

## COMPARAISON DE DEUX METHODES D'EVALUATION DES CARACTERISTIQUES DE CINQ TESTS SEROLOGIQUES DE DEPISTAGE DE LA BRUCELLOSE PORCINE\*

Anne Praud<sup>1</sup>, Olivier Gimenez<sup>2</sup>, Gina Zanella<sup>3</sup>, Barbara Dufour<sup>1</sup>, Nathalie Pozzi<sup>4</sup>,  
Valérie Antras<sup>5</sup>, Laurence Meyer<sup>6</sup> et Bruno Garin-Bastuji<sup>7</sup>

### RESUME

Aucun test de référence (gold standard) n'est actuellement disponible pour le dépistage de la brucellose porcine. L'évaluation des caractéristiques des tests utilisés couramment est néanmoins indispensable à la mise en place d'un protocole de dépistage de cette maladie.

Notre étude a porté sur 6 422 porcs de France métropolitaine et 1 595 porcs de Polynésie française, soumis individuellement à cinq tests de dépistage (EAT, FPA, iELISA, et deux cELISA). L'estimation de la sensibilité et de la spécificité des tests a été réalisée selon deux approches : une approche fréquentiste (par la méthode du maximum de vraisemblance) et une approche bayésienne.

Elle a permis de mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation d'une méthode bayésienne dans la détermination des caractéristiques de tests de dépistage en l'absence de test de référence, ainsi que l'existence de variations de la sensibilité et de la spécificité des tests selon le contexte épidémiologique.

**Mots-clés :** *Brucella suis*, maximum de vraisemblance, modèles bayésiens, sensibilité, spécificité, test diagnostique.

### SUMMARY

Serological tests are essential for surveillance of animal diseases and for control programs. Yet, to date, no gold standard is available for the diagnosis of porcine brucellosis. This study was designed to evaluate comparatively the sensitivity and specificity of five serological tests for porcine brucellosis using two approaches, a frequentist approach (using the maximum likelihood method) and Bayesian modelling.

.../..

\* Texte de la communication orale présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 21 mai 2010  
<sup>1</sup> Ecole nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA) / Unité épidémiologie des maladies animales infectieuses, AFSSA, 94704 Maisons-Alfort Cedex, France  
<sup>2</sup> Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive, UMR 5175, CNRS, 34293 Montpellier Cedex, France  
<sup>3</sup> Unité épidémiologie, AFSSA, 94706 Maisons-Alfort Cedex, France  
<sup>4</sup> Laboratoire national de contrôle des reproducteurs, 94704 Maisons-Alfort Cedex, France  
<sup>5</sup> Service du développement rural, Papeete, Polynésie Française  
<sup>6</sup> INSERM, CESP, U1018, Le Kremlin-Bicêtre, F-94276 France; Univ Paris-Sud, Faculté de médecine Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre; AP-HP, Hopital Bicêtre, Service épidémiologie et santé publique  
<sup>7</sup> Laboratoire de référence brucellose EU/OIE/FAO, Unité zoonoses bactériennes, AFSSA, 94706 Maisons-Alfort Cedex, France

.../..

The pig population tested included 6,422 animals in Metropolitan France and 1,595 in French Polynesia. Serum samples were subjected to five brucellosis serological tests: RBT, FPA, I-ELISA and two C-ELISA. Our study demonstrated that, in the absence of a gold standard, a Bayesian approach was to be preferred to evaluate the characteristics of serological tests. It also showed that sensitivity and specificity not only differ from one test to another, but may also vary depending on the epidemiological context.

**Keywords:** Bayesian, *Brucella suis*, Diagnostic tests, Maximum likelihood, Sensitivity, Specificity.




---

## I - INTRODUCTION ET CONTEXTE

---

La brucellose porcine, due à *Brucella suis* biovar 2 en France métropolitaine, était limitée aux élevages familiaux jusque dans les années 1970. Elle touche actuellement de manière sporadique l'élevage porcin de plein air qui est directement exposé aux réservoirs sauvages constitués par les sangliers et les lièvres : entre 1993 et 2009, 60 foyers ont été identifiés dans 30 départements, avec isolement de *B. suis* biovar 2 dans 54 foyers [Garin-Bastuji, *comm. pers.*; EFSA, 2009]. L'infection par le biovar 1 de *B. suis* est, quant à elle, enzootique en Polynésie Française.

La surveillance par dépistage n'est systématique, en France métropolitaine, que pour les verrats fournisseurs de semence, de leur sélection en élevage jusqu'en centre de collecte ou pour l'exportation de reproducteurs. Toutefois, les foyers détectés en élevage (en particulier à la suite de l'observation de signes cliniques, avortements ou orchites notamment) font l'objet d'un abattage total.

Plusieurs tests sérologiques sont reconnus par l'OIE pour le contrôle aux échanges internationaux : EAT (épreuve à l'antigène tamponné), FPA (test de polarisation de

fluorescence), FC (fixation du complément) et ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) [OIE, 2009]. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont mal connues et généralement considérées comme faibles, du fait, notamment, pour la spécificité, de fréquentes réactions croisées avec *Yersinia enterocolitica* O:9. Aucun test de référence (gold standard) n'est actuellement disponible. Ceci empêche pratiquement la mise en place d'une qualification d'élevage sur la base de contrôles sérologiques et rend délicate la prise de décision sanitaire lors de l'observation de résultats sérologiques positifs, tant en contrôle de reproducteurs que lors d'apparition de clinique évocatrice en élevage. La recherche par culture ou PCR de *B. suis* n'est en effet réalisable en pratique qu'au niveau du cheptel et seulement lors de clinique évocatrice et/ou d'abattage diagnostique.

L'objet de notre étude était de comparer deux approches (fréquentiste et bayésienne), permettant d'estimer les caractéristiques de cinq tests sérologiques de dépistage de la brucellose porcine en l'absence de test de référence.

