

## LA TUBERCULOSE BOVINE ACTUELLE EST-ELLE DIFFÉRENTE DE CELLE QUI SÉVISSAIT AUTREFOIS ? \*

Bernard Marianne<sup>1</sup> et Bénét Jean-Jacques<sup>1</sup>



### RÉSUMÉ

De l'avis de nombreux vétérinaires praticiens, la tuberculose bovine sévissant aujourd'hui est bien différente de celle qui sévissait il y a plus de vingt ans : le nombre d'animaux atteints par élevage est beaucoup plus faible et la taille des réactions à la tuberculination est moins importante.

L'objectif de ce travail était d'établir des éléments objectifs permettant de comparer la situation actuelle et celle des années 80, afin de vérifier l'opinion des vétérinaires praticiens.

### Source de données

Nous avons utilisé les données d'une enquête réalisée en 1988 dans différentes directions départementales des services vétérinaires, qui portait sur les élevages infectés de tuberculose bovine l'année précédente (1987), leur historique (1981-1987), les observations éventuelles faites en 1988, leurs antécédents, les dates (mois et année) des événements enregistrés. Nous les avons comparées à celles d'une enquête nationale (2008) portant sur les foyers de tuberculose bovine déclarés en France entre 2005 et 2007.

Nous avons également comparé les tailles des réactions tuberculiniques d'élevages tuberculeux sélectionnés parmi des dossiers soumis à expertise au début des années 1980 à celles enregistrées à partir de 2009 dans la base de données du département de la Côte-d'Or pour les cheptels tuberculeux.

### Résultats

La comparaison de la situation à deux époques différentes nécessite une standardisation des conditions d'observation : actuellement, dès détection, l'élevage est soumis à abattage total ; autrefois, la règle était l'assainissement progressif par détection et élimination des bovins réagissant à la tuberculine bovine.

De fait, la comparaison des manifestations de la tuberculose bovine entre les deux époques montre des différences statistiquement significatives. Mais, si on limite l'observation à la première tuberculination réalisée dans un élevage afin d'en standardiser les conditions, cette différence disparaît : les premières manifestations de tuberculose sont comparables entre les deux époques (faible nombre d'animaux concernés comme actuellement).

Par conséquent, la perception des praticiens proviendrait simplement du fait qu'ils ont conservé le souvenir du cumul des bovins détectés au fil des tuberculinations successives. D'un point de vue épidémiologique, on ne peut pas dire qu'il y ait une différence notable dans les manifestations de la tuberculose dans un élevage, à conditions d'observation comparables.

.../..

\* Texte de la communication orale présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA, 20 mars 2015

<sup>1</sup> Université Paris Est, École nationale vétérinaire d'Alfort, USC ENVA-Anses EpiMAI, 94704 Maisons-Alfort, France

.../..

La comparaison de la taille des réactions montre une nette réduction (médiane passant de 9,6 mm à 3,0 mm). Différentes hypothèses sont avancées pour tenter d'en expliquer la raison. Du fait de la modicité des réactions tuberculiques de nombreux bovins tuberculeux, il est fortement recommandé de respecter l'obligation réglementaire de mesure systématique du pli de peau.

**Mots-clés :** tuberculose bovine, lutte, évolution du nombre de bovins atteints, évolution de la taille des réactions tuberculiques.

