



Ecole nationale Vétérinaire
d'Alfort

MASTER 2^{ème} ANNEE

Santé publique Paris Sud-Saclay et Santé UPEC

Dominante

**SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE DES
MALADIES HUMAINES ET ANIMALES**

RAPPORT DE STAGE

**Evaluation coût-efficacité préliminaire de la composante de surveillance de
la tuberculose bovine en élevage en France**

Présenté par

Adrien BOUVERET

Réalisé sous la direction de : Julie Rivière

Organisme et pays : Unité EpiMAI, USC ENVA-ANSES, France

Période du stage : Du 02/01/2017 au 30/06/2017

Date de soutenance : 29/06/2017

Année universitaire 2016-2017

Remerciements

À ma directrice de thèse Julie Rivière

Je tiens à la remercier très sincèrement pour son soutien, sa pédagogie, sa disponibilité, sa patience et son sens de l'humour, qui ont accentué le caractère motivant et enrichissant de ce travail. Puissent ces quelques mots exprimer toute ma gratitude.

Au comité pédagogique du Master SEMHA

Mes remerciements vont également à l'ensemble des enseignants du master SEMHA pour leur pédagogie et leur encadrement.

À l'ensemble de l'unité EpiMAI

Un grand merci à l'unité EpiMAI pour son encadrement et son dynamisme scientifique. Je remercie tout particulièrement Barbara Dufour et Benoît Durand pour leur aide dans mon travail.

À toutes les personnes ayant contribué à cette étude

Je tiens à remercier l'ensemble des experts ayant accepté de répondre à mes questions, la DGAI pour m'avoir fourni de nombreuses données, l'Institut de l'élevage, le FMSE, ainsi que les laboratoires départementaux vétérinaires ayant accepté de me communiquer des informations.

À mes camarades de Master

Je remercie enfin tous mes camarades de Master pour cette année, et pour avoir prouvé tout au long de l'année que la diversité est une force.

Résumé court

La tuberculose bovine est un danger sanitaire de première catégorie pour lequel la lutte en France a commencé dès 1955. Le dispositif mis en place s'est montré efficace, puisque la prévalence de la maladie n'a eu de cesse de diminuer jusqu'à l'obtention par la France du statut indemne de tuberculose bovine en 2001. Cependant, si l'allègement des mesures réglementaires a plutôt été la règle au cours des dernières années, la vigilance des autorités sanitaires s'est de nouveau accrue car depuis 2005 une augmentation de la prévalence est constatée en France et constitue actuellement une préoccupation importante. C'est pour ces raisons que l'évaluation du dispositif de surveillance semblait pertinente, notamment d'un point de vue de son efficacité et de son coût, d'autant que les allègements réglementaires ont été réalisés avec pour objectif principal la limitation du coût de la surveillance, sans réelle information concrète concernant son efficacité réelle (*i.e.* sur le terrain).

L'objectif de ce travail était d'évaluer plus particulièrement la composante de surveillance en élevage (dépistage périodique). Pour cela, la méthode des arbres de scénarios a été utilisée, permettant d'estimer quantitativement de manière stochastique des indicateurs tels que le coût et l'efficacité (sensibilité et spécificité) de la surveillance de la tuberculose selon différents protocoles de surveillance. Les protocoles réglementaires (comprenant une IDC de recontrôle ou un abattage diagnostique après une première IDT non-négative) ont ainsi pu être confrontés à des protocoles remplaçant l'IDC de recontrôle par le test de dosage de l'IFN γ , plus coûteux mais aussi plus sensible.

La structure des arbres de scénarios comprenant l'ensemble des nœuds influençant les probabilités d'infection et/ou de détection de la tuberculose en élevage a ainsi pu être élaborée, permettant l'installation d'une base scientifique pour les études à venir. Les résultats de cette étude suggèrent que le choix d'un protocole de surveillance optimal varie selon l'objectif poursuivi (maximiser la sensibilité ou la spécificité de la surveillance) et selon l'acteur supportant les coûts (le monde de l'élevage ou l'Etat). Ainsi, si l'objectif est de favoriser la sensibilité de la surveillance, il conviendrait d'avoir plutôt recours aux protocoles impliquant un abattage diagnostique après une première IDT non-négative ou comprenant un test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle, alors qu'il faudrait plutôt recourir aux protocoles avec un test de recontrôle (IDC ou dosage de l'IFN γ) avant abattage diagnostique afin de maintenir une spécificité élevée. Concernant les coûts à destination de l'élevage, les protocoles intégrant le test de dosage de l'IFN γ seraient plus intéressants pour les éleveurs, alors que du point de vue de l'Etat, la minimisation des coûts passerait par les protocoles réglementaires. Pour finir, il convient de souligner l'importance que semble revêtir la formation et l'expérience des vétérinaires dans la bonne réalisation des opérations de prophylaxie, tout comme la qualité de la contention des animaux par les éleveurs.

Le caractère préliminaire de cette étude est cependant à souligner compte tenu de l'incertitude concernant l'estimation des paramètres d'entrée. Ainsi, afin de proposer des recommandations concrètes sur l'évolution éventuelle du dispositif de surveillance, il conviendrait de préciser l'estimation de certains paramètres d'entrée de l'arbre de scénarios à l'aide d'études complémentaires, permettant ainsi la réduction de l'incertitude sur les résultats.

Mots clés :

ARBRE DE SCÉNARIOS, COÛT, DÉPISTAGE, EFFICACITÉ, ÉVALUATION, FRANCE, PROPHYLAXIE, SURVEILLANCE, TUBERCULOSE BOVINE

Table des matières

Résumé court	1
Table des matières	3
Résumé long	7
Liste des Figures	11
Liste des Tableaux	12
Table des abréviations	13
Introduction	15
Partie I. Etude bibliographique : La tuberculose et sa surveillance en élevage bovin en France ; méthodes d'évaluation de dispositifs de surveillance	16
I) <i>La tuberculose bovine : généralités</i>	16
A) Étiologie	16
B) Signes cliniques et lésions	16
C) Situation épidémiologique en France	16
D) Modalités de transmission intra et inter-élevages	17
II) <i>La surveillance de la tuberculose en élevage bovin</i>	17
A) Les tests de dépistage et de diagnostic	18
1) Dépistage <i>in vivo</i> en élevage par intradermotuberculation	18
1.1) L'intradermotuberculation simple	18
1.2) L'intradermotuberculation comparative	18
2) Dépistage <i>in vitro</i> en élevage par dosage de l'interféron gamma (IFN γ)	18
3) Dépistage et diagnostic <i>post-mortem</i>	19
B) Le dispositif de surveillance et de lutte contre la tuberculose en élevage bovin	19
1) Principes généraux	19
2) Description de la composante de surveillance en élevage et mesures réglementaires en cas de suspicion ou d'infection	19
3) Place actuelle du test de dosage de l'IFN γ	20
III) <i>Méthodes d'évaluation des dispositifs de surveillance en santé animale</i>	21
A) Les différentes méthodes d'évaluation	21
1) Les attributs évalués	21
2) Les différents types d'évaluation	21
B) La méthode des arbres de scénarios	21
1) Structure d'un arbre de scénarios	21
2) Construction et paramétrage d'un arbre de scénarios	22
3) Estimation du résultat final	22
Partie II. Contribution personnelle : Estimation coût-efficacité du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en élevage en France	23
I) <i>Problématique et objectifs</i>	23
A) Problématique	23

B) Objectifs.....	23
II) Matériel et méthodes	23
A) Cadre de l'étude.....	23
1) Protocoles étudiés	23
1.1) Protocoles en vigueur (d'après la réglementation)	24
1.2) Protocoles expérimentaux	24
2) Echelle géographique et temporelle d'analyse	25
3) Destinataires des coûts : acteurs concernés.....	25
B) Construction des arbres de scénarios	25
1) Facteurs à prendre en compte.....	26
1.1) Facteurs influant sur la probabilité d'infection	26
1.1.1) Zone géographique	26
1.1.2) Taille du troupeau	26
1.1.3) Type de troupeau.....	26
1.1.4) Contacts avec des animaux sauvages infectés	26
1.1.5) Mouvements d'animaux	26
1.2) Facteurs influant sur la détection de la tuberculose bovine	27
1.2.1) Zone géographique	27
1.2.2) Âge du bovin	27
1.2.3) Formation et expérience du vétérinaire	27
1.2.4) Qualité de la contention des animaux	27
1.2.5) Intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat	27
1.2.6) Intervalle entre deux IDT	28
1.2.7) Taille du troupeau	28
1.3) Prise en compte des coûts.....	28
2) Sources de données	28
3) Choix des nœuds et structure des arbres de scénarios	29
3.1) Sélection des nœuds, des branches et structure des arbres de scénarios.....	29
3.2) Paramétrage des arbres de scénarios	29
3.2.1) Niveau de risque de la zone géographique	29
3.2.2) Type de troupeau	32
3.2.3) Taille du troupeau	32
3.2.4) Taux de rotation annuel du troupeau	32
3.2.5) Statut infectieux du troupeau	32
3.2.6) Statut infectieux du bovin	33
3.2.7) Âge du bovin	34
3.2.8) Conditions de réalisation de l'IDT	34
3.2.9) Proportion de réalisation des IDT	35
3.2.10) Intervalle injection-lecture.....	35
3.2.11) Résultat de l'IDS d'entrée	36
3.2.12) Intervalle entre les IDT	36
3.2.13) Résultat de l'IDC de recontrôle	37
3.2.14) Résultat de l'analyse PCR	37
3.2.15) Résultat du test de dosage de l'IFN γ	38
3.2.16) Durées de blocage.....	38
3.2.17) Coûts	38
4) Calculs et simulations	41
4.1) Estimation du coût des protocoles.....	41
4.2) Estimation de l'efficacité des protocoles	41

4.2.1) Spécificité du protocole	41
4.2.2) Sensibilité du protocole	41
4.3) Simulations effectuées	42
4.3.1) Selon le type d'élevage et niveau de risque.....	42
4.3.2) Selon le statut infectieux du troupeau et le niveau de risque	42
4.3.3) Selon les conditions de réalisation des IDT et le niveau de risque	42
III) Résultats	42
A) Estimation des coûts des protocoles de surveillance	42
1) Coût total	42
2) Coûts pour le monde de l'élevage	43
3) Coûts pour l'Etat	44
4) Surcoûts de blocage pour un élevage producteur de lait cru	44
B) Estimation de l'efficacité des protocoles de surveillance	45
1) Sensibilité des protocoles	45
2) Spécificité des protocoles	45
C) Influence des conditions de réalisation des IDT.....	46
IV) Discussion	48
A) Méthode	48
1) Disponibilité et collecte des données	48
2) Paramétrage des arbres de scénarios	49
B) Résultats	50
1) Incertitude.....	50
2) Analyse statistique	50
3) Interprétation des résultats	50
3.1) Les coûts de la surveillance	50
3.2) La sensibilité	51
3.3) La spécificité	52
3.4) Les conditions de réalisation des IDT	52
3.5) Recommandations.....	52
3.6) Mise en perspective	53
C) Perspectives.....	53
Conclusion.....	54
Bibliographie.....	55
Annexes	61
Annexe 1 : Questionnaire en ligne à destination d'experts pour l'estimation de certains paramètres d'entrée des arbres de scénarios.....	63
Annexe 2 : Arbre de scénarios du protocole 1.....	77
Annexe 3 : Arbre de scénarios du protocole 3.....	78
Annexe 4 : Arbre de scénarios du protocole 4.....	79
Annexe 5 : Arbre de scénarios du protocole 5.....	80
Annexe 6 : Bornes de l'intervalle de confiance à 95 % représentant les lois normales utilisées pour le paramétrage de la taille de troupeau	81
Annexe 7 : Bornes de l'intervalle de confiance à 95 % représentant les lois normales utilisées pour le paramétrage du taux de rotation annuel.....	81

Annexe 8 : Taux de prévalence de la tuberculose bovine en élevage au 31 décembre 2014 dans les départements étudiés et moyennes pondérées par type de troupeau et niveau de risque (source : DGAI, 2014)	81
Annexe 9 : Bornes de l'intervalle de confiance à 95 % représentant les lois normales utilisées pour le paramétrage de l'âge du bovin	82
Annexe 10 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les conditions de réalisation de l'IDT	83
Annexe 11 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur le pourcentage de réalisation des IDT.....	83
Annexe 12 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur l'intervalle injection-lecture	84
Annexe 13 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les caractéristiques de la première IDT.....	84
Annexe 14 : Estimation des coefficients modulateurs de la sensibilité de l'IDS.....	85
Annexe 15 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur l'intervalle entre les IDT	85
Annexe 16 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les caractéristiques de l'IDC de recontrôle	86
Annexe 17 : Estimation des coefficients modulateurs de la sensibilité de l'IDC de recontrôle.....	87
Annexe 18 : Coûts des analyses de laboratoires collectés auprès de certains laboratoires vétérinaires départementaux.....	88

Résumé long

La tuberculose bovine : généralités

La tuberculose bovine peut être due à différentes mycobactéries dont la principale demeure *Mycobacterium bovis*. Cette maladie représente un danger sanitaire de première catégorie pour lequel la lutte en France a commencé dès 1955. Le dispositif mis en place s'est montré efficace, puisque la prévalence de la maladie n'a eu de cesse de diminuer jusqu'à l'obtention par la France du statut indemne de tuberculose bovine en 2001. La gestion de cette maladie est composée de deux grands axes ; la lutte à proprement parler d'une part (mesures de gestion des foyers), et la surveillance de la maladie d'autre part, qui s'articule autour de quatre composantes principales : la surveillance en abattoir (détection *post-mortem* des lésions évocatrices de tuberculose bovine), les tests de dépistage lors des mouvements d'animaux (ventes, achats), les enquêtes épidémiologiques lors de la découverte d'un foyer, et enfin la surveillance par dépistage périodique en élevage (prophylaxie) qui a fait l'objet de cette étude.

Le dispositif de surveillance actuel

La prophylaxie de la tuberculose bovine s'organise actuellement en une campagne de prophylaxie annuelle (sauf dérogation) au cours de laquelle tous les animaux de plus de six semaines (sauf dérogation également) sont dépistés par intradermotuberculation (IDT), simple le plus souvent (IDS), ou comparative (IDC) si la présence de mycobactéries atypiques est à envisager. Tout animal présentant un résultat non-négatif en IDS se verra réglementairement testé au plus tôt six semaines après la première IDT par intradermotuberculation comparative (IDC) afin de confirmer ou d'infirmer la suspicion. Si le résultat est à nouveau non-négatif, un abattage diagnostique est ordonné afin de réaliser des examens complémentaires et de confirmer ou non l'infection. C'est le protocole classique de surveillance de la tuberculose bovine en France (protocole 2). Il est également possible de suivre un autre protocole en réalisant un abattage diagnostique dès l'obtention d'une première IDT non-négative (protocole 3). La pression de surveillance est néanmoins très hétérogène sur le territoire français du fait d'une répartition également très hétérogène de la maladie. En effet, si certains départements enregistrent des foyers de tuberculose bovine depuis plusieurs années sans parvenir à éradiquer la maladie, la majeure partie des départements français ne présente aucun foyer de tuberculose bovine depuis très longtemps, permettant aux autorités d'alléger les mesures de surveillance localement. Cependant, si l'allègement des mesures réglementaires (notamment en prophylaxie) a plutôt été la règle au cours des dernières années, la vigilance des autorités sanitaires s'est à nouveau accrue, car depuis 2005, une augmentation de la prévalence de la tuberculose bovine a été observée en France et constitue actuellement une préoccupation importante. Des questions se posent alors : Quelle est l'efficacité du dispositif de surveillance actuellement en place ? Quel est son coût ?

Par ailleurs, dès lors qu'une suspicion est déclarée (IDT non-négative), l'élevage hébergeant l'animal suspect est alors bloqué, ne pouvant recevoir ni faire partir aucun animal jusqu'au recouvrement de la qualification de l'élevage lorsque la suspicion est infirmée. Cette durée de blocage engendre bien évidemment des coûts supplémentaires pour l'élevage, en particulier pour les animaux qui devaient être vendus et qui doivent être entretenus par l'éleveur durant cette période, ou encore lorsque certaines productions telles que le lait perdent de leur valeur (obligation de thermisation). C'est pour cette raison qu'un nouveau test de dépistage a été mis à l'essai entre 2013 et 2015. Il s'agit du test de dosage de l'interféron gamma (IFN γ), présentant de bonnes sensibilité et spécificité permettant ainsi de combler le manque de sensibilité de l'IDC de recontrôle et donc de détecter de manière plus efficace les individus infectés, et permettant de réduire de manière importante la durée de blocage de l'élevage en cas d'IDT non-négative (protocole 5). Ce test a cependant l'inconvénient de présenter un coût beaucoup plus élevé que celui de la réalisation des IDT. Mais ce test permettrait-il un réel gain d'efficacité ? Son instauration en lieu et place de l'IDC de recontrôle représenterait-elle un surcoût important ?

C'est afin de répondre à l'ensemble des questions précédentes que l'évaluation coût-efficacité du dispositif de surveillance de la tuberculose en élevage semblait pertinente, d'autant que les

allègements réglementaires ont été réalisés avec pour objectif principal la limitation du coût de la surveillance, sans réelle information concrète concernant son efficacité réelle (*i.e.* sur le terrain).

Matériel et Méthodes

L'évaluation quantitative du coût et de l'efficacité de la composante de surveillance de la tuberculose en élevage bovin a été réalisée selon la méthode de modélisation stochastique par arbres de scénarios, développée par Martin *et al.* en 2007. Les structures des arbres de scénarios pour chaque protocole, comprenant l'ensemble des nœuds influençant les probabilités d'infection et/ou de détection de la tuberculose bovine en élevage ont tout d'abord été élaborées suite à une revue de littérature. Les nœuds de catégorie d'infection permettaient de classer les individus dans différentes catégories pour lesquelles la probabilité d'infection était différente. Une grande taille de troupeau ou un taux de rotation important étaient par exemple des facteurs favorisant l'infection d'un troupeau. Les nœuds de catégorie de détection classaient quant à eux les individus selon la probabilité d'être ou non détectés par le dispositif de surveillance (*i.e.* par les tests de dépistage ou examens de laboratoires). L'âge du bovin (les jeunes individus n'étant pas testés), ou encore les conditions de réalisation des tests, étaient autant de facteurs influençant la détection des individus infectés (*i.e.* la sensibilité du dispositif). Des nœuds d'infection et de détection permettaient enfin de déterminer le statut infectieux de l'animal et la détection ou non de l'individu. L'exemple de la structure de l'arbre de scénarios représentant le protocole de surveillance réglementaire le plus répandu est présenté ci-dessous.

Nous avons ensuite estimé quantitativement les probabilités associées à chaque branche de l'arbre de scénarios (par exemple probabilité qu'un individu soit infecté, ou que le troupeau soit de grande taille par exemple), ainsi que l'influence des différents nœuds de catégories sur les nœuds en aval. Pour ce faire, différents types de données ont été utilisées telles que la littérature scientifique ou des bases de données provenant d'institutions officielles ou d'études expérimentales. De nombreuses données se sont néanmoins avérées manquantes. En effet, l'influence quantitative des nœuds de catégorie sur les nœuds situés en aval dans l'arbre de scénarios par exemple n'a pu être estimée qu'au travers de nombreuses hypothèses, augmentant l'incertitude des paramètres estimés. Il a donc été nécessaire de faire appel à des experts en matière de surveillance de la tuberculose bovine afin de confirmer ces hypothèses et d'estimer quantitativement certaines probabilités nécessaires au paramétrage des arbres.

Des simulations informatiques à l'aide du logiciel @Risk[®] 7.5 (Palisade Corporation, add-in de Microsoft[®] Excel[®] 2010 (Microsoft Corporation)) ont ensuite été réalisées, afin d'estimer quantitativement, de manière stochastique, des indicateurs tels que le coût et l'efficacité de la surveillance de la tuberculose en France selon différents protocoles de surveillance et différentes typologies de scénarios (zone épidémiologique à risque, type de troupeau...). Les coûts ont été estimés selon l'acteur qui en avait la charge (les éleveurs ou Groupements de Défense Sanitaire d'une part, et l'Etat d'autre part). Les résultats d'efficacité comprenaient la sensibilité troupeau d'une part, c'est-à-dire la capacité du dispositif de surveillance à détecter au moins un résultat positif au sein d'un troupeau infecté, et la spécificité troupeau d'autre part, c'est-à-dire la capacité du dispositif à ne fournir que des résultats négatifs pour les individus d'un troupeau indemne. Les protocoles réglementaires (comprenant une IDC de recontrôle ou un abattage diagnostique après une première IDT non-négative) ont ainsi pu être confrontés à des protocoles remplaçant l'IDC de recontrôle par le test de dosage de l'IFN γ , plus coûteux mais plus sensible également, pour chacun de ces indicateurs.

Résultats et discussion

Les résultats ont montré que les protocoles incluant le test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle engendraient des coûts totaux plus élevés que ceux comprenant une IDC de recontrôle, ceci s'expliquant en grande partie par le coût important pour l'Etat du test de dosage de l'IFN γ . D'un point de vue de la sensibilité, le protocole incluant un abattage diagnostique systématique après une IDT d'entrée non-négative (protocole 3) présentait la sensibilité troupeau la plus élevée, suivi de près par le protocole comprenant le test de dosage de l'IFN γ (protocole 5). Le protocole comprenant l'IDC de recontrôle (protocole 2) présentait, lui, la sensibilité la plus faible, du fait de la sensibilité très faible de l'IDC de recontrôle par rapport à celle du test de dosage de l'IFN γ . Le protocole 3 présentait cependant la spécificité troupeau la plus basse, alors que les protocoles 2 et 5 présentaient des spécificités très élevées car ils reposaient sur la réalisation de trois tests en série.

Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que le choix des protocoles de surveillance optimaux varie selon l'objectif poursuivi (maximiser la sensibilité ou la spécificité de la surveillance) et l'acteur supportant les coûts (le monde de l'élevage ou l'Etat). Si l'objectif est de favoriser la sensibilité de la surveillance, il conviendrait d'avoir plutôt recours aux protocoles impliquant un abattage diagnostique après une première IDT non-négative ou comprenant un test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle, alors qu'il faudrait plutôt recourir aux protocoles avec un test de recontrôle (IDC ou dosage de l'IFN γ) avant abattage diagnostique afin de maintenir une spécificité élevée. Concernant les coûts à destination de l'élevage, les protocoles intégrant le test de dosage de l'IFN γ seraient plus intéressants pour les éleveurs, alors que du point de vue de l'Etat, la minimisation des coûts passerait par les protocoles réglementaires.

Il a enfin été mis en évidence que les conditions de réalisation des IDT avaient un impact très important sur la sensibilité des protocoles, mettant en évidence une sensibilité troupeau largement détériorée en conditions de réalisation des IDT insuffisantes (formation et/ou expérience du vétérinaire insuffisante, mauvaise contention des animaux) par rapport à des conditions de réalisation correctes. Cette observation souligne ainsi l'importance que semble revêtir la formation et l'expérience des vétérinaires dans la bonne réalisation des opérations de prophylaxie, tout comme la qualité de la contention des animaux par les éleveurs.

Conclusion

Le caractère préliminaire de cette étude est à souligner compte tenu de l'incertitude inhérente à l'estimation de nombreux paramètres d'entrée des arbres de scénarios, induisant une incertitude importante sur les résultats obtenus. Ainsi, les résultats quantitatifs (d'estimation de sensibilité notamment) n'ont pas été interprétés en tant que tels mais ont permis de classer les protocoles selon leur pertinence en fonction d'un certain nombre de critères (situation épidémiologique notamment).

Afin de proposer des recommandations concrètes pour l'évolution éventuelle du dispositif de surveillance actuel et son adaptation à une typologie de scénarios (situation épidémiologique, type de troupeau, etc.), il conviendrait de préciser les paramètres d'entrée de l'arbre de scénarios à l'aide d'études complémentaires spécifiques, afin de diminuer l'incertitude des résultats. L'évaluation des autres composantes du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en France (mouvements, abattoir, enquête épidémiologique) à l'aide de la même méthode serait également utile pour pouvoir identifier les combinaisons de composantes de surveillance les plus coût-efficaces.

Liste des Figures

Figure 1 : Évolution de la prévalence et de l'incidence de la tuberculose bovine de 1995 à 2014	17
Figure 2 : Distribution par commune des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2004 à 2014 (Cavalerie <i>et al.</i> , 2015)	17
Figure 3 : Protocole 1 consistant en une IDT non-négative suivie d'une IDC de confirmation négative et durée de blocage estimée d'un élevage	24
Figure 4 : Protocole 2 consistant en une IDT non-négative suivie d'une IDC de confirmation potentiellement également non-négative, donnant lieu à un abattage diagnostique et durée de blocage estimée d'un élevage	24
Figure 5 : Protocole 3 consistant en une IDT non-négative suivie directement d'un abattage diagnostique et durée de blocage estimée d'un élevage.....	24
Figure 6 : Protocole 4 consistant en une IDT non-négative suivie de la réalisation d'un test de dosage de l'IFN γ donnant un résultat négatif et durée de blocage estimée d'un élevage	25
Figure 7 : Protocole 5 consistant en une IDT non-négative suivie d'un test de dosage de l'IFN γ potentiellement également non-négatif, donnant lieu à un abattage diagnostique et durée de blocage estimée d'un élevage	25
Figure 8 : Arbre de scénarios du protocole 2.....	31
Figure 9 : Coût total pour un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé (niveau 3) pour les différents protocoles (en euros).....	43
Figure 10 : Coût élevage pour un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé (niveau 3) selon les différents protocoles (en euros)	43
Figure 11 : Sensibilité troupeau estimée pour les protocoles 2, 3 et 5, dans le cas d'un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé	45
Figure 12 : Spécificité troupeau estimée pour chaque protocole dans le cas d'un troupeau allaitant de grande taille en zone à risque élevé	46
Figure 13 : Comparaison de la sensibilité troupeau pour un troupeau de taille moyenne en zone à risque élevé soumis au protocole 2 ou 5 selon les conditions de réalisation des IDT	48
Figure 14 : Analyse de sensibilité pour le coût élevage du dépistage d'un troupeau allaitant de taille moyenne soumis au protocole 2 en zone à risque élevé	51

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Synthèse des nœuds utilisés pour la construction des arbres de scénarios	30
Tableau 2 : Départements sélectionnés pour représenter les différents niveaux de risque.....	32
Tableau 3 : Taux de prévalence troupeaux selon le niveau de risque, le type de troupeau, la taille du troupeau et le taux de rotation du troupeau	33
Tableau 4 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la proportion de conditions de réalisation insuffisantes selon le niveau de risque du département, le type et la taille du troupeau	34
Tableau 5 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la proportion de réalisation des IDT par niveau de risque et condition de réalisation de ces IDT.....	35
Tableau 6 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer le pourcentage de respect de l'intervalle injection-lecture, en fonction des conditions de réalisations de l'IDT (formation et expérience du vétérinaire).....	35
Tableau 7 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la sensibilité et la spécificité de l'IDS, en fonction des conditions de réalisation de l'IDS et de l'intervalle injection-lecture.....	36
Tableau 8 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la proportion de respect de l'intervalle entre les IDT en fonction des conditions de réalisation de ces IDT (formation et expérience du vétérinaire notamment)	37
Tableau 9 : Paramétrage de la sensibilité et la spécificité de l'IDC de recontrôle en fonction des conditions de réalisation de l'IDT, de l'intervalle injection-lecture et de l'intervalle entre les IDT.....	37
Tableau 10 : Paramétrage des durées de blocage par protocole de surveillance (en nombre de jours)	38
Tableau 11 : Paramétrage des coûts de dépistage et de diagnostic (prophylaxie et police sanitaire).....	40
Tableau 12 : Paramétrage des coûts journaliers de blocage (en € HT/jour de blocage) (d'après Buczinski et Reuillon, 2015)	41
Tableau 13 : Coûts élevage, Etat, et totaux (en euros) des protocoles selon le type de troupeau et le niveau de risque de la zone d'élevage pour un troupeau de taille moyenne (médiane et intervalle de confiance à 95 %).....	47
Tableau 14 : Sensibilité troupeau des protocoles selon le type de troupeau et le niveau de risque de la zone d'élevage pour un troupeau de taille moyenne (médiane et intervalle de confiance à 95 %)	47
Tableau 15 : Spécificité troupeau des protocoles selon le type de troupeau et le niveau de risque de la zone d'élevage pour un troupeau de grande taille (médiane et intervalle de confiance à 95 %)	47

Table des abréviations

APDI	Arrêté Préfectoral de Déclaration d'Infection
APMS	Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance
BDNI	Base de Données Nationale d'Identification
CGAAER	Conseil Général de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Espaces Ruraux
DDecPP	Direction Départementale en charge de la Protection des Populations
DGAI	Direction Générale de l'Alimentation
DPPA	Dérivés Protéiniques Purifiés Aviaires
DPPB	Dérivés Protéiniques Purifiés Bovins
DPPN	Dérivés Protéiniques Purifiés Nuls
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> (méthode immuno-enzymatique)
ENVA	Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
EpiMAI	Epidémiologie des Maladies Animales Infectieuses
EVG	Expert à Vision Globale
FMSE	Fond national agricole de Mutualisation du risque Sanitaire et Environnemental
GDS	Groupement de Défense Sanitaire
GTV	Groupement Technique Vétérinaire
IDC	Intradermotuberculation Comparative
IDS	Intradermotuberculation Simple
IDT	Intradermotuberculation
IFN γ	Interféron Gamma
LNR	Laboratoire National de Référence
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. bovis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
<i>M. caprae</i>	<i>Mycobacterium caprae</i>
<i>M. avium</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
MAC	<i>Mycobacterium Avium Intracellulare</i>
mL	milliLitre
mm	millimètre
OR	Odds Ratio
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (réaction de polymérisation en chaîne)
RR	Risque Relatif
UI	Unité Internationale
VNTR	<i>Variable Number Tandem Repeats</i> (variation du nombre de motifs dans des répétitions en tandem)

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse connue depuis l'Antiquité pouvant affecter l'Homme et toutes les espèces domestiques et sauvages d'animaux vertébrés. Elle correspond à l'infection d'un individu par le bacille tuberculeux, qui fut mis en évidence à partir de lésions humaines par Robert Koch en 1882. Dès 1889, l'étiologie a été précisée et plusieurs souches ont été différenciées, en particulier *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) et *Mycobacterium caprae* (*M. caprae*). Depuis la fin du XIX^e siècle, les connaissances sur cette maladie et son agent étiologique se sont ainsi accrues, aboutissant aujourd'hui à une classification précise de ces bactéries regroupées sous le terme de mycobactéries.

Concernant les bovins, ceux-ci sont principalement infectés par *M. bovis*, et, plus rarement par *M. caprae*, ou encore *M. tuberculosis* qui préoccupe particulièrement les autorités sanitaires car correspondant au bacille majoritaire de la tuberculose humaine. De manière plus anecdotique, en raison du caractère bénin de l'infection, les bovins sont également réceptifs à des mycobactéries opportunistes ou saprophytes comme *Mycobacterium avium* (*M. avium*). La réglementation actuelle stipule ainsi que la tuberculose bovine est une maladie réglementée de première catégorie chez toutes les espèces de mammifères dans le cas d'une infection par *M. tuberculosis*, *M. bovis* ou *M. caprae* (Arrêté du 29 juillet 2013), en raison de ses enjeux sanitaires (risque zoonotique principalement) et économiques liés aux pertes engendrées (lait et viande notamment).

La lutte collective contre cette maladie en France a commencé en 1955, période à laquelle plus de 10 % des bovins et presque la moitié des cheptels dans certains départements étaient infectés (Bénet *et al.*, 2006). Le dispositif mis en place s'est montré efficace, puisque la prévalence de la maladie n'a eu de cesse de diminuer jusqu'à l'obtention par la France du statut indemne de tuberculose bovine en 2001. Toutefois, depuis 2005, une augmentation de la prévalence est constatée en France et constitue actuellement une préoccupation importante. En effet, dans certains départements, la prévalence à l'échelle des troupeaux a augmenté depuis quelques années (Côte-d'Or, Dordogne notamment).

C'est pour cette raison que le dispositif de surveillance de la tuberculose bovine actuellement en place en France demeure essentiel et doit être assez efficace pour détecter des cas de tuberculose, à la fois dans des zones connues d'infection tuberculeuse mais également dans des zones actuellement présumées indemnes. Actuellement, la surveillance de la tuberculose repose sur trois composantes : le dépistage périodique en élevage, les contrôles lors des mouvements d'animaux et l'inspection *post-mortem* à l'abattoir. Ces modalités de surveillance peuvent être contraignantes pour les éleveurs, puisque tout résultat non-négatif obtenu lors du dépistage par exemple conduit à une suspicion officielle et donc à un blocage de l'élevage, engendrant ainsi des contraintes pratiques et économiques à la fois pour l'éleveur et pour l'Etat prenant en charge les investigations supplémentaires.

Dans ce contexte, l'objectif du travail de master présenté dans ce manuscrit était d'estimer le coût de la composante de surveillance correspondant au dépistage périodique en élevage (prophylaxie, opérations de police sanitaire, blocage) pour les différents acteurs, tout en évaluant son efficacité à travers sa sensibilité et sa spécificité, et ce pour les différents protocoles de surveillance réglementaires ou reposant sur des protocoles alternatifs, afin d'identifier d'éventuelles différences d'efficacité ou de pertinence économique entre ces protocoles.

Une première partie bibliographique permettant de présenter les modalités de surveillance de la tuberculose bovine en France ainsi que les différentes méthodes d'évaluation des dispositifs de surveillance a ainsi été présentée. Le travail personnel effectué dans le cadre de ce stage de Master II a été détaillé dans une deuxième partie : après la présentation de la problématique générale du travail, la méthode et les données utilisées pour ce travail ont été décrites en détail. Enfin, les résultats des estimations d'efficacité et de coût ont été présentés, puis discutés afin de porter un regard critique sur le travail effectué.

Partie I. Etude bibliographique : La tuberculose et sa surveillance en élevage bovin en France ; méthodes d'évaluation de dispositifs de surveillance

I) La tuberculose bovine : généralités

A) Étiologie

La tuberculose est une maladie infectieuse pouvant affecter l'Homme et les espèces domestiques et sauvages d'animaux vertébrés. Il existe plusieurs espèces de mycobactéries, l'Homme étant principalement infecté par *M. tuberculosis*, et les bovins par *M. bovis* (Bénet *et al.*, 2016). Il existe toutefois un risque de transmission zoonotique des mycobactéries entre l'Homme et les animaux. Ainsi, en raison de ces enjeux zoonotiques, mais également de la contagiosité de la maladie et des pertes économiques associées, la tuberculose est classée comme danger sanitaire de première catégorie chez toutes les espèces de mammifères lorsqu'elle est due à *M. bovis*, *M. tuberculosis* ou *M. caprae* (Arrêté du 29 juillet 2013).