---

## II - MATERIEL ET METHODES

---

### 1. ECHANTILLON

Notre étude a porté sur 6 422 porcs de France métropolitaine et 1 595 porcs de Polynésie française, issus, pour partie, de populations indemnes ou présumées indemnes et, pour partie, d'élevages certainement infectés. Les sérums prélevés sur les 6 422 animaux ont été soumis individuellement aux cinq tests étudiés. La collecte a eu lieu entre 1997 et 2003 en Polynésie française et au cours de l'année 2005 en France métropolitaine.

En France métropolitaine, les animaux de la sous-population « infectée » (1 799 porcs) provenaient de 32 élevages de plein air de l'ouest de la France dans lesquels un foyer de brucellose (*B. suis* biovar 2) avait été détecté au cours de l'année précédente, et les animaux de la sous-population « indemne » (4 623 porcs), de centres de collecte de semence ou –plus rarement– d'élevages industriels (« hors-sol »).

En Polynésie française, les animaux de la sous-population « infectée » (694 porcs) provenaient de six élevages dans lesquels *B. suis* biovar 1 avait été isolée, et les animaux de la sous-population « présumée indemne » (901 porcs) provenaient de 11 élevages pour lesquels les services vétérinaires locaux n'avaient pas identifié de facteurs de risque d'infection brucellique.

### 2. TESTS DE DEPISTAGE

Cinq tests sérologiques de dépistage de la brucellose porcine ont été étudiés :

1. Epreuve à l'antigène tamponné (EAT) ou rose bengale, Institut Pourquier (France) ;
2. Test de polarisation de fluorescence (FPA), *B. abortus* antibody test kit, Diachemix/Prionics (Suisse) ;
3. ELISA indirect (iELISA), Chekit *B. suis*, Idexx-Bommeli (Suisse) ; et
4. Deux ELISA de compétition (cELISA<sub>1</sub> et cELISA<sub>2</sub>), respectivement : SVANOVIR® *Brucella*-Ab c-ELISA, Svanova (Suède) et Compelisa, VLA (Royaume Uni).

L'antigène EAT était standardisé selon les exigences européennes et internationales [CE, 2008 ; OIE, 2008]. Les seuils de détection (cut-offs) utilisés pour les autres tests étaient ceux recommandés par les fabricants

(iELISA >70% ; cELISA<sub>1</sub> ≥ 30% ; cELISA<sub>2</sub> ≤ 60% ; FPA = 20).

Les prélèvements ont été analysés au Laboratoire UE/OIE/FAO de référence pour la brucellose animale (AFSSA, Maisons-Alfort, France). Les résultats aux cinq tests étaient disponibles pour chaque porc de l'échantillon.

### 3. ESTIMATION DES CARACTERISTIQUES DES TESTS EN L'ABSENCE DE TEST DE REFERENCE : APPROCHE STATISTIQUE

#### 3.1. APPROCHE FREQUENTISTE

##### 3.1.1. Modèle

Dans le cadre de l'approche fréquentiste nous avons utilisé le modèle de Hui et Walter [Hui et Walter, 1980]. La validité de ce modèle suppose la vérification de trois conditions (dites « paradigme de Hui et Walter ») :

1. Les tests doivent être indépendants ;
2. Les caractéristiques de ces tests doivent être identiques dans les deux sous-populations étudiées ;
3. La prévalence de la maladie doit être différente dans les deux sous-populations.

##### 3.1.2. Implémentation

Les valeurs les plus probables des paramètres d'intérêt ont été estimées par la méthode du maximum de vraisemblance (sensibilité et spécificité des cinq tests et séroprévalences dans deux sous-populations étudiées, soit 12 paramètres) [Dohoo *et al.*, 2003]. L'estimation du maximum de vraisemblance a été obtenue à l'aide de deux algorithmes fréquemment utilisés : l'algorithme de Newton-Raphson (NR) et l'algorithme expectation-maximisation (EM) [Enøe *et al.*, 2000].

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel TAGS (« Tests in the Absence of a Gold Standard », [Pouillot *et al.*, 2002]).

#### 3.2. APPROCHE BAYESIENNE

L'approche bayésienne fait appel à des méthodes probabilistes. Son intérêt principal réside dans la possibilité de synthétiser les informations déjà disponibles *a priori* (opinion

d'experts, données bibliographiques) sur les paramètres à estimer, (« priors ») et les données collectées sur le terrain, pour aboutir à l'estimation *a posteriori* des paramètres d'intérêt (« posteriors ») [Enøe *et al.*, 2000]. L'estimation des posteriors est obtenue mathématiquement à l'aide du théorème de Bayes [Bayes, 1763].

### 3.2.1. Modèle

Les cinq modèles élaborés sont décrits dans le tableau 1.

#### 3.2.1.1. Relation de dépendance entre les tests sérologiques

Deux tests de dépistage sont considérés comme dépendants lorsque le résultat obtenu au premier test fournit une information sur la

probabilité d'obtenir un résultat donné au second test, conditionnellement à l'infection par l'agent pathogène [Enøe *et al.*, 2000]. Les cinq tests sérologiques utilisés ici reposent sur la même base biologique [Nielsen, 2002] : ils détectent les anticorps anti-LPS-S (lipopolysaccharide lisse, composant majeur de la membrane externe des *Brucella* en phase lisse comme *B. suis*). Il existe donc une relation de dépendance conditionnelle entre ces tests [Gardner *et al.*, 2000]. La nature exacte de cette relation est difficile à déterminer et à modéliser. Nous avons donc choisi d'utiliser une adaptation du modèle classique pour tests multiples proposée par Berkvens *et al.* [2006].

Les tests ont été considérés comme indépendants dans une première approche (modèles 2 et 3). Les modèles 4 et 5 tenaient compte de la relation de dépendance conditionnelle entre les tests.