#### ABSTRACT

*For most veterinary practitioners, present bovine tuberculosis (TB) is quite different from the one which could be observed formerly, about twenty years ago or more: both number of infected bovines and skin reactions to skin test are lower. Our objective was to compare present and past situations, to verify those assertions.*

#### Source of data

*We used the data from a survey undergone in 1988 in different local veterinary services, concerning the herds infected the previous year (1987), their history (1981-1987), the possible observations in 1988, their previous histories, and dates (month and year) for recorded events. We compared them to a national survey conducted in 2008 on the outbreaks of TB appeared between 2005 and 2007.*

*We compared also the sizes of the skin reactions in TB infected herds selected among files subjected to our expertise at the beginning of the 80s to those of TB infected herds recorded since 2009 in the database of the department of Côte-d'Or.*

#### Results

*The comparison of the situation between two different periods requires a standardization of the observation conditions: at present, as soon as TB is detected, the herd is submitted to whole depopulation. Formerly, the rule was the progressive eradication by detection and elimination of the reactors to bovine tuberculin.*

*Actually, the comparison of tuberculosis status between those two periods shows statistically significant differences. But, if we limit this comparison to the first tuberculin test performed in a herd, in order to standardize the conditions, this difference disappears: TB situations are comparable between the two periods (low number of concerned animals).*

*Consequently, veterinary practitioners' perception should come from their reminding of the accumulation of the cattle detected in the course of the successive tuberculin tests. From an epidemiological point of view, we cannot say that there is a substantial difference in the expression of tuberculosis in a herd, under comparable conditions of observation.*

*The sizes of the reactions show a significant decrease (median changing from 9.6 mm to 3.0 mm). Various hypotheses are proposed to try to explain this point. Due to the weakness of skin tests reactions, it is strongly recommended to measure the fold of skin with a calliper, according to European and French regulations.*

**Keywords:** Bovine tuberculosis, Health plan, Number of infected cattle evolution, Size of skin reaction evolution.



---

## I - INTRODUCTION

---

De nombreux vétérinaires considèrent que la tuberculose bovine est bien différente de celle qu'ils ont connue il y a une vingtaine d'années et plus : selon eux, le nombre de bovins atteints par élevage reconnu infecté de tuberculose est bien plus faible qu'autrefois, ainsi que la taille des réactions aux intradermo-tuberculinations (IDT). Pour eux, ces deux faits expliquent pourquoi la lutte contre la tuberculose est devenue si difficile.

Nous avons voulu vérifier de façon objective chacune de ces deux affirmations, car s'il était vrai que la tuberculose a réellement changé de visage, la conception de la lutte devrait en tenir compte.

Pour ce faire, nous avons comparé les données d'une enquête nationale réalisée en 2008 portant sur les foyers de tuberculose recensés entre 2005 et 2007 à celle d'une enquête réalisée par notre unité en 1988, décrivant les foyers de tuberculose suivis en 1987 par les directions départementales des services vétérinaires de plusieurs départements. Nous avons aussi comparé les mesures des plis de peau relevées dans les foyers de tuberculose en Côte-d'Or déclarés entre 2009 et 2012 à des résultats de tuberculination dans des foyers de tuberculose dont les archives étaient conservées dans notre unité depuis le début des années 1980.

---

## II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

### 1. RECUEIL DES DONNÉES

#### 1.1. ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

##### 1.1.1. Données historiques

Les données concernant le passé proviennent d'une enquête réalisée en 1988 auprès de départements choisis à l'époque en fonction de leur représentativité par rapport à des situations sanitaires bien distinctes (taux de prévalence annuelle en 1987 soit notablement au-dessus, soit notablement au-dessous de la moyenne nationale), afin de mettre en évidence des indicateurs épidémiologiques utiles pour la gestion locale de la lutte au plan départemental. Malheureusement, seule une partie des données de l'ensemble des départements participants a pu être retrouvée dans les archives de notre unité : Ain, Gers, Haute-Marne, Nord, Puy-de-Dôme, Rhône.

