 , Sp_0 , $Ksp_{12} \times Sp_2$ (dépendance de la spécificité entre les tests 1 et 2), $Ksp_{02} \times Sp_2$ (dépendance de la spécificité entre les tests 0 et 2), $Ksp_{01} \times Sp_1$ (dépendance de la spécificité entre les tests 0 et 1) et $Ksp_{12p} \times Sp$ (dépendance de la spécificité entre deux tests identiques réalisés sur deux prélèvements différents).

Dans une bien moindre mesure, la VPN est légèrement sensible aux variations de Se_1 , Se_0 et Sp_1 .

La figure 3 illustre la variation de la VPP lors des variations de Sp_1 .

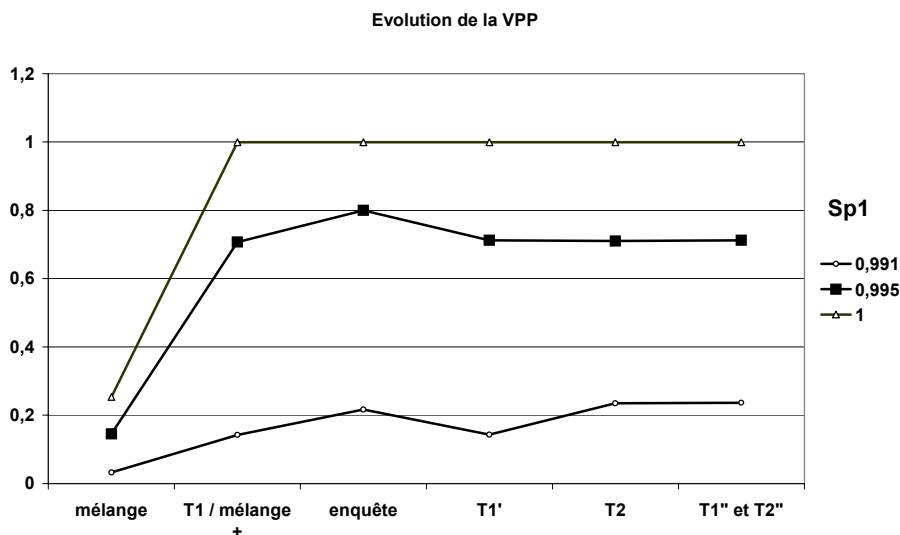
TABLEAU X

Variation des V.P.P. et V.P.N. en fonction de la variation des paramètres du modèle

Paramètre	Estimation	Minimum	Maximum	Variation VPP	Variation VPN
Se0	95,0%	90%	100,00%	0,035%	0,007%
Sp0	97,0%	90%	100,00%	29,359%	0,000%
Se1	97,0%	90%	100,00%	-0,010%	0,060%
Sp1	99,5%	99,1%	100,00%	76,298%	-0,060%
Seq	50,0%	30%	100,00%	0,100%	0,002%
Spq	70,0%	50%	100,00%	0,479%	0,000%
Se2	97,0%	90%	100,00%	0,954%	0,000%
Sp2	99,5%	90%	100,00%	2,151%	0,000%
Kse01 x Se1	99,0%	Se1	100,00%	0,005%	0,017%
Ksp01 x Sp1	99,7%	Sp1	100,00%	-14,364%	0,000%
Kse11 x Se1	99,8%	Se1	100,00%	0,051%	0,001%
Ksp11 x Sp1	99,7%	Sp1	100,00%	-0,075%	0,000%
Kse12 x Se2	98,0%	Se2	100,00%	0,014%	0,000%
Ksp12 x Sp2	99,7%	Sp2	100,00%	-29,405%	0,000%
Kse02 x Se2	98,0%	Se2	100,00%	0,002%	0,000%
Ksp02 x Sp2	99,7%	Sp2	100,00%	-23,195%	0,000%
Kse2p x Se	99,0%	Se	100,00%	-0,005%	0,000%
Ksp2p x Sp	99,7%	Sp	100,00%	-0,001%	0,000%
Kse12p x Se	98,5%	Se	100,00%	0,047%	0,004%
Ksp12p x Sp	99,5%	Sp	100,00%	-3,018%	0,000%

FIGURE 3

Evolution de la V.P.P. pour différentes valeurs de la spécificité du premier test individuel



La figure 4 illustre la variation de la VPP lors des variations de Ksp12 x Sp2.

