

ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ DES TESTS DE DÉPISTAGE DE LA TUBERCULOSE BOVINE : UTILISATION EN SÉRIE DE L'INTERFÉRON À LA SUITE D'UNE INTRADERMO RÉACTION NON NÉGATIVE *

Anne Praud¹ et Barbara Dufour¹

RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité du protocole de dépistage de la tuberculose bovine en cas de suspicion et intégrant le dosage de l'interféron gamma (IFN), appliqué entre 2009 et 2012 en Côte-d'Or, au protocole utilisant uniquement les intradermotuberculinations simple (IDS) et comparative (IDC), recommandé par la réglementation européenne.

Les sensibilités des trois tests ont été estimées à l'aide d'un modèle à classe latente implémenté par approche bayésienne. Par la suite, les sensibilités des deux associations en série ont été estimées à partir des résultats obtenus par approche bayésienne. La sensibilité du protocole IDC-IFN et la sensibilité du protocole IDS-IDC n'étaient pas significativement différentes. Aucun excès de risque lié à l'utilisation du protocole mis en œuvre en Côte-d'Or n'a pu être mis en évidence. Étant donné les conditions très particulières de cette étude, il importe néanmoins de rester extrêmement précautionneux quant à l'interprétation de ces résultats.

Mots-clés : dépistage, tuberculose bovine, intradermotuberculination, interféron gamma, association en série.

SUMMARY

The aim of this study was to assess the accuracy of a testing suspicion scheme associating skin tests and gamma interferon test assay (IFN) in Côte-d'Or between 2009 and 2012, and to compare its sensitivity to the sensitivity of the scheme recommended by European Union.

The sensitivities of single and comparative intradermal skin tests (SIT and SICCT, respectively) and IFN were estimated using a latent class model implemented through a Bayesian approach. Then, the sensitivities of both serial schemes (SICCT-IFN and SIT-SICCT) were estimated. No significant difference of sensitivity could be showed between the Côte-d'Or protocol (serial testing scheme with SICCT and IFN) and the E.U. protocol (serial testing scheme with SIT and SICCT). Nevertheless this protocol engenders some biases: the interpretation of the results should thus be cautious.

Keywords: Screening, Bovine tuberculosis, Skin test, Interferon gamma, Serial testing scheme.



* Texte de la conférence présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA-RFSA, 18 mars 2014

¹ Unité maladies contagieuses, Unité épidémiologie des maladies animales infectieuses (USC EpiMAI ENVA/Anses), École nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 Maisons-Alfort cedex, France

I - INTRODUCTION - CONTEXTE

L'expression clinique de la tuberculose bovine est tardive et fruste. Sa détection dans les cheptels nécessite l'utilisation de tests de dépistage : les tests allergiques (intradermotuberculinations simple : IDS et comparative : IDC) et le test plus récent de dosage de l'interféron gamma (IFN).

Les principes actuels de la lutte contre la tuberculose bovine en France sont définis par l'arrêté du 4 janvier 2011 (modifiant l'arrêté du 15 septembre 2003) et par la directive CE/64/432 du 26 juin 1964. Dans la majorité des départements français, le dépistage régulier par tuberculination a été abandonné en raison de la forte diminution du nombre de cas observés entre 1955 et 2000 et de la diminution corrélée de la valeur prédictive positive des résultats obtenus. Dans les autres départements, la périodicité du dépistage est annuelle à quadriennale en fonction de la prévalence apparente. Certains départements « sensibles » tels que la Dordogne ou la Côte-d'Or, dans lesquels des foyers de tuberculose ont été identifiés ces dernières années, subissent un dépistage renforcé (prophylaxie annuelle).