**Tableau 1**  
**Modèles proposés**

Modèle	Approche	Tests	Priors
1	Fréquentiste	Indépendants	
2	Bayésienne	Indépendants	Non informatifs – Beta (1,1)
3	Bayésienne	Indépendants	Informatifs – Beta (a,b)
4	Bayésienne	Dépendants	Non informatifs – Beta (1,1)
5	Bayésienne	Dépendants	Informatifs – Beta (a,b)

#### 3.2.1.2. Informations a priori introduites dans le modèle

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les modèles bayésiens permettent de synthétiser des informations *a priori* (dires d'experts, données bibliographiques) et des observations effectuées sur le terrain. Les sensibilités, spécificités et séroprévalences sont considérées comme des variables binomiales, dont la distribution suit une loi beta de paramètres *a* et *b*, dans l'intervalle [0,1] [Johnson et Gastwirth, 1991 ; Praet *et al.*, 2006]. Les paramètres *a* et *b* sont estimés par le calcul, à partir de la valeur la plus probable du paramètre concerné et de sa valeur limite inférieure ( $\alpha = 5\%$ ). L'allure de la distribution est contrôlée graphiquement (logiciel @Risk, Palisade Corporation).

Dans un premier temps (modèles 2 et 4), nous avons introduit dans le modèle des priors dits « non informatifs » ou « peu informatifs ». Les paramètres estimés ont été modélisés sous la forme de lois beta (1,1), ce qui signifie que les différentes valeurs que le paramètre peut prendre sont équiprobables sur l'intervalle [0 ; 1].

Dans les modèles 3 et 5 en revanche, *a* et *b* ont été établis pour chaque paramètre (tableau 2) à l'aide du rapport d'expertise de l'EFSA [EFSA, 2009].

### 3.2.2. Implémentation

Les données sont simulées par un processus itératif (algorithme Monte Carlo par chaîne de Markov (MCMC)), en utilisant l'échantillonneur de Gibbs [Gelman *et al.*, 1995].

L'échantillon « simulé » est ensuite utilisé pour estimer la distribution des paramètres d'intérêt *a posteriori*, leurs fonctions de densité de probabilité, leurs valeurs moyennes et un

intervalle de crédibilité pour chacune d'entre elles [Enøe *et al.*, 2000 ; Branscum *et al.*, 2005].

**Tableau 2**  
**Paramètres des lois beta utilisées comme priors informatifs**

Test	Paramètre étudié	Paramètres des lois beta	
		a	b
EAT	Se	74,6	11,5
	Sp	2 840	4,55
FPA	Se	1*	1*
	Sp	2 220	112
iELISA	Se	1 460	0,96
	Sp	11 700	6,9
cELISA	Se	240	0,95
	Sp	6 770	746

\*Informations nécessaires non disponibles : utilisation d'une loi beta (1, 1) – Distribution uniforme sur l'intervalle [0 ; 1]

Le logiciel WinBUGS a été utilisé (« Bayesian inference using Gibbs sampling », [Lunn *et al.*, 2000]).

Une analyse de sensibilité a été effectuée. La variation des lois de distribution *a priori* n'engendre pas une variation importante des posteriors. Les chaînes d'itération ont par ailleurs été initiées à différents points, sans impact sur les résultats. Cette démarche permet de vérifier la stabilité de l'analyse [Enøe *et al.*, 2000]. La convergence a été vérifiée graphiquement : elle est atteinte lorsque la moyenne des paramètres estimés est stable, après un certain nombre d'itérations.

Parmi les 21 000 itérations réalisées, les 1 000 premières n'ont pas été prises en compte dans l'analyse (« temps de chauffe »).

## 4. RESULTATS

### 4.1. RESULTATS AUX TESTS

Dans les deux sous-populations « indemne » ou « présumée indemne », la plupart des animaux de l'échantillon présentaient des résultats négatifs aux cinq tests (respectivement 84,1% en métropole et 86,5% en Polynésie française). Dans les deux sous-populations infectées, la proportion d'animaux présentant un résultat positif à au moins un test était de 56,9% en métropole et 67,3% en Polynésie (figure 1).

Pour deux des cinq tests (FPA et iELISA), les animaux pouvaient fournir un résultat « douteux ». 821 porcs (soit 10,1% des animaux de l'échantillon) ont présenté un ou des résultats douteux. Ces animaux ont été exclus de la suite de l'étude. Les résultats aux cinq tests des 7 196 autres animaux figurent au tableau 3.

### 4.2. ESTIMATION DE LA SENSIBILITE ET DE LA SPECIFICITE DES TESTS ETUDIES SELON LE MODELE UTILISE

Les valeurs estimées des paramètres étudiés par les différents modèles en France métropolitaine et en Polynésie française figurent respectivement aux tableaux 4 et 5.

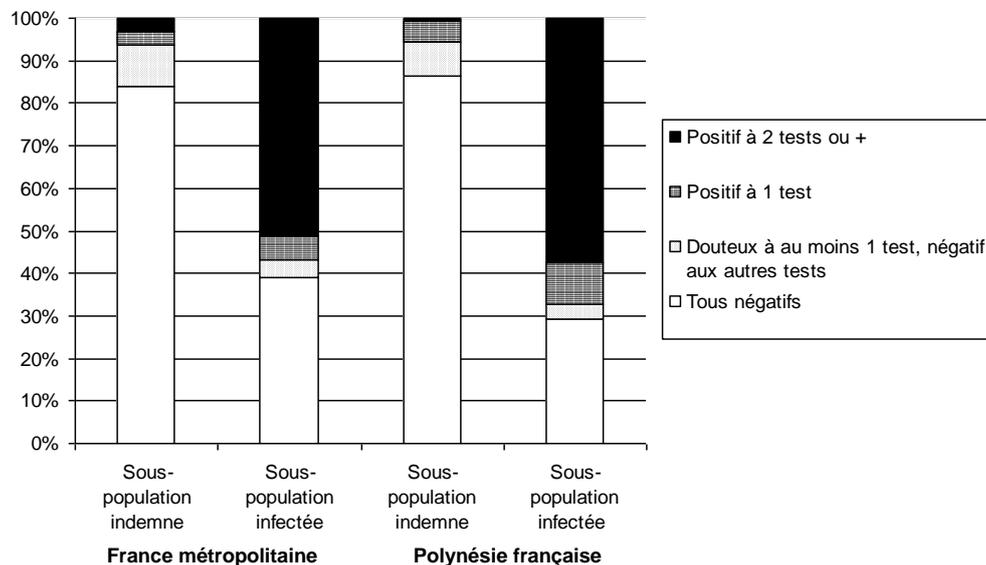
#### 4.2.1. Approche fréquentiste

L'utilisation de la méthode du maximum de vraisemblance grâce au logiciel TAGS a permis une première estimation des séroprévalences et des caractéristiques intrinsèques des tests dans les deux zones géographiques étudiées.