La figure 5 illustre la variation de la VPP lors des variations de Ksp01 x Sp1.

On constate visuellement que la variation est très importante pour une faible variation de Sp1.

FIGURE 4

Evolution de la V.P.P. pour différentes valeurs de la dépendance Ksp12 de la spécificité entre les deux tests individuels

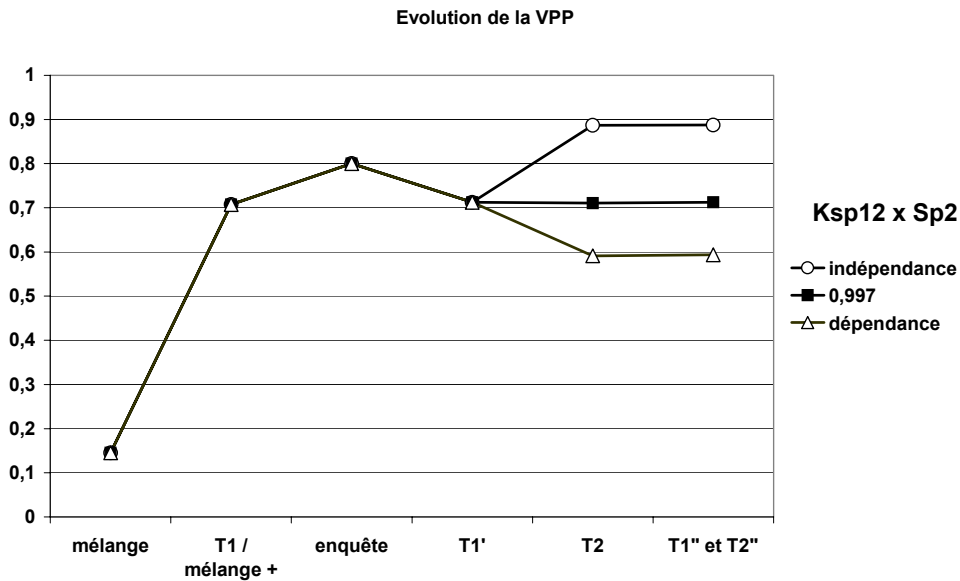
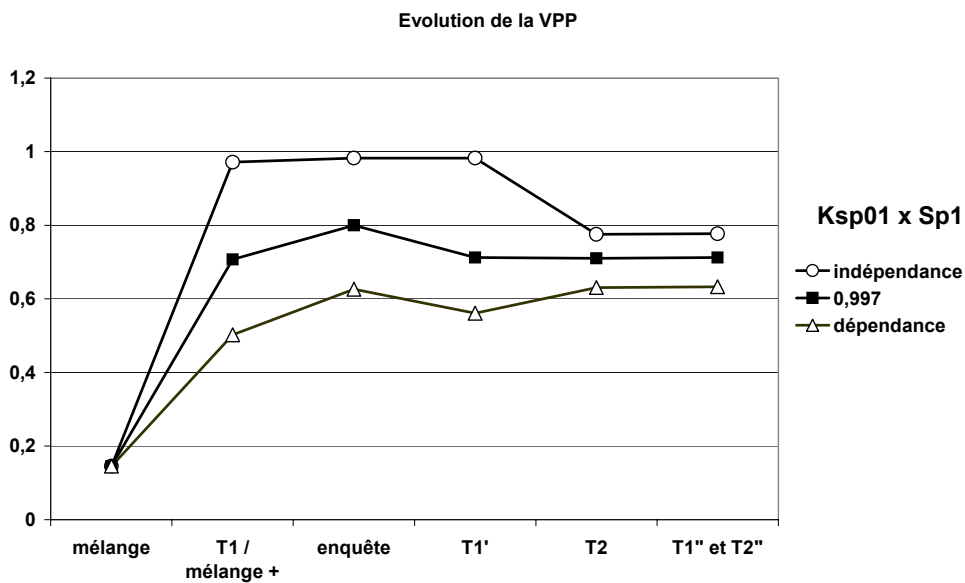


FIGURE 5

Evolution de la V.P.P. pour différentes valeurs de la dépendance Ksp01 de la spécificité entre les deux tests individuels



Sensibilité aux facteurs de dépendance

Deux situations extrêmes ont été envisagées : dépendance totale et indépendance totale de tous les facteurs.