La réglementation en vigueur prévoit qu'un troupeau dans lequel des résultats non négatifs à l'intradermotuberculination (ID) sont mis en évidence soit considéré comme suspect et placé sous arrêté préfectoral de mise sous surveillance (APMS). Les mouvements d'animaux et de produits d'origine animale sont alors bloqués jusqu'à confirmation ou infirmation de la suspicion. D'après la réglementation européenne, en cas de résultat faussement positif à une première ID (simple ou comparative), la suspicion ne peut être infirmée que si la totalité des animaux du troupeau obtient un résultat négatif à une seconde ID (comparative) réalisée au moins 42 jours plus tard.

Les zones de recrudescence du nombre de foyers ces dernières années sont des régions majoritairement peuplées d'élevages allaitants de grande taille et séjournant au pâturage sur de longues périodes, ce qui complique la réalisation

des contrôles. La vie économique de ces exploitations est directement dépendante de la vente de « broutards » (jeunes animaux vendus pour l'engraissement, en particulier à l'étranger) et les pertes économiques engendrées par le blocage durant six semaines des exploitations « suspectes » peuvent être très importantes. Or, un grand nombre de résultats faussement positifs sont observés dans ces régions. Ils sont majoritairement dus à la grande taille des effectifs qui entraîne une forte baisse de la spécificité « troupeau » des intradermotuberculinations et à la présence de mycobactéries atypiques responsables de réactions croisées.

Les difficultés liées à la réalisation des ID et à l'interprétation des résultats non négatifs allant croissant, les autorités françaises ont mis en place un protocole de dépistage expérimental incluant le dosage de l'interféron gamma. Ce protocole repose sur l'utilisation de l'IFN « en série » quelques jours après un résultat d'ID non négatif, pour confirmer ou infirmer ce dernier (figure 1). Cette utilisation n'est actuellement pas prévue par la réglementation européenne (Directive CE/64/432) mais permettrait, si son efficacité est démontrée, d'accélérer la levée de la suspicion en cas de réaction faussement positive à l'ID, sans devoir attendre le délai de six semaines imposé entre deux ID.

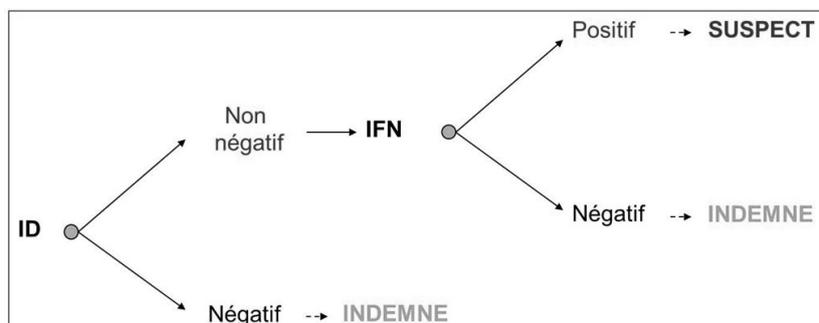
Entre 2009 et 2012, l'IFN a donc été utilisé en série après une intradermotuberculination non négative en Côte-d'Or et en Dordogne. Depuis 2013, ce protocole expérimental d'évaluation de l'association ID-IFN en série a été élargi à l'ensemble du territoire français.

L'objectif de cette étude était de comparer la sensibilité du protocole de dépistage de la tuberculose bovine intégrant l'IFN (appliqué entre 2009 et 2012 en Côte-d'Or) au protocole utilisant uniquement l'intradermotuberculination et recommandé par la réglementation européenne (IDS et IDC associées en série).

Figure 1

Représentation schématique simplifiée de l'utilisation de l'ID et de l'IFN associés en série

Les animaux présentant un résultat non négatif à l'ID sont soumis à un dosage de l'IFN dans les jours suivant la lecture du résultat d'ID.



II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. SOURCE DES DONNÉES UTILISÉES

L'étude a été conduite à l'aide des données recueillies par la Direction départementale de la protection des populations de Côte-d'Or (DDPP 21) au cours des campagnes de prophylaxie de la tuberculose bovine organisées entre novembre 2009 et janvier 2012. Ces données ont été collectées pour suivre la lutte conduite sur le terrain. Elles n'ont donc, à l'origine, pas été produites pour des besoins d'épidémiologie.