Tous les élevages infectés en 1987 dans les départements concernés devaient être pris en considération, qu'ils aient été reconnus infectés en 1987, ou auparavant. Les données collectées couvraient la période 1981 à 1987 : date (mois) d'observation pour chaque année ; nombre total d'animaux soumis (le cas échéant) à IDT à cette date ; nombre de résultats positifs à cette IDT ; nombre de bovins non marqués du T (comme devaient l'être à l'époque, à l'oreille droite à l'aide d'une pince emporte-pièce en forme de T, tous les bovins ayant fourni un résultat positif à une IDT) et donc, censés avoir été envoyés à l'abattoir pour une

autre raison qu'un résultat positif à une IDT et ayant fait l'objet d'une découverte de lésions tuberculeuses à l'abattoir ; nombre de bovins selon le type de saisie prononcée à l'abattoir (saisie partielle, de viscères, totale), quel que soit le motif de l'abattage (après résultat positif à une IDT ou découverte à l'abattoir), ou non (sans lésion visible pour des animaux ayant donné un résultat positif à une IDT). Deux types d'événements étaient donc observés, une découverte d'abattoir ou une tuberculination réalisée soit dans le cadre du plan de lutte contre la tuberculose bovine (selon la périodicité prévue par la réglementation en fonction de la situation du département), soit après une découverte d'abattoir.

A l'époque, tout résultat d'une tuberculination considéré comme positif par le vétérinaire entraînait, dans la grande majorité des cas, le marquage du bovin, sa sortie de l'élevage pour l'abattoir et son inspection selon un protocole adapté pour la recherche des lésions tuberculeuses. Aujourd'hui, pour éliminer un bovin sur la base d'un résultat positif à une IDT, il faut soit que le diagnostic d'infection tuberculeuse de l'élevage ait été préalablement établi (élimination dans le cadre d'un APDI, arrêté préfectoral portant déclaration d'infection), soit, dans le cas où l'élevage n'est pas encore considéré comme infecté, qu'on veuille préciser le diagnostic en envoyant l'animal réagissant à l'abattoir aux fins de prélèvements (procédure dite « d'abattage diagnostique », dans le cadre d'un APMS, Arrêté préfectoral de mise sous

surveillance). Autrefois, le diagnostic d'infection tuberculeuse de l'élevage était établi à la suite de la constatation de lésions macroscopiques reconnues comme tuberculeuses, ou du résultat à une IDT jugé positif par le vétérinaire ; aujourd'hui, la mise en évidence de *Mycobacterium bovis* est indispensable selon des modalités prévues par la réglementation [AM du 15 septembre 2003].

Ces différences de conditions permettant d'établir l'infection tuberculeuse dans un élevage devront être prises en compte dans l'analyse et l'interprétation.

### 1.1.2. Données récentes

Les données contemporaines étaient celles d'une enquête nationale réalisée en ligne en 2008 [du Breil, 2009]. L'étude, commanditée par la DGAL, devait recenser et analyser de façon exhaustive tous les foyers de tuberculose bovine ayant conduit à la prise d'un APDI entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2007. Les données ont été collectées en ligne avec le logiciel Sphinx<sup>®</sup>, sous couvert d'un ordre de service de la DGAL auprès des directions départementales des services vétérinaires.

## 1.2. TAILLE DES RÉACTIONS

### 1.2.1. Données historiques

Les données proviennent de deux sources : dossiers envoyés pour avis à l'unité de Maladies contagieuses de l'École nationale vétérinaire d'Alfort (ENVA) et études réalisées en Tunisie.

#### 1.2.1.1. Données collectées en France

Des dossiers de mesures de plis de peau relevés lors d'IDT avaient été envoyés à partir de 1981 pour avis à l'unité de Maladies contagieuses et conservés en archives. Nous avons sélectionné les élevages pour lesquels les mesures avaient bien été effectuées à l'aide d'un cutimètre, et dont les résultats d'abattoir étaient disponibles de sorte à établir avec le maximum de confiance que l'élevage était bien tuberculeux.

Contrairement aux élevages tuberculeux actuels, qui sont soumis à abattage total depuis 1999, les élevages n'étaient alors soumis qu'à un abattage sélectif, ce qui engendrait plusieurs relevés de tuberculination pour un même élevage. Nous avons pris en compte cette différence en ne considérant parmi les relevés que les mesures relatives à la première tuberculination réalisée dans un élevage.