La V.P.N. est pratiquement insensible à ces facteurs alors que la V.P.P. y est extrêmement sensible pour varier de 50 à 99%.

Quelle que soit la situation, on constate que la procédure simplifiée à deux analyses présente les mêmes V.P.P. et V.P.N. .

FIGURE 6

Simulation avec une dépendance totale des sensibilités et spécificités (sauf enquête)

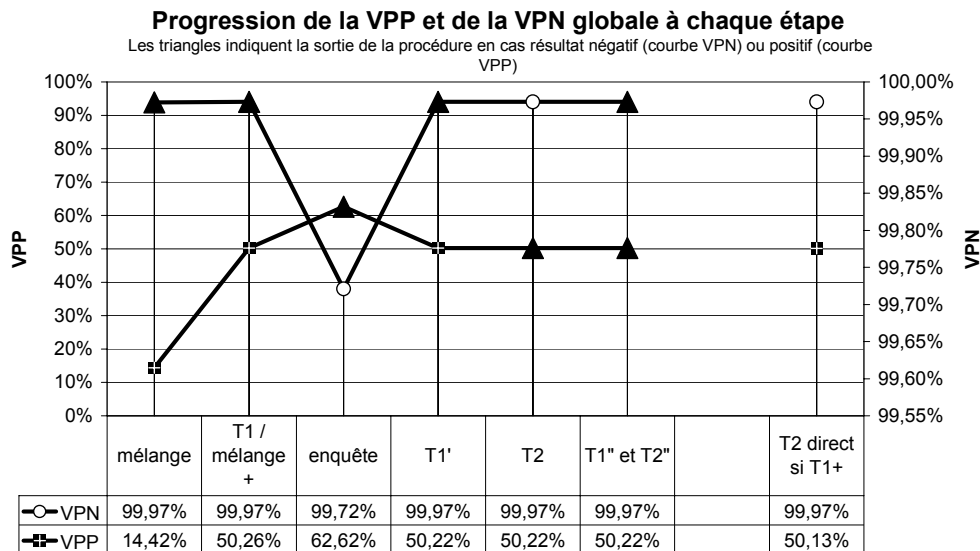
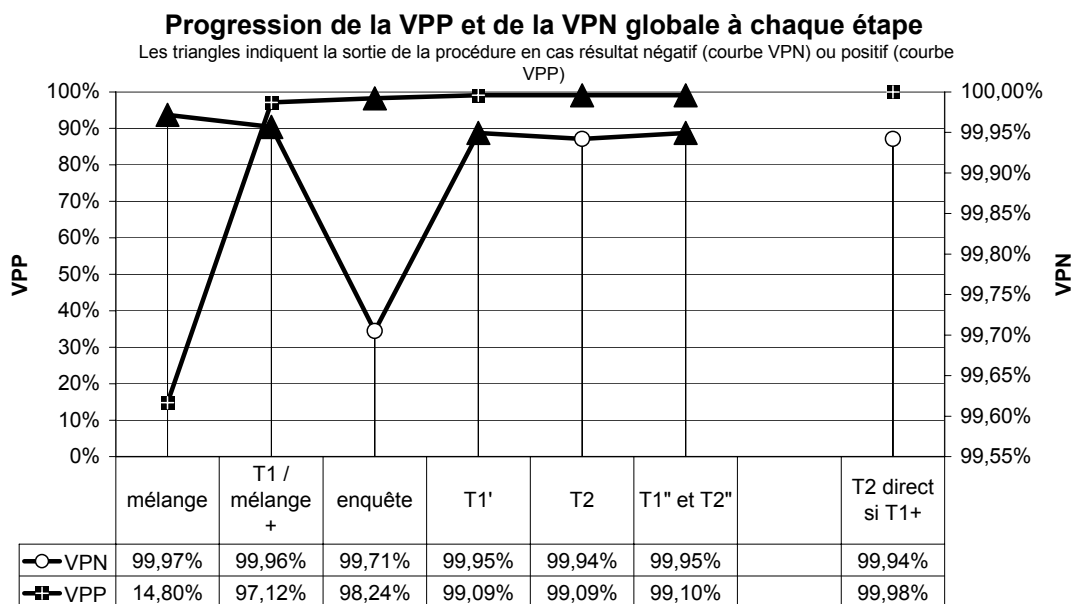