2. TESTS ÉTUDIÉS

Deux types de tests étaient utilisés au cours des opérations de prophylaxie en Côte-d'Or entre 2009 et 2012 :

- l'IDC, choisie pour son gain de spécificité par rapport à l'IDS ;
- le dosage de l'interféron gamma, réalisé à l'aide de deux types d'antigènes : le kit Bovigam® (Prionics, Suisse) et un peptide spécifique, l'ESAT-6.

Le seuil de positivité utilisé par le laboratoire vétérinaire départemental de Côte-d'Or correspondait à un seuil de densité optique normalisé de 0,04 pour le Bovigam® et pour l'ESAT-6. Les modalités d'interprétation des résultats individuels du dosage de l'IFN par ce laboratoire sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1

Interprétation des résultats du dosage de l'interféron gamma au Laboratoire vétérinaire départemental (LVD) de Côte-d'Or

Bovigam®	ESAT-6	Résultat de l'IFN « global » *
Positif	Positif	Positif
Positif	Négatif	Divergent
Négatif	Positif	Divergent
Négatif	Négatif	Négatif

* IFN « global » : IFN associant deux types d'antigènes (Bovigam® et ESAT-6)

L'arbre décisionnel utilisé en Côte-d'Or pour la lutte contre la tuberculose bovine au cours de la période d'étude prévoyait la réalisation d'un IFN sur les animaux ayant présenté des résultats « petits douteux² » en IDC dans un contexte épidémiologique défavorable, ou des résultats « grands douteux³ » en IDC dans un contexte épidémiologique favorable. Cette interprétation a légèrement évolué durant la campagne 2011-2012, au cours de laquelle un grand nombre d'animaux ayant obtenu un résultat d'IDC « grand douteux » ont été soumis à l'IFN quelle que soit la nature du contexte.

L'interprétation des résultats du protocole en « série » était la suivante :

- En cas de résultat positif à l'IFN, les animaux étaient soumis à un abattage diagnostique ;
- Si le résultat d'IFN était douteux : soit les animaux étaient soumis à un abattage diagnostique, soit le cheptel était maintenu sous limitation de mouvements et un recontrôle par IDC était effectué deux mois plus tard ;
- En cas de résultat négatif à l'IFN, la suspicion était levée.

3. ESTIMATION DES SENSIBILITÉS INDIVIDUELLES DES TESTS (IDS, IDC, IFN)

Des résultats croisés en IFN et en ID étaient disponibles pour un grand nombre de bovins provenant d'élevages de statuts épidémiologiques

variés. Le statut infectieux individuel des animaux était inconnu. Cette étude a été conduite dans une population de 2 879 animaux pour lesquels les résultats croisés à deux ou trois de ces tests (IDS, IDC, IFN) étaient disponibles (dont 1 768 animaux pour lesquels on disposait des résultats en IDS, en IDC et en IFN). Les résultats douteux en ID et divergents en IFN ont été interprétés comme le prévoyaient les schémas décisionnels utilisés sur le terrain et selon les exigences de la réglementation européenne : ils ont donc été assimilés à des résultats positifs.

Nous avons estimé la prévalence de l'infection dans l'échantillon, les sensibilités et les spécificités des trois tests étudiés et leurs covariances à l'aide d'un modèle à classe latente. Le modèle choisi permettait l'estimation des caractéristiques de tests liés par une relation de dépendance conditionnelle, dans une population [Gardner *et al.*, 2000 ; Dendukuri *et al.*, 2001 ; Georgiadis *et al.*, 2003 ; Branscum *et al.*, 2005]. Le nombre de paramètres à estimer par le modèle excédait le nombre de degrés de liberté permis par les données : une approche bayésienne a donc été utilisée pour l'estimation de ces paramètres.