D'autres mycobactéries telles que *M. avium*, appartenant au complexe MAC (*Mycobacterium avium intracellulare*), peuvent également infecter les bovins (Bénet *et al.*, 2016). Celles-ci peuvent induire des réactions faussement positives aux tests de dépistage utilisés pour la surveillance de la maladie (*c.f.* paragraphe II.A.), du fait de la similitude morphologique entre les différentes mycobactéries (présence d'une communauté antigénique). Les protocoles réglementaires de dépistage tiennent compte de la possibilité de ces réactions croisées et sont donc relativement complexes.

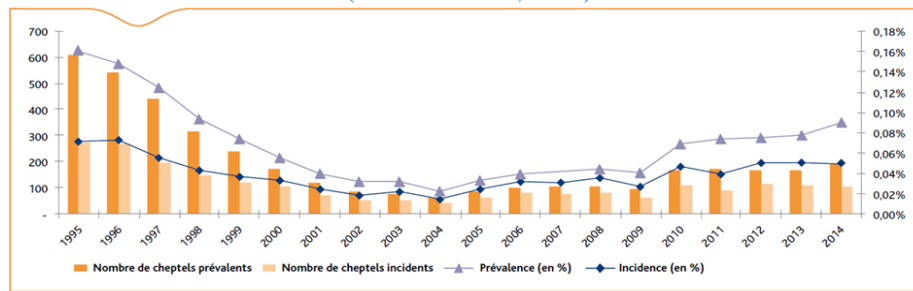
B) Signes cliniques et lésions

La tuberculose bovine est une maladie infectieuse d'évolution chronique et lente dans la majorité des cas. En effet, celle-ci peut s'étendre pendant plusieurs mois voire plusieurs années. De plus, les individus infectés sont souvent asymptomatiques, et lorsque des symptômes apparaissent, ceux-ci demeurent relativement peu spécifiques (Francis, 1947). Ces derniers peuvent être des signes respiratoires, un amaigrissement ou encore une baisse de l'état général. Ainsi, le diagnostic clinique se révèle souvent très difficile voire illusoire : c'est pourquoi les tests de dépistage sont indispensables à la surveillance et la gestion de cette maladie. Les lésions macroscopiques peuvent être de deux types (Bénet *et al.*, 2016) : localisées sous forme de tubercules ou étendues avec des infiltrations et épanchements tuberculeux, associant des lésions primaires (*i.e.* point de départ de l'infection) et des atteintes lymphatiques ganglionnaires souvent localisées sur les nœuds lymphatiques pulmonaires. Les lésions sont plus fréquentes chez des animaux jeunes ou très âgés et leur présence est inconstante, rendant la surveillance en abattoir imparfaite.

C) Situation épidémiologique en France

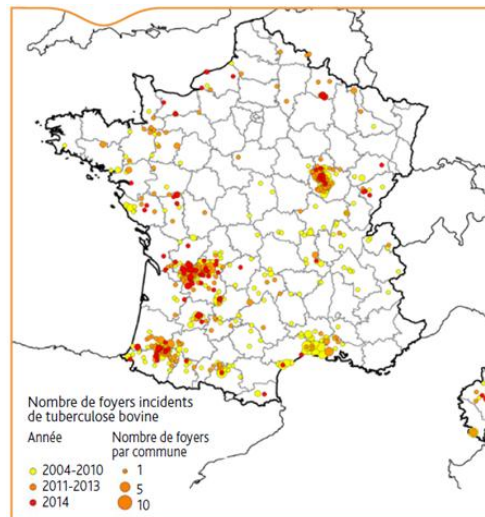
La France fait partie des 15 pays européens officiellement indemnes de tuberculose bovine (Décision de la Commission 2001/26/CE du 27 décembre 2000). Pour l'obtention de ce statut, l'Union Européenne autorise un faible pourcentage (0,1 %) de cheptels infectés afin de bénéficier de ce statut et de le conserver. La lutte collective en France a débuté en 1955, parallèlement à la création des Groupements de Défense Sanitaire (GDS), et est devenue obligatoire sur tout le territoire en 1965. Au début de la lutte, la prévalence de la maladie à l'échelle des troupeaux avoisinait 25 % (jusqu'à 50 % dans certains départements) (Bénet *et al.*, 2006). Aujourd'hui, grâce à cette lutte importante conduite depuis le milieu du XX^e siècle, le pourcentage d'élevages infectés a fortement diminué. En effet, la France a obtenu le statut indemne de tuberculose bovine en 2001 grâce à une prévalence troupeau avoisinant les 0,05 %, et ce au cours de plusieurs années successives (**Figure 1**) (Cavalerie *et al.*, 2015). La diminution s'est poursuivie jusqu'en 2005, année à partir de laquelle l'incidence et la prévalence ont de nouveau augmenté dans certaines zones géographiques, préoccupant de plus en plus les autorités sanitaires (Bénet et Dufour, 2009). La lutte a donc été de nouveau renforcée, ce qui a conduit à une relative stabilisation de la prévalence de la tuberculose bovine, qui s'élevait à 0,089 % en 2014, soit 190 troupeaux infectés sur un total de 212 550 troupeaux bovins français (**Figure 1**) (Cavalerie *et al.*, 2015).

Figure 1 : Évolution de la prévalence et de l'incidence de la tuberculose bovine de 1995 à 2014 (Cavalerie *et al.*, 2015)



Il existe par ailleurs une hétérogénéité des situations épidémiologiques, à la fois entre les départements mais également au sein d'un même département, avec par exemple des zones indemnes au sein de départements recensant plusieurs foyers. La prévalence est ainsi particulièrement élevée dans la moitié sud du pays (**Figure 2**) (Cavalerie *et al.*, 2015), sans oublier la Côte-d'Or qui a longtemps représenté un foyer majeur de tuberculose bovine en France (Rieffel, 2006).

Figure 2 : Distribution par commune des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2004 à 2014 (Cavalerie *et al.*, 2015)



D) Modalités de transmission intra et inter-élevages

Les sources de contagion de la maladie au sein d'un élevage sont principalement les bovins infectés. Les autres sources sont secondaires et résultent de souillures de natures diverses par les animaux infectés. L'excrétion de *M. bovis* est précoce (existence d'une excrétion pré-symptomatique), intense (particulièrement lors de formes ouvertes de tuberculose), et durable (la durée d'excrétion couvre l'ensemble de la période d'évolution de la maladie), mais irrégulière.

Il existe diverses modalités de transmission inter-élevages, reposant principalement sur les pratiques d'élevage ainsi que sur la promiscuité avec des sources de contagion (bovins infectés, faune sauvage, etc...). Les principales voies de contamination sont l'introduction d'animaux infectés, le voisinage (proximité directe ou par divers échanges avec un élevage infecté, présence d'animaux sauvages infectés, ...), et la résurgence (persistance de l'infection à bas bruit au sein d'un élevage).

Les enquêtes épidémiologiques réalisées sur le terrain suite à la détection d'un foyer de tuberculose bovine sont fondamentales pour retracer le parcours d'un individu infecté et ainsi établir des liens épidémiologiques (d'introduction ou de voisinage) avec d'autres élevages.

II) La surveillance de la tuberculose en élevage bovin

La tuberculose bovine est une maladie dont la fréquence des infections inapparentes est très élevée. De ce fait, le diagnostic clinique de la maladie demeure insuffisant dans la majorité des cas, et le dépistage ne peut donc reposer uniquement sur cette composante. Par ailleurs, les mycobactéries

tuberculeuses présentent un pouvoir allergène notable, induisant une réaction d'hypersensibilité chez les individus infectés. Cette caractéristique est majoritairement utilisée lors du dépistage, qui s'effectue alors en première intention par intradermotuberculation (IDT). Le diagnostic de certitude passe quant à lui nécessairement par des analyses de laboratoire, permettant la mise en évidence et l'identification de la mycobactérie.

A) Les tests de dépistage et de diagnostic

1) Dépistage *in vivo* en élevage par intradermotuberculation

1.1) L'intradermotuberculation simple

La méthode la plus couramment utilisée pour le dépistage de la tuberculose bovine en élevage est l'intradermotuberculation simple (IDS) qui consiste en l'injection intradermique de 0,1 mL de tuberculine bovine (préparée à partir de *M. bovis*) au niveau du tiers moyen de l'encolure, et à égale distance de ses parties supérieure et inférieure. Si l'animal est infecté, une réaction d'hypersensibilité apparaît sous 24 à 48 heures, avec une réaction maximale à 72 heures et une persistance pendant quelques jours. C'est pourquoi la lecture du résultat s'effectue impérativement 72 heures minimum après l'injection (jamais avant), par le vétérinaire ayant réalisé l'injection. La réaction, si elle a lieu, est de type inflammatoire avec formation locale d'une tuméfaction plus ou moins circulaire (réaction immunitaire à médiation cellulaire de type allergique). Cette méthode est la moins coûteuse des divers tests existants à l'heure actuelle, et a l'avantage d'être caractérisée par une bonne sensibilité à l'échelle du troupeau (sensibilité individuelle moyenne de 0,85) (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006). En revanche, sa spécificité troupeau est médiocre (spécificité moyenne individuelle de 0,97, qui diminue avec le nombre d'animaux indemnes testés) (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006).

1.2) L'intradermotuberculation comparative

Il existe un autre test de dépistage utilisé lors de la prophylaxie en élevage bovin : l'intradermotuberculation comparative (IDC), dont le principe repose sur la comparaison de la réaction de l'animal suite à l'injection de tuberculine bovine d'une part, et aviaire d'autre part. L'objectif de ce test est de distinguer l'infection du bovin par *M. bovis* de celle provoquée par une mycobactérie atypique, dont *M. avium* est la représentante ici. Pour le réaliser, on injecte le même jour les tuberculines bovine et aviaire du même côté de l'encolure, respectivement plus caudalement et plus crânialement, espacées de 10 à 15 cm. A l'inverse de l'IDS, l'IDC présente une bonne spécificité (spécificité moyenne individuelle de 0,993) mais une sensibilité médiocre (sensibilité moyenne individuelle de 0,773) (Bekara, 2011 ; Clegg *et al.*, 2011 ; Karolemeas *et al.*, 2012). Cette méthode est plus coûteuse que l'IDS et plus chronophage, faisant de sa bonne spécificité son principal atout.

C'est ainsi que l'on commence à voir se dessiner le schéma tactique de dépistage consistant à réaliser une IDS en première intention, pour détecter un animal infecté par une mycobactérie (bonne sensibilité), et, s'il existe un doute sur l'étiologie de l'infection, une IDC est réalisée pour renforcer ou infirmer la suspicion d'une infection tuberculeuse par *M. bovis* (bonne spécificité). L'IDC peut également être utilisée en première intention dans des régions au sein desquelles on sait qu'il y a beaucoup d'infections par des mycobactéries atypiques (en Côte-d'Or par exemple).

2) Dépistage *in vitro* en élevage par dosage de l'interféron gamma (IFN γ)

Le dépistage par dosage de l'interféron gamma (IFN γ) est fondé sur la sensibilisation des lymphocytes circulants de l'animal aux antigènes mycobactériens. Ce test repose sur la mise en évidence *in vitro* de la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Une prise de sang sur anticoagulant est réalisée afin de mettre en contact *in vitro* les lymphocytes de l'animal avec des antigènes de *M. bovis* nommés DPPB (Dérivés Protéïniques Purifiés Bovins) et de *M. avium* nommés DPPA (Dérivés Protéïniques Purifiés Aviaires) (Faye, 2010). Le principe de comparaison entre la réaction de l'animal face à l'un et l'autre de ces dérivés est le même que celui de l'IDC. De cette manière, si un individu est infecté et possède des lymphocytes préalablement sensibilisés à une certaine mycobactérie, ces derniers produisent alors de l'IFN γ , une interleukine impliquée dans le recrutement des macrophages qui est ensuite dosée par une technique ELISA (Rothel *et al.*, 1990). Afin de garantir l'interprétation de ce test, les lymphocytes de l'animal sont également mis en contact avec des dérivés protéïniques témoins notés DPPN (Dérivés Protéïniques Purifiés Nuls) induisant une réponse négative (pas de production d'IFN γ). Les résultats du test sont obtenus grâce à la mesure expérimentale de la

densité optique de l'échantillon (Faye, 2010). Ce test présente l'avantage de ne nécessiter qu'une seule visite par le vétérinaire dans l'élevage et de fournir une réponse en 24 heures avec des caractéristiques relatives aux tests de référence (IDS et IDC) intéressantes (Faye *et al.*, 2008), en particulier une meilleure sensibilité par rapport à l'IDC de recontrôle après une IDS non-négative (Praud *et al.*, 2016). Ce test présente une sensibilité individuelle moyenne de 0,95 (Praud *et al.*, 2016) et une spécificité individuelle moyenne de 0,991 (Cockle *et al.*, 2006 ; de la Rua Domenech *et al.*, 2006). Cela fait de lui un potentiel atout de taille dans la lutte contre la tuberculose. Toutefois, cette méthode s'avère très onéreuse et la durée de vie des lymphocytes étant courte, le prélèvement doit être effectué sur tube avec anticoagulant et acheminé dans les 6 à 8 heures à un laboratoire compétent, tout en étant maintenu à une température comprise entre 17 et 23 °C (Note de service DGAL/SDSPA/2015-803 du 23 septembre 2015), représentant ainsi une contrainte majeure (pratique et économique) à son utilisation en routine.

3) Dépistage et diagnostic *post-mortem*

La surveillance de la tuberculose bovine en abattoir repose sur l'inspection de l'ensemble des carcasses destinées à la consommation humaine par les services vétérinaires à l'abattoir, et notamment sur la recherche active de lésions évocatrices de tuberculose. Néanmoins, la présence de lésions visibles est inconstante et rend cette méthode de surveillance imparfaite.

En cas de suspicion avérée de tuberculose sur un animal, aussi bien en élevage suite à une IDT non-négative que lors d'un examen de carcasse avec lésions suspectes en abattoir, des analyses de laboratoire doivent obligatoirement être réalisées afin de confirmer ou non la suspicion. Différentes méthodes sont alors disponibles :

- Mise en culture avec identification de la mycobactérie (technique de référence en France qui permet un diagnostic de certitude) : la spécificité individuelle de la culture est en moyenne de 0,991 et permet de différencier *M. bovis* des autres mycobactéries (Courcoul *et al.*, 2014). La sensibilité individuelle est moindre, estimée à 0,781 (Courcoul *et al.*, 2014), des faux-négatifs étant à craindre en cas de protocole de décontamination drastique ou en cas d'échantillons polycontaminés ;
- Technique PCR (*Polymerase Chain Reaction*) : elle permet une obtention relativement rapide d'un résultat fiable. Elle est de plus en plus utilisée en raison de sa rapidité et de ses bonnes sensibilité et spécificité individuelles, estimées respectivement à 0,877 et 0,970 (Courcoul *et al.*, 2014) ;
- Examen histologique : lorsque des lésions sont présentes, une coloration de Ziehl-Nielsen de ces dernières permet de conforter la suspicion avant la mise en culture en révélant la présence de mycobactéries. Ce test présente toutefois des défauts de spécificité importants, avec une sensibilité individuelle estimée à 0,936 et une spécificité individuelle de 0,836 (Courcoul *et al.*, 2014) ;
- Le spoligotyping : c'est une technique de biologie moléculaire permettant d'affiner l'identification des souches de mycobactéries au sein d'une même espèce préalablement identifiée (par exemple, spoligotype GB35 et BCG pour *M. bovis*) (OIE, 2005).

B) Le dispositif de surveillance et de lutte contre la tuberculose en élevage bovin

1) Principes généraux

De manière générale, la lutte contre la tuberculose bovine en France repose sur des mesures sanitaires défensives d'une part et offensives d'autre part. En effet, le traitement antibiotique de la tuberculose n'étant pas autorisé chez les animaux et la vaccination étant également interdite, les seules possibilités de lutte relèvent de la prophylaxie sanitaire et de l'assainissement des foyers. Le dispositif de surveillance s'articule autour de quatre axes que sont le dépistage en élevage, les tests à l'introduction lors de mouvements d'animaux, les enquêtes épidémiologiques en cas de découverte d'un foyer, et l'inspection des carcasses en abattoir.

2) Description de la composante de surveillance en élevage et mesures réglementaires en cas de suspicion ou d'infection

La prophylaxie sanitaire repose principalement sur la réalisation de dépistages réguliers des cheptels par tuberculination sur des bovins de plus de six semaines. Celle-ci est réalisée par le vétérinaire sanitaire tous les ans en théorie (Arrêté du 15 septembre 2003). Mais dans la pratique, du fait de la diminution de la prévalence de la maladie à l'échelle nationale, du défaut de spécificité des

tests de dépistage (IDT) et du coût que représentent de telles mesures, des allègements des protocoles sont possibles par dérogation (Arrêté du 15 septembre 2003 ; Favre *et al.*, 2006). En effet, selon le taux de prévalence départemental estimé au cours des dernières années, l'âge de dépistage peut être augmenté (animaux de plus de 24 mois) et le rythme de dépistage peut être allégé (biennal, triennal, quadriennal), jusqu'à l'arrêt total de celui-ci dans les départements où la situation épidémiologique est favorable (Arrêté du 15 septembre 2003).

Cette méthode de dépistage par IDT présente néanmoins des inconvénients majeurs en imposant au vétérinaire deux déplacements (l'un pour l'injection et l'autre pour la lecture), ce qui génère des coûts importants pour l'acte de dépistage et pour le matériel nécessaire, et qui surtout rend ce test relativement chronophage. Il est également important de signaler qu'en raison de la baisse importante de réactivité des animaux suite à une première IDT, un délai d'attente de six semaines est nécessaire avant de pouvoir réitérer une autre IDT. Pendant ce délai, si un résultat non-négatif a été obtenu à la première IDT, l'élevage est alors bloqué (interdiction d'entrées et de sorties d'animaux) dans l'attente de la réalisation d'investigations complémentaires, ce qui induit des conséquences économiques et pratiques importantes pour l'éleveur.

D'un point de vue réglementaire, un élevage peut conserver sa qualification « officiellement indemne de tuberculose » si un dépistage périodique par IDT sur les animaux de plus de six semaines (sauf dérogations) est réalisé et s'il respecte les mesures sanitaires nécessaires lors de l'introduction d'un animal (sauf dérogations). Toutefois, si le résultat du dépistage n'est pas négatif (*i.e.* obtention d'un résultat positif ou douteux sur au moins un bovin du troupeau), l'animal et son troupeau d'appartenance sont alors considérés comme **suspects** d'être infectés, et le troupeau est placé sous **APMS** (Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance) par la DDecPP (Direction Départementale en charge de la Protection des Populations), ce qui engendre la mise en œuvre de diverses mesures : suspension immédiate de la qualification de l'élevage, interdiction d'entrées et de sorties d'animaux, interdiction de vente de lait cru (ou produits associés) et traitement thermique du lait, investigations complémentaires avec recontrôle par IDC six semaines plus tard ou abattage diagnostique du ou des animaux ayant réagi au premier test et réalisation d'analyses de laboratoire sur ceux-ci.

Si l'infection est confirmée par des analyses de laboratoire, l'élevage est alors déclaré **infecté** de tuberculose et placé sous **APDI** (Arrêté Préfectoral de Déclaration d'Infection). Les mesures appliquées sont alors très lourdes et consistent en un abattage total du troupeau de bovins dans les 30 jours (l'abattage partiel peut être réalisé par dérogation depuis 2014, Note de service DGAL/SDSPA/2014-691 du 28 août 2014), suivi d'un nettoyage-désinfection et d'un vide sanitaire, ainsi que la réalisation d'une enquête épidémiologique afin d'identifier la source de l'infection et de potentiels foyers secondaires (Note de service DGAL/SDSPA/2015-468 du 27 mai 2015).

3) Place actuelle du test de dosage de l'IFN γ

Le protocole de dépistage décrit ci-dessus conduit à une difficulté majeure liée aux délais nécessaires à sa réalisation lorsque les résultats du premier test de dépistage ne sont pas négatifs. En effet, lorsqu'une IDT effectuée en première intention se révèle non-négative, un délai de six semaines est nécessaire avant de pouvoir effectuer un recontrôle par IDC. Pendant ce temps, l'élevage, considéré comme suspect, est placé sous APMS et bloqué, ce qui induit des pertes financières importantes pour les éleveurs car la vente des animaux et de leurs produits (notamment le lait cru) est alors interdite. C'est dans ce contexte que la Commission Européenne, en discussion avec la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI), a initié la mise en place d'un protocole expérimental en France en 2014 (Note de service DGAL/SDSPA/N2013-8162 du 08/10/2013).

Ce protocole est conduit par un partenariat associant la DGAI et divers partenaires dont l'Unité de recherche EpiMAI (Epidémiologie des Maladies Animales Infectieuses) de l'ENVA (École Nationale Vétérinaire d'Alfort), avec pour objectif de tester l'efficacité et la pertinence du test de dosage de l'IFN γ tout en évaluant ses caractéristiques, à savoir sensibilité et spécificité. Il est important de signaler que la pertinence de ce test est évaluée dans une situation bien précise, à savoir le recontrôle d'un bovin ayant présenté une première IDT non-négative. Ainsi, lorsque le vétérinaire sanitaire réalise en première intention une IDT (IDS ou IDC), la lecture s'effectue trois jours plus tard comme vu précédemment. Dès lors, en cas de résultat non-négatif, ce protocole expérimental prévoit la réalisation d'une prise de sang le plus tôt possible suite à la lecture de ce résultat afin qu'un test de dosage de l'IFN γ soit réalisé.

Le remplacement de l'IDC de recontrôle devant être réalisée six semaines après une première IDT par le test de dosage de l'IFN γ pouvant être réalisé au cours des jours suivant la lecture de la première IDT aurait plusieurs avantages, notamment d'un point de vue économique pour les éleveurs. En effet, il permettrait de raccourcir considérablement le délai d'attente du test de confirmation, et donnerait la possibilité aux éleveurs qui auraient de toute façon vu leur élevage recouvrer sa qualification, de limiter les pertes à quelques jours de blocage (trois à dix maximum) alors que ce délai est au minimum de 45 jours actuellement (42 jours d'attente avant la réalisation de l'IDC de recontrôle et trois jours avant la lecture du résultat) et classiquement d'au moins deux mois en pratique. Toutefois, les aspects économiques de la mise en place de ce test n'ont jusqu'à présent pas été évalués, ce qui permettrait pourtant de justifier en partie sa mise en place réglementaire.

La composante de surveillance de la tuberculose bovine en élevage repose sur des protocoles réglementaires complexes, faisant intervenir des IDT dans la réglementation actuellement en vigueur. Des tests de dépistage alternatifs sont actuellement à l'étude, mais l'efficacité et le coût de tels protocoles, par rapport à ceux actuellement en place, ne sont pas précisément connus. Or, l'évaluation de dispositifs de surveillance, notamment à travers leur efficacité et leur coût, est fondamentale afin de s'assurer du bon fonctionnement de ceux-ci et que les résultats produits, sur lesquels s'appuient les gestionnaires pour le choix des mesures de lutte, sont fiables.

III) Méthodes d'évaluation des dispositifs de surveillance en santé animale

L'évaluation de dispositifs de surveillance est primordiale afin d'en vérifier leur bon fonctionnement et leur efficacité, considérant par ailleurs que les mesures de lutte sont généralement décidées en fonction des résultats obtenus par le dispositif de surveillance.

A) Les différentes méthodes d'évaluation

1) Les attributs évalués

De nombreux attributs d'un dispositif peuvent faire l'objet d'une évaluation, les principaux étant la rapidité, la flexibilité, l'acceptabilité, l'utilité, le coût, la sensibilité ou encore la spécificité du dispositif (German *et al.*, 2001). Pour chaque évaluation, un ou plusieurs attribut(s) doit (doivent) être évalué(s) en priorité, en fonction des caractéristiques et des objectifs du dispositif concerné.

2) Les différents types d'évaluation

Il existe trois types de méthodes d'évaluation des dispositifs de surveillance en santé animale : les méthodes qualitatives (estimation qualitative des attributs du dispositif par une appréciation globale de son fonctionnement) (German *et al.*, 2001), semi-quantitatives (analyse du fonctionnement du dispositif selon une estimation de la satisfaction des objectifs fixés ou un système de score) (Hendrikx *et al.*, 2011 ; Vergne, 2012), ou quantitatives (estimation chiffrée d'un paramètre du dispositif) (German *et al.*, 2001 ; Vergne, 2012). Parmi les méthodes d'évaluation quantitatives, la méthode coût-efficacité permet de comparer le coût et l'efficacité (en réduction de la prévalence ou de l'incidence par exemple, ou encore d'un point de vue de la sensibilité globale du dispositif) de deux composantes de surveillance (Toma *et al.*, 2010). C'est cette méthode, de par son caractère adapté au dispositif étudié, qui a été utilisée dans cette étude et qui est donc détaillée par la suite.

B) La méthode des arbres de scénarios

1) Structure d'un arbre de scénarios

La méthode de modélisation par arbre de scénarios est une méthode d'évaluation quantitative, qui peut notamment être utilisée dans le cadre d'une évaluation coût-efficacité (Martin *et al.*, 2007). Un arbre de scénarios permet en général de prendre en compte l'ensemble des animaux soumis au dispositif de surveillance et admet comme valeur de sortie un résultat positif (détection d'un animal, infecté ou non) ou négatif (animal non-déecté, qu'il soit infecté ou non). Un arbre de scénarios est composé de nœuds et de branches. Les nœuds représentent l'ensemble des événements, étapes ou caractéristiques influençant l'infection et/ou la détection d'un individu par le processus de surveillance. Les nœuds sont reliés entre eux par des branches, qui permettent de représenter l'ensemble des issues possibles d'un événement. La structure de l'arbre permet ainsi de diviser la

population soumise à la surveillance en groupes homogènes ayant la même probabilité d'infection et de détection. Il existe trois types de nœuds composant un arbre de scénarios (Martin *et al.*, 2007) :

- Les nœuds de catégorie : ils permettent de définir des catégories d'individus ou de groupes d'individus (troupeaux par exemple) au sein desquelles une homogénéité des entités est observée d'un point de vue du risque d'infection ou de détection par le dispositif. Chaque nœud de catégorie possède deux branches ou plus, permettant de diviser la population étudiée en autant de catégories nécessaires à l'obtention d'une homogénéité optimale vis-à-vis de l'infection ou de la détection. Il existe ainsi les nœuds de catégorie d'infection qui permettent de classer les individus dans différentes catégories pour lesquelles la probabilité d'infection était différente, et les nœuds de catégorie de détection qui classent quant à eux les individus selon la probabilité d'être ou non détectés par le dispositif de surveillance ;
- Les nœuds d'infection : ils admettent deux branches, à savoir « infecté » et « indemne ». Ces nœuds permettent ainsi de renseigner le statut de l'individu ou de l'unité épidémiologique étudiée vis-à-vis de l'infection, et les branches qui en découlent admettent des probabilités définies à partir de la prévalence estimée de la maladie ;
- Les nœuds de détection : ils admettent également deux branches, soit « détecté » ou « non-détecté » le plus souvent, mais peuvent aussi rendre compte de la réalisation ou non d'un évènement avec des branches de type « oui » ou « non » (réalisation d'un test par exemple). Les probabilités associées aux branches rendent alors compte de la réalisation ou non de l'évènement étudié.

Les nœuds doivent être placés dans l'ordre chronologique de réalisation des évènements, avec les nœuds de catégorie situés en amont des nœuds de détection ou d'infection correspondants, et les nœuds d'infection avant les nœuds de détection (Martin *et al.*, 2007). Par ailleurs, les nœuds de catégorie doivent être ordonnés de manière à obtenir des groupes de taille décroissante.

2) Construction et paramétrage d'un arbre de scénarios

Afin de construire un arbre de scénarios, il convient tout d'abord de lister l'ensemble des évènements ou caractéristiques (des individus, des tests, *etc.*) qui influencent d'une quelconque manière la probabilité d'infection ou de détection des individus. Chaque élément de cette liste représente ainsi un nœud de l'arbre, et il s'avère alors nécessaire de définir le type de chaque nœud, puis d'établir les liens éventuels entre les différents nœuds. L'étape finale de construction de l'arbre consiste à ordonner les nœuds selon les règles précédemment définies.

Ensuite, l'estimation des probabilités ou proportions de chaque branche est rendue possible par la collecte de données de diverses sources. Ces informations peuvent provenir de données directement disponibles telles que celles contenues dans les publications scientifiques et les standards internationaux ou issues d'études déjà réalisées, mais également d'opinions d'experts consultés pour cette estimation ou encore d'études réalisées spécialement pour cela lorsque les données ne sont pas disponibles et que le temps disponible pour l'étude le permet (Martin *et al.*, 2007).

Enfin, les probabilités affectées à chaque branche peuvent rendre compte de l'incertitude relative aux données, des phénomènes aléatoires ainsi que de la variabilité biologique grâce à l'approche stochastique. Ainsi, dès que cela est nécessaire, une distribution de probabilités est utilisée plutôt qu'une simple proportion ou probabilité d'occurrence déterministe. Un tableau récapitulatif est alors élaboré rendant compte de la distribution ou probabilité choisie et la source ayant motivé ce choix (Calvo-Artavia *et al.*, 2013 ; Hernandez-Jover *et al.*, 2015).

3) Estimation du résultat final

Le paramètre de sortie du modèle est estimé en multipliant les valeurs (proportions ou probabilités) associées à chacune des branches de l'arbre selon l'ordre défini par les nœuds, jusqu'à l'obtention du résultat. Dans l'approche stochastique, plusieurs itérations sont réalisées afin de rendre compte de l'incertitude et/ou de la variabilité relative(s) à chaque valeur d'entrée de l'arbre.

Le résultat de l'arbre de scénarios est composé des différents attributs considérés dans l'étude. On obtient donc par exemple une estimation de la sensibilité d'un dispositif, ou encore de son coût global, avec pour chaque attribut une distribution du paramètre de sortie étudié, rendant compte des éventuelles incertitudes introduites lors du paramétrage de l'arbre. Enfin, une analyse de sensibilité permet de tester l'influence de chaque valeur d'entrée (*i.e.* distribution de probabilités associée à chaque nœud) sur la variation du paramètre de sortie que le modèle doit estimer.

Partie II. Contribution personnelle : Estimation coût-efficacité du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en élevage en France

I) Problématique et objectifs

A) Problématique

La recrudescence apparente de la tuberculose bovine en France (**Figure 1**) est un réel sujet d'inquiétude depuis 2005. Si l'allègement des mesures réglementaires (notamment en prophylaxie) a plutôt été la règle au cours des dernières années, avec un certain nombre de dérogations accordées et l'existence de nombreux départements au sein desquels la prophylaxie n'est plus obligatoire, la vigilance, compte tenu du retour d'une prévalence nationale de la maladie proche du seuil réglementaire de 0,1 %, doit se maintenir à son plus haut niveau. C'est pour ces raisons que l'évaluation coût-efficacité du dispositif de surveillance semblait pertinente, d'autant plus que les allègements réglementaires ont été réalisés avec pour objectif principal la limitation du coût de la surveillance, sans réelle information concrète concernant son efficacité réelle (*i.e.* sur le terrain).

B) Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de proposer aux décideurs une image réaliste du dispositif actuel de surveillance de la tuberculose en élevage en France. Les points clés de cette évaluation consistaient principalement en une estimation de l'efficacité du dispositif, à travers sa sensibilité et sa spécificité, et une estimation du coût induit par les différentes modalités de surveillance. En effet, l'intérêt pour l'Etat est de gérer l'évolution du programme de lutte en tenant compte de tous les aspects de ce dernier, à savoir la prévalence de la maladie, la répartition géographique des zones atteintes, l'existence de réservoirs, mais également le coût de cette surveillance pour la filière bovine et pour l'Etat, ainsi que son efficacité. L'objectif spécifique de cette étude était ainsi d'évaluer d'un point de vue économique et en termes d'efficacité chacun des protocoles possibles du dispositif de surveillance, qu'ils soient réglementaires ou alternatifs, en différenciant les acteurs de la surveillance supportant les coûts de surveillance (monde de l'élevage et Etat), tout en prenant en compte les typologies d'élevage et l'hétérogénéité des situations épidémiologiques. Ce projet avait un caractère préliminaire et exploratoire, dans l'objectif d'identifier les facteurs à prendre en compte dans l'évaluation, la structure des arbres de scénarios pour chaque protocole de surveillance, et les données manquantes ou incertaines qui nécessiteraient la réalisation d'études spécifiques par la suite afin d'affiner les estimations du coût et de l'efficacité des protocoles.

C'est afin de répondre à ces objectifs que l'étude présentée s'est appuyée sur une évaluation coût-efficacité (attributs du dispositif les plus pertinents pour l'objectif considéré) de la composante de surveillance en élevage afin de comparer l'efficacité et les coûts (pour chacun des acteurs) de chacun des protocoles qui composent le dispositif actuel, ainsi que de nouveaux protocoles potentiellement intégrables à la réglementation en vigueur. Pour cela, la méthode des arbres de scénarios précédemment présentée a été choisie afin de réaliser cette étude.

II) Matériel et méthodes

Par soucis de simplification, la partie suivante comprend l'ensemble des travaux ayant conduit à l'élaboration des arbres de scénarios et à leur paramétrage, même si certaines données ont dû être collectées spécifiquement pour cette étude en vue du paramétrage des arbres et pourraient donc être considérées comme des résultats (enquête auprès d'experts notamment). La partie relative aux résultats présente donc uniquement les résultats des simulations.

A) Cadre de l'étude

1) Protocoles étudiés

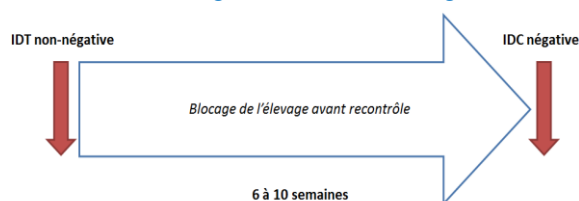
Afin notamment d'objectiver si l'introduction du test de dosage de l'IFN γ pourrait présenter un avantage par rapport aux autres protocoles actuellement en vigueur, il était indispensable de comparer les différents protocoles de dépistage de la tuberculose, en identifiant toutes les étapes

pouvant conduire à suspecter l'infection en élevage, et ce jusqu'à la confirmation ou l'infirmerie de la suspicion. Pour cela, les protocoles possibles (actuellement en vigueur d'après la réglementation, et les protocoles qui pourraient être mis en place si le test de dosage de l'IFN γ venait à être reconnu officiellement) ont été identifiés et décrits, comme étape préalable à l'identification des facteurs pouvant influencer l'efficacité de la détection et les coûts de chacun de ces protocoles.