Au total, sur les 158 dossiers conservés en archives et potentiellement exploitables, finalement dix dossiers, tous issus du département du Nord, ont été sélectionnés et correspondaient à 330 bovins, tuberculins entre octobre 1982 et octobre 1983 [Caron, 1985], 185 avec une tuberculine forte et 145 avec une tuberculine normale. La tuberculine forte (75 000 UI/ml - unités internationales de tuberculine-) avait été utilisée dans six élevages, et la tuberculine normale (25 000 UI/ml, injectée à la dose de 0,2 ml) dans quatre élevages. La tuberculine normale étant la seule utilisée aujourd'hui, nous n'avons gardé que les données des quatre élevages correspondants. Nous avons saisi les mesures de pli de peau à J<sub>0</sub> et à J<sub>3</sub>, pour la tuberculine bovine, en millimètres.

#### 1.2.1.2. Données tunisiennes [Djebabli, 1985]

Du fait du faible nombre de dossiers sélectionnés, nous avons également exploité les résultats d'une étude réalisée en 1984 [Djebabli, 1985] sur l'utilisation de l'intradermotuberculination comparative (IDC), associant l'utilisation de tuberculines bovine et aviaire en deux sites d'injection distincts, en milieu reconnu infecté de tuberculose bovine, comme le résultat des IDC permet de le vérifier. L'archive papier concernait dix élevages, dont 119 animaux pour lesquels la réaction était non négative à la tuberculine bovine, et comportant les épaisissements aux tuberculines bovine et aviaire (dont 86 à réaction non négative à la tuberculine aviaire). La tuberculine bovine était la tuberculine normale (25 000 UI/ml), la tuberculine aviaire titrait 25 000 UI/ml, toutes deux injectées sous le même volume de 0,2 ml [Ben Khalifa, 1985 ; Tekfa, 1986 ; Zmerli, 1985].

### 1.2.2. Données récentes

Nous avons utilisé la base de données de gestion de la lutte contre la tuberculose bovine de la DDPP (direction départementale de la protection des populations) de Côte-d'Or (2009-2012), qui enregistre les données de mesure des plis de peau communiquées par les vétérinaires praticiens. Nous avons sélectionné celles collectées dans un délai de 30 jours au maximum avant la date de prise de l'APDI pour tuberculose, pour garantir que les réactions étaient bien en relation avec l'infection tuberculeuse de l'élevage.

Les données ainsi collectées concernaient 673 bovins à réaction tuberculinique non négative

répartis dans 59 élevages tuberculeux. La tuberculine bovine normale titre 20 000 UI/ml et la tuberculine aviaire 25 000 UI/ml, toutes deux utilisées à la dose de 0,1 ml.

## 2. ANALYSE

Les données relatives au nombre d'animaux atteints par élevage ont été traitées avec Excel® et le logiciel de statistique R® [Bernard, 2015].

L'ensemble des données nécessaires aux analyses n'étant pas toujours disponibles pour chacune d'entre elles, le nombre total d'observations prises en compte a été précisé à chaque fois.

Les populations ou échantillons étudiés n'ayant pas été sélectionnés en fonction des hypothèses formulées, nous avons dû procéder à leur description en vue d'en vérifier l'adéquation à nos objectifs. Pour les comparaisons d'échantillons, nous avons utilisé un test de  $\chi^2$ , et pour la comparaison d'un échantillon à une population, un test de conformité [Ancelle, 2006]. Les distributions du nombre de bovins réagissants par élevage n'étant pas normales, même après avoir subi une transformation logarithmique, nous les avons comparées statistiquement au moyen d'un test de Mann-Whitney–Wilcoxon.

Tous les tests mis en place pour cette analyse ont été effectués avec un seuil de risque de première espèce fixé à 0,05. Le degré de significativité des tests statistiques effectués a été indiqué (p) pour chaque résultat.