Les tests étudiés avaient déjà fait l'objet de plusieurs études publiées dans la littérature, récapitulées par De la Rua-Domenech [De la Rua-Domenech *et al.*, 2006] (tableau 2).

Compte tenu de ces informations, les paramètres *a* et *b* des distributions *a priori* des sensibilités et des spécificités des tests dans les échantillons ont été déterminés et sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 2

Valeurs de sensibilité et de spécificité disponibles dans la littérature* pour les trois tests étudiés
[Intervalles de confiance à 95 %]

	Sensibilité	Spécificité
IDS	83,9 % [63,2 % ; 100 %]	96,8 % [75,5 % ; 99,0 %]
IDC	80 % [52,0 % ; 100 %]	98,8 % [78,8 % ; 100 %]
IFN	87,6 % [73 % ; 100 %]	96,6 % [85,0 % ; 99,6 %]

*[De la Rua-Domenech *et al.*, 2006]

² Résultat « petit douteux » : DB compris entre 2 et 4 mm et DB-DA compris entre 1 et 4 mm

³ Résultat « grand douteux » : DB supérieur à 4 mm et DB-DA compris entre 1 et 4 mm

Tableau 3
Paramètres des distributions bêta (a,b) a priori

Test	Paramètre	Médiane	Limite inférieure (95 %)	Paramètres des distributions bêta (a,b)	
				a	b
IDS	Se ¹	84 %	63 %	9,4	1,79
	Sp ²	97 %	76 %	1,59	0,05
IDC	Se	80 %	52 %	5,73	1,43
	Sp	99 %	80 %	0,1	0,001
IFN	Se	88 %	75 %	21,11	2,88
	Sp	97 %	85 %	6,87	0,21

¹ Se : Sensibilité ; ² Sp : Spécificité

Les covariances des sensibilités (γ_{Se}) et des spécificités (γ_{Sp}) des différentes paires de tests ont été modélisées à l'aide de lois uniformes dont les bornes étaient :

$$\text{Max}(-(1-Se_1)*(1-Se_2), -Se_1*Se_2) \leq \gamma_{Se} \leq \text{Min}(Se_1*(1-Se_2), Se_2*(1-Se_1))$$

$$\text{Max}(-(1-Sp_1)*(1-Sp_2), -Sp_1*Sp_2) \leq \gamma_{Sp} \leq \text{Min}(Sp_1*(1-Sp_2), Sp_2*(1-Sp_1)).$$

L'implémentation a été réalisée par des algorithmes MCMC (Markov Chain Monte Carlo) utilisant l'échantillonneur de Gibbs. Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel WinBUGS [Lunn *et al.*, 2000]. 51 000 itérations ont été lancées (dont une phase de « burn-in » de 1000 itérations). Une analyse de sensibilité a également été conduite en utilisant des distributions *a priori* de plus en plus diffuses afin de vérifier que l'estimation des paramètres d'intérêt n'était influencée que de manière mineure par ces variations.

Les paramètres estimés ont ensuite été utilisés pour calculer les sensibilités associées aux séquences de tests appliquée en Côte-d'Or, d'une part, et recommandée par la réglementation européenne, d'autre part.

4. ESTIMATION DE LA SENSIBILITÉ DU PROTOCOLE IDC-IFN ASSOCIÉS EN SÉRIE ET COMPARAISON AVEC LA SENSIBILITÉ DU PROTOCOLE IDS-IDC ASSOCIÉS EN SÉRIE

Le dernier volet de cette étude consistait en l'estimation de la sensibilité du protocole utilisé en Côte-d'Or entre 2009 et 2012 (réalisation d'un IFN chez les animaux ayant présenté des résultats douteux en IDC) comparée à celle du protocole recommandé par la Directive européenne CE/64/432 (réalisation d'une IDC sur les animaux ayant présenté des résultats non négatifs en IDS).