En France métropolitaine, la séroprévalence moyenne était estimée à 0,51 ([0,49 ; 0,54], intervalle de confiance [IC] 95%) en sous-population infectée et 0,021 ([0,017 ; 0,027], IC 95%) en sous-population indemne.

Figure 1

## Typologie des résultats obtenus selon la zone géographique et le contexte épidémiologique



Le test présentant la meilleure sensibilité était le FPA (sensibilité [se] = 0,964, ([0,949 ; 0,975], IC 95%), suivi par le cELISA<sub>1</sub> (Se = 0,937, [0,916 ; 0,953], IC 95%). *A contrario*, le test le plus spécifique était le cELISA<sub>2</sub> (Sp = 0,998, [0,996 ; 0,999], IC 95%), suivi par le cELISA<sub>1</sub> (Sp = 0,994, [0,991 ; 0,996], IC 95%) et l'iELISA (Sp = 0,993, [0,990 ; 0,995], IC 95%).

En Polynésie française, les séroprévalences étaient respectivement de 0,59 ([0,56 ; 0,63], IC 95%) et 0,0010 ([10<sup>-4</sup> ; 0,013], IC 95%). Le test le plus sensible était l'iELISA (Se = 0,958 ; [0,928 ; 0,976], IC 95%). La spécificité la plus haute était celle de l'iELISA (Sp = 0,987, [0,977 ; 0,993], IC 95%) suivi par l'EAT (Sp = 0,984, [0,973 ; 0,990], IC 95%) et le cELISA<sub>1</sub> (Sp = 0,983, [0,973 ; 0,989], IC 95%).

#### 4.2.2. Approche bayésienne

Quatre modèles bayésiens (modèles n°2 à 5) ont ensuite été élaborés.

Les modèles ont été comparés à l'aide du Deviance Information Criterion (DIC ; [Spiegelhalter *et al.*, 2002]). Le DIC est une adaptation du critère d'Akaike [Akaike, 1974] pour les analyses bayésiennes. Il permet d'évaluer l'équilibre entre l'adaptation du modèle aux données et sa complexité. Plus la

valeur du DIC est faible, et meilleur est ce compromis. Les DIC des modèles 2 et 3 (tests indépendants), étaient plus bas que ceux des modèles 4 et 5 (tableaux 4 et 5).

Le modèle n°2 (tests indépendants, priors non informatifs) a fourni des résultats très similaires à ceux du modèle n°1 (méthode du maximum de vraisemblance, tests indépendants). Par ailleurs, la précision des résultats obtenus grâce aux modèles avec priors informatifs (modèles 3 et 5) était légèrement meilleure (intervalles de crédibilité plus étroits) que celle des résultats obtenus avec priors non informatifs (tableaux 4 et 5).

Le modèle n°4 a permis d'estimer les séroprévalences en France métropolitaine à 0,53 ([0,51 ; 0,56], intervalle de crédibilité [ICr] 95%) dans la sous-population infectée et 0,0018 ([5.10<sup>-5</sup> ; 6.10<sup>-3</sup>], ICr 95%) dans la sous-population indemne.

Le test présentant la sensibilité la plus élevée était le cELISA<sub>1</sub> (Se = 0,921, [0,900 ; 0,940], ICr 95%) (figure 2.1) et celui présentant la spécificité la plus élevée était l'iELISA (Sp = 0,984, [0,980 ; 0,988], ICr 95%), suivi du cELISA<sub>2</sub> (Sp = 0,981, [0,979 ; 0,984], ICr 95%) (figure 2.2).

En Polynésie française, les séroprévalences dans les deux sous-populations étaient respectivement de 0,66 ([0,62 ; 0,70], ICr 95%)

et 0,0015 ( $[1,5 \cdot 10^{-3}; 5,2 \cdot 10^{-3}]$ , ICr 95%). Le test le plus sensible était l'iELISA (Se = 0,902,  $[0,874; 0,927]$ , ICr 95%) (figure 3.1) et le test

le plus spécifique était le FPA (Sp = 0,992,  $[0,984; 0,997]$  ICr 95%), suivi par l'iELISA (Sp = 0,983,  $[0,971; 0,993]$ , ICr 95%) (figure 3.2)

Tableau 3

**Tableau croisé des résultats de 7 196 porcs de l'échantillon aux cinq tests  
(après exclusion des 821 porcs présentant un résultat douteux en FPA et/ou en iELISA)**