FIGURE 7

Simulation avec une indépendance totale des sensibilités et spécificités



VII - DISCUSSION

1. INTERET ET LIMITES DU MODELE
RETENU POUR L'ETUDE

1.1. L'analyse des combinaisons de plusieurs tests semble le plus souvent s'arrêter à la combinaison de deux tests, ce qui permet

de prendre en compte la notion de facteurs de dépendance, souvent approchés par une analyse de covariance, ou alors ne tient pas compte de ces facteurs en considérant une totale indépendance des tests, ce qui permet une combinaison multiple de tests. Cette

situation ne correspond malheureusement pas à la réalité et on a vu la réelle sensibilité des valeurs prédictives, positive en particulier, à la dépendance des tests. L'intérêt du modèle proposé est d'offrir la possibilité de travailler avec des valeurs estimables ou mesurables, à savoir les facteurs de dépendance estimés pour chaque paire de tests utilisés. Sur le plan pratique, le facteur de dépendance de la sensibilité peut être approché par la connaissance de la proportion de résultats positifs au test 2 dans une population réellement infectée et positive au test 1, associée à la connaissance de la sensibilité de chacun des tests. Cette proportion peut être approchée lorsqu'un test 2 de recontrôle est systématiquement appliqué sur un test 1 positif. Il faut cependant s'assurer de travailler sur des populations réellement positives. Une même approche peut être tenue pour la dépendance entre spécificités en s'intéressant à la réponse d'un test 2 à des faux positifs donnés par un test 1 ($= p(T2+/T1+)$). Dans ce cas :

$$Ksp = [p(T2+/T1+) * (1 - Sp1) - 1 + Sp1 + Sp2] / (Sp1 * Sp2)$$

Une autre méthode proposée par Gardner et Greiner [1999] permet d'approcher les caractéristiques de deux tests (sensibilité, spécificité et facteurs de dépendance). Elle s'appuie sur la notion de maximum de vraisemblance lorsque les deux tests ont été utilisés simultanément sur trois populations différentes (présentant si possible des prévalences différentes).

1.2. Le choix du modèle est plus discutable. Il découle presque d'une approche intuitive qui considère que la réponse d'un test sur des animaux infectés déjà positifs à plusieurs autres tests est fonction de la moyenne des dépendances existantes entre le test considéré et les autres. Il serait utile de vérifier l'application de ce modèle sur des données réelles, issues d'une population testée simultanément avec trois tests ou plus. La formulation de ce modèle génère des contraintes de cohérence sur les différents facteurs de dépendance. Par exemple, il n'est pas possible d'avoir un test dépendant avec deux autres qui seraient indépendants entre eux. Le plus gros défaut de ce modèle reste cependant sa sensibilité à l'ordre des tests. En effet imaginons trois tests A, B et C, présentant entre eux des facteurs de dépendance de la sensibilité K_{ab} , K_{bc} et K_{ac} . Dans une population infectée, la probabilité

d'obtenir des animaux positifs aux trois tests est égale à :

$$p(A+ \text{ et } B+ \text{ et } C+) = p(A+ / B+ \text{ et } C+) * p(B+ / C+) * p(C+)$$

$$= (K_{ab} * K_{ac})^{1/2} * S_a * K_{bc} * S_b * S_c$$

en application du modèle

$$= (K_{ab} * K_{ac})^{1/2} * K_{bc} * S_a * S_b * S_c$$

Cette valeur sera probablement différente de la valeur obtenue par le développement suivant de la même valeur :

$$p(A+ \text{ et } B+ \text{ et } C+) = p(C+ \text{ et } A+ \text{ et } B+) = p(C+ / A+ \text{ et } B+) * p(A+ / B+) * p(B+)$$