1.1) Protocoles en vigueur (d'après la réglementation)

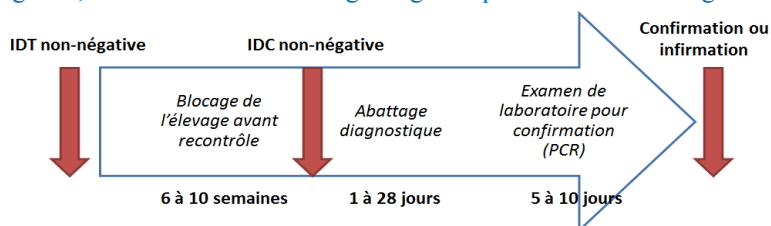
Le premier schéma de surveillance identifié est un protocole classiquement appliqué en France, à savoir la réalisation d'une première IDT (IDS ou IDC selon le contexte local) dont le résultat est non-négatif, entraînant ainsi la mise sous APMS de l'élevage et son blocage dans l'attente d'un recontrôle par IDC six semaines plus tard. Le premier protocole représente le cas où l'IDC de recontrôle s'avère négative (**Figure 3**).

Figure 3 : Protocole 1 consistant en une IDT non-négative suivie d'une IDC de confirmation négative et durée de blocage estimée d'un élevage



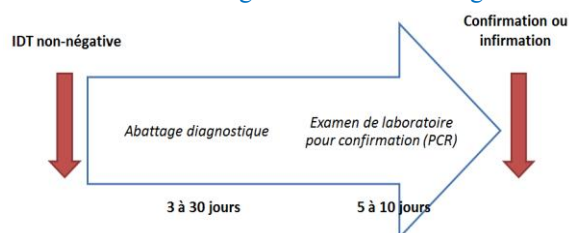
Dans certains cas, l'IDC de recontrôle s'avère également non-négative, conduisant à un abattage diagnostique, indispensable afin de confirmer la suspicion par des examens complémentaires (analyses de laboratoire). La durée de blocage est alors allongée et présentée sur la **Figure 4**.

Figure 4 : Protocole 2 consistant en une IDT non-négative suivie d'une IDC de confirmation potentiellement également non-négative, donnant lieu à un abattage diagnostique et durée de blocage estimée d'un élevage



Il existe un protocole plus direct présenté sur la **Figure 5**, permettant d'arriver au résultat précédent avec un temps de blocage considérablement diminué, lorsque l'abattage diagnostique est directement effectué suite à une première IDT non-négative.

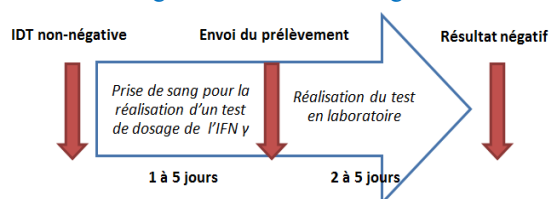
Figure 5 : Protocole 3 consistant en une IDT non-négative suivie directement d'un abattage diagnostique et durée de blocage estimée d'un élevage



1.2) Protocoles expérimentaux

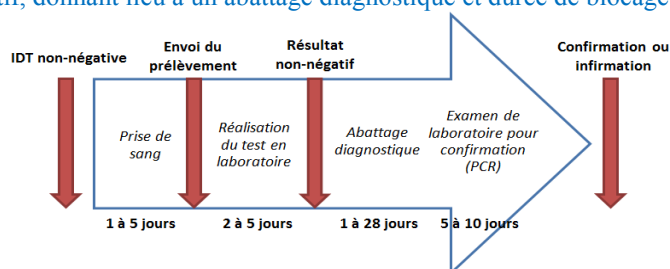
Comme évoqué précédemment, la réalisation d'un test de dosage de l'IFN γ suite à une IDT non-négative permettrait de réduire le délai de blocage de l'élevage. La durée estimée de blocage est présentée sur la **Figure 6**, lorsque la suspicion est finalement infirmée, ce qui est à comparer avec un blocage « habituel » suivi d'un résultat négatif en IDC (protocole 1) ou d'un blocage suivi directement d'un abattage diagnostique (protocole 3). Ce protocole pourrait ainsi permettre un gain financier par la réduction du temps de blocage et la réduction de l'abattage diagnostique.

Figure 6 : Protocole 4 consistant en une IDT non-négative suivie de la réalisation d'un test de dosage de l'IFN γ donnant un résultat négatif et durée de blocage estimée d'un élevage



Pour finir, l'obtention d'une réponse non-négative au test de dosage de l'IFN γ de recontrôle est également possible. Dans ce cas, des examens complémentaires sont nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer cette suspicion (**Figure 7**). Ce protocole est à comparer avec le protocole 2, dans lequel des examens complémentaires sont entrepris après une réponse non-négative à une IDC de recontrôle, ainsi qu'avec le protocole 3 pour lequel l'abattage diagnostique est directement ordonné.

Figure 7 : Protocole 5 consistant en une IDT non-négative suivie d'un test de dosage de l'IFN γ potentiellement également non-négatif, donnant lieu à un abattage diagnostique et durée de blocage estimée d'un élevage



2) Echelle géographique et temporelle d'analyse

Les protocoles ont été évalués à l'échelle locale, afin d'évaluer le dispositif selon une typologie de scénarios, en fonction de données populationnelles (élevage à dominance allaitante ou laitière par exemple) ou sanitaires (zones à faible ou forte prévalence de tuberculose). Pour cela, neuf départements ont été sélectionnés à titre d'exemple, selon des typologies adaptées aux filières et selon la présence ou non de foyers de tuberculose bovine au cours des dernières années.

3) Destinataires des coûts : acteurs concernés

- Nous avons considéré deux destinataires des coûts de la surveillance de la tuberculose bovine :
- L'Etat, la tuberculose étant classée comme danger sanitaire de première catégorie et faisant l'objet, en cas de suspicion ou de confirmation, de mesures de police sanitaire. Les coûts qui lui sont imputés se répartissent principalement en quatre catégories : les compensations financières lorsque l'IDC est rendue obligatoire en première intention dans certaines zones dites à risque (Arrêté du 1^{er} décembre 2015) ; les recontrôles en élevage après déclaration de suspicion (IDC de recontrôle, test de dosage de l'IFN γ) ; les indemnités à destination des éleveurs lorsque l'abattage diagnostique est pratiqué ; le coût des tests de laboratoire réalisés suite à un abattage diagnostique.
 - Le « monde de l'élevage », regroupant les éleveurs ainsi que les GDS. Les GDS étant financés en grande partie par les éleveurs adhérents, il nous a paru pertinent de regrouper ces deux destinataires sous un même destinataire synthétique, afin de pouvoir uniformiser la prise en compte des coûts selon les différences d'organisation entre les départements (absence de GDS par exemple). Le destinataire « monde de l'élevage » ainsi défini est principalement en charge de deux catégories de coûts : le coût de la prophylaxie (tests de dépistage et frais vétérinaires) et les coûts indirects liés au blocage de l'exploitation en cas de mise sous APMS (surcoût lié à l'entretien d'animaux bloqués et à une dépréciation commerciale éventuelle).

B) Construction des arbres de scénarios

Un arbre de scénarios a été élaboré pour chaque protocole de surveillance. Les facteurs influençant la probabilité d'infection sont communs à tous les protocoles, alors que les étapes

permettant la détection varient selon les protocoles : IDC de recontrôle pour les protocoles 1 et 2, abattage diagnostique directement après la première IDT non-négative pour le protocole 3, et test de dosage de l'IFN γ après une première IDT non-négative pour les protocoles 4 et 5.

1) Facteurs à prendre en compte

Conformément à la méthodologie des arbres de scénarios présentée en première partie, la première étape a consisté à réaliser un inventaire des facteurs influençant le statut infectieux des bovins vis-à-vis de la tuberculose (*i.e.* la prévalence de la maladie), ainsi que l'ensemble des facteurs influençant sa détection par les différentes étapes de dépistage et de diagnostic. Enfin, les coûts intervenant dans la surveillance ont été pris en compte, comprenant les coûts relatifs au dépistage de la tuberculose (prophylaxie), aux opérations de police sanitaire ainsi qu'au blocage des élevages.

1.1) Facteurs influant sur la probabilité d'infection

1.1.1) Zone géographique

La prévalence de la tuberculose bovine en France étant hétérogène (**Figure 2**), la probabilité qu'un élevage ou qu'un bovin soit infecté par *M. bovis* varie selon la zone géographique considérée. La situation épidémiologique du voisinage de l'exploitation, et en particulier l'existence de foyers survenant dans des exploitations voisines ou du moins possédant des pâtures adjacentes à l'élevage étudié, a d'ailleurs été qualifiée de facteur de risque de survenue de tuberculose selon diverses études (Skuce *et al.*, 2012) dont une ayant pour zone d'étude la France métropolitaine (Marsot *et al.*, 2016).

1.1.2) Taille du troupeau

La taille du troupeau est fréquemment associée à la survenue de la maladie (Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010 ; Brooks-Pollock *et al.*, 2013) et constitue même, selon certains auteurs, un facteur de risque de survenue de la tuberculose (Porphyre *et al.*, 2008 ; Skuce *et al.*, 2012 ; Broughan *et al.*, 2016 ; Dejene *et al.*, 2016). Ainsi, une grande taille de troupeau aurait un rôle dans la probabilité d'infection de celui-ci puisque il y aurait potentiellement plus d'animaux susceptibles (Dejene *et al.*, 2016), considérés comme potentiels points d'entrée et d'entretien de la maladie (Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010). Dans ce type de troupeaux, la probabilité des contacts avec la faune sauvage serait plus importante (selon le type d'élevage), répertoriée également comme facteur de risque de la maladie (présenté ci-dessous) (Porphyre *et al.*, 2008).

Par ailleurs, la taille du troupeau est également considérée comme facteur influençant la détection de la tuberculose puisque la sensibilité d'un test augmente avec le nombre d'animaux infectés testés (Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010). En effet, à prévalence intra-troupeau donnée, la sensibilité troupeau d'un test augmente avec le nombre d'individus du troupeau.

1.1.3) Type de troupeau

Le type de troupeau (allaitant / laitier notamment) est statistiquement associé à la présence de foyers de tuberculose bovine (Skuce *et al.*, 2012). Il a ainsi été démontré que la survenue et la persistance de la maladie étaient positivement associées avec le type allaitant (Richardson *et al.*, 2014 ; Downs *et al.*, 2016), ce qui peut être expliqué par des facteurs génétiques ou environnementaux induisant une susceptibilité plus importante vis-à-vis de *M. bovis* pour les races allaitantes par rapport aux laitières (différences de densité et de proximité des animaux, fréquentation des pâtures, *etc.*...).

1.1.4) Contacts avec des animaux sauvages infectés

Il a été clairement établi dans plusieurs études que la présence d'animaux sauvages infectés à proximité d'exploitations bovines, associée à la possibilité de contacts avec les bovins, était un facteur de risque de survenue de la tuberculose en élevage (Dejene *et al.*, 2016 ; O'Hagan *et al.*, 2016) ainsi que de persistance de la maladie dans un élevage. En effet, *M. bovis* peut être contractée et entretenue par de nombreuses espèces de mammifères sauvages (Gortazar *et al.*, 2012 ; Sungmo *et al.*, 2015), et ainsi être transmise d'un élevage à un autre par contact indirect entre troupeaux (*via* la faune sauvage) ou être entretenue par des espèces sauvages alors considérées comme jouant le rôle de réservoir.

1.1.5) Mouvements d'animaux

Il a été démontré que les mouvements d'animaux, en particulier ceux résultant d'achats d'animaux dans des marchés à bestiaux (Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010 ; Broughan *et al.*, 2016)

étaient significativement associés à la survenue de la tuberculose en élevage (Skuce *et al.*, 2012). Ceci s'explique notamment par les origines variées de provenance des animaux sur les marchés ainsi que la grande concentration d'individus et les conditions de promiscuité lors du transport, favorisant la transmission inter-individus.

1.2) Facteurs influant sur la détection de la tuberculose bovine

1.2.1) Zone géographique

La zone géographique dans laquelle se trouve l'élevage considéré a une importance dans la détection de la maladie dans la mesure où les rythmes de tuberculination diffèrent en fonction des départements. Ainsi, la probabilité de détecter un cas dépendra également du rythme de dépistage en vigueur puisque dans un grand nombre de départements, les tests ne sont pas réalisés tous les ans voire plus du tout (arrêt de la tuberculination pour 52 départements en 2014 (données DGA)).

Le choix du premier test de dépistage, qui est généralement l'IDS, dépend également de la zone d'élevage car l'IDC peut être choisie lorsque la présence de mycobactéries atypiques est attestée ou suspectée, comme en Côte-d'Or par exemple.

1.2.2) Âge du bovin

L'âge du bovin influence la détection de la tuberculose puisque le dépistage en élevage ne s'effectue que sur certaines classes d'âge (à partir de six semaines d'après la réglementation européenne), et des dérogations sont accordées pour relever l'âge de dépistage dans de nombreuses situations en France compte tenu de la situation épidémiologique favorable. Ainsi, à l'heure actuelle en France, les animaux ne sont testés qu'à partir de 24 mois dans la grande majorité des cas.

1.2.3) Formation et expérience du vétérinaire

La formation et l'expérience du vétérinaire peuvent influencer la qualité de réalisation des IDT, et donc la probabilité de détection d'un individu infecté. En effet, l'acte de réalisation d'une IDT est particulier en médecine vétérinaire et relativement complexe, notamment compte tenu des contraintes pratiques qui peuvent être rencontrées sur le terrain, et la mauvaise réalisation de l'acte (mauvaise injection de tuberculine ou mauvaise mesure par exemple) peut induire une diminution de la sensibilité de la procédure de dépistage. Ainsi, la probabilité de détection d'un bovin infecté est *a priori* plus élevée si le vétérinaire pratiquant l'injection et la lecture du résultat a été spécifiquement formé à la réalisation des IDT (dans le cadre de la formation continue dispensée pour le maintien de l'habilitation sanitaire par exemple). De la même manière, la qualité de réalisation des IDT et donc la probabilité de détection d'un bovin infecté augmentent certainement avec l'expérience du vétérinaire, plus élevée dans les zones géographiques considérées comme étant à risque vis à vis de la tuberculose (et faisant donc l'objet d'un dépistage régulier en élevage) que dans les zones présumées indemnes où le dépistage par prophylaxie est parfois arrêté depuis plusieurs années.

1.2.4) Qualité de la contention des animaux

La qualité de la contention des animaux soumis aux tests de dépistage est une condition primordiale à la bonne réalisation des IDT. En effet, une mauvaise contention peut induire des difficultés lors de l'injection de tuberculine ou lors de la lecture du résultat, pouvant ainsi conduire à une mauvaise détection. La qualité de la contention peut être conditionnée par la technicité de l'éleveur, son rapport à ses animaux (fréquence des contacts notamment), par le type d'élevage (allaitant ou laitier), ainsi que par la disponibilité d'un matériel de contention adéquat (couloir de contention par exemple). Par ailleurs, les animaux issus de troupeaux allaitants sont généralement moins fréquemment manipulés que les animaux issus de troupeaux laitiers, ce qui peut induire des difficultés lors de la réalisation des prophylaxies (problème de contention notamment). Les bovins de races allaitantes sont généralement moins coopératifs, ce qui peut avoir un impact négatif sur la qualité de réalisation des IDT et donc sur la sensibilité du dispositif. Le type de troupeau peut donc également influencer la probabilité de détection d'un individu infecté.

1.2.5) Intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat

Que l'on considère l'IDS ou l'IDC, l'intervalle de temps entre l'injection de la (ou des) tuberculine(s) et la lecture du résultat présente un intérêt majeur. En effet, l'intensité de la réaction est généralement maximale entre 72 et 96 heures après l'injection (Bénet *et al.*, 2016). De plus, l'intensité

de la réaction allergique est nettement plus faible entre 0 et 24 heures post-injection, impliquant une sensibilité largement détériorée si la lecture est effectuée dans les 48 heures post-tuberculation. Par ailleurs, l'existence de réactions non-spécifiques détectables dans les 48 heures post-injection peut diminuer la spécificité du test (réactions faussement positives si lecture trop précoce). Enfin, il apparaît que l'intensité de la réaction diminue à partir de 96 heures post-injection.

1.2.6) Intervalle entre deux IDT

La durée de l'intervalle de temps entre deux IDT peut influencer la probabilité de détection d'un bovin infecté. En effet, un délai minimum de 42 jours doit être respecté entre deux IDT, car une hyposensibilisation transitoire fait suite à une première IDT et se prolonge pendant environ 42 jours. Ainsi, si ce délai est raccourci, cela peut conduire à un résultat faussement-négatif et donc diminuer la probabilité de détection (baisse de sensibilité) (Coad *et al.*, 2010 ; Bénet *et al.*, 2016).

1.2.7) Taille du troupeau

La taille du troupeau peut également être considérée comme facteur influençant la détection de l'infection tuberculeuse dans la mesure où elle peut influencer la réalisation du test. En effet, il paraît réaliste de considérer qu'au sein d'un troupeau de grande taille, le nombre de tests à réaliser est important, ce qui constitue une situation propice à un oubli d'un animal, ou une erreur de comptage par exemple, ce qui s'avère assez fréquent lorsque l'on considère les conditions réelles du terrain comme par exemple la qualité de la contention ou de la stabulation.

1.3) Prise en compte des coûts

Les premiers coûts à prendre en compte correspondaient à la réalisation de l'IDS ou de l'IDC d'entrée dans le protocole. Ce coût comprend la visite par le vétérinaire sanitaire, la réalisation du test, la lecture du résultat et les déplacements associés, et est supporté par le monde de l'élevage. Lorsque l'IDC d'entrée est réglementairement imposée, le surcoût lié à ce test par rapport à l'IDS est alors attribué à l'Etat (Arrêté du 1^{er} décembre 2015). Le recontrôle par IDC (protocoles 1 et 2) implique également des coûts de réalisation (test et frais vétérinaires), qui sont cette fois supportés par l'Etat puisque cet acte relève alors de la police sanitaire.

La réalisation des examens de laboratoire (PCR et culture, pour les protocoles 2, 3 et 5) sont également à la charge de l'Etat en tant qu'actes de police sanitaire. L'analyse histopathologique n'a pas été prise en compte dans cette étude dans la mesure où seuls trois laboratoires départementaux possèdent l'agrément pour la tuberculose, et qu'elle n'est pas systématiquement réalisée (seulement en présence de lésions). Lors d'abattage diagnostique, le coût des compensations financières versées par l'Etat aux éleveurs sous forme d'indemnisation forfaitaire a également été pris en compte.

À ces coûts ont été ajoutés les coûts induits par le blocage des animaux dans les exploitations placées sous APMS, supportés par le monde de l'élevage et dont le montant dépend de la durée de blocage, variable pour chaque protocole de surveillance. Ces coûts correspondent aux frais vétérinaires et d'alimentation supplémentaires en comparaison à une situation sans blocage (seuls les animaux dont la sortie de l'élevage était prévue pendant la période de blocage sont concernés par ces frais supplémentaires), et enfin de l'éventuelle incapacité de vendre certains produits tels que le lait cru par exemple, qui doit dans le cas d'un APMS être traité thermiquement.

2) Sources de données

Une partie des données utilisées pour la construction et le paramétrage des arbres de scénarios provenait de la littérature scientifique internationale, les sources relatives à des conditions proches des conditions françaises actuelles ayant été favorisées.

Certaines bases de données ont ensuite été exploitées. Il s'agissait des bases de données de la DGAI relatives à la surveillance de la tuberculose en 2014 et 2015, ainsi que de la Base de Données Nationale d'Identification (BDNI) et de la base de données du protocole expérimental du test de dosage de l'IFN γ relative aux années 2013, 2014 et 2015. Les données ont été extraites de la BDNI grâce à la création de requêtes sur des échantillons tirés au hasard parmi la population source d'intérêt. Ainsi, pour chaque département d'intérêt, un échantillon de 1 000 troupeaux allaitants et 1 000 troupeaux laitiers (ou du nombre total d'élevages du type considéré le cas échéant) a été extrait de la BDNI et analysé afin d'estimer les probabilités recherchées. Le traitement de l'ensemble de ces

données (nettoyage des bases, estimation de certains paramètres) a ensuite été réalisé à l'aide du logiciel Microsoft® Access® 2010 (Microsoft Corporation).

Certaines données correspondant à des facteurs d'intérêt pour l'arbre n'étaient pas disponibles dans la littérature ou dans ces bases de données. Une enquête auprès d'experts a donc été effectuée, à travers un questionnaire en ligne administré sur le site internet [<https://www.limesurvey.org>], présenté en **Annexe 1**. Le panel d'experts était constitué de vétérinaires praticiens en milieu rural, ainsi que d'experts ayant une vision plus globale de la situation de la tuberculose en France et des pratiques observées sur le terrain, appartenant à des organismes de recherche/d'enseignement ou de formation tels que les Groupements Techniques Vétérinaires (GTV), ainsi que les coordonnateurs régionaux (experts identifiés sous le terme « EVG », pour expert à vision globale dans l'analyse des réponses). Onze experts ont ainsi été sollicités afin de répondre au questionnaire. Après rappel et relance finale, huit experts sur onze (8/11) ont accepté de nous répondre dans les temps et de manière complète.

Pour finir, les données relatives aux coûts de la surveillance de la tuberculose ont été obtenues par demande directe auprès des laboratoires départementaux sélectionnés, ainsi que d'après une étude du Conseil Général de l'Agriculture, de l'Alimentation et des Espaces Ruraux (CGAAER) ayant estimé les tarifs des opérations de prophylaxie à l'échelle nationale au cours de l'année 2015 (Gibon et Parle, 2015). Enfin, une étude de l'Institut de l'Élevage estimant le surcoût de blocage d'un élevage bovin lié à l'entretien d'animaux qui auraient dû être vendus pendant la période de blocage (Buczinski et Reuillon, 2015) a été utilisée afin d'estimer les coûts liés au blocage des animaux.

3) Choix des nœuds et structure des arbres de scénarios

3.1) Sélection des nœuds, des branches et structure des arbres de scénarios

Les nœuds de l'arbre ont été sélectionnés selon les données disponibles et l'influence potentielle qu'ils avaient sur la détection d'un cas de tuberculose. Le **Tableau 1** présente une synthèse des nœuds et des branches retenus pour cette étude ainsi que les sources de données ayant permis la détermination des branches de chaque nœud et leur paramétrage. La **Figure 8** illustre la structure de l'arbre pour le protocole 2 (protocole réglementaire en vigueur), à titre d'exemple. Les arbres de scénarios pour les protocoles 1, 3, 4 et 5 sont présentés respectivement dans les **Annexe 2 à 5**. Pour chaque protocole, une seule branche a été représentée dans sa totalité pour des raisons pratiques de lisibilité. Chaque type de nœud est précisé, ainsi que les résultats entraînant l'arrêt d'une branche de l'arbre (cases grisées). Pour les protocoles 2, 3 et 5, un nœud de détection intitulé « Réalisation de l'abattage diagnostique » aurait pu être ajouté. Cependant, son importance a été négligée en considérant tout abattage diagnostique ordonné comme réalisé (100 % de réalisation).

3.2) Paramétrage des arbres de scénarios

Les distributions de probabilités ont été retranscrites ci-dessous telles que paramétrées sous le logiciel @Risk® 7.5 (Palisade Corporation, add-in de Microsoft® Excel® 2010 (Microsoft Corporation)).

3.2.1) Niveau de risque de la zone géographique

Le classement des départements a été effectué à l'aide de la répartition géographique des foyers bovins entre 2004 et 2014 (Cavalerie *et al.*, 2015 ; données de la DGAI) et de la répartition des foyers sauvages en 2014 et 2015 (niveaux de risque définis pour le dispositif Sylvatub (Réveillaud *et al.*, 2015)). Nous avons ainsi considéré trois niveaux de risque :

- niveau de risque élevé (niveau 3) : nombre de foyers bovins incidents supérieur à 5 entre 2011 et 2014 indépendamment de la présence de faune sauvage infectée ; ou nombre de foyers bovins incidents compris entre un et cinq entre 2011 et 2014 associé à la présence d'animaux sauvages infectés détectés entre 2011 et 2014 ;
- niveau de risque modéré (niveau 2) : nombre de foyers bovins incidents compris entre un et cinq entre 2011 et 2014 indépendamment de la présence de faune sauvage infectée ; ou aucun foyer bovin incident entre 2011 et 2014 associé à la présence d'animaux sauvages infectés entre 2011 et 2014 (cas rare) ;
- niveau de risque faible (niveau 1) : aucun foyer bovin ou sauvage incident entre 2011 et 2014.

La liste des départements avec leur niveau de risque associé (faible, modéré ou élevé) a ensuite été confrontée à la liste des laboratoires agréés tuberculose en France (DGAI,

[<http://agriculture.gouv.fr/laboratoires-agrees-et-methodes-officielles-en-sante-animale>]), ce qui a permis de sélectionner au moins un département de chaque type de production (allaitant ou laitier), pour chaque niveau de risque (1, 2 ou 3), et accueillant un laboratoire agréé tuberculose, ce dernier point permettant la collecte des coûts pour l'analyse économique.

Tableau 1 : Synthèse des nœuds utilisés pour la construction des arbres de scénarios

Type de nœud	Description	Branches	Sources (branches et paramétrage)
Catégorie d'infection/détection	Caractère à risque de la situation épidémiologique	1 : risque faible 2 : risque modéré 3 : risque élevé	Cavalerie <i>et al.</i> , 2015 Données DGAI Réveillaud <i>et al.</i> , 2015
Catégorie d'infection/détection	Type de troupeau	Allaitant dominant Laitier dominant	Données BDNI
Catégorie d'infection/détection	Taille du troupeau	Grande Petite	Données BDNI
Catégorie d'infection	Taux de rotation	≥ 40 % < 40 %	Note de service du 7 mars 2005 Données BDNI Données DGAI
Infection	Statut infectieux du troupeau vis-à-vis de la tuberculose	Infecté Indemne	Ramirez-Villaescusa <i>et al.</i> , 2010 Broughan <i>et al.</i> , 2016 Porphyre <i>et al.</i> , 2008
Infection	Statut infectieux du bovin vis-à-vis de la tuberculose	Infecté Indemne	Bénet et Bernard, 2015
Catégorie de détection	Âge du bovin	≥ 24 mois < 24 mois	Données BDNI
Catégorie de détection	Conditions de réalisation de l'IDT (formation/expérience du vétérinaire, contention)	Correctes Insuffisantes	Avis d'experts
Détection	Réalisation ou non de l'IDS/IDC d'entrée	Oui Non	Données DGAI Avis d'experts
Catégorie de détection	Intervalle entre l'injection de la (ou des) tuberculine(s) et la lecture du résultat	I < 72 heures 72 h < I < 6 j I > 6 jours	Bénet <i>et al.</i> , 2016 Données protocole IFN γ Avis d'experts
Détection	Résultat de l'IDS/IDC d'entrée	Négatif Non-négatif	de la Rua Domenech <i>et al.</i> , 2006 Bekara, 2011 Alvarez <i>et al.</i> , 2012 Avis d'experts
Catégorie de détection	Intervalle entre l'IDS/IDC d'entrée et l'IDC de recontrôle	≥ 42 jours < 42 jours	Coad <i>et al.</i> , 2010 Bénet <i>et al.</i> , 2016 Données protocole IFN γ Avis d'experts
Détection	Résultat de l'IDC de recontrôle	Négatif Non-négatif	Bekara, 2011 Clegg <i>et al.</i> , 2011 Praud <i>et al.</i> , 2016 Avis d'experts
Détection (Protocoles 2,3 et 5)	Résultat de l'analyse PCR	Positif Négatif	Courcoul <i>et al.</i> , 2014
Détection (Protocoles 4 et 5)	Résultat du test de dosage de l'IFN γ	Négatif Non-négatif	de la Rua Domenech <i>et al.</i> , 2006 Cockle <i>et al.</i> , 2006 Praud <i>et al.</i> , 2016

Les départements sélectionnés afin de représenter chacune des situations décrites précédemment sont présentés dans le **Tableau 2**.

Figure 8 : Arbre de scénarios du protocole 2

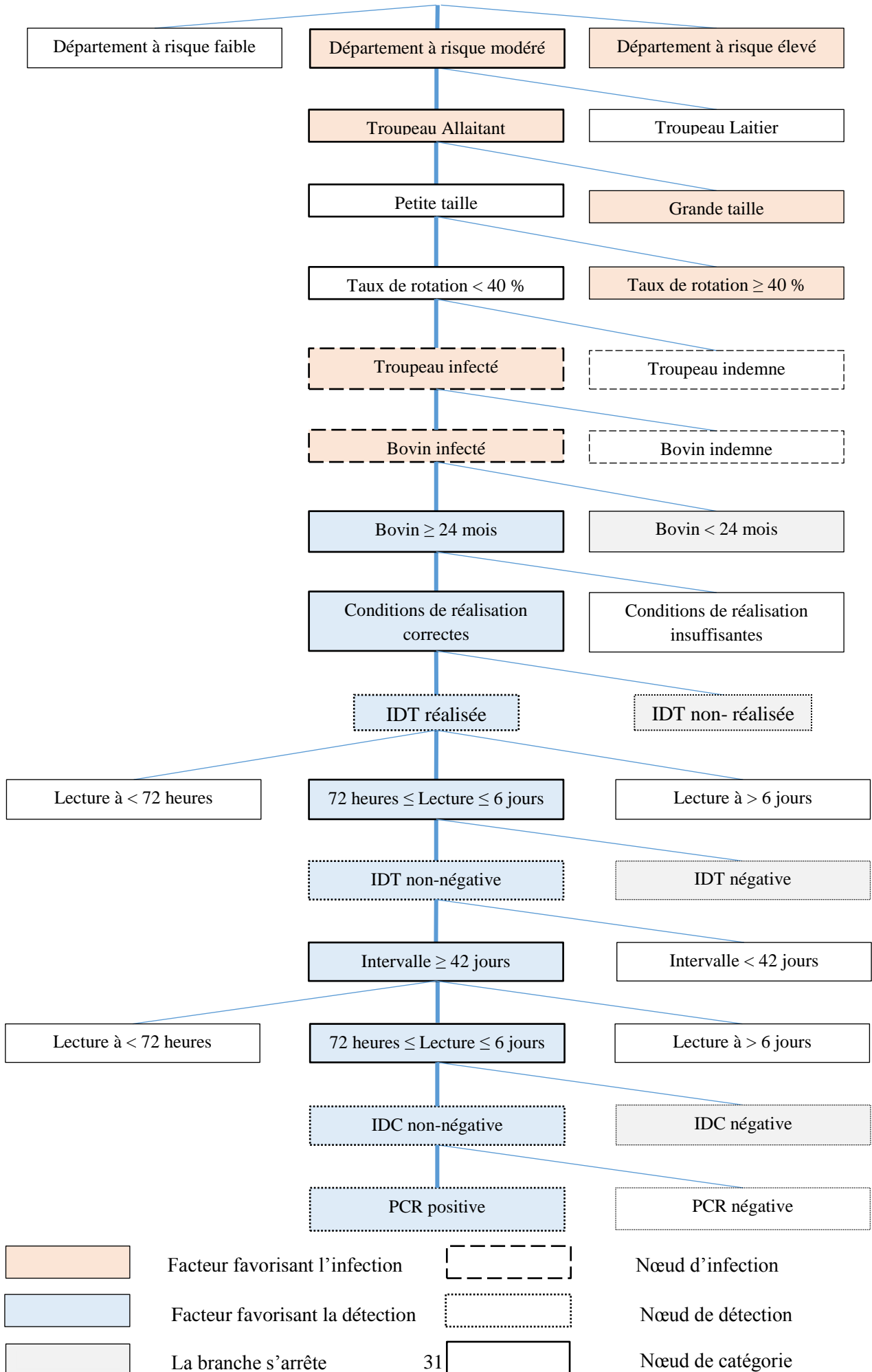


Tableau 2 : Départements sélectionnés pour représenter les différents niveaux de risque et types d'élevage

Département	Identifiant	Niveau de risque	Type de troupeau majoritaire
Pas de Calais	62	1	Laitier
Nièvre	58	1	Allaitant
Ile et Vilaine	35	2	Laitier
Corrèze	19	2	Allaitant
Loire-Atlantique	44	3	Laitier
Seine-Maritime	76	3	Laitier
Côte-d'Or	21	3	Allaitant
Dordogne	24	3	Allaitant
Pyrénées Atlantiques	64	3	Allaitant

3.2.2) Type de troupeau

La proportion de troupeaux respectivement allaitants et laitiers a été estimée à partir d'une extraction des données de la BDNI pour chaque département sélectionné, et utilisée pour paramétrer les scénarios dans les zones de niveau de risque 1, 2, et 3.

3.2.3) Taille du troupeau

De manière similaire, la taille des troupeaux a été obtenue à l'aide des données départementales issues de la BDNI, pour chaque niveau de risque et type de troupeau. Afin de définir deux catégories « petit » et « grand » troupeau, nous avons dans un premier temps estimé les tailles moyennes des troupeaux à l'aide des données départementales extraites de la BDNI, pour chaque type de troupeau. Ainsi, la taille moyenne était de 68 femelles de plus de 24 mois pour un troupeau allaitant et de 71 femelles de plus de 24 mois pour un troupeau laitier. Une grande taille de troupeau a ainsi été définie comme supérieure ou égale à 68 femelles de plus de 24 mois pour un troupeau allaitant, et supérieure ou égale à 71 femelles de plus de 24 mois pour un troupeau laitier. Les données disponibles étant sous la forme d'échantillons, des lois normales représentant des intervalles de confiance à 95 % (corrigés par le taux de sondage) ont été utilisées pour paramétrer ces données démographiques des arbres de scénarios (**Annexe 6**).