Dans un souci de simplification des arbres décisionnels appliqués en Côte-d'Or, nous avons considéré que les bovins présentant des résultats douteux ou positifs en ID étaient soumis à un second test (interprétation en série). En pratique, sur le terrain, ces animaux étaient le plus souvent soumis à un abattage diagnostique. Cette approche surestime donc les risques d'erreurs par défaut des protocoles utilisant l'IFN par rapport à leurs valeurs réelles.

Les tests étudiés (IDS, IDC et dosage de l'IFN gamma) étant fondés sur le même principe biologique (c'est-à-dire la détection d'une réaction allergique, *in vivo* et *in vitro* respectivement), ils ont été considérés comme non indépendants [Enøe *et al.*, 2000]. La sensibilité (Se_{SÉRIE}) de l'association en série de tests liés par une relation de dépendance conditionnelle en fonction de leurs sensibilités respectives (Se₁ et Se₂) et de la covariance de leurs sensibilités (γ_{Se}) est définie comme suit :

$$Se_{SÉRIE} = Se_1 * Se_2 + \gamma_{Se}$$

III - RÉSULTATS

1. ESTIMATION DES SENSIBILITÉS ET SPÉCIFICITÉS INDIVIDUELLES DES TESTS UTILISÉS

Les résultats croisés aux tests dans la population de bovins étudiés en Côte-d'Or sont présentés dans le tableau 4.

Les estimations de sensibilités individuelles de l'IDS, de l'IDC et de l'IFN et les estimations des covariances de sensibilité pour chaque paire de tests sont présentées dans le tableau 5.

Les sensibilités des trois tests n'étaient pas significativement différentes ($p > 0,05$). Les valeurs de covariances des sensibilités des trois paires de tests étaient faibles à modérées. Leurs intervalles de crédibilité incluaient la valeur « 0 ».

Remarque : Les spécificités des ID et les covariances des spécificités ne sont pas présentées dans ce tableau car la majorité des animaux de la population étudiée, pour lesquels des résultats individuels étaient disponibles, avaient été soumis à un test IFN suite à une intradermotuberculation non négative (à l'exception des animaux provenant de troupeaux en abattage partiel). Les spécificités estimées de l'IDS et de l'IDC sont donc anormalement faibles, en raison de ce biais de sélection. Elles n'ont pas de signification épidémiologique.

Tableau 4
Résultats croisés d'IDS, d'IDC et d'IFN de 1 768 animaux de Côte-d'Or

Résultat d'IDS	Résultat d'IDC	Résultat d'IFN	Nombre d'animaux (<i>proportion</i>)
Positif	Positif	Positif	546 (30,9 %)
Positif	Positif	Négatif	953 (53,9 %)
Positif	Négatif	Positif	78 (4,4 %)
Positif	Négatif	Négatif	109 (6,2 %)
Négatif	Négatif	Positif	21 (1,2 %)
Négatif	Négatif	Négatif	61 (3,4 %)
TOTAL			1 768 (100 %)

Tableau 5
Estimation des sensibilités de l'IDS, de l'IDC et de l'IFN gamma, et de leurs covariances par une approche bayésienne

Test	Paramètre	Moyenne	Bornes de l'intervalle de crédibilité à 95 %	
			Borne minimale	Borne maximale
IDC	Se ¹	0,803	0,616	0,980
IDS	Se	0,842	0,590	0,982
IFN	Se	0,881	0,728	0,975
IDC et IDS	γ Se ²	0,025	-0,048	0,122
IDC et IFN	γ Se	0,023	-0,038	0,105
IDS et IFN	γ Se	0,026	-0,025	0,105