$$= (K_{ac} * K_{bc})^{1/2} * S_c * K_{ab} * S_a * S_b$$

en application du modèle

$$= (K_{ac} * K_{bc})^{1/2} * K_{ab} * S_a * S_b * S_c$$

Des solutions alternatives ont été envisagées (moyenne globalisée des facteurs, prise en compte de la dépendance maximale obtenue entre les différentes combinaisons), mais se sont heurtées à des difficultés de développement informatique. Quoiqu'il en soit, le choix de la modélisation des facteurs de dépendance au delà de deux tests restera arbitraire, sauf à introduire des facteurs d'ordre supérieur à 2 qui pourront difficilement être mesurés en pratique. L'objet du modèle n'est pas d'apporter une estimation absolue des valeurs prédictives, mais de permettre une comparaison quantitative des différentes combinaisons de tests. L'application informatique qui a été mise au point pour cette étude peut être maintenant utilisée pour toute autre combinaison de tests en vue de leur optimisation.

2. APPLICATION NUMERIQUE

2.1. L'ESTIMATION DES PARAMETRES EST APPROXIMATIVE

La connaissance des valeurs des paramètres utilisés dans cette étude est malheureusement loin d'être exhaustive, et beaucoup d'entre eux, notamment les facteurs de dépendance, ont été estimés sur une base empirique ou intuitive. Ce point limite la portée de l'application numérique et justifie l'étude de sensibilité qui s'intéresse à des fourchettes de valeurs. Les paramètres les mieux connus restent la spécificité, puisque son minimum a été imposé dans le cadre de la validation des réactifs à 99,5%. Pour cela, les réactifs ont été testés sur une population de 1000 sérums issus d'une population indemne. Il est dommageable que l'expérience des laboratoires qui réalisent parfois des dizaines

de milliers d'analyses, et effectuent souvent des comparaisons entre réactifs, ne soit pas mieux valorisée pour mieux cerner les caractéristiques des réactifs utilisés sur le terrain. Même si elles sont loin d'être parfaites, certaines méthodes permettent d'apprécier les caractéristiques des réactifs en l'absence de méthode de référence [Gardner et Greiner, 1999].

2.2. FORTE SENSIBILITE DE LA V.P.P. AUX FACTEURS DE DEPENDANCE DES SPECIFICITES

Dans la situation épidémiologique très particulière des bovins autorisés à suivre la procédure (prévalence apparente inférieure à 1%), il est normal de voir la V.P.P. très sensible aux variations de spécificité des tests et de n'observer que des variations infimes de la V.P.N.. La dépendance entre les spécificités aura donc également une influence majeure sur la V.P.P., comme le montre l'analyse de sensibilité du modèle à ces paramètres. Un gain sensible de V.P.P. pourrait être simplement obtenu en utilisant un réactif 1 le plus indépendant possible du réactif 0 utilisé pour les mélanges, comme le montre la figure 5. En effet, les laboratoires utilisent souvent le même réactif adapté aux analyses individuelles pour analyser individuellement les sérums des mélanges positifs. Cette technique offre l'avantage d'identifier plus sûrement le(s) bovin(s) responsable(s) de la positivité du mélange, mais en cas de faux positif, elle aura tendance à persister dans cette erreur, alors qu'un autre réactif plus indépendant et tout aussi performant utilisé en première intention limiterait ce risque.

2.3. LA V.P.P. RESTE LIMITEE QUEL QUE SOIT LE PROTOCOLE

Sauf dans l'hypothèse de tests très indépendants ou de spécificités idéales, la procédure parvient difficilement à assurer une

V.P.P. supérieure à 80%, tout en préservant heureusement la V.P.N.. A part l'enquête qui apporte une information complémentaire indépendante, mais de mauvaise qualité, la succession des tests complémentaires apporte très peu d'améliorations à la V.P.P. ou à la V.P.N.. Ainsi, le passage direct à un test T2 de confirmation sur un test T1 positif offre la même performance. Cette observation se retrouve tant dans l'hypothèse d'une dépendance totale des réactifs que de leur indépendance. Certains laboratoires l'ont compris et certains s'en remettent au résultat d'un 2^{ème} test de confirmation. Cette étude tend à leur donner raison. De ce fait, on peut s'interroger sur l'utilité d'un protocole aussi lourd pour produire en fin de compte une garantie de niveau similaire à un protocole simplifié.