Légende : 0: Résultat négatif / 1 : Résultat positif

Résultats aux tests					France métropolitaine		Polynésie française	
					Sous-population			
EAT	FPA	iELISA	cELISA <sub>1</sub>	cELISA <sub>2</sub>	Infectedée	Indemne	Infectedée	Présumée Indemne
0	0	0	0	0	700	3 889	203	779
1	0	0	0	0	29	26	8	6
0	1	0	0	0	47	43	33	0
1	1	0	0	0	17	12	7	0
0	0	1	0	0	3	1	9	2
1	0	1	0	0	0	0	3	0
0	1	1	0	0	9	33	17	1
1	1	1	0	0	1	6	7	0
0	0	0	1	0	7	20	5	8
1	0	0	1	0	8	0	2	1
0	1	0	1	0	7	9	1	0
1	1	0	1	0	64	8	1	0
0	0	1	1	0	1	0	2	2
1	0	1	1	0	4	0	3	0
0	1	1	1	0	20	4	1	0
1	1	1	1	0	70	0	4	0
0	0	0	0	1	0	10	3	24
1	0	0	0	1	0	0	0	0
0	1	0	0	1	1	0	2	0
1	1	0	0	1	3	3	4	0
0	0	1	0	1	0	0	3	0
1	0	1	0	1	0	0	2	0
0	1	1	0	1	2	4	19	0
1	1	1	0	1	3	2	36	0
0	0	0	1	1	0	0	0	1
1	0	0	1	1	3	1	0	0
0	1	0	1	1	7	5	1	0
1	1	0	1	1	167	24	1	0
0	0	1	1	1	3	0	3	1
1	0	1	1	1	12	0	29	0
0	1	1	1	1	46	2	46	0
1	1	1	1	1	373	16	191	0
<b>Total</b>					<b>1 607</b>	<b>4 118</b>	<b>646</b>	<b>825</b>

**Tableau 4**  
**Estimation de la sensibilité et de la spécificité des cinq tests en France métropolitaine**  
**(IC ou ICr 95%)**

Modèles	1	2	3	4	5
	MV*	Tests indépendants/ priors NI**	Tests indépendants/ priors I***	Tests dépendants/ priors NI	Tests dépendants/ priors I
<b>séroprévalence 1 (population « infectée »)</b>	0,511 [0,486 ; 0,535]	0,511 [0,486 ; 0,535]	0,506 [0,482 ; 0,531]	0,560 [0,522 ; 0,650]	0,532 [0,506 ; 0,559]
<b>séroprévalence 2 (population « indemne »)</b>	0,0212 [0,0169 ; 0,0265]	0,0215 [0,0170 ; 0,0265]	0,0205 [0,0161 ; 0,0255]	7,89E-3 [1,20E-3 ; 0,0136]	1,75E-3 [5,02E-5 ; 6,01E-3]
<b>EAT</b>	Se 0,869 [0,842 ; 0,888]	0,865 [0,841 ; 0,888]	0,869 [0,846 ; 0,891]	0,817 [0,708 ; 0,86]	0,859 [0,834 ; 0,882]
	Sp 0,986 [0,983 ; 0,989]	0,986 [0,983 ; 0,989]	0,99 [0,988 ; 0,992]	0,981 [0,975 ; 0,986]	0,973 [0,968 ; 978]
<b>FPA</b>	Se 0,964 [0,949 ; 0,975]	0,963 [0,950 ; 0,974]	0,965 [0,952 ; 0,976]	0,833 [0,720 ; 0,877]	0,888 [0,864 ; 0,909]
	Sp 0,972 [0,967 ; 0,977]	0,972 [0,967 ; 0,977]	0,965 [0,960 ; 0,969]	0,965 [0,957 ; 0,971]	0,955 [0,949 ; 0,961]
<b>iELISA</b>	Se 0,640 [0,608 ; 0,671]	0,640 [0,608 ; 0,671]	0,867 [0,853 ; 0,881]	0,594 [0,512 ; 0,640]	0,641 [0,607 ; 0,674]
	Sp 0,993 [0,990 ; 0,995]	0,993 [0,990 ; 0,995]	0,978 [0,997 ; 0,999]	0,988 [0,984 ; 0,991]	0,984 [0,980 ; 0,988]
<b>cELISA<sub>1</sub></b>	Se 0,937 [0,916 ; 0,953]	0,935 [0,916 ; 0,953]	0,952 [0,936 ; 0,966]	0,867 [0,750 ; 0,911]	0,921 [0,900 ; 0,940]
	Sp 0,994 [0,991 ; 0,996]	0,993 [0,991 ; 0,996]	0,984 [0,982 ; 0,987]	0,984 [0,957 ; 0,971]	0,977 [0,972 ; 0,981]
<b>cELISA<sub>2</sub></b>	Se 0,746 [0,715 ; 0,774]	0,745 [0,715 ; 0,774]	0,805 [0,78 ; 0,828]	0,683 [0,589 ; 0,729]	0,773 [0,746 ; 0,799]
	Sp 0,998 [0,996 ; 0,999]	0,998 [0,996 ; 0,999]	0,977 [0,973 ; 0,980]	0,989 [0,984 ; 0,993]	0,981 [0,979 ; 0,984]
<b>DIC</b>		809	1 333	283	305

\* MV : Maximum de Vraisemblance ; \*\* NI : Non Informatifs ; \*\*\* I : Informatifs

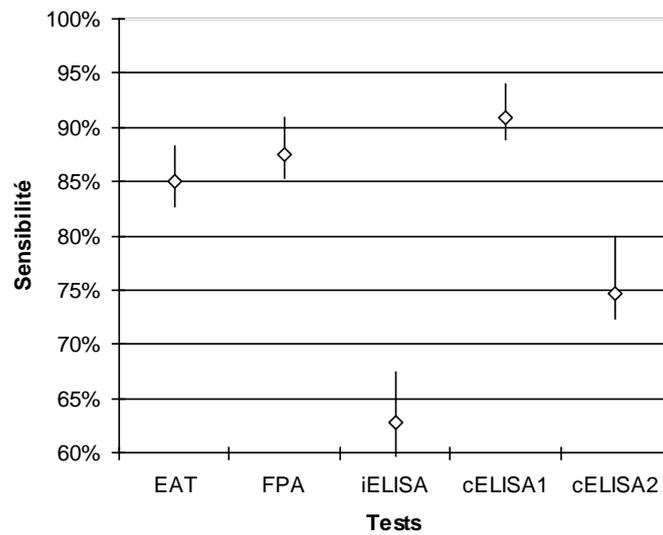
**Tableau 5**  
**Estimation de la sensibilité et de la spécificité des tests en Polynésie française**  
**(IC ou ICr 95%)**