¹ Se : Sensibilité ; ² γ Se : Covariance des sensibilités

2. ESTIMATION DES CARACTÉRISTIQUES DE L'ASSOCIATION EN SÉRIE IDC-IFN, D'UNE PART, ET IDS-IDC, D'AUTRE PART

La sensibilité de chaque protocole (séquence de tests utilisée en Côte-d'Or vs. séquence de tests recommandée par la réglementation européenne) a été déduite des estimations de sensibilités et de covariances de sensibilité présentées ci-dessus. Les

résultats figurent dans le tableau 6. Dans le cas du protocole utilisé en Côte-d'Or (IDC et IFN associés en série), la sensibilité était de 73,1 % [41,1 % ; 100,0 %]_{IC95 %}. L'application du protocole prévu par la directive CE/64/432 (IDS et IDC associées en série) avait une sensibilité de 70,1 % [31,5 % ; 100,0 %]_{IC95 %}. Ces résultats ne sont pas significativement différents ($p=0,638$).

Tableau 6

Sensibilités des deux schémas décisionnels étudiés (étude du protocole appliqué en Côte-d'Or)

Protocole	Sensibilité	Risque d'erreur par défaut
Côte-d'Or (IDC-IFN)	73,1 % [41,1 % ; 100,0 %]	26,9 % [0,0 % ; 58,9 %]
UE (IDS-IDC)	70,1 % [31,5 % ; 100,0 %]	29,9 % [0,0 % ; 68,5 %]

IV - DISCUSSION

1. ESTIMATION DES CARACTÉRISTIQUES DES TESTS PAR UNE APPROCHE BAYÉSIENNE

Notre étude a été réalisée sur un échantillon d'animaux représentatif de la population soumise à une IDC et à un IFN associés en série, en Côte-d'Or entre 2009 et 2012. Ils provenaient de cheptels dans lesquels des résultats non négatifs à l'IDC avaient été mis en évidence au cours des opérations de prophylaxie de la tuberculose bovine.

Afin d'évaluer les sensibilités des tests et leurs covariances, une approche bayésienne par un modèle à classe latente incluant des priors informatifs a été utilisée. Ces estimations ont été effectuées à partir d'un nombre important d'animaux dont le statut infectieux individuel n'était pas connu mais pour lesquels des résultats croisés aux trois tests étaient disponibles. L'estimation de la sensibilité et de la spécificité d'un test devrait idéalement être réalisée à partir d'un échantillon d'animaux dont le statut infectieux individuel est connu. Toutefois, la sélection d'une telle population de référence est souvent délicate voire impossible. Lorsqu'aucune référence n'est disponible, l'utilisation d'un modèle à classe latente résolu par approche bayésienne est une méthode alternative de plus en plus souvent utilisée, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire [Meyer *et al.*, 2009]. L'IFN et les intradermotuberculinations étant

fondés sur le même principe biologique, le modèle choisi dans cette étude autorisait l'existence d'une dépendance conditionnelle entre les tests [Enøe *et al.*, 2000]. Les résultats obtenus confirmaient l'hypothèse d'une dépendance conditionnelle entre les tests, avec toutefois des valeurs de covariances faibles dont les intervalles de confiance incluaient la valeur 0. Les priors utilisés étaient informatifs et ont été choisis indépendamment des données de l'étude, à partir de résultats publiés dans la littérature et de dires d'experts.

Les sensibilités individuelles de l'IFN (88,1 % ; [72,8 % ; 97,5 %]_{95 % IC_{Cr}}) et des intradermotuberculinations (SeIDC : 80,3 % ; [61,6 % ; 98,0 %]_{95 % IC_{Cr}} et SeIDS : 84,2 % ; [59,0 % ; 98,2 %]_{95 % IC_{Cr}}) ne différaient pas de manière significative ($p>0,05$). La sensibilité de l'IDS a été déduite des mesures de plis de peaux réalisées au cours de l'IDC. Cette méthode engendre probablement une surestimation de la sensibilité de l'IDS : les plis de peaux ont été systématiquement mesurés à l'aide d'un cutimètre alors que les résultats d'IDS sont habituellement lus de manière subjective. Cette surestimation ne semble pas poser de problème majeur en raison du fait qu'elle conduit à surestimer la sensibilité du protocole « UE » mais n'impacte pas l'estimation du protocole « Côte-d'Or ».