2.4. INFLUENCE DE L'ENQUETE

Il peut être difficile d'assimiler l'enquête à un test aux caractéristiques connues, surtout en l'absence d'une standardisation de celle-ci. Elle est pourtant intégrée dans la procédure au même titre qu'un test sérologique et une conclusion positive génère la sortie de la procédure. L'approche quantitative de cette étude confirme l'apport d'un gain de V.P.P. si un facteur de risque est révélé par l'enquête, malgré une sensibilité de l'enquête estimée à 50% et une spécificité à 70%. En fait, l'indépendance totale de l'enquête compense quelque peu ces mauvaises caractéristiques. Par contre, la V.P.N. « s'effondre » relativement du fait des mauvaises caractéristiques de l'enquête. De ce fait, avec de telles caractéristiques, qui devraient être confirmées, l'enquête ne peut guère que confirmer une suspicion de résultat positif et difficilement l'infirmier.

VIII - CONCLUSIONS ET PROPOSITIONS

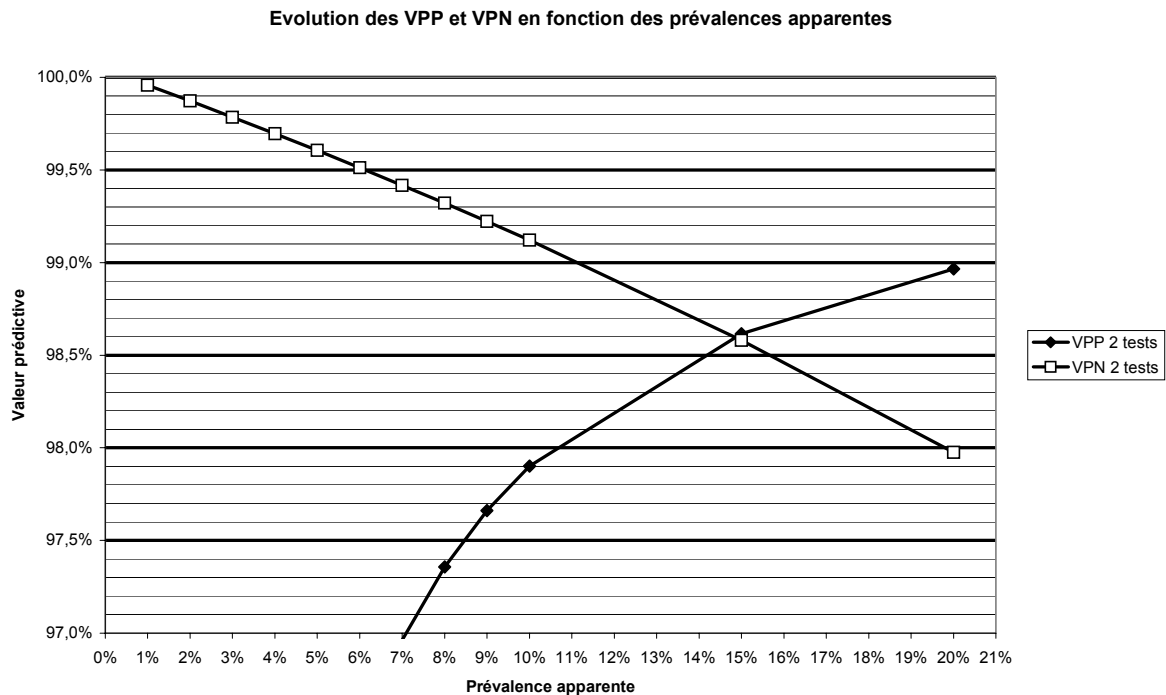
- Cette étude offre une approche quantitative des garanties apportées par la procédure de recontrôle définie par l'ACERSA. Bien que l'application numérique ne puisse s'appuyer sur des données bien documentées, elle souligne l'importance de recourir à des réactifs les plus indépendants possibles pour améliorer en particulier la valeur prédictive des résultats positifs.
- Elle met également en évidence le faible intérêt d'une procédure aussi lourde,

comparée à une procédure simplifiée qui consisterait à s'en remettre au résultat d'un deuxième test de confirmation appliqué sur les sérums issus de cheptels présentant moins de 1% de prévalence apparente.