3.2.4) Taux de rotation annuel du troupeau

Le taux de rotation des troupeaux a été obtenu à l'aide des données issues de la BDNI, regroupées par niveau de risque et par type de troupeau. Les données disponibles étant sous la forme d'échantillons, des lois normales représentant des intervalles de confiance à 95 % (corrigés par le taux de sondage) ont été utilisées pour paramétrer les proportions de troupeaux ayant un taux de rotation à risque ($\geq 40\%$) ou non ($< 40\%$), pour chaque niveau de risque, type et taille de troupeau (**Annexe 7**).

3.2.5) Statut infectieux du troupeau

La prévalence troupeau a été estimée grâce aux bases de données fournies gracieusement par la DGAI portant sur l'année 2014. Le taux de prévalence au 31/12/2014 a été choisi comme référence. Pour paramétrer les arbres en fonction de typologie de scénarios (par exemple évaluation du dépistage dans un département de niveau 2), la moyenne pondérée (par le nombre de troupeaux) de la prévalence troupeau dans un département « type » de niveau 2 a été estimée à partir des données départementales (données DGAI 2014) pour les neuf départements pris à titre d'exemple. Les estimations des taux de prévalence troupeau sont présentées dans l'**Annexe 8**.

Quatre facteurs d'influence de la probabilité d'infection d'un troupeau ont été retenus dans cette étude : le niveau de risque du département dans lequel se trouve l'élevage, le type de troupeau (allaitant ou laitier), sa taille et son taux de rotation annuel. Le niveau de risque et le type de troupeau ont été pris en compte précédemment à travers le choix des neuf départements à titre d'exemple, permettant d'estimer les paramètres selon une typologie de zone et de troupeau (**Annexe 8**).

La taille du troupeau influence également la probabilité d'infection, plusieurs études ayant mis en évidence une association statistique significative entre l'augmentation de la taille du troupeau (d'une unité logarithmique ou de 10 animaux selon les sources) et la survenue de la tuberculose en

élevage : l'indicateur statistique (odds ratio) associé à une grande taille d'élevage variait ainsi, selon les auteurs, entre 1,07 [1,04 ; 1,1]_{IC95%} (Broughan *et al.*, 2016), 2,11 [1,47 ; 3,04]_{IC95%} (Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010), et 4,44 [3,29 ; 6,0]_{IC95%} (Porphyre *et al.*, 2008).

Le taux de rotation du troupeau a également un impact sur la probabilité de survenue de la maladie au travers des introductions d'animaux provenant de zones et d'élevages divers, potentiellement infectés. Néanmoins, le taux de rotation, en tant que variable explicative d'intérêt, n'a pas encore été étudié, et la variable la plus proche étudiée dans la littérature était l'achat d'animaux provenant d'autres élevages, en particulier au travers d'un marché à bestiaux (le résultat étant donc à nuancer car les marchés à bestiaux sont des lieux de rassemblement de nombreux animaux, et donc un cas particulier à risque d'achat d'animaux). Ainsi, l'indicateur statistique (odds ratio) associé à l'achat d'animaux provenant de marchés à bestiaux variait, selon les auteurs, entre 1,95 [1,05 ; 3,63]_{IC95%} (Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010) et 2,6 [1,2 ; 5,63]_{IC95%} (Broughan *et al.*, 2016).

Des coefficients modulateurs permettant de prendre en compte l'influence de ces facteurs (taille et taux de rotation) ont donc été appliqués aux prévalences obtenues par niveau de risque et type de troupeau (**Annexe 8**). D'après les sources précédemment citées, un coefficient multiplicateur moyen du taux de prévalence troupeau de 1,23 a été retenu pour un troupeau de grande taille, et un coefficient multiplicateur moyen du taux de prévalence troupeau de 2,0 a été retenu pour un troupeau à fort taux de rotation ($\geq 40\%$). Ces coefficients ont ensuite été appliqués aux taux de prévalence moyens obtenus par département. Les valeurs de prévalence troupeau par niveau de risque et type de troupeau utilisées pour le paramétrage des arbres de scénarios sont présentées dans le **Tableau 3**.

Tableau 3 : Taux de prévalence troupeaux selon le niveau de risque, le type de troupeau, la taille du troupeau et le taux de rotation du troupeau

Niveau de risque	Type de troupeau	Taux de prévalence moyen (%)	Taille du troupeau	Taux de rotation du troupeau	Taux de prévalence retenu (%)
1	Allaitant	0	Petite	< 40 %	0
				$\geq 40\%$	0
			Grande	< 40 %	0
				$\geq 40\%$	0
	Laitier	0	Petite	< 40 %	0
				$\geq 40\%$	0
			Grande	< 40 %	0
				$\geq 40\%$	0
2	Allaitant	0,029	Petite	< 40 %	0,029
				$\geq 40\%$	0,058
			Grande	< 40 %	0,036
				$\geq 40\%$	0,071
	Laitier	0	Petite	< 40 %	0
				$\geq 40\%$	0
			Grande	< 40 %	0
				$\geq 40\%$	0
3	Allaitant	0,347	Petite	< 40 %	0,347
				$\geq 40\%$	0,694
			Grande	< 40 %	0,427
				$\geq 40\%$	0,854
	Laitier	0,094	Petite	< 40 %	0,094
				$\geq 40\%$	0,188
			Grande	< 40 %	0,231
				$\geq 40\%$	0,116

3.2.6) Statut infectieux du bovin

Les publications concernant la prévalence intra-troupeau étant rares du fait du manque d'études à ce sujet (car très coûteuses et nécessitant l'abattage et l'analyse de tous les animaux de plusieurs troupeaux), une seule étude réalisée en France et parue en 2015 a été utilisée afin d'estimer ce paramètre (Bénet et Bernard, 2015). Cette étude avait pour but de comparer les résultats de la surveillance de la tuberculose en France (en terme de prévalence au sein d'un même troupeau notamment) obtenus au cours d'une enquête menée en 1988 d'une part, et en 2008 d'autre part, afin

d'objectiver une différence dans les caractéristiques de la maladie. Afin de travailler sur des données les plus récentes possibles, ce sont les données de l'étude de 2008 (fournies gracieusement par le Professeur Bénet) qui ont été retenues dans cette étude et analysées afin de situer la prévalence intra-troupeau au sein d'un intervalle de valeurs le plus réaliste possible, correspondant à un nombre d'animaux infectés par élevage infecté compris entre un et quatre. Le pourcentage de prévalence intra-troupeau obtenu d'après cette étude étant compris entre 0,8 % et 3,1 %, une loi uniforme entre 0,008 et 0,031 (RiskUniform (0,008 ; 0,031)) a été utilisée pour paramétrer la prévalence intra-troupeau dans notre modèle.

3.2.7) Âge du bovin

L'âge du bovin a été estimé à l'aide des données départementales issues de la BDNI, regroupées par niveau de risque et type de troupeau. Ensuite, la proportion d'animaux de moins de 24 mois (nombre d'animaux < 24 mois rapporté au nombre total d'animaux par élevage) a été estimée ; la proportion d'animaux \geq 24 mois par élevage en étant déduite par le complément à 1. Les données disponibles étant sous la forme d'échantillons, des lois normales représentant des intervalles de confiance à 95 % (corrigés par le taux de sondage) ont été utilisées pour paramétrer les proportions de bovins de chaque classe d'âge (plus ou moins de 24 mois) (**Annexe 9**).

3.2.8) Conditions de réalisation de l'IDT

Les facteurs influençant les conditions de réalisation des IDT (comprenant formation et expérience des vétérinaires ainsi que la qualité de la contention des animaux) sont nombreux, et trois d'entre eux ont été sélectionnés dans cette étude, correspondant aux trois nœuds de catégorie suivants : (i) le niveau de risque du département, influençant l'expérience et la sensibilisation des vétérinaires, considérées comme meilleures lorsque la maladie circule dans la zone (niveaux de risque 2 et 3), (ii) le type de troupeau, en considérant que les races allaitantes sont plus sujettes à une contention difficile et un tempérament moins adapté aux opérations de prophylaxie, (iii) la taille du troupeau, les grands troupeaux (plus de 70 vaches environ) étant souvent mieux équipés d'un point de vue du matériel de contention que les petits troupeaux, influençant ainsi la qualité de la contention.

Deux branches ont été définies pour ce nœud : « conditions correctes » et « conditions insuffisantes ». Toutefois, aucune étude n'a jusqu'à présent évalué quantitativement l'impact de ces différents facteurs sur le pourcentage de conditions de réalisation de l'IDT correctes ou insuffisantes. Nous avons donc procédé à une consultation d'experts, afin de proposer une estimation quantitative cohérente de l'influence de ces paramètres sur les principaux nœuds de détection. Les résultats synthétiques concernant l'estimation du pourcentage de conditions de réalisation insuffisantes selon le niveau de risque, le type et la taille du troupeau sont présentés dans l'**Annexe 10**. Le complément à 1 a été utilisé pour paramétrer la proportion de bonnes conditions de réalisation de l'IDT. Le paramétrage final de ce nœud de catégorie pour notre modèle est présenté dans le **Tableau 4**.

Tableau 4 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la proportion de conditions de réalisation insuffisantes selon le niveau de risque du département, le type et la taille du troupeau

Niveau de risque	Type de troupeau	Taille du troupeau	Proportion de conditions de réalisation insuffisantes
1	Allaitant	Petite	RiskPert (0,35 ; 0,50 ; 0,60)
		Grande	RiskPert (0,25 ; 0,30 ; 0,35)
	Laitier	Petite	RiskPert (0,10 ; 0,20 ; 0,25)
		Grande	RiskPert (0,05 ; 0,07 ; 0,10)
2	Allaitant	Petite	RiskPert (0,30 ; 0,45 ; 0,50)
		Grande	RiskPert (0,20 ; 0,25 ; 0,30)
	Laitier	Petite	RiskPert (0,05 ; 0,12 ; 0,20)
		Grande	RiskPert (0 ; 0,02 ; 0,05)
3	Allaitant	Petite	RiskPert (0,25 ; 0,40 ; 0,50)
		Grande	RiskPert (0,15 ; 0,20 ; 0,25)
	Laitier	Petite	RiskPert (0 ; 0,10 ; 0,15)
		Grande	RiskPert (0 ; 0,02 ; 0,05)

3.2.9) Proportion de réalisation des IDT

D'après les bases de données 2014-2015 de la DGAI, seule une partie des IDT prévues chaque année sont effectivement réalisées. D'après ces bases, le pourcentage de réalisation de l'IDT à l'échelle nationale lors du dépistage était de 88 % pour l'IDS et de 91 % pour l'IDC. Deux nœuds de catégorie ont été considérés comme influençant ce pourcentage de réalisation : (i) le niveau de risque du département (*via* la sensibilisation des vétérinaires sur le terrain, considérée comme meilleure lorsque la maladie circule dans le département (niveaux de risque 2 et 3)) induisant *a priori* une attention accrue à l'exhaustivité des tests ; (ii) les conditions de réalisation de l'IDT qui, si elles sont insuffisantes (défaut de contention par exemple), peuvent conduire à ne pas tester certains animaux de manière volontaire (par sécurité pour le vétérinaire et l'éleveur).

En l'absence de données dans la littérature permettant d'estimer de manière quantitative l'impact de ces deux facteurs sur le pourcentage de réalisation des IDT, une consultation d'experts a également été utilisée pour paramétrer ce nœud. Les résultats de ces estimations par le panel d'experts sont présentés dans l'**Annexe 11**. Le **Tableau 5** présente les lois de distribution utilisées pour le paramétrage de la proportion de réalisation des IDT, en fonction du niveau de risque et des conditions de réalisation (la proportion de non-réalisation des IDT étant le complément à 1).

Tableau 5 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la proportion de réalisation des IDT par niveau de risque et condition de réalisation de ces IDT

Niveau de risque	Conditions de réalisation	Proportion de réalisation des IDT
1	Insuffisantes	RiskUniform (0,68 ; 1)
	Correctes	RiskUniform (0,88 ; 1)
2	Insuffisantes	RiskUniform (0,68 ; 1)
	Correctes	RiskUniform (0,88 ; 1)
3	Insuffisantes	RiskUniform (0,8 ; 1)
	Correctes	1

3.2.10) Intervalle injection-lecture

L'intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat est un paramètre très important de la réalisation de l'IDT. Son estimation a donc été un élément indispensable à l'élaboration des arbres de scénarios. Pour ce faire, devant l'absence de données nationales, la base de données du protocole IFN γ relative aux années 2013, 2014 et 2015 a été analysée. Les résultats étaient les suivants : intervalle < 72 heures : 20 % des cas ; intervalle compris entre 72 heures et 6 jours : 60 % des cas ; intervalle > 6 jours : 20 % des cas. Ces données révélaient ainsi que près de 40 % des intervalles de lecture se situaient dans des valeurs trop faibles ou trop élevées (moins de 72 heures ou plus de six jours), ce qui a des conséquences sur la qualité du dépistage (sensibilité et spécificité), alors même que ces données étaient issues d'un protocole expérimental pour lequel la rigueur tendrait à être supérieure à la moyenne. Nous avons également considéré que la sensibilisation du vétérinaire (à travers sa formation et son expérience) pouvait influencer le respect de cet intervalle. Son influence quantitative sur le respect de l'intervalle de lecture a été estimée par le panel d'experts (**Annexe 12**). Les données issues du protocole IFN γ concernant l'intervalle injection-lecture ont ensuite été pondérées selon les réponses fournies par les experts (**Annexe 12**), afin de paramétrer le pourcentage d'intervalles incorrects entre l'injection et la lecture du résultat (soit < 72 heures et > 6 jours) (**Tableau 6**), en fonction des conditions de réalisation des IDT (le pourcentage d'intervalles corrects étant paramétré avec le complément à 1).

Tableau 6 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer le pourcentage de respect de l'intervalle injection-lecture, en fonction des conditions de réalisation de l'IDT (formation et expérience du vétérinaire)

Intervalle injection-lecture	Conditions de réalisation	Proportion de réalisation de l'intervalle
< 72 heures	Insuffisantes	RiskUniform (0,25 ; 0,35)
	Correctes	RiskPert (0,05 ; 0,09 ; 0,10)
72 heures \leq I \leq 6 jours	Insuffisantes	Complément à 1
	Correctes	Complément à 1
> 6 jours	Insuffisantes	RiskUniform (0,25 ; 0,35)
	Correctes	RiskPert (0,05 ; 0,09 ; 0,10)

3.2.11) Résultat de l'IDS d'entrée

Les caractéristiques des tests de dépistage ou de laboratoire pris en compte dans cette étude ont été estimées à partir de données issues d'une revue de littérature, représentant au mieux les tests utilisés en France (laboratoire d'origine, concentration des réactifs) ainsi que leurs conditions de réalisation dès que cela était possible. Les caractéristiques de l'IDS, à savoir sensibilité et spécificité, ont été estimées à partir d'études étrangères (de la Rua Domenech *et al.*, 2006 ; Alvarez *et al.*, 2012) se référant à des utilisations de l'IDS dans les mêmes conditions qu'en France, à savoir en tant que premier test de dépistage en élevage. Une étude française a par ailleurs également été utilisée pour l'estimation de la spécificité du test (Bekara, 2011). Les valeurs médianes, ainsi que les intervalles de ces paramètres, correspondant aux valeurs minimales et maximales observées, étaient, pour la sensibilité de 0,802 [0,661 ; 0,910]_{min-max} et pour la spécificité de 0,986 [0,900 ; 0,994]_{min-max}.

Nous avons considéré que le résultat de l'IDS était influencé par trois facteurs correspondant aux trois nœuds suivants : (i) le statut infectieux du bovin, (ii) les conditions de réalisation de l'IDT (correctes ou insuffisantes, puisque les valeurs publiées de sensibilité et spécificité des tests ne sont valables qu'en cas de réalisation correcte à savoir une injection effective et à dose suffisante de la tuberculine par exemple, ou encore une mesure du pli de peau au cutimètre), et (iii) l'intervalle injection-lecture. Cependant, devant le très faible nombre de publications à ce sujet, la collecte d'informations permettant d'estimer quantitativement l'influence de ces paramètres sur les caractéristiques des tests a été effectuée par consultation d'experts (**Annexe 13**). Il a finalement été choisi de compiler les différentes influences relevées par le questionnaire en calculant des coefficients modulateurs pour quantifier l'influence des conditions de réalisation de l'IDT et de l'intervalle injection-lecture, correspondant à la valeur de sensibilité la plus probable estimée par les experts (dans chaque situation), divisée par la valeur de sensibilité issue de la littérature. Concernant la spécificité, les dires d'experts n'ont pas permis de mettre en évidence une réelle influence des deux facteurs retenus sur cette dernière, et il a ainsi été décidé de conserver la valeur issue de la littérature. Les coefficients modulateurs et leur calcul sont présentés dans l'**Annexe 14**. Une fois les coefficients modulateurs déterminés, le calcul des valeurs de sensibilité de l'IDS selon les différents facteurs d'influence a été réalisé en appliquant le (ou les) coefficient(s) multiplicateur(s) à la valeur médiane de la sensibilité issue de la littérature, ainsi qu'aux bornes de l'intervalle (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la sensibilité et la spécificité de l'IDS, en fonction des conditions de réalisation de l'IDS et de l'intervalle injection-lecture

Conditions de réalisation	Intervalle injection-lecture	Sensibilité	Spécificité
Insuffisantes	< 72 heures	RiskPert (0,23 ; 0,28 ; 0,32)	RiskPert (0,90 ; 0,986 ; 0,994)
	72 heures ≤ I ≤ 6 jours	RiskPert (0,37 ; 0,45 ; 0,51)	
	> 6 jours	RiskPert (0,21 ; 0,25 ; 0,29)	
Correctes	< 72 heures	RiskPert (0,42 ; 0,51 ; 0,57)	
	72 heures ≤ I ≤ 6 jours	RiskPert (0,66 ; 0,80 ; 0,91)	
	> 6 jours	RiskPert (0,37 ; 0,45 ; 0,51)	

3.2.12) Intervalle entre les IDT

La proportion de respect de l'intervalle entre les IDT a été estimée à partir de la base de données du protocole IFN γ relative aux années 2013, 2014 et 2015 : l'intervalle entre les IDT était inférieur à 6 semaines dans 15 % des cas, et \geq 6 semaines dans 85 % des cas. Un seul facteur influençant de manière significative cet intervalle a été retenu pour cette étude : les conditions de réalisation de l'IDT, au travers quasi-exclusivement de la formation des vétérinaires. Pour l'influence quantitative de ce nœud de catégorie sur l'intervalle étudié, l'avis d'experts a une nouvelle fois été sollicité. Ainsi, les experts ont estimé que de bonnes conditions de réalisation (notamment d'un point de vue de la formation et de l'expérience du vétérinaire praticien) favorisaient le respect d'un intervalle minimum de 42 jours entre les IDT (probabilité de réalisation de l'intervalle correct augmentée), alors que des conditions insuffisantes de réalisation détérioraient le respect de cet intervalle (probabilité de réalisation de l'intervalle correct diminuée) (**Annexe 15**). Les valeurs issues de la base de données du protocole IFN γ ont ainsi été modulées par ces avis d'experts : les distributions de probabilités retenues pour le modèle sont présentées dans le **Tableau 8**.

Tableau 8 : Distributions de probabilités utilisées pour paramétrer la proportion de respect de l'intervalle entre les IDT en fonction des conditions de réalisation de ces IDT (formation et expérience du vétérinaire notamment)

Intervalle entre les IDT	Conditions de réalisation	Proportion de réalisation de l'intervalle
≥ 42 jours	Insuffisantes	RiskPert (0,20 ; 0,25 ; 0,40)
	Correctes	RiskUniform (0,95 ; 1)
< 42 jours	Insuffisantes	1-RiskPert (0,20 ; 0,25 ; 0,40)
	Correctes	1- RiskUniform (0,95 ; 1)

3.2.13) Résultat de l'IDC de recontrôle

Les caractéristiques de l'IDC de recontrôle ont été estimées à l'aide d'études réalisées dans les mêmes conditions, à savoir suite à une première IDT réalisée au moins 42 jours auparavant. La sensibilité de ce test a été estimée à l'aide d'une étude française au sein de laquelle les conditions de réalisation correspondaient le mieux à celles observées en France actuellement (Praud *et al.*, 2016), alors que la spécificité du test a été estimée à l'aide d'une étude étrangère (Clegg *et al.*, 2011) et d'une étude française (Bekara, 2011). Les valeurs de ces paramètres représentées par leur médiane sont les suivantes : sensibilité = 0,45 [0,3 ; 0,6]_{IC95%} ; spécificité = 0,993 [0,992 ; 0,993]_{min-max}. Nous avons considéré que ce résultat était influencé par quatre facteurs correspondant aux nœuds suivants : (i) le statut infectieux du bovin, (ii) les conditions de réalisation de l'IDT (puisque les caractéristiques du test ne sont valables qu'en cas de réalisation correcte), (iii) l'intervalle injection-lecture (car, ici encore, si celui-ci n'est pas adéquat, les caractéristiques du test s'en voient diminuées) et (iv) l'intervalle entre les IDT (puisque si l'intervalle de recontrôle a été trop court, la sensibilisation de l'animal résultant de la première IDT est encore effective et engendre une diminution de la sensibilité). L'influence quantitative de ces facteurs a été estimée par avis d'experts (**Annexe 16**). La démarche a été la même que pour l'IDS. L'**Annexe 17** présente le calcul des coefficients modulateurs de l'IDC de recontrôle. Le **Tableau 9** présente les paramètres d'entrées (sensibilité, spécificité) utilisés pour paramétrer les caractéristiques de l'IDC de recontrôle en fonction des caractéristiques intrinsèques du test et des coefficients modulateurs estimés par les experts.

Tableau 9 : Paramétrage de la sensibilité et la spécificité de l'IDC de recontrôle en fonction des conditions de réalisation de l'IDT, de l'intervalle injection-lecture et de l'intervalle entre les IDT

Conditions de réalisation	Intervalle injection-lecture	Intervalle entre les IDT	Sensibilité	Spécificité
Correctes	< 72 heures	< 42 jours	RiskPert (0,10 ; 0,16 ; 0,21)	RiskUniform (0,992 ; 0,993)
		≥ 42 jours	RiskPert (0,19 ; 0,28 ; 0,37)	
	≥ 72 heures	< 42 jours	RiskPert (0,17 ; 0,25 ; 0,34)	
		≥ 42 jours	RiskPert (0,30 ; 0,45 ; 0,60)	
	> 6 jours	< 42 jours	RiskPert (0,11 ; 0,17 ; 0,23)	
		≥ 42 jours	RiskPert (0,20 ; 0,30 ; 0,40)	
Insuffisantes	< 72 heures	< 42 jours	RiskPert (0,07 ; 0,10 ; 0,14)	
		≥ 42 jours	RiskPert (0,12 ; 0,19 ; 0,25)	
	≥ 72 heures	< 42 jours	RiskPert (0,11 ; 0,17 ; 0,23)	
		≥ 42 jours	RiskPert (0,20 ; 0,30 ; 0,40)	
	> 6 jours	< 42 jours	RiskPert (0,08 ; 0,11 ; 0,15)	
		≥ 42 jours	RiskPert (0,13 ; 0,20 ; 0,27)	

3.2.14) Résultat de l'analyse PCR

Les caractéristiques de l'analyse PCR ont été estimées à l'aide de données d'une étude française, permettant de s'approcher au mieux des conditions matérielles et techniques de réalisation de ces analyses dans les différents départements d'étude (Courcoul *et al.*, 2014). La sensibilité et la spécificité ont été estimées sous forme d'intervalles de confiance à 95 % avec pour valeur centrale la médiane de l'intervalle : sensibilité = 0,88 [0,825 ; 0,923]_{IC95%} ; spécificité = 0,97 [0,943 ; 0,990]_{IC95%}. Il est nécessaire de préciser que seul le résultat de l'analyse PCR a été pris en compte dans cette étude car elle permet l'obtention rapide d'un résultat (en quelques jours par rapport à plusieurs semaines pour la culture bactériologique) et est suffisante en pratique pour confirmer ou infirmer une suspicion, la culture étant principalement réalisée pour connaître le spoligotype de la souche et son profil VNTR

(Variable Number Tandem Repeats). Aucun facteur influençant le résultat de l'analyse PCR facilement identifiable et quantifiable n'a été retenu dans cette étude, considérant que lorsque cette analyse est réalisée, elle l'est correctement et sans impact majeur des différentes étapes qui conduisent au résultat. Ainsi, les caractéristiques de l'analyse PCR ont été modélisées à l'aide de lois normales en fonction des valeurs issues de la littérature:

- sensibilité = RiskNormalAlt(2,5%;0,825;97,5%;0,923;RiskTruncate(0;1)) ;
- spécificité = RiskNormalAlt(2,5%;0,943;97,5%;0,990;RiskTruncate(0;1)).

3.2.15) Résultat du test de dosage de l'IFN γ

Pour l'estimation des caractéristiques du test de dosage de l'IFN γ , la difficulté a résidé dans la diversité des méthodes de dosage, avec en particulier la grande variabilité des dérivés antigéniques de stimulation des lymphocytes. Cette hétérogénéité a donc été logiquement observée dans les différentes études publiées. Ainsi, seule la sensibilité du test a pu être estimée à partir de données françaises (Praud *et al.*, 2016). La spécificité quant à elle, a été estimée à l'aide d'études étrangères partageant le plus d'antigènes de stimulation en commun avec les tests français (Cockle *et al.*, 2006 ; de la Rua Domenech *et al.*, 2006). La sensibilité a été estimée sous forme d'un intervalle de confiance à 95 % et la spécificité sous forme d'un intervalle correspondant aux valeurs minimales et maximales sélectionnées, toutes deux représentées par la médiane de l'intervalle présenté : sensibilité = 0,95 [0,88 ; 1]_{IC95%} ; spécificité = 0,991 [0,980 ; 0,994]_{min-max}. De manière analogue à l'analyse PCR, aucun facteur d'importance notable n'a été retenu comme influençant le résultat du test de dosage de l'IFN γ . La prise de sang était considérée comme réalisée correctement, et le transport comme étant réalisé dans de bonnes conditions (durée, température), ce dernier paramètre étant réaliste du fait de la prise en charge fréquente de ces transports par les laboratoires réalisant les analyses par la suite (supposés soucieux de la qualité des prélèvements). Ainsi, les caractéristiques du test de dosage de l'IFN γ ont été modélisés par des lois normales ou Pert en fonction des valeurs issues de la littérature scientifique : sensibilité = RiskNormalAlt(2,5%;0,88;97,5%;1;RiskTruncate(0;1)) (0,88 ; 0,95 ; 1) ; spécificité = RiskPert (0,980 ; 0,991 ; 0,994).

3.2.16) Durées de blocage

Les durées de blocage pour les différents protocoles ont été estimées par avis d'experts (question posée de manière indépendante du questionnaire à un nombre plus restreint d'experts) et paramétrées à l'aide de lois de Pert permettant de prendre en compte une certaine variabilité et incertitude dans ces estimations (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Paramétrage des durées de blocage par protocole de surveillance (en nombre de jours)

Protocole	Blocage IDS-IDC	Délai d'abattage diagnostique	Examens de laboratoire	Réalisation et acheminement des prises de sang (IFN γ)	Réalisation du test de dosage de l'IFN γ en laboratoire	Durée totale de blocage	Paramétrage de la durée totale de blocage
1	42 à 70	-	-	-	-	42 à 70	RiskPert (42 ; 49 ; 70)
2	42 à 70	1 à 28	5 à 10	-	-	48 à 108	RiskPert (48 ; 70 ; 108)
3	-	3 à 30	5 à 10	-	-	8 à 40	RiskPert (8 ; 21 ; 40)
4	-	-	-	1 à 5	2 à 5	3 à 10	RiskPert (3 ; 5 ; 10)
5	-	1 à 28	5 à 10	1 à 5	2 à 5	9 à 48	RiskPert (9 ; 26 ; 48)

3.2.17) Coûts

3.2.17.1) *Coûts des opérations de prophylaxie*

La visite d'élevage permettant de réaliser les opérations de prophylaxie est facturée aux éleveurs (ou aux GDS) selon des conventions tripartites établies dans chaque département (entre préfet, éleveurs et vétérinaires), ou selon un arrêté préfectoral si aucun accord n'est trouvé lors de la négociation annuelle initiale (ce qui est le cas en Côte-d'Or depuis huit ans par exemple). Son coût a donc été collecté sous forme d'un intervalle dont les bornes sont le minimum et le maximum avec pour valeur synthétique la médiane de l'ensemble des valeurs observées dans l'étude réalisée par le CGAAER en 2015 (Gibon et Parle, 2015). Le coût de la visite bovine a ainsi été estimé à 25,18 [10,54 ; 69,25]_{min-max} € HT. Une valeur moyenne représentative du coût de la visite pour plusieurs

départements a été difficile à établir car les conventions locales ne définissent pas de la même manière le contenu des visites (Gibon et Parle, 2015). Ainsi, certaines conventions comprennent dans le prix de la visite aussi bien la réalisation des IDT que la lecture du résultat de ces dernières et même le déplacement, alors que d'autres n'incluent que la première visite, à laquelle doivent être ajoutés la lecture du résultat et le déplacement (forfaitaire ou au kilomètre) par exemple.

Les coûts de l'IDS facturés directement aux éleveurs ou par le biais des GDS sont également variables (Gibon et Parle, 2015). Ils varient notamment en fonction du département et de la tuberculine, qui est comprise dans certaines conventions mais pas dans d'autres, rendant difficile l'estimation d'une valeur moyenne représentative des différents départements. Ainsi, le coût médian de l'IDS à l'échelle nationale a été utilisé dans notre modèle, et sa variation a été prise en compte sous forme d'un intervalle entre la valeur minimale et la valeur maximale recensée dans l'étude du CGAER (Gibon et Parle, 2015). Le coût de l'IDS a ainsi été estimé à 2,20 [1,20 ; 4,22]_{min-max} € HT.

3.2.17.2) Coûts des opérations de police sanitaire

En ce qui concerne les actes relevant de la police sanitaire, les prix sont fixés par l'Etat. Ainsi la visite de police sanitaire pour la réalisation d'investigations complémentaires comprend le déplacement ainsi que la lecture du résultat le cas échéant. Son coût est fixé à 27,70 € HT (Gibon et Parle, 2015). Le coût de la réalisation de l'IDC de reconrôle en police sanitaire est également fixé par l'Etat et s'élève à 6,93 € HT (tuberculine comprise) (Gibon et Parle, 2015). Le coût de la prise de sang de police sanitaire (en vue d'un test de dosage de l'IFN γ) est fixé par l'Etat à 2,77 € HT (Gibon et Parle, 2015). Le coût de réalisation du test de dosage de l'IFN γ (stimulation et lecture) facturé par les laboratoires départementaux était très variable selon ces derniers. Ainsi seul un intervalle des prix pratiqués était disponible, avec pour valeur centrale la moyenne de cet intervalle : ce coût a été estimé à 72,06 [54,08 ; 90,04]_{min-max} € HT (Gibon et Parle, 2015). De plus, le transport des prélèvements est généralement assuré par le laboratoire, et ce de manière fixée à l'avance, n'engendrant le plus souvent pas de frais de transport des prélèvements supplémentaires (communication personnelle, laboratoires départementaux de Côte-d'Or et de Dordogne). Lorsqu'un bovin est abattu dans le cadre d'un abattage diagnostique (ordonné par l'Etat), l'éleveur reçoit par ailleurs une indemnisation forfaitaire selon la valeur de l'animal. Deux possibilités existent : soit le bovin est inscrit au livre généalogique, soit il ne l'est pas ; le tarif d'indemnisation diffère entre ces deux modalités comme suit (Note de service DGAL/SDSPA/2016-1001 du 22 décembre 2016) : 1 900 € HT pour l'indemnisation d'un bovin non inscrit au livre généalogique, contre 2 200 € HT pour un bovin inscrit au livre généalogique. Ces tarifs sont ceux pratiqués pour des bovins de plus de 24 mois, dans la mesure où seuls de tels animaux sont abattus dans le cadre d'un abattage diagnostique selon les conditions de cette étude. Le coût de l'analyse PCR a été estimé à l'aide des données collectées auprès de certains laboratoires départementaux (départements sélectionnés) ayant accepté de nous répondre. La synthèse des coûts obtenus est présentée dans l'**Annexe 18** ; le coût de l'analyse PCR a été paramétré sous forme d'un intervalle permettant de prendre en compte la variabilité des tarifs pratiqués par les départements, avec pour valeur synthétique la médiane des valeurs récoltées : 192,45 [150,00 ; 342,00]_{min-max} € HT. Le coût de la culture bactérienne a été estimé de la même manière (**Annexe 18**). Néanmoins, l'estimation a été plus compliquée dans la mesure où certains laboratoires pratiquent un prix différent en fonction de la présence ou non de lésions. Les bases de données de la DGAL relatives aux années 2014 et 2015 ont donc été utilisées afin d'estimer la proportion de ganglions présentant des lésions. Ne sachant pas combien de ganglions étaient touchés pour chaque animal présentant des lésions (un, deux ou les trois), le nombre moyen de deux a été retenu. Une probabilité de 0,037 pour une paire de ganglions de présenter des lésions lors d'un abattage diagnostique a ainsi été estimée. Les coûts de la culture bactérienne ont alors été ajustés à l'aide de cette probabilité, pour les laboratoires appliquant une tarification différente selon la présence ou non de lésions. Le coût global moyen de la culture bactérienne a alors été estimé sous forme d'un intervalle délimité par les valeurs minimale et maximale avec pour valeur centrale la médiane des valeurs, à 70,29 [36,67 ; 146,82]_{min-max} € HT.

Lors d'un résultat positif à une analyse PCR en laboratoire départemental, les prélèvements sont acheminés jusqu'au Laboratoire National de Référence (LNR) de Maisons-Alfort qui réalise une analyse PCR pour confirmation, ainsi qu'une culture bactérienne en vue d'un spoligotypage. Trois coûts ont donc été étudiés : d'une part, le transport des prélèvements depuis le laboratoire départemental vers le LNR qui est opéré par un transporteur agréé selon la réglementation UN 2814 :

ce transport, à la charge des DDecPP, présente un coût élevé du fait des normes sécuritaires imposées. Son coût, variable selon les départements, a été collecté auprès de certains laboratoires pris à titre d'exemple (**Annexe 18**). Cependant, il s'agissait pour les départements 35 et 21 d'un coût souvent partagé par plusieurs DDecPP, mais le nombre de prélèvements par envoi étant très variable, l'estimation réaliste d'un coût moyen n'a pas été possible. Ce sont donc les données renseignées par les départements 24 et 64 qui ont été retenues, estimant le coût du transport vers le LNR à 52,90 [30,80 ; 75]_{min-max} € HT. Enfin, l'analyse PCR n'est pas facturée par le LNR (communication personnelle LNR) ; et la culture bactérienne réalisée au LNR en cas de suspicion est facturée 79,77 € HT (communication personnelle LNR). Le paramétrage des coûts relatifs aux opérations de prophylaxie et de police sanitaire est présenté dans le **Tableau 11**.