L'IFN est habituellement décrit comme plus sensible que l'IDC en raison du fait qu'il permet une détection plus précoce de l'infection [Neill *et al.*, 2001 ; Wood et Jones, 2001 ; Pollock *et al.*, 2003]. Deux études récentes ayant pour objet l'estimation des caractéristiques des intradermotuberculinations et du dosage de l'IFN

gamma par une approche bayésienne ont été publiées par des équipes de recherche espagnole [Alvarez *et al.*, 2012] et irlandaise [Clegg *et al.*, 2011]. Le test IFN étudié était le Bovigam®, avec un seuil de positivité de 0,05 et 0,1 respectivement (exprimé en D.O. brute). Les résultats obtenus dans ces deux études sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7

Résultats de deux études récentes portant sur la comparaison des caractéristiques de l'IFN et des intradermotuberculinations par une approche bayésienne

Test	Paramètre	Irlande [Clegg <i>et al.</i> , 2011]	Espagne [Alvarez <i>et al.</i> , 2012]	Côte-d'Or (France)
IDC ¹	Se ²	65,9 % [62,1 % ; 69,8 %] ³		80,3 % [61,6 % ; 98,0 %]
IDS ¹	Se		69,4 % [40,1 % ; 92,2 %]	84,2 % [59,0 % ; 98,2 %]
IFN	Se	64,1 % [60,8 % ; 67,5 %]	89,3 % [77,5 % ; 97,2 %]	88,1 % [72,8 % ; 97,5 %]

¹Interprétation « UE » dite « sévère » ; ²Se : Sensibilité ; ³Intervalle de crédibilité à 95 %

La sensibilité de l'IFN en Côte-d'Or était similaire à celle estimée en Espagne mais supérieure à celle estimée en Irlande. En Espagne et en Irlande, l'IFN est utilisé en parallèle à l'intradermotuberculination, afin d'améliorer la sensibilité du dépistage dans certains élevages (abattage partiel dans les foyers ou élevages susceptibles d'être infectés). Les animaux « meilleurs répondants » en ID sont donc éliminés immédiatement sans subir d'IFN, quel que soit le contexte du test et ne sont donc pas représentés dans l'échantillon étudié. D'autre part, la comparaison des caractéristiques de l'IFN est rendue délicate par l'existence de variations importantes du contexte épidémiologique et du protocole de réalisation du test d'une étude à l'autre (antigènes, seuils de positivité, critères d'interprétation).

2. COMPARAISON DE LA SENSIBILITÉ DU PROTOCOLE ASSOCIANT ID ET IFN À CELLE DU PROTOCOLE RECOMMANDÉ PAR LA DIRECTIVE EUROPÉENNE CE/64/432

Les défauts de sensibilité et de spécificité des tests de dépistage de la tuberculose bovine justifient leur usage en association, en série ou en parallèle. L'utilisation en parallèle concerne majoritairement les troupeaux foyers qui ont entamé un protocole

d'abattage partiel et dans lesquels on souhaite optimiser la sensibilité du dépistage afin d'accélérer l'élimination des animaux infectés. Au contraire, l'utilisation en série permet de pallier les défauts de spécificité dans les zones géographiques dans lesquelles les résultats faussement positifs sont fréquents.