### 2.1. NOMBRES D'ANIMAUX ATTEINTS PAR ÉLEVAGE

Le nombre total de bovins atteints par élevage a été obtenu en associant le nombre total de bovins ayant réagi positivement à une IDT (dans le cadre d'une procédure d'abattage diagnostique pour l'enquête de 2008), à celui des bovins non réagissants mais trouvés porteurs de lésions tuberculeuses à l'abattoir (ou infectés par *Mycobacterium bovis* pour l'enquête de 2008), qu'il s'agisse d'une découverte d'abattoir ayant permis la détection de l'infection de l'élevage, ou d'un abattage total une fois le diagnostic établi.

Nous avons aussi considéré le seul nombre de bovins réagissant aux IDT, qui correspond à la réalité directement observable par les vétérinaires. Pour ce faire, puisque les observations actuelles ne portent sur le résultat que d'une seule tuberculination, du fait que l'abattage total est

obligatoire depuis 1999, nous avons standardisé les observations de l'enquête de 1988 (qui cumulent les résultats de plusieurs tuberculinations), en ne retenant que les nombres de bovins réagissants lors de la première tuberculination, qu'elle ait été à l'origine de la découverte de l'infection, ou qu'elle ait été réalisée à la suite d'une découverte d'abattoir.

La perception spontanée des vétérinaires d'un « faible nombre » de bovins atteints par élevage a été traduite par un seuil déterminé selon une loi de Pareto, qui permet de mettre en relation une majorité de foyers (de l'ordre de 75 à 80 %) avec une minorité d'animaux atteints par élevage ; nous avons pour cela utilisé la distribution du pourcentage cumulé d'élevages selon le nombre de bovins atteints ce qui a conduit à retenir le seuil de trois (pour les données de 1988) ou quatre animaux (pour celles de 2008) maximum par élevage.

### 2.2. TAILLE DES RÉACTIONS (TUBERCULINES BOVINE ET AVIAIRE)

Le seuil réglementaire de résultat pour la lecture de l'épaississement à la tuberculine bovine a été retenu [NS DGAI, 2012] : négatif jusqu'à 2 mm ; positif à partir de 4 mm, douteux sur l'intervalle ]2 et 4[ mm.

Pour la comparaison des séries de données récentes et anciennes, nous n'avons retenu que les mesures correspondant à des résultats non négatifs (> 2 mm).

Certaines réactions pouvaient être tellement importantes qu'elles ne pouvaient pas être mesurées à l'aide d'un cutimètre. Dans ce cas, nous avons choisi de retenir comme valeur maximale de la mesure à  $J_3$  la valeur maximale mesurable par un cutimètre, soit 34 mm.

La représentation graphique nécessitant la mise en classes des données, nous avons déterminé le nombre de classes (k) en fonction du nombre total d'observations (N) à l'aide de la formule de Brooks et Carruthers [Brooks et Carruthers, 1953] :

$$k = 5 * \log_{10}(N).$$

En prenant l'effectif le moins élevé (données des années 80 : 177) et l'amplitude maximale mesurée, l'intervalle de classe retenu a été de 2 mm.

La représentation des données a porté sur les pourcentages des effectifs de chaque série, afin d'en permettre la comparaison.

---

### III - RÉSULTATS

---

#### 1. NOMBRE D'ANIMAUX RÉAGISSANTS/ ATTEINTS PAR ÉLEVAGE

##### 1.1. DESCRIPTION DES POPULATIONS ÉTUDIÉES

##### 1.1.1. Données historiques

L'enquête de 1988 avait porté sur 373 élevages, dans six départements. Le tableau 1 détaille pour chacun d'eux le nombre d'élevages qu'il comportait

et sa situation épidémiologique en 1989 (pas de données détaillées à l'échelle départementale disponibles dans les statistiques nationales pour 1988).