- La question se pose différemment pour des contrôles sur une population tout venant. La figure 8 montre l'évolution des V.P.P. et V.P.N. de la procédure simplifiée en

fonction de la prévalence apparente de la population. Avec les paramètres estimés de l'étude, la figure montre un abaissement de la V.P.N. au dessous de 99,5% dès que la prévalence atteint 6%. Cette procédure simplifiée est donc difficilement envisageable pour une population tout venant, surtout si elle provient d'une zone à prévalence élevée.

FIGURE 8



- Concernant les bovins introduits provenant de cheptels indemnes, la question revient à la situation des cheptels à faible prévalence, avec cependant le facteur du transport en plus. Une enquête simple sur le mode de transport indiquant une présence de risque (transport indirect) ou une absence (transport direct) pourrait être intégrée dans une procédure de recontrôle. La difficulté réside cependant dans la détermination de la sensibilité et de la spécificité de cette enquête. La sensibilité correspondrait à la proportion d'animaux infectés lors d'un transport par rapport à d'autres causes. Elle devrait être assez élevée (par exemple 80%), si l'on estime que la cause majeure d'infection des bovins issus de cheptels indemnes est le transport. La spécificité correspondrait à la proportion d'animaux transportés sans risque parmi les animaux non infectés. Ces deux événements étant relativement indépendants, on peut approcher la

spécificité par la proportion d'animaux transportés sans risque (transport direct). Dès lors, avec les paramètres retenus pour l'étude, plus le transport direct sera répandu (> 50%), plus la V.P.P. d'un résultat positif associé à un transport à risque sera élevée. Si le mode de transport direct est peu répandu, l'enquête apportera peu ou pas d'information significative. Il est donc difficile d'intégrer cette enquête dans la procédure : elle peut cependant aider à orienter un choix de l'éleveur vers une procédure de recontrôle.

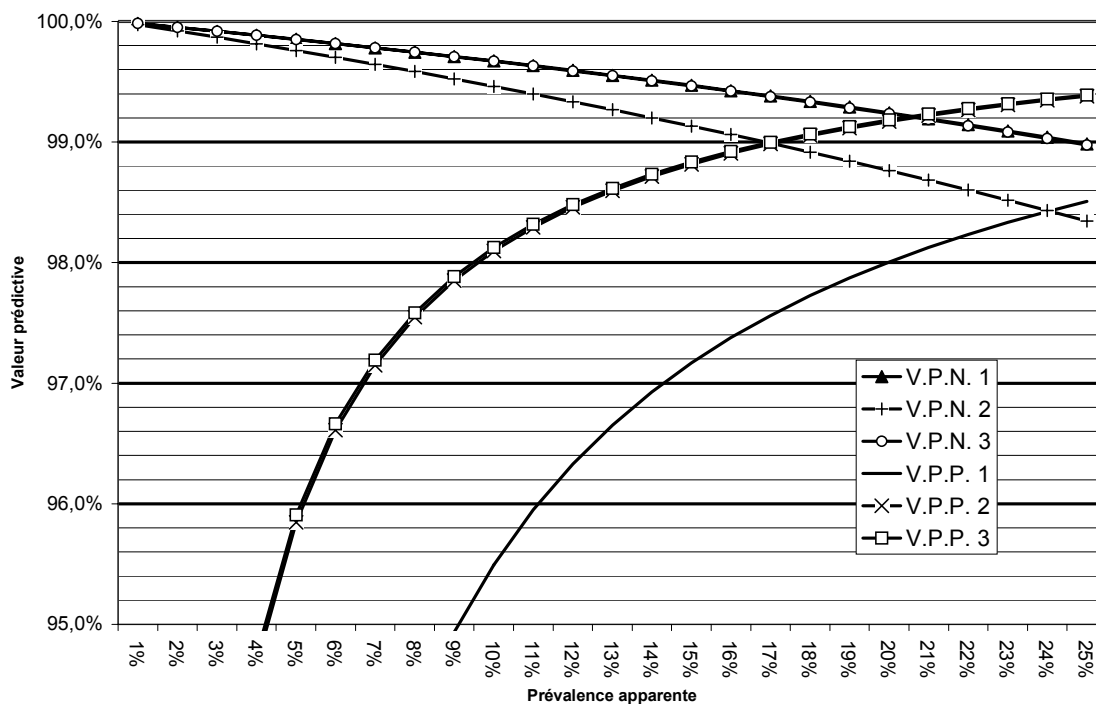
- D'une façon générale pour les introductions, le risque d'une contamination de transport peut contribuer à une baisse de la sensibilité de l'analyse d'introduction, puisque celle-ci risque d'être réalisée aux alentours de la séroconversion. Par contre, une seule analyse de recontrôle pratiquée quelques jours (5 à 10) plus tard avec un test le plus indépendant possible du