Tableau 11 : Paramétrage des coûts de dépistage et de diagnostic (prophylaxie et police sanitaire)

Intitulé du coût	Destinataire du coût	Paramétrage du coût (€ HT)
Visite bovine	Elevage	RiskPert (10,54 ; 25,18 ; 69,25)
IDS	Elevage	RiskPert (1,20 ; 2,20 ; 4,22)
Visite bovine de police sanitaire	Etat	27,70
IDC de recontrôle	Etat	6,93
Prise de sang	Etat	2,77
Test de dosage de l'IFN γ	Etat	RiskPert (54,08 ; 72,06 ; 90,04)
Indemnisation d'abattage diagnostique	Etat	1 900 ⁽¹⁾
Analyse PCR	Etat	RiskPert (150 ; 192,45 ; 342)
Culture bactérienne	Etat	RiskPert (36,67 ; 70,29 ; 146,82)
Transport LNR	Etat	RiskPert (30,80 ; 52,90 ; 75)
Culture bactérienne LNR	Etat	79,77

⁽¹⁾ Le coût d'indemnisation d'un bovin non-inscrit au livre généalogique a été retenu dans ce modèle

3.2.17.3) Coût de blocage d'un élevage

Lorsqu'un élevage est bloqué suite à la mise sous APMS de l'exploitation, les animaux ne peuvent pas sortir de l'élevage, quand bien même il était prévu qu'ils soient vendus pendant la période de blocage. Les coûts de blocage estimés ne se rapportent donc qu'à ces animaux. Le nombre d'animaux concernés par élevage pour une durée de blocage donnée a été estimé d'après le nombre d'animaux vendus par an pour un élevage type donné, à l'aide des données extraites de la BDNI. Le blocage de ces animaux entraîne des coûts d'entretien supplémentaires pendant la période de blocage pour l'éleveur (vendeur) qui doit entretenir les animaux jusqu'à la levée éventuelle des mesures de restriction. Afin d'estimer ces coûts, une étude a été menée par l'Institut de l'Elevage (Buczinski et Reuillon, 2015) : les coûts estimés se rapportaient aux frais supplémentaires évoqués ci-dessus, ainsi qu'aux frais vétérinaires et à la surcharge de travail, mais ne prenaient pas en compte la dépréciation commerciale éventuelle des animaux. Cette dernière est en effet très compliquée à estimer car elle dépend des débouchés, ainsi que de la défiance potentielle des acheteurs et aucune étude n'a encore été menée sur le sujet. Le choix a donc été fait de ne pas en tenir compte dans cette étude. Les surcoûts journaliers par type d'animal bloqué ont été estimés à partir de cette étude et sont présentés dans le **Tableau 12**.

Il existe par ailleurs un coût lié à l'impossibilité pour l'éleveur de vendre son lait destiné à être consommé cru (lait, fromages, produits laitiers) et obligeant ce dernier à le vendre en tant que lait destiné à être traité thermiquement. Pour les éleveurs pratiquant la vente directe, cette impossibilité de vente de lait cru les contraint à traiter thermiquement leur lait avant toute vente ou transformation. Cependant, une estimation de tels coûts est très compliquée dans la mesure où elle concerne les primes accordées par les laiteries pour les éleveurs fournissant du lait destiné à être consommé cru dans la majorité des cas, et que ces primes sont variables d'une laiterie à l'autre, nécessitant une étude au cas par cas (communication personnelle sur les indemnités réalisées au cours de l'année 2015, Fond national agricole de Mutualisation du risque Sanitaire et Environnemental (FMSE)). Ainsi, sur quatre élevages indemnisés pour obligation de traitement thermique du lait suite à un APMS en 2015, la perte a été estimée en moyenne à 200 € par élevage et par jour, pour une taille moyenne du troupeau de 100 vaches laitières. Ce coût journalier a donc été estimé à 2 € HT/vache laitière/jour de blocage.

L'estimation et le paramétrage de l'ensemble des coûts de blocage sont présentés dans le **Tableau 12**. Les coûts journaliers de blocage pour les bovins laitiers variaient selon l'élevage de montagne ou non, et selon une production issue de l'agriculture biologique ou non. Ainsi, les valeurs minimales correspondaient à des élevages laitiers conventionnels, ce qui représente l'immense majorité des élevages laitiers en France. Une loi Pert permettant de prendre en compte la variabilité des coûts mais également la réalité démographique des élevages laitiers a été retenue, permettant de considérer la valeur des élevages laitiers conventionnels comme la plus probable. Pour les élevages allaitants, la distinction était faite sur le type d'élevage et de production selon qu'il était naisseur ou naisseur-engraisseur par exemple. La répartition étant beaucoup moins déséquilibrée que pour les élevages laitiers, une loi uniforme a été retenue afin de représenter cette variabilité.

Afin d'obtenir des coûts moyens de blocage par animal présent dans l'élevage, les coûts de blocage de chacune des catégories d'animaux présentées dans le **Tableau 12** ont été multipliés par le nombre moyen d'animaux vendus par jour et par type d'exploitation (grande ou petite avec un taux de rotation supérieur ou inférieur à 40 %), et pondérés par la proportion de chaque type d'animal dans le total des animaux vendus. Ces coûts synthétiques par type d'élevage ont ensuite été multipliés par la proportion de chaque type d'élevage au sein de l'arbre de scénarios.

Tableau 12 : Paramétrage des coûts journaliers de blocage (en € HT/jour de blocage)
(d'après Buczinski et Reuillon, 2015)

Type d'animal	[Minimum ; Maximum]	Coût journalier de blocage
Femelle laitière < 24 mois	[2,86 ; 3,78]	RiskPert (2,86 ; 2,86 ; 3,78)
Femelle laitière ≥ 24 mois	[3,18 ; 4,17]	RiskPert (3,18 ; 3,18 ; 4,17)
Mâle laitier < 1 mois	[103,45 ; 121,82] ⁽¹⁾	RiskPert (103,45 ; 103,45 ; 121,82) ⁽¹⁾
Femelle allaitante < 24 mois	[2,11 ; 2,16]	RiskUniform (2,11 ; 2,16)
Femelle allaitante ≥ 24 mois	[3,49 ; 3,63]	RiskUniform (3,49 ; 3,63)
Mâle allaitant < 6 mois	[1,17 ; 1,42]	RiskUniform (1,17 ; 1,42)
Mâle allaitant ≥ 6 mois	[2,94 ; 3,31]	RiskUniform (2,94 ; 3,31)
<i>Femelle laitière ≥ 24 mois (thermisation obligatoire du lait)</i>	2	2

⁽¹⁾ Coût total pour la période de blocage représentant une impossibilité de vendre le veau mâle à l'âge requis, l'éleveur devant se rabattre sur la vente d'un veau gras élevé au lait entier (Buczinski et Reuillon, 2015).

4) Calculs et simulations

4.1) Estimation du coût des protocoles

Les coûts des différents protocoles ont été estimés pour trois tailles de troupeaux « types » : un élevage de 70 animaux (environ 40 femelles de plus de 24 mois), dit petit élevage ; un élevage de 130 animaux (environ 70 femelles de plus de 24 mois), représentant la taille moyenne d'un élevage en France ; un élevage de 200 animaux (environ 100 femelles de plus de 24 mois), dit grand élevage ; pour chacun des destinataire de coûts (monde de l'élevage, Etat), en sommant les coûts individuels présentés précédemment ; et pour l'ensemble du dispositif dans son ensemble, quel que soit le destinataire du coût (en sommant les coûts estimés pour le monde de l'élevage et pour l'Etat).

4.2) Estimation de l'efficacité des protocoles

4.2.1) Spécificité du protocole

La spécificité de chaque protocole a été estimée à l'échelle individuelle en sommant les probabilités des branches de l'arbre conduisant à un résultat négatif pour un animal indemne (« vrai négatif »), rapportées à la somme des branches concernant les animaux indemnes (« vrai négatifs » et « faux positifs »). La spécificité à l'échelle troupeau (probabilité de n'obtenir que des résultats négatifs au sein d'un troupeau indemne) en a ensuite été déduite en ajoutant en exposant de la spécificité individuelle le nombre d'animaux indemnes du troupeau indemne concerné.

4.2.2) Sensibilité du protocole

La sensibilité de chaque protocole a été estimée à l'échelle individuelle en sommant les probabilités des branches de l'arbre conduisant à un résultat non-négatif pour un animal infecté (« vrai positif »), rapportées à la somme des branches concernant les animaux infectés (« vrai positifs » et

« faux négatifs »). La sensibilité à l'échelle troupeau (probabilité d'obtenir au moins un résultat positif dans un troupeau infecté) en a ensuite été déduite à l'aide de deux paramètres supplémentaires, selon la formule suivante : $Se(\text{troupeau}) = 1 - [(1 - Se^{p*N}) * (Sp^{N*(1-p)})]$ avec p la prévalence intra-troupeau et N le nombre d'animaux du troupeau.

4.3) Simulations effectuées

Afin de prendre en compte différentes échelles d'analyse et différents acteurs, des simulations ont été réalisées selon une typologie de scénarios. Les simulations ont été effectuées à l'aide du logiciel @Risk[®] 7.5 (Palisade Corporation, add-in de Microsoft[®] Excel[®] 2010 (Microsoft Corporation)). Les différents types de simulations effectuées sont décrits ci-dessous. Par ailleurs, des analyses de sensibilité ont été réalisées afin d'identifier les paramètres d'entrée influençant le plus la variabilité des résultats.

4.3.1) Selon le type d'élevage et niveau de risque

Nous avons réalisé des simulations par type d'élevage (allaitant, laitier) et par niveau de risque (1, 2, 3), en forçant les probabilités et proportions associées à ces branches (c'est-à-dire en réalisant les estimations de sensibilité, spécificité et coût pour un troupeau allaitant dans un département de niveau 3 par exemple). Les autres paramètres d'entrée de l'arbre ont été établis à l'aide des données agrégées issues des départements correspondant au niveau de risque et au type de troupeau majoritaire.

4.3.2) Selon le statut infectieux du troupeau et le niveau de risque

Deux nœuds ont été concernés pour ce critère d'étude : le niveau de risque et le statut infectieux du troupeau, permettant d'étudier le coût et l'efficacité des différents protocoles selon que l'on se place en troupeau indemne dans chacune des trois zones de niveau de risque (faible, modéré et élevé), ou en troupeau infecté dans ces trois mêmes zones de niveau de risque. Les autres paramètres d'entrée de l'arbre ont été établis à l'aide des données agrégées collectées dans les départements correspondants au niveau de risque considéré.

4.3.3) Selon les conditions de réalisation des IDT et le niveau de risque

Deux nœuds ont également été concernés pour ce critère d'étude : le niveau de risque de la zone et les conditions de réalisation de l'IDT. Le coût et l'efficacité des différents protocoles ont été estimés en conditions de réalisation correctes selon les trois niveaux de risque d'une part, et en conditions de réalisation insuffisantes selon les trois niveaux de risque d'autre part. Les autres paramètres d'entrée de l'arbre ont été établis à l'aide des données agrégées issues des départements correspondant au niveau de risque considéré.

III) Résultats

Les résultats des simulations sont présentés sous forme d'intervalles de confiance à 95 %, représentés par des boîtes à moustaches (boxplot) avec pour valeur centrale la médiane des 10 000 valeurs obtenues au cours d'une simulation, permettant à la fois une lecture et une comparaison facilitées ainsi qu'une représentation de l'incertitude et de la variabilité des valeurs obtenues. Pour des raisons de concision, chaque type de résultat est présenté pour un type de troupeau pris à titre d'exemple afin d'illustrer les différences observées entre les protocoles lorsque les tendances observées étaient similaires. Un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé a ainsi été choisi comme exemple, dans la mesure où ces résultats concernent les élevages les plus concernés par la tuberculose bovine actuellement.

A) Estimation des coûts des protocoles de surveillance

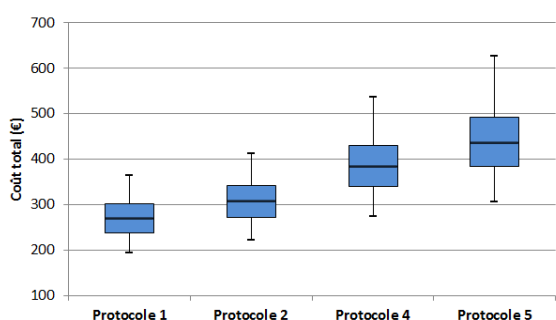
L'ensemble des résultats de l'estimation des coûts pour tous les types de troupeaux et tous les protocoles, pour un troupeau de taille moyenne, sont présentés dans le **Tableau 13**.

1) Coût total

La **Figure 9** présente le coût total (coût élevage + coût Etat) des différents protocoles, prenant en compte les probabilités de réalisation de chacune des étapes des arbres de scénarios, pour un troupeau allaitant de taille moyenne (130 bovins) en zone à risque élevé. Le choix a été fait de ne pas

représenter le protocole 3 du fait de son coût Etat largement supérieur aux autres protocoles. La comparaison a donc été effectuée principalement entre les protocoles 1 et 2 d'une part (IDC de recontrôle) et les protocoles 4 et 5 d'autre part (recontrôle par dosage de l'IFN γ).

Figure 9 : Coût total pour un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé (niveau 3) pour les différents protocoles (en euros)



Les valeurs médianes du coût total étaient respectivement de 268 [193 ; 364]_{IC95%} € et 305 [221 ; 411]_{IC95%} € pour les protocoles 1 et 2, contre 382 [273 ; 535]_{IC95%} € et 434 [306 ; 625]_{IC95%} € pour les protocoles 4 et 5. Les protocoles 1 et 2, comprenant une IDC de recontrôle, semblaient présenter un coût total légèrement inférieur à celui des protocoles 4 et 5, comprenant le test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle. Cette tendance entre les

protocoles était constante selon le niveau de risque et le type de troupeau. Les différences de coûts observées entre les niveaux de risques et les types de troupeaux étaient relativement faibles (**Tableau 13**), même si le coût de la surveillance semblait légèrement plus élevé dans les zones de haut niveau de risque pour les troupeaux allaitants (tendance non observée pour les troupeaux laitiers) ; les valeurs médianes du coût total variaient ainsi entre 237 [172 ; 321]_{IC95%} € (Allaitant zone 1) et 434 [306 ; 625]_{IC95%} € (Allaitant zone 3) quel que soit le protocole considéré.

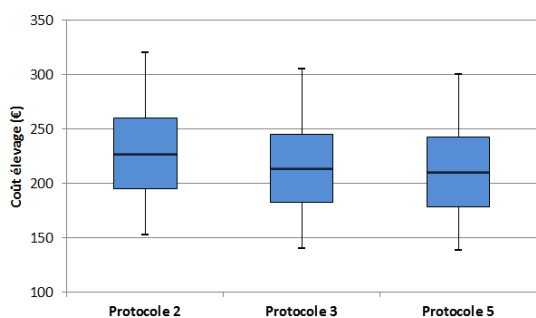
Les protocoles incluant le test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle engendraient donc des coûts totaux plus élevés que ceux comprenant une IDC de recontrôle, ceci s'expliquant en grande partie par le coût plus important pour l'Etat du test de dosage de l'IFN γ en cas d'IDT d'entrée non-négative. Le protocole 3 présentait par ailleurs un coût total très élevé, probablement du fait de la réalisation systématique d'un abattage diagnostique, très coûteux, dès l'obtention d'un résultat non-négatif en IDS.

Afin de confirmer et d'expliquer les observations précédentes, nous avons estimé les coûts pour chaque protocole et pour chaque acteur (*i.e.* la part du coût total destiné à chacun des destinataires) : les coûts pour le monde de l'élevage d'une part et pour l'Etat d'autre part.

2) Coûts pour le monde de l'élevage

Les coûts pour le monde de l'élevage (« coûts élevage ») ont donc été estimés et comprenaient la réalisation des tests de dépistage dans le cadre de la prophylaxie et les coûts de blocage en cas de suspicion. Ces coûts ont été estimés selon le type et la taille du troupeau, ainsi que le niveau de risque (**Tableau 13**). A titre d'exemple, les coûts pour le monde de l'élevage pour un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé sont présentés sur la **Figure 10** selon les différents protocoles. Seuls les protocoles 2 (IDS suivie d'une IDC de recontrôle potentiellement non-négative), 3 (IDS suivie d'un abattage diagnostique) et 5 (IDS suivie d'un test de dosage de l'IFN γ potentiellement non-négatif) ont été représentés car les coûts à destination de l'élevage étaient identiques entre les protocoles 1 et 2 d'une part, et 4 et 5 d'autre part.

Figure 10 : Coût élevage pour un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé (niveau 3) selon les différents protocoles (en euros)



Le coût élevage apparaissait un peu plus élevé pour le protocole 2 (médiane = 226 [153 ; 320]_{IC95%} €) par rapport aux deux autres protocoles ; le protocole 5 (médiane = 209 [138 ; 300]_{IC95%} €) étant le moins coûteux. Cette tendance entre les protocoles était identique pour des troupeaux allaitants en zone à risque modéré et à risque faible, ainsi que pour les troupeaux laitiers, pour lesquels le coût élevage médian de la surveillance était compris entre 176 € (protocole 5) et 226 € (protocole 2) pour un troupeau

de taille moyenne. La différence des coûts élevage de la surveillance semblait faible entre les niveaux de risque, même s'il semblait toutefois, pour les troupeaux allaitants, que la surveillance dans les départements de niveau de risque élevé était un peu plus coûteuse que dans les départements de faible niveau de risque (par exemple pour le protocole 2 : 226 € en niveau 3 et 197 € en niveau 1).

La différence du coût de la surveillance pour le monde de l'élevage était faible entre les protocoles, même s'il semblait que le protocole 2 soit en médiane légèrement plus coûteux que les protocoles 3 et 5, à l'inverse du coût total. Le coût élevage de la surveillance semblait également un peu plus élevé dans les niveaux de risque élevés (*i.e.* lorsque le taux de prévalence est plus élevé).

3) Coûts pour l'Etat

Les coûts pour lesquels l'Etat était le destinataire (« coût Etat ») ont finalement été estimés selon le niveau de risque, le type et la taille du troupeau (**Tableau 13**), afin d'expliquer la différence de tendances observée entre le coût total et le coût élevage. Ils comprenaient l'ensemble des mesures de police sanitaire appliquées en cas de suspicion. Un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé a été pris comme exemple.

Le protocole 3 tout d'abord, correspondant à la réalisation d'un abattage diagnostique après l'obtention d'une IDS non-négative, présentait un coût Etat bien plus élevé que les autres protocoles avec un coût médian de 4 258 [2 281 ; 8 000]_{IC95%} €. Les protocoles 1 et 2 d'une part et 4 et 5 d'autre part présentaient une différence de coût Etat importante, avec respectivement la réalisation d'une IDC de recontrôle ou réalisation d'un test de dosage de l'IFN γ en cas de première IDT non-négative. Les médianes du coût Etat pour les protocoles 1 et 2 s'élevaient respectivement à 41,2 [34,9 ; 52,9]_{IC95%} € et 76,1 [55,1 ; 116]_{IC95%} € alors qu'elles étaient respectivement de 167 [100 ; 298]_{IC95%} € et 219 [130 ; 389]_{IC95%} € pour les protocoles 4 et 5 comprenant le test de dosage de l'IFN γ . Le remplacement de l'IDC de recontrôle par le test de dosage de l'IFN γ augmentait donc sensiblement les coûts pris en charge par l'Etat. La différence entre les protocoles 1 et 4 (et entre les protocoles 2 et 5) résidait dans la réalisation d'examen complémentaires après abattage diagnostique dans les quelques cas de recontrôle non-négatif, rendant compte de la part relative des coûts de l'abattage diagnostique dans le coût Etat. Les différences rapportées entre les protocoles présentaient des tendances similaires selon le niveau de risque et le type de troupeau. Les résultats ont ensuite été comparés selon le type de troupeau et le niveau de risque pour un troupeau de taille moyenne soumis au protocole 2, à titre d'exemple. Le coût médian par élevage variait peu et était compris entre 64,9 [47,6 ; 96,9]_{IC95%} € (troupeau allaitant en zone 1) et 76,1 [55,1 ; 116]_{IC95%} € (troupeau allaitant en zone 3).

Les protocoles incluant le test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle engendraient donc des coûts Etat plus élevés que ceux comprenant une IDC de recontrôle, ceci s'expliquant en grande partie par le coût important du test de dosage de l'IFN γ en cas d'IDT d'entrée non-négative, et impactant de manière importante le coût total des protocoles. Le protocole 3 présentait par ailleurs un coût Etat très élevé puisque l'abattage diagnostique, très coûteux, est ordonné dès l'obtention d'un résultat non-négatif en IDS, soit avec une probabilité plus élevée que pour les autres protocoles.

4) Surcoûts de blocage pour un élevage producteur de lait cru

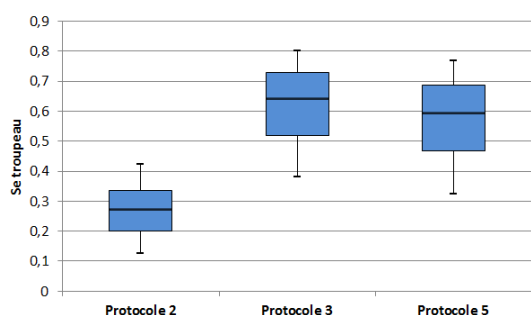
Les coûts de blocage pour un élevage producteur de lait qui ne sera pas thermisé par la suite (dit lait cru) ont été estimés pour les différentes durées de blocage des protocoles étudiés. Pour les protocoles 1 et 2 (comprenant l'IDC de recontrôle), le surcoût de blocage du à l'impossibilité de vente de lait cru lorsque l'élevage est bloqué entre une IDS non-négative et une IDC de recontrôle négative (protocole 1) était de 101 [87,0 ; 124]_{IC95%} € par vache laitière présente, et de 144 [107 ; 190]_{IC95%} € par vache laitière lorsque l'élevage est bloqué entre une IDS non-négative et le résultat de l'abattage diagnostique ordonné après une IDC de recontrôle non-négative (protocole 2). L'augmentation du coût était liée à la durée plus importante du blocage, comprise entre 42 et 70 jours pour le protocole 1 et entre 48 et 108 jours pour le protocole 2. Les surcoûts correspondant aux durées de blocage du protocole 4 et 5 (avec le test de dosage de l'IFN γ) étaient plus faibles, de l'ordre de 10,8 [6,89 ; 16,3]_{IC95%} € par vache laitière lorsque l'élevage est bloqué entre une première IDT non-négative et un test de dosage de l'IFN γ négatif (protocole 4), et de 53,3 [27,2 ; 82,1]_{IC95%} € par vache laitière lorsque l'abattage diagnostique est ordonné après un test de dosage de l'IFN γ non-négatif (protocole 5).

B) Estimation de l'efficacité des protocoles de surveillance

1) Sensibilité des protocoles

La sensibilité du dispositif a été estimée à l'échelle troupeau (probabilité qu'au moins un résultat positif soit obtenu dans un troupeau infecté) pour les protocoles 2, 3 et 5 (conduisant potentiellement à l'obtention d'un résultat positif à la fin du processus), selon le type de troupeau et le niveau de risque (**Tableau 14**). La sensibilité des protocoles 1 et 4 n'a pas été comparée aux autres car elle ne se réfère qu'à la réalisation d'un unique test (contre plusieurs tests en série pour les autres protocoles), entraînant ainsi une valeur plus élevée de sensibilité. Ces protocoles ne permettent également pas de statuer sur le statut infectieux d'un individu. La **Figure 11** présente à titre d'exemple les résultats de sensibilité troupeau estimés pour chacun de ces trois protocoles, pour un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé.

Figure 11 : Sensibilité troupeau estimée pour les protocoles 2, 3 et 5, dans le cas d'un troupeau allaitant de taille moyenne en zone à risque élevé



On note ainsi une différence entre les protocoles 3 et 5 d'une part et le protocole 2 d'autre part. En effet, alors que la médiane de sensibilité troupeau du protocole 2 (correspondant à la réalisation d'une IDC de recontrôle suivie éventuellement d'un abattage diagnostique) n'atteignait que 27,0 [12,6 ; 42,3]_{IC95%} %, celle du protocole 3 (correspondant à la réalisation immédiate d'un abattage diagnostique après une première IDT non-négative) s'élevait à 63,8 [38,0 ; 80,1]_{IC95%} % et celle

du protocole 5 (correspondant à la réalisation d'un test de dosage de l'IFN γ suivi éventuellement d'un abattage diagnostique) à 59,1 [32,3 ; 76,9]_{IC95%} %. Ces tendances entre les protocoles ont également été observées pour les troupeaux laitiers. La sensibilité troupeau semblait être légèrement plus élevée lorsque le niveau de risque était plus élevé, avec une médiane de 24,8 [11,3 ; 38,9]_{IC95%} % pour un troupeau allaitant en zone à risque modéré contre 27,0 [12,6 ; 42,3]_{IC95%} % pour un troupeau allaitant en zone à risque élevé, pour le protocole 2 par exemple. Par ailleurs, la sensibilité troupeau était globalement équivalente entre les types de troupeau allaitants et laitiers, quoique généralement un peu plus élevée en troupeau laitier, rendant probablement compte de meilleures conditions de réalisation du dépistage par rapport à un troupeau allaitant.

Une attention particulière a été portée à la probabilité de détecter un troupeau infecté dans une zone d'un niveau de risque donné. Pour cela, la branche « infecté » du nœud d'infection du troupeau a été forcée. Les résultats concordaient avec les valeurs obtenues précédemment. La médiane de sensibilité troupeau du protocole 2 était alors de 23,7 [10,9 ; 37,8]_{IC95%} %, alors que celles des protocoles 3 et 5 atteignaient respectivement 57,4 [32,5 ; 74,1]_{IC95%} % et 52,6 [27,7 ; 70,6]_{IC95%} % en zone à risque faible. En zone à risque élevé, la médiane de sensibilité troupeau du protocole 2 était de 29,1 [13,6 ; 45,1]_{IC95%} %, alors que celles des protocoles 3 et 5 atteignaient respectivement 65,7 [39,1 ; 81,7]_{IC95%} % et 61,1 [33,6 ; 78,6]_{IC95%} %.

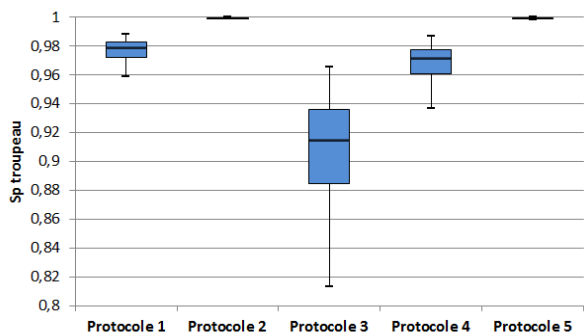
Le protocole incluant un abattage diagnostique systématique après une IDS non-négative (protocole 3) présentait donc la sensibilité troupeau la plus élevée car dépendant uniquement de la sensibilité de l'IDS et de l'analyse PCR, suivi de près par le protocole 5 (comprenant le test de dosage de l'IFN γ). Le protocole 2, comprenant l'IDC de recontrôle, présentait lui une sensibilité plus faible, du fait de la sensibilité très faible de l'IDC de recontrôle par rapport à celle du test de dosage de l'IFN γ .

2) Spécificité des protocoles

Les spécificités troupeau pour chaque protocole de surveillance, niveau de risque et type de troupeau sont présentées dans le **Tableau 15**, pour un troupeau de grande taille. Une grande taille de troupeau a été choisie pour comparer les résultats afin d'accentuer les écarts de spécificité très faibles entre les protocoles (la spécificité troupeau diminuant avec le nombre d'animaux testés dans un troupeau indemne).

La **Figure 12** présente à titre d'exemple les résultats de spécificité troupeau estimés au sein de chacun des protocoles pour un troupeau allaitant de grande taille (200 bovins) en zone à risque élevé.

Figure 12 : Spécificité troupeau estimée pour chaque protocole dans le cas d'un troupeau allaitant de grande taille en zone à risque élevé



Les protocoles 1 et 4 (première IDT non-négative suivie d'un recontrôle par IDC (protocole 1) ou par dosage de l'IFN gamma (protocole 4) négatif) présentaient une spécificité troupeau élevée et relativement proche, avec des valeurs médianes respectivement de 97,8 [95,9 ; 98,8]_{IC95%} % et de 97,1 [93,6 ; 98,6]_{IC95%} %. Le protocole 3 présentait la spécificité troupeau la plus faible avec une médiane de 91,4 [81,3 ; 96,5]_{IC95%} %. Concernant les deux autres protocoles (2 et 5),

la valeur de spécificité troupeau obtenue était très élevée avec une valeur médiane de 99,9 %. Ces tendances entre protocoles étaient identiques pour les troupeaux laitiers et les autres niveaux de risque. La spécificité troupeau a également été comparée par niveau de risque et type de troupeau à l'aide de l'exemple du protocole 1, plus adapté que le protocole 2, car présentant des variations plus importantes de spécificité : elle semblait ainsi relativement constante au sein des troupeaux laitiers, avec une valeur médiane comprise entre 98,0 et 98,1 %. Concernant les troupeaux allaitants, la spécificité troupeau présentait des écarts faibles avec une spécificité troupeau légèrement plus basse lorsque le niveau de risque était élevé (valeurs médianes de 98,2 [96,7 ; 99,0]_{IC95%} % en niveau 1 et 97,8 [95,9 ; 98,8]_{IC95%} % en niveau 3). Ces variations étaient faibles et correspondaient à des différences de proportions d'animaux de moins de 24 mois par troupeau.

Le protocole 3 présentait donc la spécificité troupeau la plus basse car la spécificité de l'IDS seule ne permettait pas d'éviter autant de faux positifs qu'avec d'autres tests pratiqués en série. Les protocoles comprenant l'IDC de recontrôle (protocoles 1 et 2) d'une part, et ceux comprenant le test de dosage de l'IFN γ (protocoles 4 et 5) d'autre part, présentaient des spécificités proches du fait de la bonne spécificité des tests de recontrôle. Les protocoles 2 et 5 présentaient en outre des spécificités très élevées car ils correspondaient à la réalisation de trois tests en série contre seulement deux pour les protocoles 1 et 4, améliorant ainsi la spécificité troupeau des protocoles concernés.

C) Influence des conditions de réalisation des IDT

Afin d'étudier l'influence des conditions de réalisation des tests de dépistage (IDT notamment) sur l'efficacité de la détection de la tuberculose en élevage, les protocoles 2, 3 et 5 ont été étudiés en zone à risque élevé (*i.e.* avec une prévalence élevée et une bonne expérience du vétérinaire). En effet, d'après les estimations des paramètres d'entrée de l'arbre de scénarios, les conditions de réalisation (contention, expérience du vétérinaire) des IDT influaient sur leur qualité de réalisation et donc sur leur sensibilité (l'influence sur la spécificité du test a été considérée comme négligeable). La sensibilité troupeau des protocoles a été estimée pour un troupeau de taille moyenne en zone à risque élevé, puis comparée selon que les IDT étaient réalisées en conditions correctes ou insuffisantes (branches forcées) (**Figure 13**). Pour le protocole 2, la médiane de la sensibilité troupeau atteignait 34,6 [16,5 ; 53,0]_{IC95%} % en conditions de réalisation des IDT correctes alors qu'elle n'était que de 6,12 [2,70 ; 10,1]_{IC95%} % en conditions de réalisation insuffisantes. En ce qui concerne le protocole 5, la médiane de sensibilité troupeau était de 67,0 [38,2 ; 83,9]_{IC95%} % en conditions de réalisation correctes contre 32,7 [15,9 ; 48,6]_{IC95%} % en conditions de réalisation insuffisantes. Ainsi, malgré l'incertitude des résultats, les différences de sensibilité troupeau observées pour le protocole 2 et le protocole 5 étaient importantes, révélant une sensibilité détériorée de manière importante en conditions de réalisation des IDT insuffisantes, tout particulièrement pour le protocole 2, dans la mesure où les conditions de réalisation jouaient à la fois sur la sensibilité de l'IDS et sur la sensibilité de l'IDC (test de recontrôle). Cette tendance a également été observée pour le protocole 3.