Le principal objectif de ces travaux était de comparer la sensibilité du protocole appliqué en Côte-d'Or entre 2009 et 2012 à celle du protocole recommandé par la Commission Européenne. Les sensibilités des deux associations en série ont été estimées à partir des résultats obtenus par approche bayésienne. La sensibilité du protocole IDC-IFN (73,1 % [41,1 % ; 100,0 %]_{IC95 %}) et la sensibilité du protocole IDS-IDC (70,1 % [31,5 % ; 100,0 %]_{IC95 %}) n'étaient pas significativement différentes ($p=0,638$). Aucun excès de risque lié à l'utilisation des protocoles expérimentaux mis en œuvre en Côte-d'Or, et donc à la commercialisation dans l'Union Européenne de bovins soumis à un dépistage associant l'ID et l'IFN en série, n'a donc pu être mis en évidence. Il est néanmoins essentiel de noter la largeur des intervalles de crédibilité, qui peut être attribuée à un manque de données informatives et de garder à l'esprit les biais qui peuvent être engendrés dans le cadre d'une étude de terrain, utilisant des données non destinées à ce type d'analyse.

En conclusion, l'utilisation du test IFN telle qu'elle a été mise en œuvre en France ne semble pas avoir majoré le risque d'erreur par défaut dans la détection des bovins infectés, et ce d'autant plus que le fait de considérer les schémas décisionnels français comme des associations en série de l'ID et de l'IFN surestime le risque d'erreur par défaut par rapport à la situation de terrain. En effet, dans les conditions pratiques, les animaux ayant obtenu un résultat d'ID positif (et souvent, grand douteux) subissent un abattage diagnostique sans être soumis à un test IFN : ils ne représentent donc pas de danger.

Néanmoins, étant donné les conditions très particulières d'étude de l'IFN et l'absence de protocole expérimental rigoureux mis en place au cours des années 2009 et 2012, il importe de rester extrêmement précautionneux quant à l'interprétation de ces résultats. Cette étude suggère donc l'intérêt d'utiliser l'IDC et l'IFN associés en série pour améliorer la spécificité du dépistage, à la condition de pouvoir confirmer les résultats obtenus. Le protocole expérimental initié en 2013 sur l'ensemble du territoire français devrait permettre d'affiner et de préciser ces résultats préliminaires.

BIBLIOGRAPHIE

- Alvarez J. *et al.* - Evaluation of the sensitivity and specificity of bovine tuberculosis diagnostic tests in naturally infected cattle herds using a Bayesian approach. *Veterinary Microbiology*, 2012, **155**, 38-43.
- Branscum A.J., Gardner I.A., Johnson W.O. - Estimation of diagnostic-test sensitivity and specificity through Bayesian modelling. *Prev. Vet. Med.*, 2005, **68**, 145-163.
- Clegg T. *et al.* - Using latent class analysis to estimate the test characteristics of the gamma-interferon test, the single intradermal comparative tuberculin test and a multiplex immunoassay under Irish conditions. *Vet. Microbiol.*, 2011, **151**, 68-76.
- De la Rua-Domenech R. *et al.* - Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests, gamma-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res. Vet. Sci.*, 2006, **83**, 190-210.
- Dendukuri N., Joseph L. - Bayesian approaches to modelling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. *Biometrics*, 2001, **57**, 158-167.
- Enøe C., Georgiadis M.P., Johnson W.O. - Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease is unknown. *Prev. Vet. Med.*, 2000, **45**, 61-81.
- Gardner I.A. *et al.* - Conditional dependence between tests affects the diagnosis and surveillance of animal disease. *Prev. Vet. Med.*, 2000, **45**, 107-122.
- Georgiadis M.P. *et al.* - Correlation-adjusted estimation of sensitivity and specificity of two diagnostic tests. *J. Appl. Stat.*, 2003, **52**, 63-78.
- Lunn D.J. *et al.* - WinBUGS - A Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 2000, **10**, 325-337.
- Meyer N., Vinzio S., Goichot B. - La statistique bayésienne: une approche des statistiques adaptée la clinique. *La Revue de médecine interne*, 2009, **30**, 242-249.
- Neill S.D., Bryson D.B., Pollock J.M. - Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis*, 2001, **81**, 9-86.
- Pollock J.M. *et al.* - Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, **41**, 1856-1860.
- Wood P.R. Jones S.L. - Bovigam: an in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis*, 2001, **81**, 147-155.