Modèle	1	2	3	4	5
	MV*	Tests indépendants/ priors NI**	Tests indépendants/ priors I***	Tests dépendants/ priors NI	Tests dépendants/ priors I
<b>séroprévalence 1</b> <b>(population</b> <b>« infectée »)</b>	0,591 [0,552 ; 0,629]	0,590 [0,551 ; 0,629]	0,583 [0,544 ; 0,622]	0,693 [0,638 ; 0,809]	0,659 [0,620 ; 0,698]
<b>séroprévalence 2</b> <b>(population</b> <b>« présumée</b> <b>indemne »)</b>	1E-3 [1E-4 ; 0,0125]	0,00228 [1,39E-4 ; 0,00672]	0,00285 [3E-4 ; 7,98E-3]	1,61E-3 [4,22E-5 ; 5,89E-3]	1,45E-3 [3,64E-5 ; 5,24E-3]
<b>EAT</b>	Se 0,750 [0,704 ; 0,792]	0,749 [0,704 ; 0,791]	0,769 [0,729 ; 0,807]	0,659 [0,564 ; 0,718]	0,716 [0,670 ; 0,764]
	Sp 0,984 [0,973 ; 0,990]	0,983 [0,973 ; 0,99]	0,993 [0,990 ; 0,996]	0,982 [0,973 ; 0,990]	0,980 [0,969 ; 0,988]
<b>FPA</b>	Se 0,875 [0,837 ; 0,905]	0,873 [0,837 ; 0,905]	0,868 [0,831 ; 0,901]	0,677 [0,577 ; 0,735]	0,771 [0,731 ; 0,807]
	Sp 0,966 [0,952 ; 0,976]	0,965 [0,953 ; 0,976]	0,955 [0,947 ; 0,962]	0,992 [0,985 ; 0,997]	0,992 [0,984 ; 0,997]
<b>iELISA</b>	Se 0,958 [0,928 ; 0,976]	0,956 [0,931 ; 0,977]	0,995 [0,991 ; 0,998]	0,829 [0,710 ; 0,883]	0,902 [0,874 ; 0,927]
	Sp 0,987 [0,977 ; 0,993]	0,986 [0,977 ; 0,986]	0,999 [0,998 ; 0,999]	0,983 [0,967 ; 0,993]	0,983 [0,971 ; 0,993]
<b>cELISA<sub>1</sub></b>	Se 0,744 [0,697 ; 0,786]	0,743 [0,698 ; 0,787]	0,846 [0,816 ; 0,874]	0,637 [0,544 ; 0,696]	0,712 [0,713 ; 0,734]
	Sp 0,983 [0,973 ; 0,989]	0,982 [0,974 ; 0,989]	0,979 [0,976 ; 0,982]	0,981 [0,970 ; 0,989]	0,979 [0,969 ; 0,988]
<b>cELISA<sub>2</sub></b>	Se 0,882 [0,842 ; 0,912]	0,880 [0,843 ; 0,913]	0,930 [0,908 ; 0,950]	0,751 [0,641 ; 0,809]	0,864 [0,835 ; 0,8916]
	Sp 0,974 [0,962 ; 0,982]	0,973 [0,962 ; 0,982]	0,942 [0,933 ; 0,949]	0,970 [0,958 ; 0,980]	0,978 [0,975 ; 0,988]
<b>DIC</b>		436	560	213	237

\* MV : Maximum de Vraisemblance ; \*\* NI : Non Informatifs ; \*\*\* I : Informatifs

**Figure 2**  
**Sensibilité et spécificité comparées des cinq tests en France métropolitaine estimées par inférence bayésienne (Modèle n°5, bayésien)**

**Figure 2.1**  
**Estimation des sensibilités des tests en France métropolitaine (ICr 95%)**



**Figure 2.2**  
**Estimation des spécificités des tests en France métropolitaine (ICr 95%)**

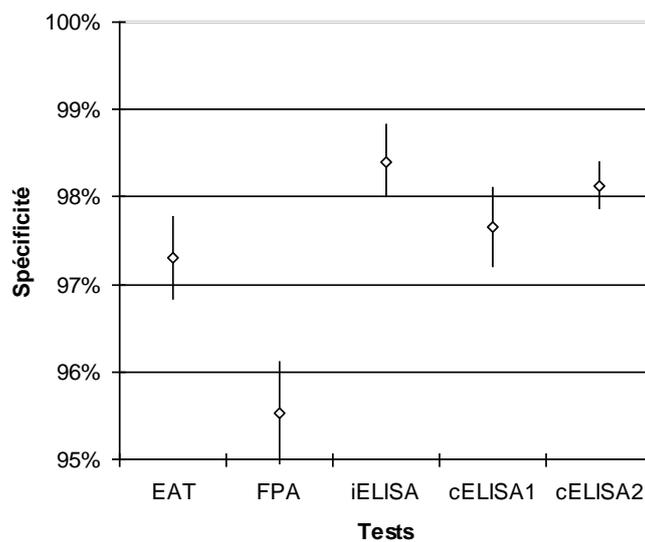


Figure 3

Sensibilité et spécificité comparées des cinq tests en Polynésie française estimées par inférence bayésienne (Modèle n°5, bayésien)

Figure 3.1

Estimation des sensibilités des tests en Polynésie française (ICr 95%)