Quatre départements (01, 52, 59, 69) avaient un pourcentage de prévalence annuelle supérieur à la moyenne nationale et représentaient 265 élevages.

Tableau 1

Nombre d'élevages de l'échantillon 1988 (n = 373) par département et situation épidémiologique de la tuberculose bovine dans les départements correspondants et en France en 1989  
(absence de données départementales en 1988)

Département (numéro)	Nombre d'élevages de l'enquête 1988	Nombre total d'élevages (1989)	Nombre d'élevages atteints (1989)	Prévalence annuelle en 1989 (%)
Ain (01)	43	6 388	48	0,75
Gers (32)	42	5 608	22	0,39
Haute-Marne (52)	17	3 110	30	0,96
Nord (59)	100	8 114	83	1,02
Puy-de-Dôme (63)	66	10 423	46	0,44
Rhône (69)	105	4 946	79	1,60
France	-	503 449	2 301	0,46

Sources : données DGAI et DDSV

##### 1.1.2. Enquête de 2008

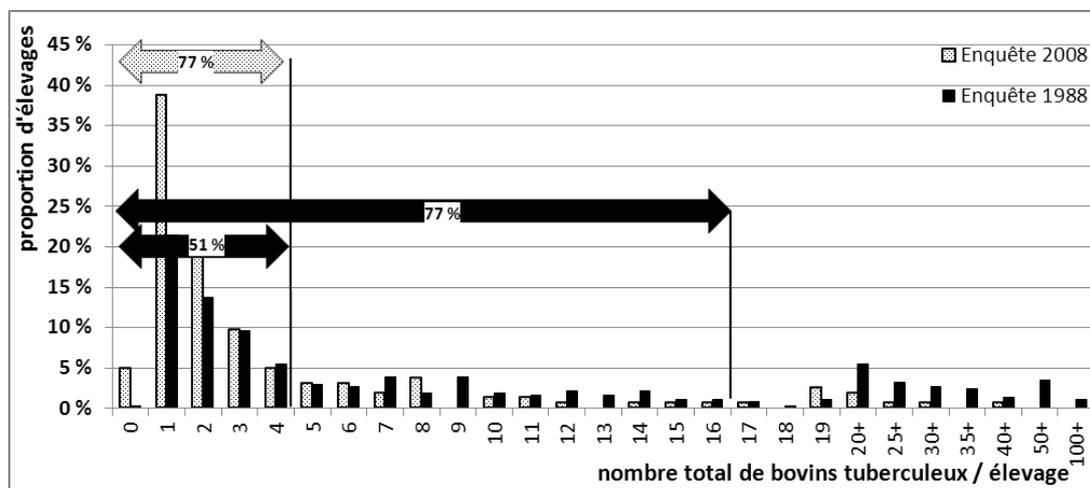
L'enquête de 2008 avait permis de collecter les données de 184 foyers sur les 222 officiellement recensés entre 2005 et 2007 : les départements de Camargue avaient été exclus (29 foyers), en raison des caractéristiques trop particulières des élevages de taureaux ; quatre départements n'avaient pas répondu à l'ordre de service, malgré les relances et correspondaient au total à neuf foyers. En excluant 19 foyers dont les données étaient incomplètes, la base finale comportait 165 foyers.

##### 1.2. NOMBRE TOTAL DE BOVINS ATTEINTS

Le nombre total de bovins atteints par élevage pour chacune des enquêtes est très différent (figure 1) : dans l'enquête de 2008, la majorité des élevages tuberculeux (77 %) ne comportait que quatre bovins atteints au maximum, tandis que pour le même seuil de quatre bovins, la proportion n'était que de 51 % dans l'enquête de 1988 (p proportion de 77 % correspond à un seuil de 16 animaux).