Tableau 13 : Coûts élevage, Etat, et totaux (en euros) des protocoles selon le type de troupeau et le niveau de risque de la zone d'élevage pour un troupeau de taille moyenne (médiane et intervalle de confiance à 95 %)

Protocole	Coûts	Zone à faible risque		Zone à risque modéré		Zone à risque élevé	
		Allaitant	Laitier	Allaitant	Laitier	Allaitant	Laitier
1	Elevage	198 [134 ; 280]	207 [140 ; 293]	216 [145 ; 309]	216 [146 ; 307]	226 [153 ; 320]	214 [145 ; 302]
	Etat	38,7 [33,6 ; 48,1]	39,4 [33,2 ; 52,3]	40,4 [34,6 ; 51,2]	39,6 [33,1 ; 53,8]	41,2 [34,9 ; 52,9]	39,7 [33,0 ; 54,3]
	Total	237 [172 ; 321]	248 [178 ; 334]	258 [183 ; 352]	257 [183 ; 351]	268 [193 ; 364]	256 [182 ; 345]
2	Elevage	197 [134 ; 279]	207 [140 ; 293]	216 [146 ; 308]	216 [145 ; 306]	226 [152 ; 320]	215 [144 ; 304]
	Etat	64,9 [47,6 ; 96,9]	67,2 [46,6 ; 112]	71,1 [51,1 ; 107]	67,6 [45,9 ; 116]	76,1 [55,1 ; 116]	69,0 [46,2 ; 119]
	Total	264 [192 ; 358]	277 [199 ; 381]	289 [209 ; 392]	287 [202 ; 398]	305 [221 ; 411]	287 [203 ; 397]
3	Elevage	180 [120 ; 259]	200 [134 ; 286]	202 [133 ; 293]	203 [135 ; 291]	212 [140 ; 305]	199 [132 ; 286]
	Etat	3495 [1883 ; 6470]	3717 [1750 ; 7861]	4049 [2165 ; 7376]	3757 [1704 ; 8257]	4258 [2281 ; 8000]	3784 [1693 ; 8418]
	Total	3 673 [2 057 ; 6 664]	3 912 [1 944 ; 8 074]	4 253 [2 362 ; 7 593]	3 963 [1 902 ; 8 485]	4 472 [2 500 ; 8 220]	3 977 [1 892 ; 8 625]
4	Elevage	176 [115 ; 256]	190 [125 ; 274]	199 [130 ; 289]	194 [127 ; 280]	208 [137 ; 302]	195 [129 ; 280]
	Etat	141 [87,8 ; 247]	149 [84 ; 289]	160 [96,5 ; 281]	151 [81,9 ; 300]	167 [100 ; 298]	151 [80,3 ; 310]
	Total	323 [231 ; 446]	345 [238 ; 508]	365 [258 ; 505]	351 [239 ; 522]	382 [273 ; 535]	353 [242 ; 528]
5	Elevage	176 [116 ; 255]	190 [124 ; 275]	199 [130 ; 290]	194 [128 ; 280]	209 [138 ; 300]	195 [128 ; 281]
	Etat	178 [106 ; 317]	187 [102 ; 375]	203 [119 ; 358]	189 [99,2 ; 392]	219 [130 ; 389]	194 [99,7 ; 399]
	Total	358 [256 ; 515]	383 [261 ; 583]	407 [286 ; 581]	391 [261 ; 604]	434 [306 ; 625]	395 [263 ; 612]

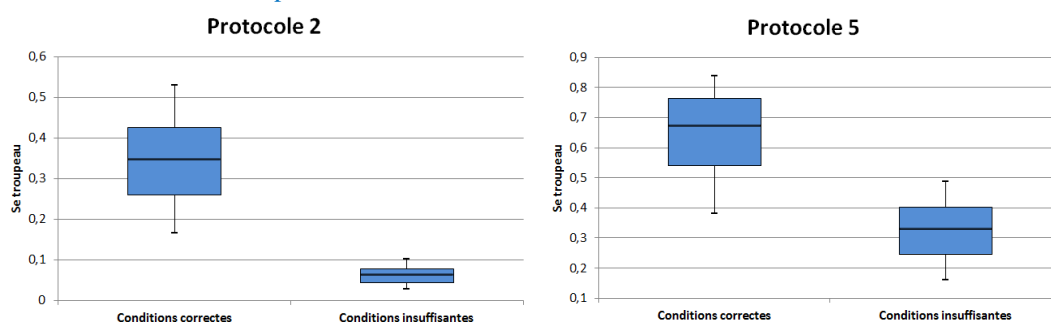
Tableau 14 : Sensibilité troupeau des protocoles selon le type de troupeau et le niveau de risque de la zone d'élevage pour un troupeau de taille moyenne (médiane et intervalle de confiance à 95 %)

Protocole	Zone à risque modéré		Zone à risque élevé	
	Allaitant	Allaitant	Allaitant	Laitier
1	0,29 [0,14 ; 0,44]	0,31 [0,15 ; 0,48]	0,36 [0,18 ; 0,54]	
2	0,25 [0,11 ; 0,39]	0,27 [0,13 ; 0,42]	0,31 [0,15 ; 0,48]	
3	0,61 [0,35 ; 0,78]	0,64 [0,38 ; 0,80]	0,67 [0,40 ; 0,83]	
4	0,62 [0,35 ; 0,79]	0,66 [0,38 ; 0,82]	0,69 [0,41 ; 0,85]	
5	0,56 [0,30 ; 0,74]	0,59 [0,32 ; 0,77]	0,62 [0,35 ; 0,80]	

Tableau 15 : Spécificité troupeau des protocoles selon le type de troupeau et le niveau de risque de la zone d'élevage pour un troupeau de grande taille (médiane et intervalle de confiance à 95 %)

Protocole	Zone à faible risque		Zone à risque modéré		Zone à risque élevé	
	Allaitant	Laitier	Allaitant	Laitier	Allaitant	Laitier
1	0,9818 [0,9665 ; 0,9902]	0,9807 [0,9596 ; 0,9908]	0,9790 [0,9615 ; 0,9885]	0,9803 [0,9574 ; 0,9911]	0,9779 [0,9589 ; 0,9881]	0,9803 [0,9565 ; 0,9913]
2	0,9994 [0,9987 ; 0,9998]	0,9994 [0,9985 ; 0,9998]	0,9994 [0,9986 ; 0,9997]	0,9994 [0,9984 ; 0,9998]	0,9993 [0,9985 ; 0,9997]	0,9994 [0,9984 ; 0,9998]
3	0,9284 [0,8466 ; 0,9712]	0,9242 [0,8187 ; 0,9718]	0,9176 [0,8247 ; 0,9665]	0,9239 [0,8135 ; 0,9722]	0,9140 [0,8134 ; 0,9650]	0,9235 [0,8098 ; 0,9729]
4	0,9756 [0,9478 ; 0,9887]	0,9744 [0,9380 ; 0,9893]	0,9718 [0,9409 ; 0,9869]	0,9738 [0,9350 ; 0,9895]	0,9704 [0,9364 ; 0,9864]	0,9737 [0,9342 ; 0,9898]
5	0,9993 [0,9981 ; 0,9997]	0,9992 [0,9978 ; 0,9997]	0,9991 [0,9978 ; 0,9997]	0,9992 [0,9977 ; 0,9997]	0,9991 [0,9977 ; 0,9997]	0,9992 [0,9976 ; 0,9997]

Figure 13 : Comparaison de la sensibilité troupeau pour un troupeau de taille moyenne en zone à risque élevé soumis au protocole 2 ou 5 selon les conditions de réalisation des IDT



Les conditions de réalisation des IDT avaient donc un impact très important sur la sensibilité des protocoles, mettant en évidence une sensibilité troupeau largement détériorée en conditions de réalisation des IDT insuffisantes par rapport à des conditions de réalisation correctes.

IV) Discussion

Les objectifs qui avaient été fixés pour cette étude ont globalement été remplis, à savoir une estimation des paramètres clés de la surveillance tels que le coût et l'efficacité de celle-ci, au travers d'indicateurs synthétiques. Cependant, de nombreux éléments demeurent incertains et attribuent pour cette raison à cette étude un caractère préliminaire.

A) Méthode

1) Disponibilité et collecte des données

Tout d'abord, les données disponibles pour cette étude étaient de natures très différentes. Les références bibliographiques relatives à la tuberculose bovine étaient nombreuses. Cependant, l'estimation quantitative des paramètres requise par cette étude nécessitait des données précises et chiffrées, souvent absentes des publications sur le sujet. De plus, les conditions de réalisation de ces études étaient souvent différentes des conditions françaises, de par la réglementation, la démographie et la typologie des élevages considérés. Le choix des données prises en compte dans cette étude s'est donc porté sur les études réalisées dans des conditions les plus proches possibles des conditions françaises, limitant ainsi parfois les données pouvant être utilisées. La priorité a été donnée à l'exactitude des estimations (conditions proches des conditions françaises) plutôt qu'à la précision (quantité des valeurs prises en compte).

Concernant les données officielles utilisées (DGAI et BDNI), l'extraction et la synthèse des données s'est heurtée au caractère incomplet et incertain de certaines bases de données. En effet, les bases de données officielles relatives à la surveillance de la tuberculose présentaient un certain nombre de données manquantes ou incomplètes, dont la prise en compte n'a pas été retenue dans cette étude afin d'éviter au maximum les défauts d'exactitude. L'ensemble des données a globalement été difficile à obtenir du fait de la faible disponibilité des personnes concernées. Seuls quelques laboratoires par exemple ont communiqué les tarifs pratiqués dans leur structure, ne permettant pas une collecte exhaustive de ces coûts. Concernant les instances officielles, les crises sanitaires d'actualité ont considérablement retardé l'obtention des données et leur traitement dans le cas d'éléments dont la précision était nécessaire. Ainsi, l'ensemble des données nécessaires au lancement des simulations a été obtenu 4 mois ½ après le début du stage. L'exactitude a également été favorisée en écartant des valeurs retenues toute donnée incomplète ou incohérente, ce qui a nécessité un travail chronophage de nettoyage des bases et de vérification des données. Certains départements ont par ailleurs été sélectionnés afin de représenter les autres départements du même type épidémiologique et typologique, entraînant ainsi un biais d'échantillonnage dans la mesure où les départements sélectionnés possédaient un laboratoire agréé pour au moins une partie des analyses tuberculose et un type de troupeau dominant, ce qui a pu orienter l'étude vers des zones d'élevage spécialisées et techniquement au-dessus de la moyenne nationale. Par ailleurs, le découpage administratif des départements (seul existant pour les données disponibles) n'était parfois pas adapté à la situation

épidémiologique, donnant une image erronée du nombre de foyers d'une zone donnée, comme par exemple un taux de prévalence de 0 % pour un élevage laitier en zone à risque modéré.

Enfin, une partie importante des données n'était tout simplement pas disponible dans la mesure où aucune étude n'avait précédemment été réalisée à ce sujet. C'est pour cette raison que des bases de données telle que celle du protocole IFN γ ont dû être utilisées pour estimer certains paramètres, entraînant ainsi un risque important de biais d'échantillonnage ; les troupeaux étudiés dans le protocole IFN γ présentant probablement des caractéristiques (contexte épidémiologique, moyens techniques, respect des protocoles) différentes de celles de l'ensemble des troupeaux français pour les paramètres étudiés. Ceci concernait notamment l'influence de différents paramètres tels que l'intervalle injection-lecture ou l'intervalle entre les IDT sur les caractéristiques (sensibilité et spécificité) des tests réalisés. Par ailleurs, lorsqu'aucune donnée ne permettait l'estimation des paramètres étudiés, la méthode de consultation d'experts de la surveillance de la tuberculose bovine par questionnaire a été retenue. Pour ce faire, des vétérinaires de terrain ont été contactés afin de collecter l'opinion de personnes réalisant les tests de manière régulière. Il a également été choisi de consulter des experts avec une vision plus globale sur les campagnes de prophylaxie et les problèmes rencontrés, permettant ainsi d'avoir une vue d'ensemble du dispositif actuellement en place.

2) Paramétrage des arbres de scénarios

Pour le paramétrage des données issues de la littérature scientifique ou des bases de données, il a le plus souvent été choisi une loi de Pert afin de paramétrer les nœuds correspondants de l'arbre, en prenant pour minimum et maximum les valeurs minimales et maximales observées d'après ces sources et pour valeur la plus probable la médiane des valeurs retenues. Lorsque la loi Uniforme a été choisie pour paramétrer une branche de l'arbre (ce qui est le cas pour la prévalence intra-troupeau par exemple), les valeurs minimales et maximales observées ont été choisies pour bornes de la loi Uniforme, supposant une équiprobabilité entre les différentes valeurs de l'intervalle, ce qui n'était toutefois pas vérifiable au vu du manque de données disponibles. Enfin, lorsque des intervalles de confiances à 95 % étaient disponibles, une loi normale a été utilisée afin de paramétrer les branches de l'arbre correspondantes.

Le choix des paramètres d'entrée de l'arbre représentait cependant une limite du travail proposé dans la mesure où un certain nombre de nœuds pourraient être ajoutés à l'arbre, comme par exemple la présence ou non de lésions lors de l'inspection à l'abattoir au cours de l'abattage diagnostique. Cependant, augmenter le nombre de facteurs d'influence dans l'arbre amplifiait l'incertitude des résultats. Les choix réalisés ont également conduit à simplifier la typologie des élevages français en ne considérant que deux catégories principales : allaitant et laitier. Cependant, de nombreux élevages sont mixtes ou présentent des productions très particulières qui ne correspondent pas forcément aux grands types présentés dans ce travail. Ceci aurait notamment eu une influence importante sur les coûts de blocage, car les profils de ventes (nombre et types d'animaux vendus en moyenne pour une période donnée) peuvent différer dans des élevages à production spécialisée.

Concernant le questionnaire en ligne administré auprès des experts, le paramétrage des branches de l'arbre a été compliqué devant la variabilité des réponses obtenues d'une part, et la difficulté de l'estimation quantitative des résultats par les experts d'autre part. En effet, afin de pouvoir quantifier l'influence des différents paramètres sur les nœuds en aval, il était nécessaire d'obtenir des réponses qualitatives (afin de sélectionner les influences majeures de l'arbre) mais également quantitatives (afin de paramétrer les probabilités de chaque branche de l'arbre de scénarios). Pour ce faire, nous avons proposé systématiquement aux experts un ordre de grandeur des estimations, issu de la littérature scientifique ou des bases de données disponibles, afin d'éviter l'obtention d'estimations anarchiques très différentes ne permettant pas un réel consensus. Il a ainsi été possible de réduire la variabilité des réponses et d'augmenter la précision des estimations. Cependant, cette méthode a probablement conduit à un biais de mesure en orientant les réponses des experts vers l'intervalle proposé. De plus, l'avis de certains experts a parfois été favorisé afin de pouvoir quantifier certains paramètres lorsque l'avis des experts était partagé et que l'influence du paramètre était très probable : une pondération différente des réponses a alors été attribuée selon le profil de l'expert (vision de terrain ou vision nationale globale) et la question concernée (question pratique de terrain ou plus générale sur la qualité des tests par exemple).

Les limites du travail présenté étaient donc multiples. Elles comprenaient notamment le manque de données pour un grand nombre de paramètres, la qualité de certaines données (notamment des bases de données officielles), mais également l'incertitude liée à l'estimation quantitative de l'influence de certains paramètres sur l'efficacité des protocoles par les experts. Mais le manque de données a surtout été ressenti lorsqu'il s'agissait d'estimer des paramètres liés à la détection de la maladie en élevage pour ensuite quantifier leur influence sur les autres paramètres de l'arbre. C'est donc pour toutes ces raisons que ce travail s'est attaché à constituer une base préliminaire à une évaluation coût-efficacité plus précise, plus fiable, et reposant sur des paramètres dont l'estimation quantitative constituerait l'objectif d'une étude à part entière. Les avantages d'une telle méthode sont cependant nombreux puisqu'elle a permis de prendre en compte l'incertitude et la variabilité des paramètres d'entrée (ce qui n'est pas le cas dans les modèles déterministes), tout en évaluant plusieurs attributs d'intérêt du dispositif de surveillance en même temps, comme le coût, la sensibilité, et la spécificité, et ce pour différents protocoles de surveillance et différents acteurs, selon une typologie de scénarios.

B) Résultats

1) Incertitude

Les résultats de cette étude comprenaient de manière inévitable une incertitude importante. En effet, comme évoqué précédemment, les données disponibles étaient souvent peu nombreuses et obtenues dans un contexte plus ou moins proche des conditions françaises actuelles. C'est pour ces raisons que les résultats présentés dans cette étude n'avaient pas vocation à établir des valeurs de référence pour les paramètres de l'arbre étudié, ni à trancher entre l'utilisation d'un protocole ou d'un autre ou encore à proposer des valeurs fiables d'efficacité. Il s'agissait ainsi d'une étude préliminaire permettant de mettre en évidence les points clés de la surveillance de la tuberculose bovine en élevage, les facteurs d'influence sur les probabilités d'infection et de détection de la maladie en élevage, et d'établir les bases de la recherche d'estimations quantitatives précises de ces paramètres. Les résultats obtenus permettaient cependant de décrire des tendances selon certaines typologies d'élevage ou de zone et d'émettre des hypothèses (avec différents niveaux de confiance) quant à l'intérêt d'un protocole ou d'un autre selon les situations.

2) Analyse statistique

L'analyse statistique des résultats s'est concentrée sur la comparaison des estimations obtenues. Pour ce faire, des tests non-paramétriques de Mann-Whitney ont été réalisés afin de comparer les médianes obtenues pour deux échantillons indépendants à l'aide du logiciel XLSTAT® (Addinsoft) (add-in de Microsoft® Excel® 2010 (Microsoft Corporation)). Cependant, compte tenu du nombre d'itérations très élevé pour chaque simulation (10 000 valeurs par échantillon), la différence entre deux échantillons était jugée statistiquement significative dès lors qu'elle était observée, et ce même pour une valeur de différence faible. C'est pour cette raison que les degrés de significativité n'ont pas été reportés dans les résultats, afin de ne pas exagérer la portée des résultats obtenus. Les distributions des résultats étant par ailleurs souvent proches de lois normales, des tests paramétriques *t* de Student ont également été réalisés avec des résultats similaires.

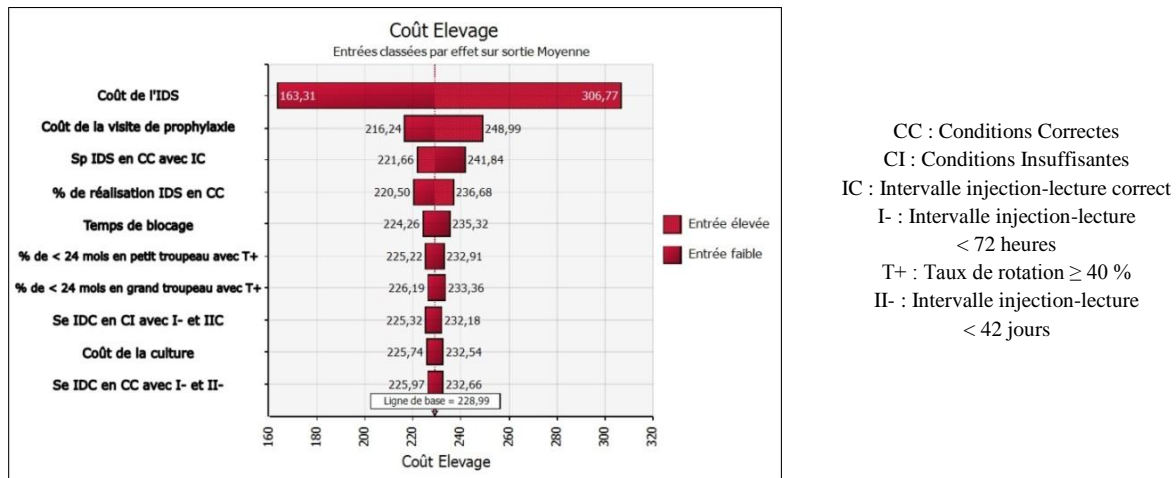
3) Interprétation des résultats

3.1) Les coûts de la surveillance

Les résultats de coûts obtenus ont tout d'abord permis de mettre en évidence que le protocole 5 (reposant sur un recontrôle par IFN γ) était relativement moins cher que le protocole 2 (reposant sur recontrôle par IDC) lorsque le destinataire des coûts était le monde de l'élevage. Une analyse de sensibilité a par ailleurs permis de mettre en évidence les paramètres responsables de l'incertitude et de la variabilité observées du coût élevage, pour un troupeau allaitant de taille moyenne soumis au protocole 2 en zone à risque élevé (**Figure 14**). Le paramètre responsable de la variation la plus importante de la moyenne du résultat était le coût de l'IDS, puis, dans une moindre mesure, le coût de la visite de prophylaxie facturée par le vétérinaire. Les résultats des analyses de sensibilité du coût élevage étaient similaires pour les autres protocoles ainsi que pour les autres types d'élevage. Cette analyse de sensibilité a donc permis d'isoler le coût de l'IDS et de la visite, ainsi que la spécificité de

l'IDS dans une moindre mesure, comme paramètres à préciser afin de diminuer l'incertitude sur l'estimation du coût du dépistage pour le monde de l'élevage.

Figure 14 : Analyse de sensibilité pour le coût élevage du dépistage d'un troupeau allaitant de taille moyenne soumis au protocole 2 en zone à risque élevé



Les coûts étaient cependant moins élevés pour le protocole 2 par rapport au protocole 5 lorsque le destinataire des coûts était l'Etat, avec une différence bien plus marquée que pour les coûts élevage. L'analyse de sensibilité pour le coût Etat a permis de mettre en évidence que l'incertitude globale du résultat (prenant en compte à la fois l'incertitude et la variabilité) était ici liée en grande partie à la spécificité de l'IDS, avec comme particularité pour les protocoles 4 et 5 une participation non-négligeable du coût et de la spécificité du test de dosage de l'IFN γ à l'incertitude du résultat.

Les coûts totaux (Etat et monde de l'élevage) étaient également moins élevés pour le protocole 2 (avec IDC de recontrôle) que pour le protocole 5 (avec test de dosage de l'IFN γ). Par ailleurs, le coût d'un abattage diagnostique étant estimé à plus de 2 000 euros pour l'Etat, le coût Etat et donc le coût total du protocole 3 était très largement supérieur à celui des autres protocoles, dans la mesure où la spécificité du protocole 3 était basse, la probabilité de réalisation d'abattage diagnostique à tort (faux-positif à l'IDS) étant donc plus importante que pour les autres protocoles. Il est également intéressant de préciser que, quel que soit le destinataire des coûts, les coûts totaux étaient légèrement plus élevés lorsque le niveau de risque était plus élevé, indiquant une influence péjorative de l'augmentation de la prévalence de la maladie sur les coûts de la surveillance. Ceci pourrait s'expliquer par une probabilité d'infection des troupeaux, et donc de blocage et de réalisation d'examen complémentaires plus importante, entraînant les coûts supplémentaires associés. L'analyse de sensibilité faisait ressortir la variation du coût de l'IDS et de sa spécificité comme paramètres majoritairement responsables de la variation de la moyenne du coût total du dépistage, avec le coût de la visite de prophylaxie et le pourcentage de réalisation de l'IDS en conditions de réalisation insuffisantes dans une moindre mesure.

3.2) La sensibilité

La sensibilité troupeau des différents protocoles présentait une différence notable entre le protocole 2 d'une part et les protocoles 3 et 5 d'autre part. En effet, la sensibilité des protocoles 3 et 5 était supérieure à celle du protocole 2. Ceci pouvait notamment s'expliquer par une sensibilité du test de dosage de l'IFN γ supérieure à celle de l'IDC de recontrôle utilisée pour le protocole 2, et par la réalisation d'un moins grand nombre de tests en série pour le protocole 3. Cette sensibilité troupeau était légèrement plus élevée pour un niveau de risque élevé (donc dans une zone à forte prévalence), laissant supposer une amélioration des capacités de détection de la maladie lorsque la prévalence de la maladie et l'expérience des vétérinaires augmentaient, ce qui est en accord avec le fait que la sensibilité troupeau augmente avec le nombre d'animaux infectés testés, ce dernier dépendant de la prévalence troupeau ainsi que de la prévalence intra-troupeau. La sensibilité troupeau en élevage laitier était par ailleurs légèrement meilleure qu'en élevage allaitant. Cette observation pouvait

s'expliquer par des conditions de réalisation des IDT plus faciles en troupeau laitier d'après le paramétrage du modèle.

L'analyse de sensibilité a par ailleurs permis de mettre en évidence les paramètres d'entrée qui avaient la plus grande influence sur la variation de la moyenne de la sensibilité troupeau pour les différents protocoles : il s'agissait de la prévalence intra-troupeau de manière prépondérante pour l'ensemble des protocoles et des types de troupeau étudiés, ainsi que la sensibilité de l'IDS dans une moindre mesure. La sensibilité de l'IDC pour les protocoles 1 et 2 uniquement apparaissait également comme ayant une importance notable dans la variation de la moyenne de la sensibilité troupeau.

3.3) La spécificité

Aucune différence notable n'a été mise en évidence entre les protocoles comprenant l'IDC de recontrôle (protocoles 1 et 2) et ceux intégrant le test de dosage de l'IFN γ (protocoles 4 et 5). Cependant, le protocole 3, du fait d'un nombre réduit de tests en série, présentait une spécificité troupeau moins bonne que les autres protocoles. Il est cependant intéressant de noter qu'elle était très bonne pour les protocoles 2 et 5, avec une médiane de spécificité troupeau (pour un troupeau de 200 bovins) supérieure à 99,9 % dans les deux cas. Il semblerait de plus que la spécificité troupeau soit légèrement plus faible dans les départements de plus haut niveau de risque. Par ailleurs, les troupeaux allaitants en zone à risque modéré, d'après les données de la BDNI, présentaient une proportion d'animaux de moins de 24 mois plus importante qu'en zone à risque élevé par exemple, diminuant ainsi le nombre de faux positifs (les animaux de moins de 24 mois n'étant pas testés dans notre modèle).

L'analyse de sensibilité a été réalisée pour un troupeau allaitant de grande taille soumis au protocole 2 en zone à risque élevé. Elle faisait ressortir comme paramètres majoritairement responsables de la variation de la moyenne de spécificité troupeau du dépistage la spécificité de l'IDS et de l'analyse PCR pour toutes les typologies et tous les protocoles, avec comme facteur important également pour les protocoles 4 et 5 la spécificité du test de dosage de l'IFN γ .

3.4) Les conditions de réalisation des IDT

Les résultats ont montré une influence majeure des conditions de réalisation des IDT sur la sensibilité troupeau des protocoles 2 et 5. En effet, la sensibilité troupeau était significativement détériorée de près de 80 % en conditions insuffisantes par rapport à des conditions de réalisation correctes, et ce quel que soit le protocole étudié (**Figure 13**). Ceci est toutefois à relativiser compte tenu de l'incertitude des données ayant permis de déterminer l'influence de ce paramètre sur la sensibilité des tests, mais ces résultats permettaient tout de même de mettre en évidence l'importance de ce paramètre dans la surveillance de la tuberculose bovine en élevage.

3.5) Recommandations

Le travail effectué, malgré l'incertitude des résultats, n'était cependant pas dénué d'intérêt dans la mesure où il a permis de mettre en évidence que le protocole de surveillance le plus approprié n'est pas le même selon l'acteur supportant les coûts ou encore suivant l'objectif principal de la surveillance (favoriser la sensibilité ou la spécificité). Ainsi, pour favoriser la sensibilité de la surveillance, il conviendrait, d'après cette étude préliminaire, d'avoir plutôt recours aux protocoles 3 (abattage diagnostique après une première IDT non-négative) ou 5 (test de dosage de l'IFN γ), alors qu'il faudrait recourir aux protocoles 2 (IDC de recontrôle) ou 5 afin de maintenir une spécificité élevée. Concernant les coûts à destination de l'élevage, les protocoles intégrant le test de dosage de l'IFN γ seraient plus intéressants pour les éleveurs (4 et 5), alors que du point de vue de l'Etat, la minimisation des coûts passerait par les protocoles réglementaires (1 et 2).

Ces résultats suggèreraient donc une utilisation du protocole 5 (avec le test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle) en zone à risque élevé, permettant ainsi de favoriser la sensibilité du dispositif avec un coût réduit pour l'élevage par rapport au protocole actuellement en place, ceci engendrant peu de coûts supplémentaires pour l'Etat mais un gain important de sensibilité. Le protocole 2 (avec IDC de recontrôle) conviendrait lui aux zones à faible risque, permettant de favoriser une spécificité maximale et de maintenir des coûts réduits à destination de l'Etat dans la majorité des départements. Il pourrait également être intéressant d'appliquer le protocole 5 pour les élevages en lien

épidémiologique avec les foyers récents de tuberculose en zone à risque modéré, et de suivre le protocole 2 pour le reste des élevages. Le protocole 3 apparaîtrait par ailleurs peu intéressant dans la mesure où il conférerait une sensibilité troupeau proche de celle du protocole 5 avec une spécificité faible, et un coût à destination de l'Etat très important par rapport aux autres protocoles.

Pour finir, la formation des vétérinaires et la qualité de la contention des animaux (au sein des conditions de réalisation des IDT) semble jouer un rôle important dans la sensibilité du dispositif. Il serait ainsi particulièrement intéressant dans le cas de la surveillance de la tuberculose en élevage d'augmenter le nombre de vétérinaires formés ainsi que de maintenir voire d'améliorer la qualité de la formation de ces derniers, tout en encourageant les éleveurs dans la réalisation de bonnes mesures de contention des bovins.

3.6) Mise en perspective

Cette étude est la première évaluation du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en France par la méthode des arbres de scénarios. Elle ne cible cependant que la composante de la surveillance en élevage (*i.e.* la prophylaxie), qui ne représente qu'une partie du dispositif de surveillance de la tuberculose en France. Elle estime par contre à la fois la sensibilité, la spécificité et le coût de cette composante, et ce pour les protocoles réglementaires comme pour des protocoles alternatifs qui pourraient être mis en place par la suite.

Une étude a évalué selon la même méthode la composante de surveillance à l'abattoir de la tuberculose bovine au Danemark en comparant la sensibilité du dispositif en place et celle obtenue par une inspection visuelle uniquement (Foddai *et al.*, 2015). Il existe par ailleurs une étude ayant évalué la sensibilité du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en Belgique (Welby *et al.*, 2012). L'ensemble des composantes de la surveillance avaient été évaluées à cette occasion : la prophylaxie seule, les tests à l'importation seuls, les tests à l'introduction seuls (ventes d'animaux), et la surveillance à l'abattoir seule. Cependant, ni le coût, ni la spécificité du dispositif n'avaient été estimés. Concernant les résultats obtenus, une sensibilité médiane de 83 % avait été obtenue pour la prophylaxie seule, ce qui est très supérieur aux valeurs obtenues dans notre étude. Néanmoins, bien que la surveillance de la tuberculose en Belgique ait également recours au protocole 2 (IDC de recontrôle), la sensibilité évaluée par Welby *et al.* (2012) ne concerne que le résultat de la première IDT, sans considérer la suite du protocole si cette dernière était non-négative, ce qui conduit nécessairement à une sensibilité du dispositif complet plus élevée (mais très certainement surévaluée). De plus, si plusieurs facteurs influençant la probabilité d'infection des troupeaux avaient été pris en compte, aucun nœud de catégorie de détection n'avait été pris en considération pour moduler les performances des tests réalisés.

C) Perspectives

Ce travail est, de par son caractère préliminaire, destiné à être poursuivi et complété. En effet, de nombreuses données n'étaient pas disponibles et ont nécessité leur estimation par des méthodes peu précises d'estimation de paramètres abstraits difficiles à quantifier. L'estimation de ces paramètres de manière rigoureuse nécessiterait plusieurs études dont l'objectif serait précisément d'estimer quantitativement de manière plus précise les paramètres d'entrée nécessaires au modèle ainsi que l'influence éventuelle d'autres facteurs. On pourrait notamment évoquer l'estimation du nombre de vétérinaires correctement formés à la surveillance de la tuberculose en France (formation à l'habilitation sanitaire et formation spécifique à la réalisation d'IDT), l'influence de cette formation sur la réalisation des tests de dépistage (respect de la procédure, respect des intervalles de lecture, *etc.*), l'influence de la contention des animaux sur la bonne réalisation de ces tests, ... Il serait ensuite intéressant de compléter cela avec l'estimation de l'influence de ces divers paramètres sur les caractéristiques des tests de dépistage, comme par exemple l'influence quantitative d'une mauvaise contention de l'animal sur la sensibilité de l'IDT, ou le manque de formation du vétérinaire sur le respect des intervalles de lecture, ou encore le non-respect des intervalles de lecture ou des intervalles entre deux IDT sur la sensibilité et la spécificité des IDT.

Enfin, l'estimation des performances des autres composantes de la surveillance de la tuberculose bovine (lors des mouvements d'animaux, à l'abattoir, au cours des enquêtes épidémiologiques) par la méthode des arbres de scénarios serait un élément très intéressant de l'évaluation globale de la surveillance de la tuberculose bovine en France.

Conclusion

L'estimation du coût et de l'efficacité du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en élevage en France présentée dans ce manuscrit a été réalisée selon la méthode des arbres de scénarios, utilisée pour la première fois en France au sein de la composante de surveillance en élevage. Il a ainsi été possible d'estimer quantitativement des indicateurs tels que le coût, l'efficacité (sensibilité et spécificité) de la surveillance de la tuberculose bovine en France selon différents protocoles de surveillance. Les protocoles réglementaires (comprenant une IDC de recontrôle après une première IDT non-négative) ont ainsi pu être confrontés à des protocoles remplaçant l'IDC de recontrôle par le test de dosage de l'IFN γ , plus coûteux mais également plus sensible. Cette méthode d'évaluation suppose cependant l'existence de nombreuses données afin d'estimer quantitativement chacune des branches de l'arbre de scénarios et l'influence de chacun des nœuds de l'arbre sur la suite des événements. Dans le cas de la surveillance de la tuberculose bovine en élevage, ces données étaient souvent absentes ou incomplètes. C'est pour cette raison que le caractère préliminaire de cette étude est à souligner. Les données utilisées ont néanmoins été collectées selon des méthodes rigoureuses afin d'estimer les paramètres quantitativement recherchés de la manière la plus fidèle possible. Des conclusions ont ainsi pu être tirées de cette étude. La structure de l'arbre de scénarios comprenant l'ensemble des nœuds influençant les probabilités d'infection ou de détection de la tuberculose bovine en élevage a tout d'abord pu être élaborée, permettant l'installation d'une base scientifique pour les études à venir. Les résultats de cette étude suggèrent que le choix des protocoles de surveillance varie selon l'objectif poursuivi (maximiser la sensibilité ou la spécificité de la surveillance) et l'acteur supportant les coûts (le monde de l'élevage ou l'Etat). Ainsi, si l'objectif est de favoriser la sensibilité de la surveillance, il conviendrait d'avoir plutôt recours aux protocoles impliquant un abattage diagnostique après une première IDT non-négative ou comprenant un test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle, alors qu'il faudrait plutôt recourir aux protocoles avec un test de recontrôle (IDC ou dosage de l'IFN γ) avant abattage diagnostique afin de maintenir une spécificité élevée. Concernant les coûts à destination de l'élevage, les protocoles intégrant le test de dosage de l'IFN γ seraient plus intéressants pour les éleveurs, alors que du point de vue de l'Etat, la minimisation des coûts passerait par les protocoles réglementaires. Pour finir, il convient de souligner l'importance que semble revêtir la formation et l'expérience des vétérinaires dans la bonne réalisation des opérations de prophylaxie, tout comme la qualité de la contention des animaux par les éleveurs. Cette étude et les résultats produits constituent une base scientifique pour la poursuite du travail, nécessitant des études complémentaires afin d'estimer plus précisément certains paramètres d'entrée des arbres de scénarios et ainsi pouvoir proposer des recommandations concrètes pour l'évolution du dispositif de surveillance actuel et son adaptation à une typologie de scénarios (situation épidémiologique locale, type de troupeau, etc.).