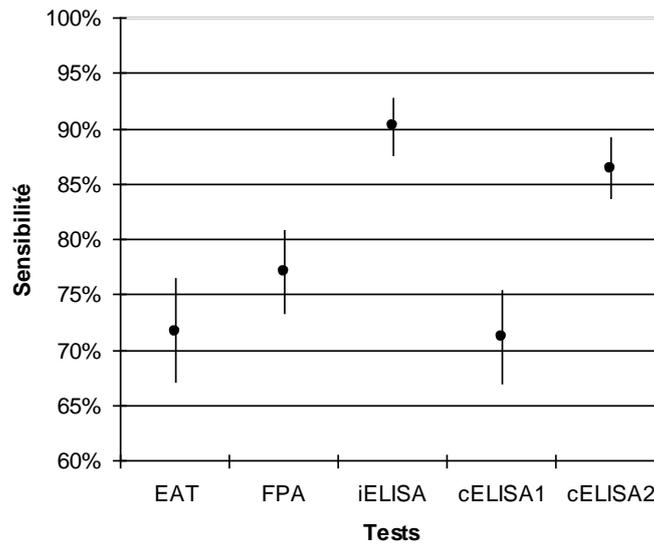
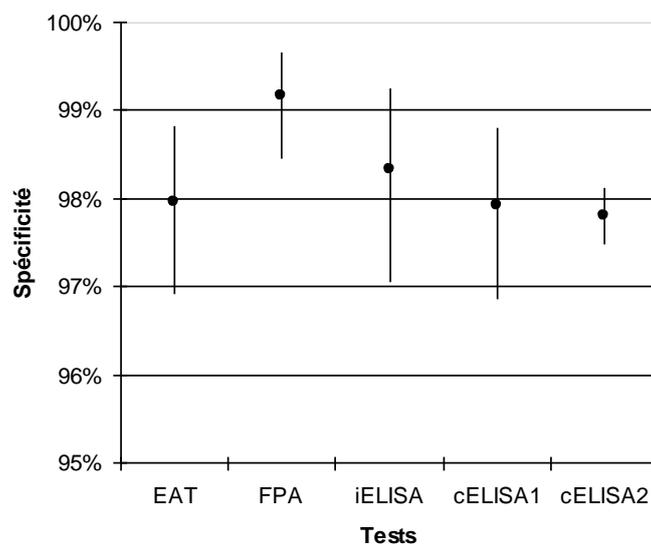


Figure 3.2

Estimation des spécificités des tests en Polynésie française (ICr 95%)



---

## IV - DISCUSSION

---

Les résultats obtenus à l'aide des différents modèles sont cohérents. Selon Branscum *et al.* [2005], l'estimation des paramètres est meilleure lorsque l'agent pathogène persiste dans l'organisme hôte. La brucellose étant une infection persistante, les anticorps demeurent probablement détectables au cours des différents stades de la maladie.

L'utilisation de la méthode du maximum de vraisemblance implique la vérification de trois conditions ou paradigmes de Hui et Walter cités précédemment [Hui et Walter, 1980]. Premièrement, les tests doivent être indépendants. Cette condition est vérifiée si l'obtention d'un résultat à un test ne modifie pas la probabilité d'obtention d'un résultat à un autre test. Cela n'est possible que si les tests reposent sur des bases biologiques différentes [Branscum *et al.*, 2006]. Nous avons vu que ce n'est certainement pas le cas des tests étudiés ici, qui reposent sur le même principe biologique. Deuxièmement, la prévalence de la maladie doit être différente dans les deux sous-populations étudiées. C'est le cas dans notre étude : en France métropolitaine comme en Polynésie française, les prévalences dans les « zones indemnes ou présumées indemnes » sont différentes des prévalences dans les « zones infectées ». Enfin, les paramètres des tests (sensibilité et spécificité) doivent être constants au sein d'une même population. Il est difficile de vérifier cette hypothèse.

Par conséquent, les paradigmes de Hui et Walter ne s'appliquent pas tous ici : l'approche considérant les tests comme indépendants n'est pas pleinement satisfaisante, mais permet d'obtenir une première estimation des paramètres d'intérêt.

L'intérêt principal de l'approche bayésienne réside dans la possibilité d'utiliser des modèles plus complexes incluant les hypothèses *a priori* fournies par les dires d'experts ou la bibliographie. Par ailleurs, les modèles bayésiens permettent de traiter les données récoltées sur de petits échantillons.

Les priors doivent être établis indépendamment des données de l'étude, ce qui est le cas ici puisque les données utilisées pour la construction des distributions *a priori* sont issues d'une méta-analyse des informations disponibles dans la bibliographie [EFSA, 2009]. D'après Enøe *et al.* [2000], l'idéal serait de disposer de priors définis sur la

base d'études comparables, afin de limiter l'introduction de biais. En pratique, cette condition est difficile à vérifier pour la brucellose porcine : les études présentées dans la littérature ont été effectuées sur des populations différentes, à l'aide de tests différents (voir ci-après). L'introduction des informations disponibles sous forme de priors permet ici d'augmenter légèrement la précision des résultats. Cet impact est toutefois assez faible, probablement en raison de la grande taille des échantillons.

D'autre part, la forte différence de prévalence entre les sous-populations « indemnes » et les sous-populations « infectées » permet également d'obtenir une bonne précision des estimations.

Les modèles 4 et 5 prennent en compte l'existence d'une relation de dépendance conditionnelle entre les tests. L'observation du DIC (tableaux 4 et 5) montre que ces modèles sont en meilleure adéquation avec les données que les autres. La comparaison entre les modèles avec indépendance et ceux avec dépendance montre que la sensibilité et la spécificité des tests sont moins élevées lorsque les tests sont considérés comme dépendants [Gardner *et al.*, 2000]. Lorsque deux tests sont conditionnellement dépendants, l'utilisation d'un modèle avec indépendance conduit à surestimer leurs caractéristiques intrinsèques [Vacek, 1985].

La sensibilité et la spécificité des cinq tests sont différentes dans les deux zones géographiques étudiées (France métropolitaine et Polynésie française). Les tests les plus sensibles sont le cELISA, en France métropolitaine (Se moyenne = 0,921) et l'iELISA en Polynésie française (Se moyenne = 0,902). Les tests présentant la meilleure spécificité sont respectivement l'iELISA (Sp moyenne = 0,984) et le FPA (Se moyenne = 0,992).