premier présentera une augmentation de la sensibilité et devrait suffire à confirmer ou infirmer le statut positif de l'animal. Cette procédure devrait pouvoir être recommandée au moins pour les bovins issus d'élevages sous appellation. Concernant le risque d'une contamination avant le transport, on se retrouve dans une problématique similaire à l'analyse de prophylaxie, à la différence cependant que la situation actuelle du cheptel n'est pas connue, même si elle est probablement indemne. Dans ce cas, les simulations numériques avec des réactifs équivalents et présentant les mêmes niveaux de

dépendance montrent qu'il suffit de réaliser deux analyses négatives de recontrôle pour retrouver un niveau quasi identique de la V.P.N. du résultat négatif de la première analyse, et ce quelle que soit la prévalence de l'infection, comme le montre la figure 9. Il faut dans ce cas que les résultats des deux contrôles soient négatifs. On pourrait donc recommander en pratique une double analyse pratiquée sur un nouveau prélèvement dans les 5 à 10 jours suivant le premier prélèvement. Seul un résultat doublement négatif infirmerait le premier résultat positif.

FIGURE 9

Evolution de la V.P.N. et de la V.P.P. pour un, deux et trois tests selon la prévalence apparente



- Cette solution de recontrôler par deux analyses pourrait éventuellement être envisagée pour les résultats provenant des contrôles de prophylaxie des cheptels non engagés dans un schéma de qualification, à condition de réaliser ces analyses sur le même sérum que la première analyse. Certains laboratoires pratiquent parfois cette méthode. Il faudrait cependant évaluer son intérêt en regard de son coût, si elle devait être systématisée. Il faudrait également intégrer le fait du passage par une analyse de mélange. Cependant, ce

principe permettrait d'offrir une règle de décision commune aux maîtres d'œuvre qui sont parfois confrontés à des résultats jugés aberrants.

- Quels que soient les protocoles retenus, il est important d'en suivre la pertinence dans le temps. Ainsi, certaines informations pourraient être relevées à partir des résultats obtenus dans les différents départements. Les plus intéressantes proviendront des résultats de sérums analysés simultanément par différents réactifs. Pour apprécier les caractéristiques

des différents réactifs, il serait utile de disposer de résultats de sérums analysés par plusieurs réactifs et prélevés sur plusieurs populations différentes. Certains

laboratoires utilisent une sérothèque pour tester les réactifs. Ces résultats mériteraient d'être compilés et valorisés pour approcher la qualité des réactifs.

BIBLIOGRAPHIE

Gardner I.A. and Greiner M. ~ Advanced Methods for Test Validation and Interpretation in Veterinary Medicine, 1999, 78 pages, site www.berlin-info.de.

Pouillot R. ~ Les tests multiples : effets de la dépendance conditionnelle entre tests sur l'interprétation. In : Méthodes Avancées de Validation et d'Interprétation des Tests de

Diagnostic, CDrom de l'Atelier de l'AEEMA du 16 mai 2001.

Toma B. et coll. ~ Le dépistage des maladies infectieuses animales. In : Epidémiologie appliquée à la lutte contre les maladies transmissibles majeures. A.E.E.M.A. (Ed)., 2001, 2^{ème} Ed., 696 p.



Remerciements à Régis Pouillot