Bibliographie

- ALVAREZ J, PEREZ A, BEZOS J, MARQUES S, GRAU A, SAEZ JL *et al.* (2012). Evaluation of the sensitivity and specificity of bovine tuberculosis diagnostic tests in naturally infected cattle herds using a Bayesian approach. *Vet. Microbiol.*, **155**, 38-43
- BEKARA MEA (2011). Etudes des facteurs de variation de la spécificité individuelle des tests de tuberculination en Côte-d'Or et en Dordogne. Rapport de stage de Master II Surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales, ENVA, France, 67 p.
- BENET JJ, DUFOUR B (2009). Etude historique du risque de résurgence de tuberculose bovine en France de 1992 à 2006. *Epidémiol. Santé Anim.*, **56**, 107-115
- BENET JJ, BERNARD M (2015). La tuberculose bovine actuelle est-elle différente de celle qui sévissait autrefois ? *Epidémiol. Santé Anim.*, **68**, 77-93
- BENET JJ, BOSCHIROLI ML, DUFOUR B, GARIN-BASTUJI B (2006). Lutte contre la tuberculose bovine en France de 1954 à 2004 : Analyse de la pertinence de la réglementation. *Epidémiol. Santé Anim.*, **50**, 127-143
- BENET JJ, PRAUD A *et al.* (2016). La tuberculose animale. *Polycopié des Unités de Maladies Contagieuses des Ecoles Nationales Vétérinaires françaises*, Merial (Lyon), 99 p.
- BROOKS-POLLOCK E, CONLAN AJK, MITCHELL AP, BLACKWELL R, MCKINLEY TJ, WOOD JLN (2013). Age-dependent patterns of bovine tuberculosis in cattle. *Vet. Res.*, **44**, 97
- BROUGHAN JM, MAYE D, CARMODY P, BRUNTON LA, ASHTON A, WINT W *et al.* (2016). Farm characteristics and farmer perceptions associated with bovine tuberculosis incidents in areas of emerging endemic spread. *Prev. Vet. Med.*, **129**, 88-98
- BUCZINSKI B, REUILLON JL (2015). *Chiffrage des pertes économiques dans une exploitation d'élevage bovin lait ou bovin viande suite au blocage de ses ventes*. France : L'Institut de l'Élevage.
- CALVO-ARTAVIA FF, NIELSEN LR, ALBAN L (2013). Epidemiologic and economic evaluation of risk-based meat inspection for bovine cysticercosis in Danish cattle. *Prev. Vet. Med.*, **108**, 253-261
- CAVALERIE L, COURCOUL A, BOSCHIROLI ML, REVEILLAUD E, GAY P (2015). Tuberculose bovine en France en 2014 : une situation stable. *Bull. Epid., Santé Anim. Alim.*, **71**, 4-11
- CLEGG TA, DUIGNAN A, WHELAN C, GORMLEY E, GOOD M, CLARKE J *et al.* (2011). Using latent class analysis to estimate the test characteristics of the γ -interferon test, the single intradermal comparative tuberculin test and a multiplex immunoassay under Irish conditions. *Vet. Microbiol.*, **151**, 68-76
- COAD M, CLIFFORD D, RHODES SG, HEWINSON RG, VORDERMEIER HM, WHELAN AO (2010). Repeat tuberculin skin testing leads to desensitisation in naturally infected tuberculous cattle which is associated with elevated interleukin-10 and decreased interleukin-1 beta responses. *Vet. Res.*, **41**, 14

COCKLE PJ, GORDON SV, HEWINSON RG, VORDERMEIER HM (2006). Field evaluation of a novel differential diagnostic reagent for detection of *Mycobacterium bovis* in cattle. *Clin. Vaccine Immunol.*, 10(13), 119-124

COURCOUL A, MOYEN JL, BRUGERE L, FAYE S, HENAULT S, GARES H, BOSCHIROLI ML (2014). Estimation of sensitivity and specificity of bacteriology, histopathology and PCR for the confirmatory diagnosis of bovine tuberculosis using latent class analysis. *PLOS ONE*. 9(3), e90334. doi:10.1371/journal.pone.0090334.

DE LA RUA-DOMENECH R, GOODCHILD AT, VORDERMEIER HM, HEWINSON RG, CHRISTIANSEN KH, CLIFTON-HADLEY RS (2006). *Ante mortem* diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res Vet. Sci.*, 81, 190-210

DEJENE SW, HEITKONIG IMA, PRINS HHT, LEMMA FA, MEKONNEN DA, ALEMU ZE *et al.* (2016). Risk factors for bovine tuberculosis (bTB) in cattle in Ethiopia. *PLOS ONE*. 11(7): e0159083. doi:10.1371/journal.pone.0159083.

Direction Générale de l'Alimentation. *Liste des laboratoires agréés pour les différentes méthodes de diagnostic de la tuberculose*. [en ligne]. (Mise à jour le 23/02/2017). [<http://agriculture.gouv.fr/laboratoires-agrees-et-methodes-officielles-en-sante-animale>] (Consulté le 28/03/2017).

Direction Générale de l'Alimentation (2012). *Plan national d'action relatif à la lutte contre la tuberculose bovine* (2^{ème} version). [en ligne]. (Mise à jour le 18 juin 2012). [http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/pdf/Plan_action_tuberculose_bovine_v2_2012_06_18_cle8e5188.pdf] (Consulté le 20/03/2017).

DOWNS SH, BROUGHAN JM, GOODCHILD AV, UPTON PA, DURR PA (2016). Responses to diagnostic tests for bovine tuberculosis in dairy and non-dairy cattle naturally exposed to *Mycobacterium bovis* in Great Britain. *Vet. J.*, 216, 8-17

FAVRE P, GARIN-BASTUJI B, BOSCHIROLI ML (2006). Le système français de surveillance de la tuberculose bovine. *Bull. Epidémiol. (AFSSA)*, 21, 6-7

FAYE S (2010). Evaluation de nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose bovine : conditions d'utilisation d'un test de dosage d'IFN γ et d'un test PCR IS6110 en temps réel. Thèse Science de la Vie et Santé, AgroParisTech, 326 p.

FAYE S, BOSCHIROLI ML, MOYEN JL, BENET JJ, GARIN-BASTUJI B, GARES H (2008). Etudes de la spécificité et de la sensibilité relatives aux tests tuberculins de la technique de dosage d'interféron gamma pour le diagnostic de la tuberculose bovine en Dordogne. *Renc. Rech. Ruminants*, 15, 81-84

FODDAI A, ROSENBAUM NIELSEN L, WILLEBERG P, ALBAN L (2015). Comparison of output-based approaches used to substantiate bovine tuberculosis free status in Danish cattle herds. *Prev. Vet. Med.*, 121(201), 21-29

- FRANCIS J (1947). *Bovine tuberculosis, including a contrast with human tuberculosis*. London, Staple Press Limited, 220 p.
- GERMAN RR, LEE LM, HORAN JM, MILSTEIN RL, PERTOWSKI CA, WALLER MN (2001). Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm. Rep.*, **50**, 1-35
- GIBON C, PARLE L. Modalités de fixation des tarifs des prophylaxies animales. [en ligne]. 2015 [http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/cgaaer_15046_2015_rapport.pdf] (consulté le 06/04/2017).
- GORTAZAR C, DELAHAY RJ, McDONALD RA, BOADELLA M, WILSON GJ, GAVIER-WIDEN D, *et al.* (2012). The status of tuberculosis in European wild mammals. *Mammal Rev.*, **42**(3), 193–206
- HENDRIKX P, GAY E, CHAZEL M, MOUTOU F, DANAN C, RICHOMME C, *et al.* (2011). OASIS: an assessment tool of epidemiological surveillance systems in animal health and foot safety. *Epidemiol. Infect.*, **139**, 1486-1496
- HERNANDEZ-JOVER M, SCHEMANN K, EAST IJ, TORIBIO J-ALML (2015). Evaluating the risk of avian influenza introduction and spread among poultry exhibition flocks in Australia. *Prev. Vet. Med.*, **118**, 128-141
- KAROLEMEAS K, DE LA RUA DOMENECH R, COOPER R, GOODCHILD AV, CLIFTON-HADLEY RS, CONLAN AJK *et al.* (2012). Estimation of the relative sensitivity of the comparative tuberculin skin test in tuberculous cattle herds subjected to depopulation. *PLOS ONE*. **7**(8): e43217. doi:10.1371/journal.pone.0043217
- MARSOT M, BERAL M, SCOIZEC A, MATHEVON Y, DURAND B, COURCOUL A (2016). Herd-level risk factors for bovine tuberculosis in French cattle herds. *Prev. Vet. Med.*, **131**, 31-40
- MARTIN PAJ, CAMERON AR, GREINER M (2007). Demonstrating freedom from disease using multiple complex data sources. 1: a new methodology based on scenario trees. *Prev. Vet. Med.*, **79**, 71-97
- OIE (2005). Tuberculose Bovine. *In : Manuel terrestre de l'OIE*. **2.3.3**, 502-516
- O'HAGAN MJH, MATTEWS DI, LAIRD C, McDOWELL SWJ (2016). Herd-level risk factors for bovine tuberculosis and adoption of related biosecurity measures in Northern Ireland: A case-control study. *Vet. J.*, **213**, 26-32
- PORPHYRE T, STEVENSON MA, McKENZIE J (2008). Risk factors for bovine tuberculosis in New Zealand cattle farms and their relationship with possum control strategies. *Prev. Vet. Med.*, **86**, 93-106
- PRAUD A, BOIREAU C, DUFOUR B (2016). Sensitivity of γ -interferon test used in series after tuberculin test to detect bovine tuberculosis. *Vet. Rec.*, 10.1136/vr.103803.

RAMIREZ-VILLAESCUSA AM, MEDLEY GF, MASON S, GREEN LE (2010). Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Prev. Vet. Med.*, **95**, 224-230

REVEILLAUD E, BOSCHIROLI ML, CAVALERIE L, CHEVALIER F, FAURE E, FEDIAEVSKY A *et al.* (2015). Surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France : Dispositif Sylvatub : Bilan fonctionnel et sanitaire 2014-2015, ANSES, Maisons-Alfort, 54 p.

RICHARDSON IW, BRADLEY DG, HIGGINS IM, MORE SJ, McCLURE J, BERRY DP (2014). Variance components for susceptibility to *Mycobacterium bovis* infection in dairy and beef cattle. *Genet. Sel. Evol.*, **46**, 77

RIEFFEL JN (2006). La tuberculose bovine en Côte-d'Or et en Dordogne : Etat des lieux et enseignements. Thèse médecine vétérinaire, Alfort, n°135, 118 p.

ROTHEL JS, JONES SL, CORNER LA, COX JC, WOOD PR (1990). A sandwich enzyme immunoassay for bovine interferon- γ and its use for the detection of tuberculosis in cattle. *Aust. Vet. J.*, **67**, 134-137

SKUCE RA, ALLEN AR, McDOWELL SWJ (2012). Herd-level risk factors for bovine tuberculosis: a literature review. *Vet. Med. Int.*, doi:10.1155/2012/621210.

SUNGMO JE, BOK KYUNG K, BO-YOUNG J, JAE-MYOUNG K, SUK-CHAN J, SANG-NAE C (2015). Extent of *Mycobacterium bovis* transmission among animals of dairy and beef cattle and deer farms in South Korea determined by variable-number tandem repeats typing. *Vet. Microbiol.*, **176**, 274-281

TOMA B, DUFOUR B, BENET JJ, SANA A, SHAW A, MOUTOU F (2010). *Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures*. 3^{ème} éd. Maisons-Alfort, AEEMA, 600 p.

VERGNE T (2012). Les méthodes de capture-recapture pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies animales. Thèse d'Université Paris XI, 227 p.

WELBY S, GOVAERTS M, VANHOLME L, HOOYBERGHS J, MENNENS K, MAES L *et al.* (2012). Bovine tuberculosis surveillance alternatives in Belgium. *Prev. Vet. Med.*, **106**, 152-161

Textes réglementaires

Arrêté du 15 septembre 2003 fixant les *mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins*. NOR: AGRG0301884A.

Arrêté du 29 juillet 2013 relatif à la *définition des dangers sanitaires de première et deuxième catégorie pour les espèces animales*. NOR : AGRG1320208A.

Arrêté du 1^{er} décembre 2015 instituant une *participation financière de l'Etat pour le dépistage de la tuberculose bovine*. NOR : AGRG1529397A.

Décision de la Commission 2001/26/CE du 27 décembre 2000 modifiant pour la quatrième fois la décision 1999/467/CE établissant le *statut de troupeau officiellement indemne de tuberculose dans certains États membres ou régions d'États membres*.

Note de service DGAL/SDSPA/N2005-8076 du 07 mars 2005 : *Troupeaux bovins présentant un risque sanitaire particulier exclus des dérogations aux tests de dépistage individuels lors de mouvements entre exploitations*.

Note de service DGAL/SDSPA/N2013-8162 du 08 octobre 2013 : *Protocole expérimental d'évaluation de l'Interféron Gamma*.

Note de service DGAL/SDSPA/2014-691 du 28 août 2014 : *Note relative à la parution de l'arrêté signé le 18 août 2014 modifiant l'arrêté technique relatif à la lutte contre la tuberculose bovine du 15 septembre 2003*.

Note de service DGAL/SDSPA/2015-468 du 27 mai 2015 : *Protocole d'enquête épidémiologique à mettre en œuvre lors de la découverte de foyer de tuberculose bovine*.

Note de service DGAL/SDSPA/2015-803 du 23 septembre 2015 : *Tuberculose bovine : Dispositions techniques relatives au dépistage sur animaux vivants*.

Note de service DGAL/SDSPA/2016-1001 du 22 décembre 2016 : *Note de service relative aux modalités techniques de gestion des suspicions de tuberculose bovine (mise à jour pour la campagne de prophylaxie 2016-2017)*.

Annexes

Evaluation préliminaire coût-efficacité du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en élevage (prophylaxie)

Dans le cadre d'un projet de recherche, nous réalisons une estimation préliminaire du rapport coût-efficacité de la surveillance de la tuberculose bovine en élevage (prophylaxie) par la méthode des arbres de scénario. Cette méthode, qui prend en compte tous les paramètres conditionnant l'efficacité de la surveillance, nécessite d'estimer l'influence quantitative de certains de ces paramètres sur l'efficacité globale. C'est pourquoi nous sollicitons votre aide.

La partie "commentaires" associée à chacune des questions suivantes vous est totalement dédiée pour toute précision se rapportant à vos réponses.

Conditions de réalisation des intradermotuberculinations

Les conditions de réalisation des intradermotuberculinations (IDS ou IDC) peuvent influencer la qualité du résultat obtenu. Nous avons choisi de regrouper au sein des conditions de réalisation trois facteurs :

- La formation du vétérinaire (suivi des formations spécifiques tuberculose, mandat sanitaire, etc...)
- L'expérience du vétérinaire
- La qualité de la contention des bovins

Or, nous pensons que ces conditions de réalisation des intradermotuberculinations (IDT) peuvent dépendre de plusieurs paramètres.

Pensez-vous que les conditions de réalisation d'une intradermotuberculation (IDT) sont plus difficiles dans un troupeau allaitant que dans un troupeau laitier (en raison des conditions de contention notamment) ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Si oui, quel est d'après vous le pourcentage de troupeaux laitiers dans lesquels les conditions de réalisation des IDT sont difficiles ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 0 à 5 %
- 5 à 10 %
- 10 à 20 %
- 20 à 30 %
- 30 à 40 %
- 40 à 50 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Et dans les troupeaux allaitants ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 0 à 5 %
- 5 à 10 %
- 10 à 20 %
- 20 à 30 %
- 30 à 40 %
- 40 à 50 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que les conditions de réalisation d'une IDT sont plus difficiles dans un troupeau de petite taille que dans un troupeau de grande taille (en raison de l'indisponibilité du matériel de contention notamment) ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Si oui, quel est d'après vous le pourcentage de troupeaux de petite taille dans lesquels les conditions de réalisation des IDT sont difficiles ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 0 à 5 %
- 5 à 10 %
- 10 à 20 %
- 20 à 30 %
- 30 à 40 %
- 40 à 50 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Et pour les troupeaux de grande taille ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 0 à 5 %
- 5 à 10 %
- 10 à 20 %
- 20 à 30 %

- 30 à 40 %
- 40 à 50 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Pourcentage de réalisation des IDT

D'après les données de la DGAI, il apparaît que le pourcentage de réalisation des IDT (nombre d'IDT réalisées/nombre d'IDT prévues) au niveau national est de :

- 88 % pour l'IDS
- 91 % pour l'IDC

Pensez-vous que la situation épidémiologique générale influence le pourcentage de réalisation des IDT, via la sensibilisation des vétérinaires au dépistage de la tuberculose notamment ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Dans un département à faible risque (pas de foyer détecté sur les 5 dernières années), le pourcentage de réalisation des IDT, par rapport à la moyenne nationale présentée ci-dessus, est d'après vous... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- dans la moyenne nationale (88 % pour l'IDS et 91 % pour l'IDC)
- diminué de 0 à 5 %
- diminué de 5 à 10 %
- diminué de 10 à 15 %
- diminué de 15 à 20 %
- diminué de 20 à 25 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Dans un département à risque modéré (1 à 5 foyers détecté(s) sur les 5 dernières années), le pourcentage de réalisation des IDT, par rapport à la moyenne nationale présentée ci-dessus, est d'après vous... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- dans la moyenne nationale (88 % pour l'IDS et 91 % pour l'IDC)
- diminué de 0 à 5 %
- diminué de 5 à 10 %
- diminué de 10 à 15 %

- diminué de 15 à 20 %
- augmenté de 0 à 5 %
- augmenté de 5 à 10 %
- augmenté de 10 à 15 %
- augmenté de 15 à 20 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Dans un département à risque élevé (plus de 5 foyers détectés sur les 5 dernières années), le pourcentage de réalisation des IDT, par rapport à la moyenne nationale présentée ci-dessus, est d'après vous... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- dans la moyenne nationale (88 % pour l'IDS et 91 % pour l'IDC)
- augmenté de 0 à 5 %
- augmenté de 5 à 10 %
- augmenté de 10 à 15 %
- augmenté de 15 à 20 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que les conditions de réalisation des IDT influencent le pourcentage de réalisation de ces IDT, via la qualité de la contention ou la formation du vétérinaire par exemple ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Lorsque les conditions de réalisation des IDT sont insuffisantes (défaut de formation et/ou de contention par exemple), quelle est d'après vous la variation du pourcentage de réalisation des IDT, par rapport à la moyenne nationale présentée ci-dessus ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- dans la moyenne nationale (88 % pour l'IDS et 91 % pour l'IDC)
- diminué de 0 à 5 %
- diminué de 5 à 10 %
- diminué de 10 à 15 %
- diminué de 15 à 20 %
- diminué de 20 à 25 %
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Intervalle Injection-Lecture

D'après les données issues du protocole expérimental Interféron gamma, il apparaît que l'intervalle entre l'injection de tuberculine et la lecture du résultat se répartit comme suit :

- Intervalle < 72 heures : 20 % des cas
- Intervalle [72 heures ; 6 jours] : 60 % des cas
- Intervalle > 6 jours : 20 % des cas

Pensez-vous que la formation et/ou l'expérience du vétérinaire dans la pratique des tuberculinations influe(nt) sur le respect de l'intervalle entre l'injection de tuberculine et la lecture du résultat ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Si oui, lorsque les conditions de réalisation sont insuffisantes (pas de formation spécifique ou faible expérience du vétérinaire par exemple), le respect de l'intervalle de lecture [72 heures ; 6 jours] serait d'après vous diminué d'environ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 10 % (soit la répartition suivante : 25 % < 72 h / 50 % entre 72 h et 6 jours / 25 % > 6 jours)
- 20 % (soit la répartition suivante : 30 % < 72 h / 40 % entre 72 h et 6 jours / 30 % > 6 jours)
- 30 % (soit la répartition suivante : 35 % < 72 h / 30 % entre 72 h et 6 jours / 35 % > 6 jours)
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Et lorsque les conditions de réalisation sont jugées correctes (formation spécifique, bonne expérience du vétérinaire) : d'après vous, le respect de l'intervalle de lecture [72 heures ; 6 jours] serait augmenté d'environ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Pas de modification (soit la répartition suivante : 20 % < 72 h / 60 % entre 72 h et 6 jours / 20 % > 96 h)
 - 10 % (soit la répartition suivante : 15 % < 72 h / 70 % entre 72 h et 6 jours / 15 % > 96 h)
 - 20 % (soit la répartition suivante : 10 % < 72 h / 80 % entre 72 h et 6 jours / 10 % > 96 h)
 - 30 % (soit la répartition suivante : 5 % < 72 h / 90 % entre 72 h et 6 jours / 10 % > 96 h)
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Sensibilité du résultat de la première IDT (IDS ou IDC)

La sensibilité (capacité d'un test à donner un résultat positif sur un individu infecté) de l'IDS ou de l'IDC peut être influencée par certains paramètres.

Pensez-vous que les conditions de réalisation de l'IDT (faible expérience du vétérinaire et/ou mauvaise contention par exemple) influent sur la sensibilité de l'IDT ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Lorsque les conditions de réalisation de l'IDS sont jugées insuffisantes, la sensibilité de l'IDS, dont la valeur est environ de 80 % [66 % ; 91 %] (min, max) est d'après vous diminuée (du fait d'un défaut de contention ou d'une mauvaise injection de la tuberculine par exemple) d'environ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une sensibilité d'environ 75 % [61 % ; 86 %])
- 15 % (soit une sensibilité d'environ 65 % [51 % ; 76 %])
- 25 % (soit une sensibilité d'environ 55 % [41 % ; 66 %])
- 35 % (soit une sensibilité d'environ 45 % [31 % ; 56 %])
- 45 % (soit une sensibilité d'environ 35 % [21 % ; 46 %])
- 55 % (soit une sensibilité d'environ 25 % [11 % ; 36 %])
- 65 % (soit une sensibilité d'environ 15 % [1 % ; 26 %])
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que l'intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat influe sur la sensibilité de l'IDS ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle injection-lecture est < 72 h, la sensibilité de l'IDS, dont la valeur est environ de 80 % [66 % ; 91 %] (min, max) est diminuée (du fait d'un délai trop court) de... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une sensibilité d'environ 75 % [61 % ; 86 %])
- 15 % (soit une sensibilité d'environ 65 % [51 % ; 76 %])

- 25 % (soit une sensibilité d'environ 55 % [41 % ; 66 %])
- 35 % (soit une sensibilité d'environ 45 % [31 % ; 56 %])
- 45 % (soit une sensibilité d'environ 35 % [21 % ; 46 %])
- 55 % (soit une sensibilité d'environ 25 % [11 % ; 36 %])
- 65 % (soit une sensibilité d'environ 15 % [1 % ; 26 %])
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle injection-lecture est > 6 jours, la sensibilité de l'IDS, dont la valeur est environ de 80 % [66 % ; 91 %] (min, max) est diminuée de... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une sensibilité d'environ 75 % [61 % ; 86 %])
- 15 % (soit une sensibilité d'environ 65 % [51 % ; 76 %])
- 25 % (soit une sensibilité d'environ 55 % [41 % ; 66 %])
- 35 % (soit une sensibilité d'environ 45 % [31 % ; 56 %])
- 45 % (soit une sensibilité d'environ 35 % [21 % ; 46 %])
- 55 % (soit une sensibilité d'environ 25 % [11 % ; 36 %])
- 65 % (soit une sensibilité d'environ 15 % [1 % ; 26 %])
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Spécificité du résultat de la première IDT (IDS ou IDC)

Nous cherchons à présent à investiguer les facteurs qui peuvent influencer la spécificité (capacité d'un test à donner un résultat négatif sur un individu indemne) d'une intradermotuberculation (IDS ou IDC).

Pensez-vous que les conditions de réalisation de l'IDT (faible expérience du vétérinaire et/ou mauvaise contention par exemple) influent sur la spécificité de l'IDT (augmentée artificiellement si la tuberculine est mal injectée par exemple) ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Lorsque les conditions de réalisation de l'IDS sont jugées insuffisantes, la spécificité de l'IDS, dont la valeur est environ de 98 % [90 % ; 99 %] (min, max) est augmentée artificiellement (si la tuberculine est mal injectée par exemple) de... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une spécificité d'environ 99 % (95 % ; 100 %))
- 10 % (soit une spécificité proche de 100 %)
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que l'intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat influe sur la spécificité de l'IDS (augmentée artificiellement si la réaction diminue de taille ou diminuée suite à des réactions non-spécifiques de type inflammatoire par exemple) ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle injection-lecture est < 72 h, la spécificité de l'IDS, dont la valeur est environ de 98 % [90 % ; 99 %] (min, max) est diminuée (réactions non-spécifiques type réaction inflammatoire) de... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une spécificité d'environ 93 % [85 % ; 94 %])
- 10 % (soit une spécificité d'environ 88 % [80 % ; 89 %])
- 15 % (soit une spécificité d'environ 83 % [75 % ; 84 %])
- 20 % (soit une spécificité d'environ 78 % [70 % ; 79 %])
- 25 % (soit une spécificité d'environ 73 % [65 % ; 74 %])
- 30 % (soit une spécificité d'environ 68 % [60 % ; 69 %])
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Lorsque l'intervalle injection-lecture est > 6 jours, la spécificité de l'IDS, dont la valeur est environ de 98 % [90 % ; 99 %] (min, max) est augmentée artificiellement de... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une spécificité d'environ 99 % (95 % ; 100 %))
- 10 % (soit une spécificité proche de 100 %)
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Intervalle entre les IDT

La réglementation en vigueur impose un délai minimum de 42 jours entre deux IDT.

Néanmoins, ce délai n'est pas toujours respecté.

A titre d'exemple, au sein du protocole IFN gamma, la répartition de ces délais était la suivante :

- < 42 jours : 15 %

- ≥ 42 jours : 85 %

Pensez-vous que la formation et/ou l'expérience du vétérinaire influe(nt) sur le fait de respecter l'intervalle entre la réalisation de deux IDT (42 jours) ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
 Non
 Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Une formation et/ou une expérience insuffisante(s) du vétérinaire peut (peuvent) conduire à augmenter le pourcentage d'intervalles inadéquats entre deux IDT (< 42 jours) d'environ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 à 10 % (soit un non-respect de l'intervalle dans 20 à 25 % des cas)
 10 à 15 % (soit un non-respect de l'intervalle dans 25 à 30 % des cas)
 15 à 20 % (soit un non-respect de l'intervalle dans 30 à 35 % des cas)
 20 à 25 % (soit un non-respect de l'intervalle dans 35 à 40 % des cas)
 25 à 30 % (soit un non-respect de l'intervalle dans 40 à 45 % des cas)
 Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Une formation et/ou expérience correcte peut (peuvent) conduire à augmenter le pourcentage d'intervalles corrects entre deux IDT (≥ 42 jours) d'environ ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 à 10 % (soit un respect de l'intervalle dans 90 à 95 % des cas)
 10 à 15 % (soit un respect de l'intervalle dans 95 à 100 % des cas)
 Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Sensibilité de l'IDC de recontrôle

Nous pensons également que la sensibilité (capacité d'un test à donner un résultat positif sur un individu infecté) de l'IDC de recontrôle peut être influencée par certains paramètres.

Pensez-vous que les conditions de réalisation de l'IDC (faible expérience du vétérinaire et/ou mauvaise contention) influent sur la sensibilité de l'IDC de recontrôle ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
 Non
 Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Lorsque les conditions de réalisation de l'IDC sont jugées insuffisantes, la sensibilité de l'IDC de recontrôle, dont la valeur est environ de 45 % [30 % ; 60 %]_{IC95%} est diminuée (du fait d'un défaut de contention et/ou d'une mauvaise injection de tuberculine par exemple) de ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une sensibilité d'environ 40 % [25 % ; 55 %])
- 10 % (soit une sensibilité d'environ 35 % [20 % ; 50 %])
- 15 % (soit une sensibilité d'environ 30 % [15 % ; 45 %])
- 20 % (soit une sensibilité d'environ 25 % [10 % ; 40 %])
- 25 % (soit une sensibilité d'environ 20 % [5 % ; 35 %])
- 30 % (soit une sensibilité d'environ 15 % [0 % ; 30 %])
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que l'intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat influe sur la sensibilité de l'IDC de recontrôle ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle injection-lecture est < 72 h, la sensibilité de l'IDC de recontrôle, dont la valeur est environ de 45 % [30 ; 60%]_{IC95%} est diminuée de ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une sensibilité d'environ 40 % [25 % ; 55 %])
- 10 % (soit une sensibilité d'environ 35 % [20 % ; 50 %])
- 15 % (soit une sensibilité d'environ 30 % [15 % ; 45 %])
- 20 % (soit une sensibilité d'environ 25 % [10 % ; 40 %])
- 25 % (soit une sensibilité d'environ 20 % [5 % ; 35 %])
- 30 % (soit une sensibilité d'environ 15 % [0 % ; 30 %])
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle injection-lecture est > 6 jours, la sensibilité de l'IDC de recontrôle, dont la valeur est environ de 45 % [30 ; 60%]_{IC95%} est diminuée de...

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une sensibilité d'environ 40 % [25 % ; 55 %])
- 10 % (soit une sensibilité d'environ 35 % [20 % ; 50 %])
- 15 % (soit une sensibilité d'environ 30 % [15 % ; 45 %])
- 20 % (soit une sensibilité d'environ 25 % [10 % ; 40 %])
- 25 % (soit une sensibilité d'environ 20 % [5 % ; 35 %])

- 30 % (soit une sensibilité d'environ 15 % [0 % ; 30 %])
 Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)
Veuillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que l'intervalle avec l'IDT précédente influe sur la sensibilité de l'IDC de reconrôle (si la réaction est diminuée par sensibilisation préalable par exemple) ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
 Non
 Ne se prononce pas

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle avec l'IDT précédente est < 42 jours, la sensibilité de l'IDC de reconrôle, dont la valeur est environ de 45 % [30 ; 60%]_{IC95%} est diminuée de ... :

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une sensibilité d'environ 40 % [25 % ; 55 %])
 10 % (soit une sensibilité d'environ 35 % [20 % ; 50 %])
 15 % (soit une sensibilité d'environ 30 % [15 % ; 45 %])
 20 % (soit une sensibilité d'environ 25 % [10 % ; 40 %])
 25 % (soit une sensibilité d'environ 20 % [5 % ; 35 %])
 30 % (soit une sensibilité d'environ 15 % [0 % ; 30 %])
 Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Spécificité de l'IDC de reconrôle

Nous cherchons à présent à investiguer les facteurs qui peuvent influencer la spécificité (capacité d'un test à donner un résultat négatif sur un individu indemne) de l'IDC de reconrôle.

Pensez-vous que les conditions de réalisation de l'IDC (faible expérience du vétérinaire et/ou mauvaise contention par exemple) influent sur la spécificité de l'IDC de reconrôle (augmentée artificiellement si la tuberculine est mal injectée par exemple) ?

Veuillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
 Non
 Ne se prononce pas

Veuillez saisir votre commentaire ici:

Lorsque les conditions de réalisation de l'IDC sont jugées insuffisantes, la spécificité de l'IDC de reconrôle, dont la valeur est environ de 99,25 % [99 % ; 99,5 %] (min, max) est augmentée artificiellement (si la tuberculine est mal injectée par exemple) de ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- moins de 1 % (soit une spécificité d'environ 99,8 % [99,5 % ; 100 %])
- environ 1 % (soit une spécificité proche de 100 %)
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que l'intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat influe sur la spécificité de l'IDC de recontrôle (augmentée artificiellement si la réaction diminue de taille ou diminuée suite à des réactions non-spécifiques de type inflammatoire par exemple) ?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle injection-lecture est < 72 h, la spécificité de l'IDC de recontrôle, dont la valeur est environ de 99,25 % [99 % ; 99,5 %] (min, max) est diminuée (réactions non-spécifiques type réaction inflammatoire) de ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- 5 % (soit une spécificité d'environ 94 % [93 % ; 95 %])
- 10 % (soit une spécificité d'environ 89 % [88 % ; 90 %])
- 15 % (soit une spécificité d'environ 84 % [83 % ; 85 %])
- 20 % (soit une spécificité d'environ 79 % [78 % ; 80 %])
- 25 % (soit une spécificité d'environ 74 % [73 % ; 75 %])
- 30 % (soit une spécificité d'environ 69 % [68 % ; 70 %])
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Lorsque l'intervalle injection-lecture est > 6 jours, la spécificité de l'IDC de recontrôle, dont la valeur est environ de 99,25 % [99 % ; 99,5 %] (min, max) est augmentée artificiellement de ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- moins de 1 % (soit une spécificité d'environ 99,8 % [99,5 % ; 100 %])
- environ 1 % (soit une spécificité proche de 100 %)
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Pensez-vous que l'intervalle avec l'IDT précédente influe sur la spécificité de l'IDC de recontrôle (augmentée artificiellement si la réaction est diminuée par sensibilisation préalable par exemple)?

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- Oui

- Non
- Ne se prononce pas

Veillez saisir votre commentaire ici:

Si l'intervalle avec l'IDT précédente est < 42 jours, la spécificité de l'IDC de recontrôle, dont la valeur est environ de 99,25 % [99 % ; 99,5 %] (min, max) est augmentée artificiellement de ... :

Veillez sélectionner une réponse ci-dessous

- moins de 1 % (soit une spécificité d'environ 99,8 % [99,5 % ; 100 %])
- environ 1 % (soit une spécificité proche de 100 %)
- Autre (veuillez préciser votre réponse dans le cadre de commentaires prévu à cet effet)

Veillez saisir votre commentaire ici:

Renseignements généraux

Afin de nous permettre d'analyser les résultats, nous aurions besoin de quelques informations vous concernant. Les réponses au questionnaire seront bien entendu anonymisées lors de l'analyse.

Quelle est votre fonction (coordonnateur régional, vétérinaire praticien,...) ?