Cet écart est probablement lié aux différences de contexte épidémiologique et de population étudiée :

- La brucellose porcine sévit de manière enzootique en Polynésie française, contrairement à la France métropolitaine où la totalité des élevages, hormis quelques élevages (0-9) de plein air infectés chaque année, sont indemnes. Les foyers métropolitains sont donc facilement et

assez rapidement repérables, avec une expression clinique forte (avortements, mortalité). La circulation de *B. suis* en Polynésie française est plus discrète (baisse de fertilité chez les truies). Il est donc vraisemblable que les sous-populations d'anticorps soient différemment représentées dans les deux sous-populations ;

- La France métropolitaine est très majoritairement touchée par le biovar 2 de *B. suis* (confirmé dans 54 des 60 foyers

recensés entre 1993 et 2009), tandis que le biovar circulant en Polynésie française est le biovar 1. A ce jour, aucune étude n'a prouvé de différence dans le comportement des tests sérologiques face à ces deux biovars. Il est néanmoins possible que cela ait un impact sur les divergences des résultats obtenus ;

- La population de porcs est très homogène en métropole (porcs de races Large White et Landrace), tandis qu'elle est beaucoup plus hétérogène en Polynésie française.

---

## V - CONCLUSION

---

L'estimation de la sensibilité et de la spécificité des tests sérologiques de dépistage de la brucellose porcine montre que celles-ci varient avec le contexte épidémiologique. D'un point de vue méthodologique, l'approche bayésienne, considérant l'existence d'une relation de dépendance conditionnelle entre

les tests et incluant les priors informatifs disponibles, apparaît être la plus satisfaisante.

En France métropolitaine et en Polynésie française, les tests les plus sensibles sont respectivement le cELISA<sub>1</sub> et l'iELISA. Les tests les plus spécifiques sont respectivement l'iELISA et le FPA.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

Akaike H. - A new look at the statistical model identification. *IEEE transactions on automatic control*, 1974, **19**, 6.

Bayes T. - An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.*, 1763, **53**, 370-418.

Berkvens D., Speybroeck N., Praet N., Adel A., Lesaffre E. - Estimating disease prevalence in a Bayesian framework using probabilistic constraints. *Epidemiology*, 2006, **17** (2), 145-153.

Branscum A.J., Gardner I.A., Johnson W.O. - Estimation of diagnostic-test sensitivity and specificity through Bayesian modeling. *Prev. Vet. Med.*, 2005, **68**, 145-163.

CE - Décision de la Commission du 10 décembre 2008 modifiant l'annexe C de la directive 64/432/CEE du Conseil et la décision 2004/226/CE en ce qui concerne les tests de diagnostic de la brucellose bovine (2008/984/CE), J.O.U.E., 31/12/2008, L 352/38-45.

Dohoo I., Martin W., Stryhn H. - *Veterinary epidemiologic research*, 706 pages, AVC Inc., Charlottetown, Canada, 2003.

EFSA - Porcine brucellosis (*Brucella suis*): scientific opinion of the panel on animal health and welfare. *The EFSA Journal*, 2009, **1144**, 1-112.

Enøe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. - Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease is unknown. *Prev. Vet. Med.*, 2000, **45**, 61-81.

Gardner I.A., Stryhn H., Lind P., Collins M.T. - Conditional dependence between tests affects the diagnosis and surveillance of animal disease. *Prev. Vet. Med.*, 2000, **45**, 107-122.

Gelman A., Carlin J.B., Sterns H.S., Rubin D.B. - *Bayesian data analysis*. Chapman & Hall, Londres, Royaume-Uni, 528 pages, 1<sup>st</sup> Ed., 1995.

- Hui S.L., Walter S.D. - Estimating the error rates of diagnostic tests. *Biometrics*, 1980, **36**, 167-171.
- Johnson W.O., Gastwirth J.L. - Bayesian inference for medical screening tests: approximations useful for the analysis of acquired immune deficiency syndrome. *J. R. Stat. Soc. (B)*, 1991, **53**, 427-439.
- Lunn D.J., Thomas A., Best N., Spiegelhalter D. - WinBUGS : a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 2000, **10**, 325-337.
- Nielsen S.S., Gronbaek C., Agger J.F., Houe H. - Maximum-likelihood estimation of sensitivity and specificity of ELISAs and faecal culture for diagnosis of paratuberculosis. *Prev. Vet. Med.*, 2002, **53**, 191-204.
- Nielsen K. - Diagnosis of brucellosis by serology. *Vet. Microbiol.*, 2002, **90**, 447-459.
- OIE - Chapitre 1.3, Epreuves diagnostiques prescrites ou de substitution pour les maladies de la liste de l'OIE, *In Code Sanitaire pour les animaux terrestres*, 18<sup>ème</sup> Ed., OIE, Paris, France, 2009, 9-13.
- OIE - Chapter 2.4.3, Bovine brucellosis, *In Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*, 6<sup>th</sup> Ed., OIE, Paris, France, 2008, 624-659.
- Pouillot R., Gerbier G., Gardner I.A. - « TAGS », a program for the evaluation of test accuracy in the absence of gold standard. *Prev. Vet. Med.*, 2002, **53**, 67-81.
- Praet N., Dorny P., Saegerman C., Marcotty T., Berkvens D. - Estimation de la prévalence d'une maladie et des caractéristiques des tests diagnostiques par une approche bayésienne. *Epidémiol. santé anim.*, 2006, **49**, 113-130.
- Spiegelhalter D.J., Best N.G., Carlin B.R., van der Linde A. - Bayesian measures of model complexity and fit. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Statistical Methodology*, 2002, **64**, 583-616.
- Vacek P.M. - The effect of conditional dependence on the evaluation of diagnostic tests. *Biometrics*, 1985, **41**, 959-968.



## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier B. Guérin (ACSEDIATE - LNCR) pour son aimable collaboration ainsi que C. Cau, A. Drapeau et C. Sarton (AFSSA) pour leur excellente assistance technique.