Département d'exercice

Adresse mail

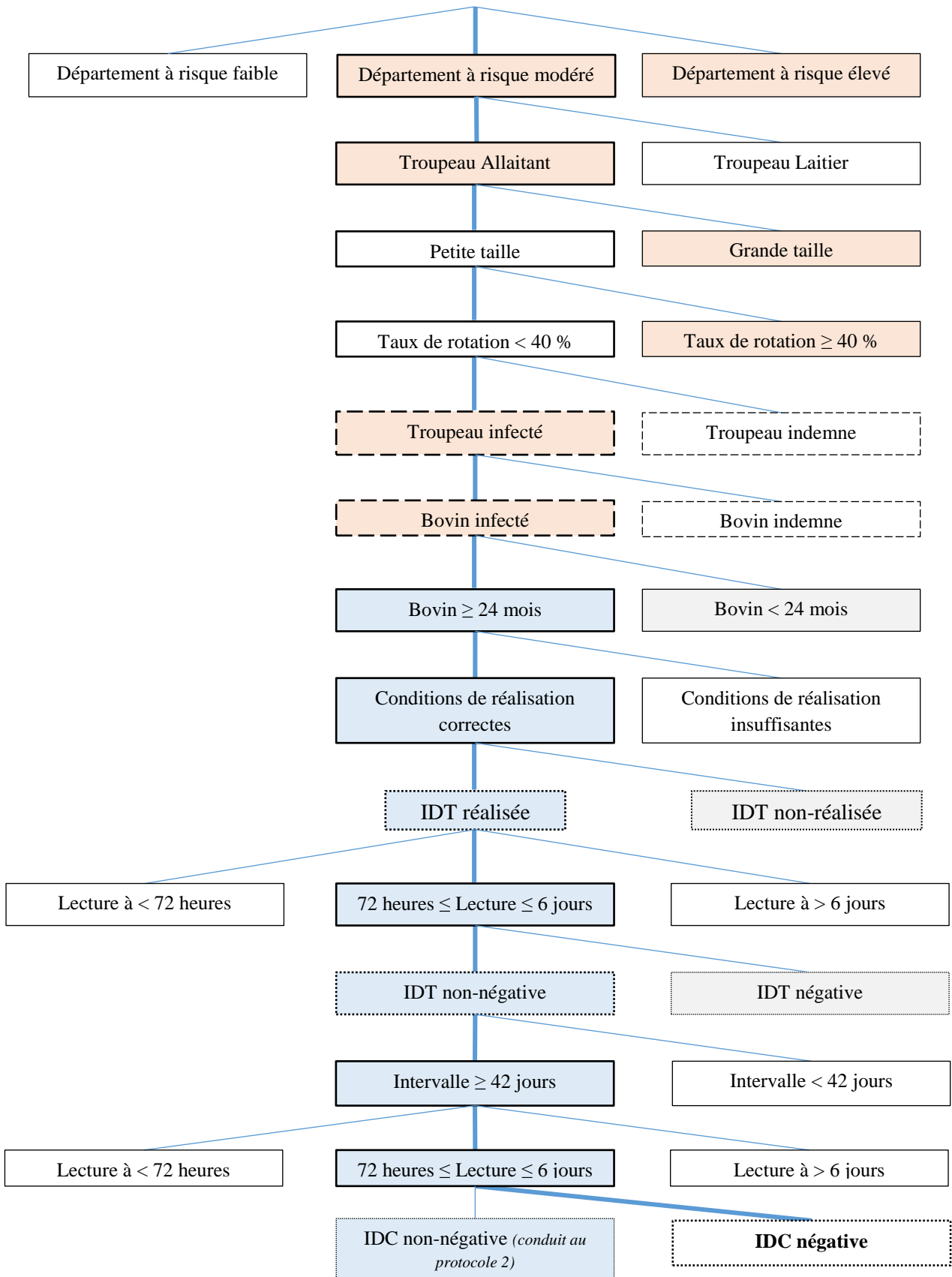
Nom (facultatif)

Nous vous remercions infiniment pour votre aide dans cette étude !

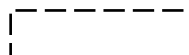
Je me tiens bien entendu à votre disposition pour toute question ou complément d'information.

adrien.bouveret@vet-alfort.fr

Annexe 2 : Arbre de scénarios du protocole 1



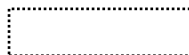
Facteur favorisant l'infection



Nœud d'infection



Facteur favorisant la détection



Nœud de détection

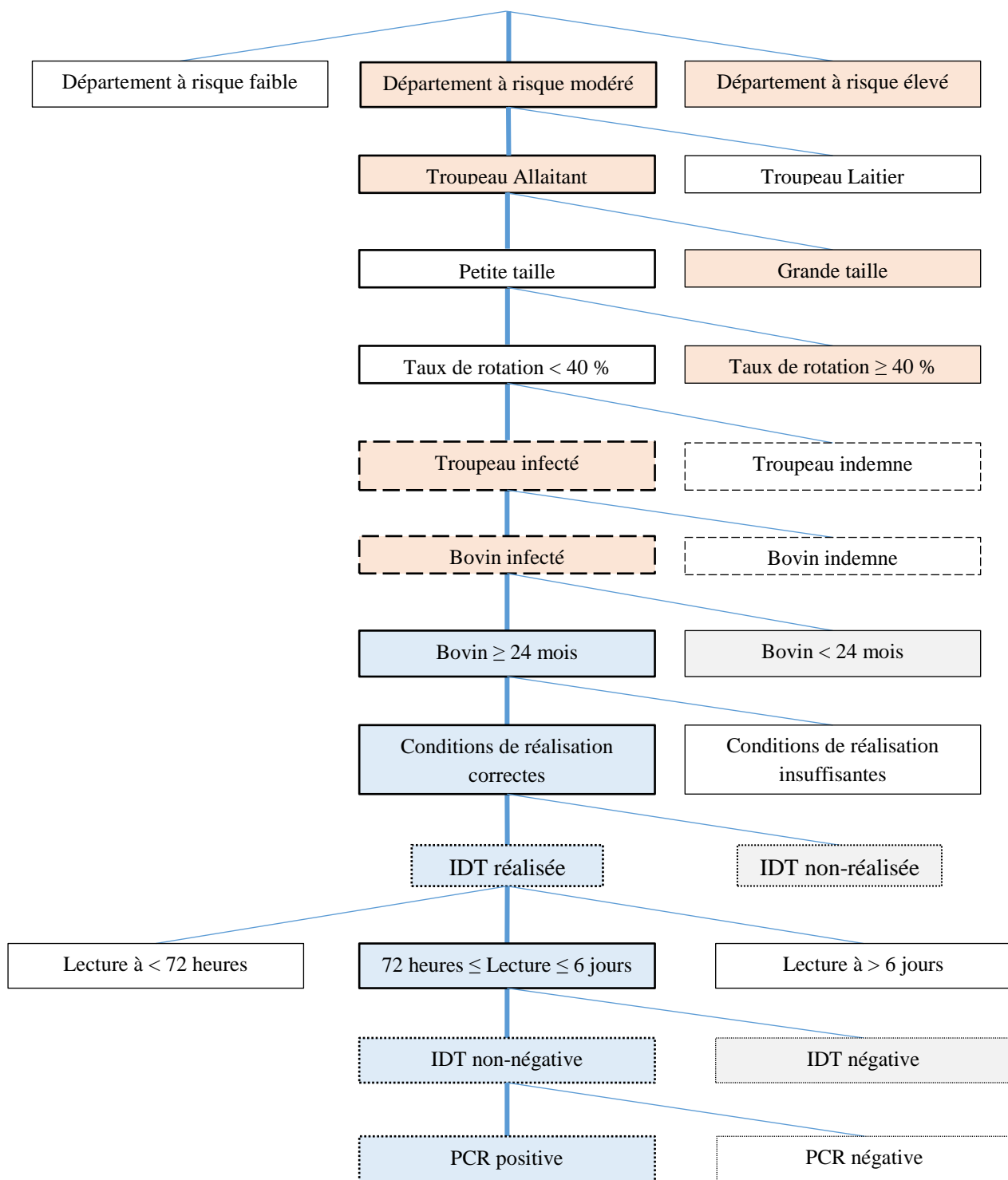


La branche s'arrête



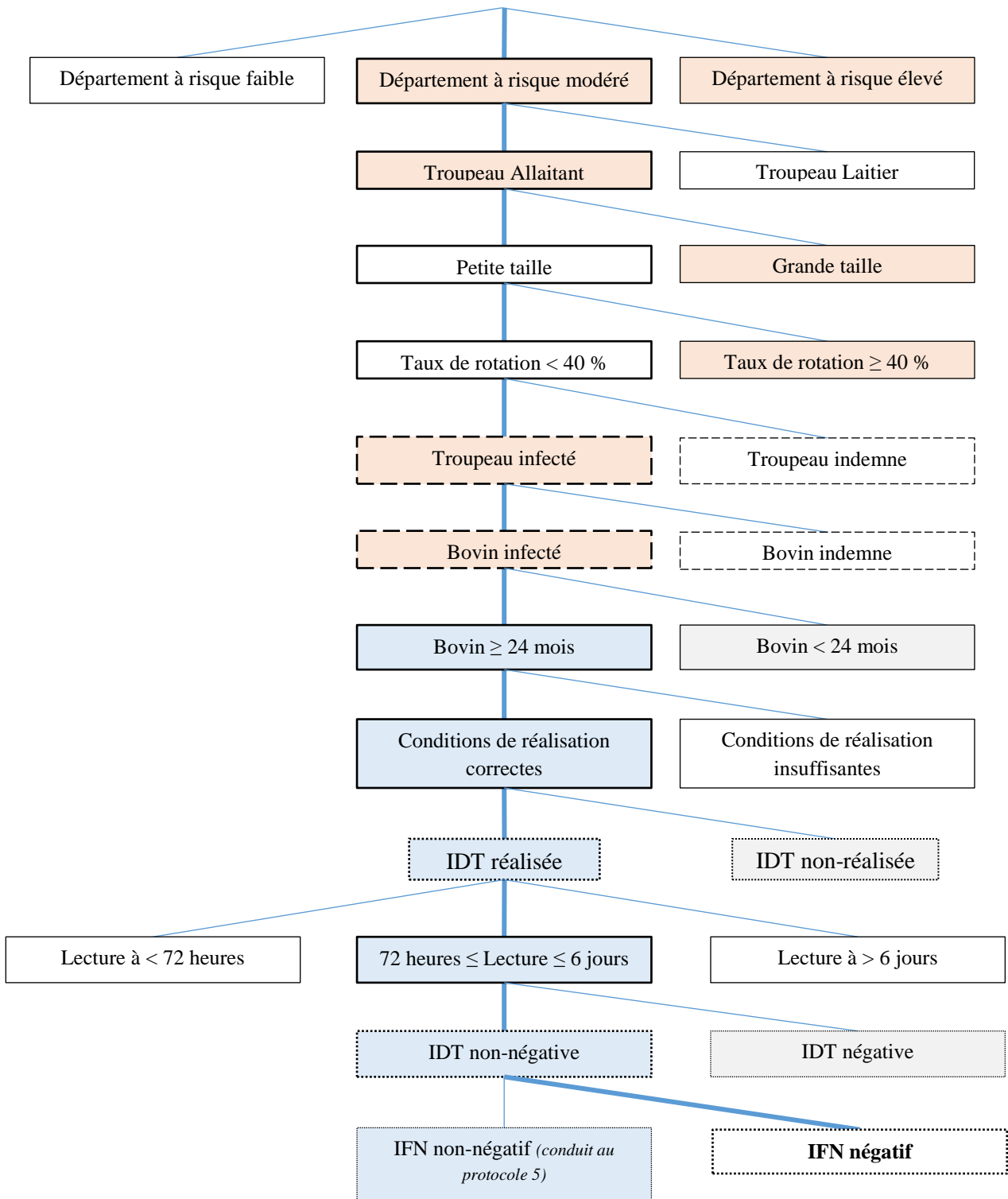
Nœud de catégorie

Annexe 3 : Arbre de scénarios du protocole 3



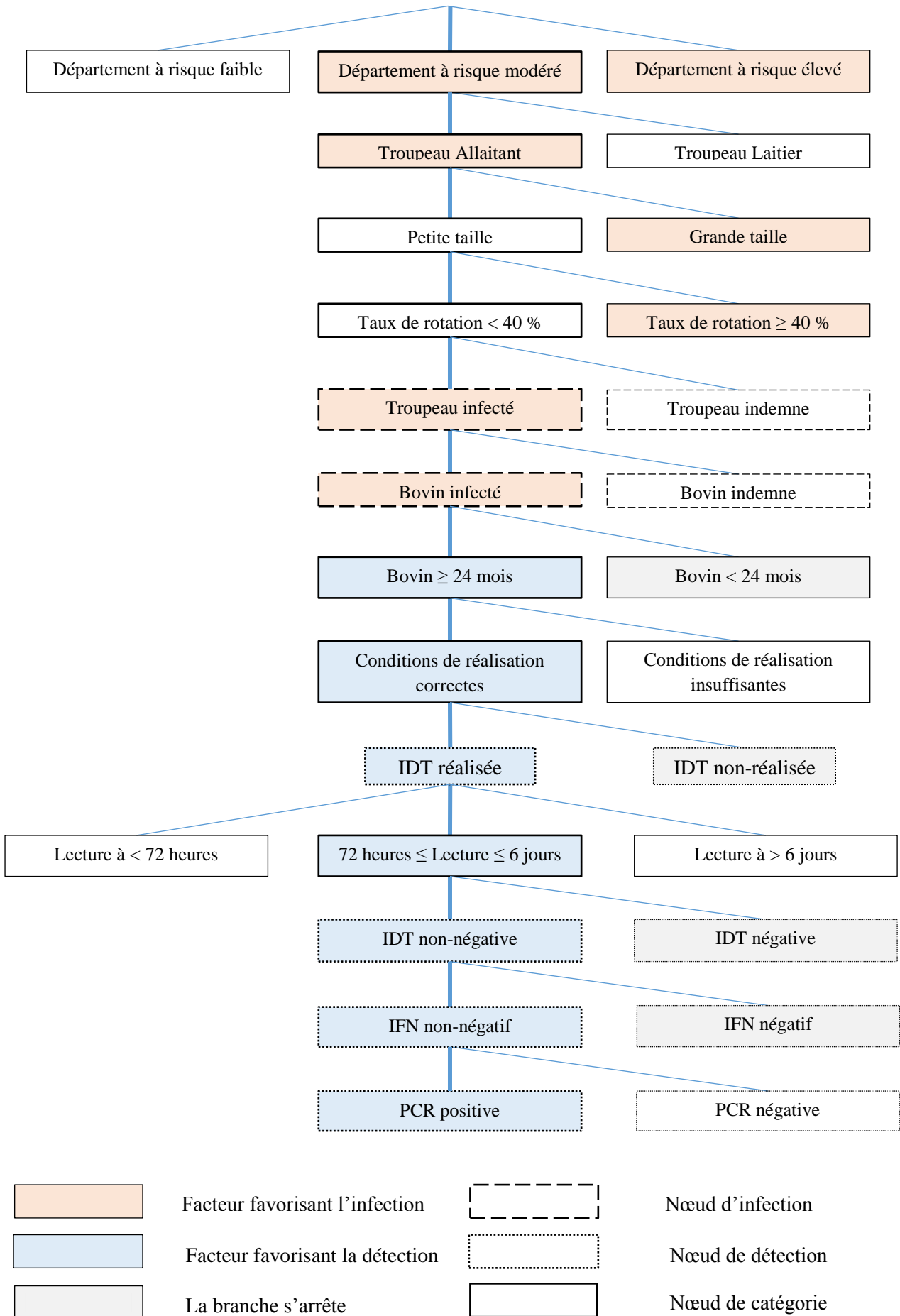
	Facteur favorisant l'infection		Nœud d'infection
	Facteur favorisant la détection		Nœud de détection
	La branche s'arrête		Nœud de catégorie

Annexe 4 : Arbre de scénarios du protocole 4



	Facteur favorisant l'infection		Nœud d'infection
	Facteur favorisant la détection		Nœud de détection
	La branche s'arrête		Nœud de catégorie

Annexe 5 : Arbre de scénarios du protocole 5



Annexe 6 : Bornes de l'intervalle de confiance à 95 % représentant les lois normales utilisées pour le paramétrage de la taille de troupeau (source : données BDNI, 2014)

Taille du troupeau	Allaitant			Laitier		
	Allaitant zone 1	Allaitant zone 2	Allaitant zone 3	Laitier zone 1	Laitier zone 2	Laitier zone 3
Petit	(0,307 ; 0,373)	(0,607 ; 0,665)	(0,650 ; 0,678)	(0,524 ; 0,574)	(0,577 ; 0,645)	(0,418 ; 0,456)
Grand	Complément à 1					

Annexe 7 : Bornes de l'intervalle de confiance à 95 % représentant les lois normales utilisées pour le paramétrage du taux de rotation annuel (source : données BDNI, 2014)

Taux de rotation	Allaitant zone 1		Allaitant zone 2		Allaitant zone 3	
	Petit	Grand	Petit	Grand	Petit	Grand
< 40 %	(0,921 ; 0,955)	(0,973 ; 0,987)	(0,956 ; 0,978)	(0,977 ; 0,995)	(0,945 ; 0,957)	(0,963 ; 0,977)
≥ 40 %	Complément à 1					

Taux de rotation	Laitier zone 1		Laitier zone 2		Laitier zone 3	
	Petit	Grand	Petit	Grand	Petit	Grand
< 40 %	(0,909 ; 0,937)	(0,939 ; 0,963)	(0,893 ; 0,933)	(0,932 ; 0,970)	(0,884 ; 0,908)	(0,941 ; 0,957)
≥ 40 %	Complément à 1					

Annexe 8 : Taux de prévalence de la tuberculose bovine en élevage au 31 décembre 2014 dans les départements étudiés et moyennes pondérées par type de troupeau et niveau de risque (source : DGAI, 2014)

Département	Niveau de risque	Type majoritaire	Taux de prévalence au 31/12/2014 (%)	Moyenne pondérée (par le nombre de troupeaux) par type de troupeau et niveau de risque (%)
Nièvre	1	Allaitant	0	0
Pas de Calais	1	Laitier	0	0
Corrèze	2	Allaitant	0,029	0,029
Ile et Vilaine	2	Laitier	0	0
Côte-d'Or	3	Allaitant	0,854	0,347
Dordogne	3	Allaitant	0,655	
Pyrénées Atlantiques	3	Allaitant	0,034	0,094
Loire-Atlantique	3	Laitier	0,027	
Seine-Maritime	3	Laitier	0,160	

Annexe 9 : Bornes de l'intervalle de confiance à 95 % représentant les lois normales utilisées pour le paramétrage de l'âge du bovin
(source : données BDNI, 2014)

Âge du bovin	Allaitant zone 1				Laitier zone 1			
	Petit		Grand		Petit		Grand	
	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %
< 24 mois	(0,413 ; 0,485)	(0,358 ; 0,690)	(0,456 ; 0,506)	(0,227 ; 0,591)	(0,405 ; 0,457)	(0,384 ; 0,570)	(0,409 ; 0,467)	(0,332 ; 0,586)
≥ 24 mois	Complément à 1							

Âge du bovin	Allaitant zone 2				Laitier zone 2			
	Petit		Grand		Petit		Grand	
	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %
< 24 mois	(0,413 ; 0,485)	(0,358 ; 0,690)	(0,456 ; 0,506)	(0,227 ; 0,591)	(0,380 ; 0,452)	(0,272 ; 0,534)	(0,404 ; 0,492)	(0,248 ; 0,650)
≥ 24 mois	Complément à 1							

Âge du bovin	Allaitant zone 3				Laitier zone 3			
	Petit		Grand		Petit		Grand	
	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %	< 40 %	≥ 40 %
< 24 mois	(0,350 ; 0,378)	(0,369 ; 0,511)	(0,429 ; 0,469)	(0,339 ; 0,577)	(0,428 ; 0,468)	(0,415 ; 0,543)	(0,447 ; 0,481)	(0,417 ; 0,567)
≥ 24 mois	Complément à 1							

Annexe 10 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les conditions de réalisation de l'IDT

Influence de...	Avis des experts sur l'influence du paramètre (oui/non)	Avis des experts sur l'impact quantitatif du paramètre	
Type de troupeau (allaitant / laitier)	Oui : 7 Non : 0 Ne se prononce pas : 1	Pourcentage de troupeaux laitiers avec des conditions de réalisation de l'IDT difficiles	0 à 5 % : 2 5 à 10 % : 3 10 à 20 % : 1 Ne sait pas : 1
		Pourcentage de troupeaux allaitants avec des conditions de réalisation de l'IDT difficiles	0 à 5 % : 1 ⁽¹⁾ 20 à 30 % : 2 30 à 40 % : 1 40 à 50 % : 1 Ne sait pas : 2
Taille du troupeau (petit/grand)	Oui : 3 (1 EVG) Non : 5 (2 EVG) Ne se prononce pas : 1	Pourcentage de petits troupeaux avec des conditions de réalisation de l'IDT difficiles	5 à 10 % : 1 30 à 40 % : 1 40 à 50 % : 1
		Pourcentage de grands troupeaux avec des conditions de réalisation de l'IDT difficiles	0 à 5 % : 1 5 à 10 % : 1 10 à 20 % : 1

EVG : Expert à vision globale

⁽¹⁾ Erreur au vu du commentaire texte fourni par l'expert

Annexe 11 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur le pourcentage de réalisation des IDT

Influence de...	Avis des experts sur l'influence du paramètre (oui/non)	Avis des experts sur l'impact quantitatif du paramètre	
Situation épidémiologique (niveau de risque)	Oui : 7 Non : 0 Ne se prononce pas : 1	Pourcentage de réalisation des IDT en département à faible risque	Dans la moyenne nationale : 2 Diminué de 0 à 5 % : 1 Diminué de 20 à 25 % : 1 Ne sait pas : 3
		Pourcentage de réalisation des IDT en département à risque modéré	Dans la moyenne nationale : 3 Augmenté de 0 à 5 % : 2 Ne sait pas : 2
		Pourcentage de réalisation des IDT en département à risque élevé	Augmenté de 0 à 5 % : 2 Augmenté de 5 à 10 % : 1 Augmenté de 10 à 15 % : 1 Augmenté de 15 à 20 % : 1 Ne sait pas : 2
Conditions de réalisation de l'IDT	Oui : 6 (3 EVG) Non : 2 Ne se prononce pas : 0	Pourcentage de réalisation des IDT en conditions de réalisation insuffisantes	Diminué de 5 à 10 % : 1 Diminué de 15 à 20 % : 1 Diminué de 20 à 25 % : 1 Diminué jusqu'à 50 % : 1 Ne sait pas : 2

EVG : Expert à vision globale

Annexe 12 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur l'intervalle injection-lecture

Influence de...	Avis des experts sur l'influence du paramètre (oui/non)	Avis des experts sur l'impact quantitatif du paramètre	
Conditions de réalisation de l'IDT (formation, expérience)	Oui : 6 (3 EVG) Non : 1	Pourcentage de respect de l'intervalle de lecture correct en conditions de réalisation insuffisantes	Diminué de 10 % : 1 Diminué de 20 % : 1 Diminué de 30 % : 1 Ne sait pas : 3
	Ne se prononce pas : 1	Pourcentage de respect de l'intervalle de lecture correct en conditions de réalisation correctes	Augmenté de 20 % : 2 Augmenté de 30 % : 1 Ne sait pas : 3

EVG : Expert à vision globale

Annexe 13 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les caractéristiques de la première IDT

Influence de...	Sur...	Avis des experts sur l'influence du paramètre (oui/non)	Avis des experts sur l'impact quantitatif du paramètre	
Conditions de réalisation de l'IDT (expérience du vétérinaire, contention)		Oui : 8 Non : 0 Ne se prononce pas : 0	Sensibilité de l'IDT en conditions de réalisation insuffisantes	Diminuée de 25 % : 2 Diminuée de 35 % : 2 Diminuée de 45 % : 1 Diminuée de 55 % : 2 Ne sait pas : 1
				Diminuée de 5 % : 1 Diminuée de 15 % : 1 Diminuée de 25 % : 2 Diminuée de 35 % : 2 Augmentée : 1 ⁽¹⁾ Ne sait pas : 1
Intervalle injection-lecture	Sensibilité de l'IDT d'entrée	Oui : 8 Non : 0 Ne se prononce pas : 0	Sensibilité de l'IDT lorsque l'intervalle injection-lecture est < 72 heures	Diminuée de 15 % : 2 Diminuée de 25 % : 1 Diminuée de 35 % : 2 Diminuée de 65 % : 1 Ne sait pas : 2
			Sensibilité de l'IDT lorsque l'intervalle injection-lecture est > 6 jours	Augmentée de 5 % : 1 Proche de 100 % : 2 Ne sait pas : 1
Conditions de réalisation de l'IDT (expérience du vétérinaire, contention)		Oui : 4 (1 EVG) Non : 4 (2 EVG) Ne se prononce pas : 0	Spécificité de l'IDT en conditions de réalisation insuffisantes	Diminuée de 10 % : 1 Augmentée : 1 ⁽¹⁾ Ne sait pas : 1
				Augmentée de 5 % : 1 Proche de 100 % : 2
Intervalle injection-lecture	Spécificité de l'IDT d'entrée	Oui : 3 (2 EVG) Non : 3 (1 EVG) Ne se prononce pas : 2	Spécificité de l'IDT lorsque l'intervalle injection-lecture est < 72 heures	
			Spécificité de l'IDT lorsque l'intervalle injection-lecture est > 6 jours	

EVG : Expert à vision globale

⁽¹⁾ Erreur au vu du commentaire texte fourni par l'expert

Annexe 14 : Estimation des coefficients modulateurs de la sensibilité de l'IDS

Facteur d'influence	Valeur de sensibilité la plus probable selon les experts	Valeur de référence de sensibilité	Coefficient modulateur
Conditions de réalisation de l'IDT insuffisantes	0,45	0,802	$0,45/0,802 = \mathbf{0,56}$
Intervalle injection-lecture < 72 heures	0,50		$0,50/0,802 = \mathbf{0,63}$
Intervalle injection-lecture > 6 jours	0,45		$0,45/0,802 = \mathbf{0,56}$

Annexe 15 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur l'intervalle entre les IDT

Influence de...	Avis des experts sur l'influence du paramètre (oui/non)	Avis des experts sur l'impact quantitatif du paramètre	
Conditions de réalisation de l'IDT (formation et expérience du vétérinaire)	Oui : 6 Non : 0	Pourcentage d'intervalles inadéquats en conditions de réalisation insuffisantes	Augmenté de 5 à 10 % : 1 Augmenté de 10 à 15 % : 1 Augmenté de 25 à 30 % : 1 Ne sait pas : 3
	Ne se prononce pas : 2	Pourcentage d'intervalles corrects en conditions de réalisation correctes	Augmenté de 10 à 15 % : 5 Ne sait pas : 1

Annexe 16 : Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les caractéristiques de l'IDC de recontrôle

Influence de...	Sur...	Avis des experts sur l'influence du paramètre (oui/non)	Avis des experts sur l'impact quantitatif du paramètre	
Conditions de réalisation de l'IDT (expérience du vétérinaire, contention)		Oui : 8 Non : 0 Ne se prononce pas : 0	Sensibilité de l'IDC en conditions de réalisation insuffisantes	Diminuée de 10 % : 2 Diminuée de 15 % : 1 Diminuée de 20 % : 2 Diminuée de 30 % : 2 Ne sait pas : 1
	Sensibilité de l'IDC de recontrôle	Oui : 7 Non : 0 Ne se prononce pas : 1	Sensibilité de l'IDC lorsque l'intervalle injection-lecture est < 72 heures	Diminuée de 15 % : 3 Diminuée de 20 % : 1 Augmentée : 1 ⁽¹⁾ Ne sait pas : 2
			Sensibilité de l'IDC lorsque l'intervalle injection-lecture est > 6 jours	Diminuée de 10 % : 2 Diminuée de 20 % : 1 Diminuée de 25 % : 1 Diminuée jusqu'à 45 % : 1 Ne sait pas : 2
Intervalle entre les IDT	Oui : 8 Non : 0 Ne se prononce pas : 0	Sensibilité de l'IDC lorsque l'intervalle entre les IDT est < 42 jours	Diminuée de 10 % : 2 Diminuée de 20 % : 2 Diminuée de 25 % : 2 Diminuée de 30 % : 1 Ne sait pas : 1	
Conditions de réalisation de l'IDT (expérience du vétérinaire, contention)		Oui : 3 Non : 4 (2 EVG) Ne se prononce pas : 1 (1 EVG)	Spécificité de l'IDC en conditions de réalisation insuffisantes	Proche de 100 % : 1 Ne sait pas : 2
	Spécificité de l'IDC de recontrôle	Oui : 3 (1 EVG) Non : 3 (1 EVG) Ne se prononce pas : 2 (1 EVG)	Spécificité de l'IDC lorsque l'intervalle injection-lecture est < 72 heures	Diminuée de 5 % : 1 Augmentée : 1 ⁽¹⁾ Ne sait pas : 1
			Spécificité de l'IDC lorsque l'intervalle injection-lecture est > 6 jours	Proche de 100 % : 2 Ne sait pas : 1
Intervalle entre les IDT	Oui : 4 (2 EVG) Non : 3 (1 EVG) Ne se prononce pas : 1	Spécificité de l'IDC lorsque l'intervalle entre les IDT est < 42 jours	Proche de 100 % : 1 Ne sait pas : 3	

EVG : Expert à vision globale

⁽¹⁾ Erreur au vu du commentaire texte fourni par l'expert

Annexe 17 : Estimation des coefficients modulateurs de la sensibilité de l'IDC de recontrôle

Facteur d'influence	Valeur de sensibilité la plus probable selon les experts	Valeur de référence de sensibilité	Coefficient modulateur
Conditions de réalisation de l'IDT insuffisantes	0,30	0,45	$0,30/0,45 = \mathbf{0,67}$
Intervalle injection-lecture < 72 heures	0,28		$0,28/0,45 = \mathbf{0,62}$
Intervalle injection-lecture > 6 jours	0,30		$0,30/0,45 = \mathbf{0,67}$
Intervalle entre les IDT < 42 jours	0,25		$0,25/0,45 = \mathbf{0,56}$

Annexe 18 : Coûts des analyses de laboratoires collectés auprès de certains laboratoires vétérinaires départementaux

Laboratoire départemental	Coût de l'analyse PCR	Coût de réalisation du test de dosage de l'IFN γ (lecture + stimulation)	Coût de la culture bactérienne	Frais de transport au LNR en cas de suspicion
62	$53,36*3^{(1)} =$ 160,08 € HT	Non réalisé	$48,94*3^{(1)} =$ 146,82 € HT	Absence de données
35	$114*3^{(1)} =$ 342,00 € HT	Non réalisé	90 € HT (mélange) (+ 90 € HT / paire de ganglions si présence de lésions évocatrices)	Suspicion forte : 600 € HT ⁽²⁾ Sinon : 45 € HT
21	$64,15*3^{(1)} =$ 192,45 € HT	Non réalisé	68,60 € HT (mélange) (+ 45,59 € HT / paire de ganglions si présence de lésions évocatrices)	Suspicion forte : 399 € HT ⁽²⁾ Sinon : 19,23 € HT
24	$50*3^{(1)} =$ 150,00 € HT	50 € HT	75 € HT (mélange)	75 € HT
64	$84,66*3^{(1)} =$ 253,98 € HT	67,63 € HT	35,36 € HT (mélange) (+ 35,36 € HT / paire de ganglions si présence de lésions évocatrices)	30,80 € HT

⁽¹⁾ Trois paires de ganglions sont systématiquement analysées dans le cadre d'un abattage diagnostique

⁽²⁾ Ces tarifs correspondent au transport vers le LNR selon une norme sécuritaire appropriée et peuvent être partagés par plusieurs DDecPP lorsque des départements voisins ont également recensé des suspicions

Résumé

La tuberculose bovine est un danger sanitaire de première catégorie pour lequel la lutte en France a commencé dès 1955. Le dispositif mis en place s'est montré efficace, puisque la prévalence de la maladie n'a eu de cesse de diminuer jusqu'à l'obtention par la France du statut indemne de tuberculose bovine en 2001. Cependant, si l'allègement des mesures réglementaires a plutôt été la règle au cours des dernières années, la vigilance des autorités sanitaires s'est de nouveau accrue car depuis 2005 une augmentation de la prévalence est constatée en France et constitue actuellement une préoccupation importante. C'est pour ces raisons que l'évaluation du dispositif de surveillance semblait pertinente, notamment d'un point de vue de son efficacité et de son coût, d'autant que les allègements réglementaires ont été réalisés avec pour objectif principal la limitation du coût de la surveillance, sans réelle information concrète concernant son efficacité réelle (*i.e.* sur le terrain).

L'objectif de ce travail était d'évaluer plus particulièrement la composante de surveillance en élevage (dépistage périodique). Pour cela, la méthode des arbres de scénarios a été utilisée, permettant d'estimer quantitativement de manière stochastique des indicateurs tels que le coût et l'efficacité (sensibilité et spécificité) de la surveillance de la tuberculose selon différents protocoles de surveillance. Les protocoles réglementaires (comprenant une IDC de recontrôle ou un abattage diagnostique après une première IDT non-négative) ont ainsi pu être confrontés à des protocoles remplaçant l'IDC de recontrôle par le test de dosage de l'IFN γ , plus coûteux mais aussi plus sensible.

La structure des arbres de scénarios comprenant l'ensemble des nœuds influençant les probabilités d'infection et/ou de détection de la tuberculose en élevage a ainsi pu être élaborée, permettant l'installation d'une base scientifique pour les études à venir. Les résultats de cette étude suggèrent que le choix d'un protocole de surveillance optimal varie selon l'objectif poursuivi (maximiser la sensibilité ou la spécificité de la surveillance) et selon l'acteur supportant les coûts (le monde de l'élevage ou l'Etat). Ainsi, si l'objectif est de favoriser la sensibilité de la surveillance, il conviendrait d'avoir plutôt recours aux protocoles impliquant un abattage diagnostique après une première IDT non-négative ou comprenant un test de dosage de l'IFN γ comme test de recontrôle, alors qu'il faudrait plutôt recourir aux protocoles avec un test de recontrôle (IDC ou dosage de l'IFN γ) avant abattage diagnostique afin de maintenir une spécificité élevée. Concernant les coûts à destination de l'élevage, les protocoles intégrant le test de dosage de l'IFN γ seraient plus intéressants pour les éleveurs, alors que du point de vue de l'Etat, la minimisation des coûts passerait par les protocoles réglementaires. Pour finir, il convient de souligner l'importance que semble revêtir la formation et l'expérience des vétérinaires dans la bonne réalisation des opérations de prophylaxie, tout comme la qualité de la contention des animaux par les éleveurs.

Le caractère préliminaire de cette étude est cependant à souligner compte tenu de l'incertitude concernant l'estimation des paramètres d'entrée. Ainsi, afin de proposer des recommandations concrètes sur l'évolution éventuelle du dispositif de surveillance, il conviendrait de préciser l'estimation de certains paramètres d'entrée de l'arbre de scénarios à l'aide d'études complémentaires, permettant ainsi la réduction de l'incertitude sur les résultats.

Mots clés :

ARBRE DE SCÉNARIOS, COÛT, DÉPISTAGE, EFFICACITÉ, ÉVALUATION, FRANCE, PROPHYLAXIE, SURVEILLANCE, TUBERCULOSE BOVINE