Figure 1

Distributions comparées des pourcentages d'élevages selon le nombre total de bovins atteints de tuberculose bovine par élevage, en France pour les enquêtes de 1988 (n = 373) et 2008 (n = 165)



Le seuil de quatre bovins maximum correspond à 77 % des élevages de l'enquête de 2008, contre 51 % de ceux de l'enquête de 1988, pour laquelle ce pourcentage de 77 % correspond à un seuil de 16 bovins au maximum.

Cette première impression est confortée par la comparaison du nombre moyen de bovins atteints par élevage : près de 11 (10,9) pour l'enquête de 1988 et quatre pour celle de 2008, ( $p_{\text{Wilcoxon}} = 0,0002$ ).

### 1.3. NOMBRE DE BOVINS RÉAGISSANT À LA PREMIÈRE IDT

Dans la comparaison des données correspondant à la première tuberculination, les distributions ne montraient, en revanche, pas de différence notable par rapport au seuil de quatre bovins réagissant à la première IDT par élevage (figure 2) : 81 % pour l'enquête de 1988 et 77 % pour celle de 2008 ( $p_{\text{conf}} = 0,32$ ). Le choix d'un seuil plus faible de trois

animaux par élevage ne modifiait pas le sens de l'observation : respectivement 75 % d'une part et 72 % d'autre part ( $p_{\text{conf}} = 0,57$ ).

Le nombre moyen de bovins réagissants est proche de trois pour les données de 1988 (3,1) et de quatre pour celles de 2008 (4,2).

## 2. TAILLE DES RÉACTIONS

### 2.1. DESCRIPTION DES ÉCHANTILLONS

#### 2.1.1. Données historiques

Les distributions des données françaises et tunisiennes ne sont pas statistiquement différentes, comme le montre la figure 3 ( $p_{\text{Wilcoxon}} = 0,17$ ). De ce fait, et comme les protocoles de tuberculinations étaient identiques, nous avons fusionné ces deux ensembles de données ( $n = 177$ ) pour la comparaison aux données récentes.

Figure 2

Distributions comparées du pourcentage d'élevages selon le nombre de bovins par élevage ayant donné un résultat positif à une première IDT dans un élevage tuberculeux, en France pour les enquêtes de 1988 (n = 373) et 2008 (n = 165) avec indication du pourcentage cumulé d'élevages par rapport au seuil de quatre bovins atteints par élevage

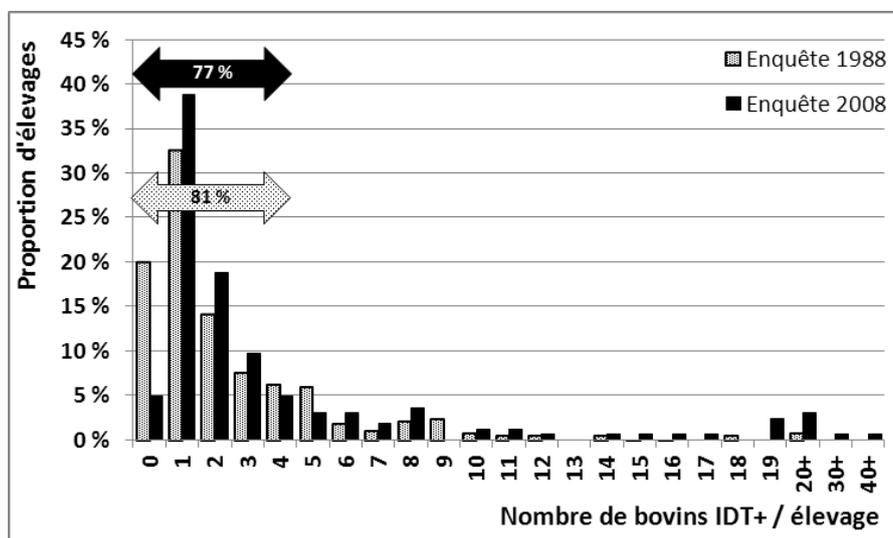
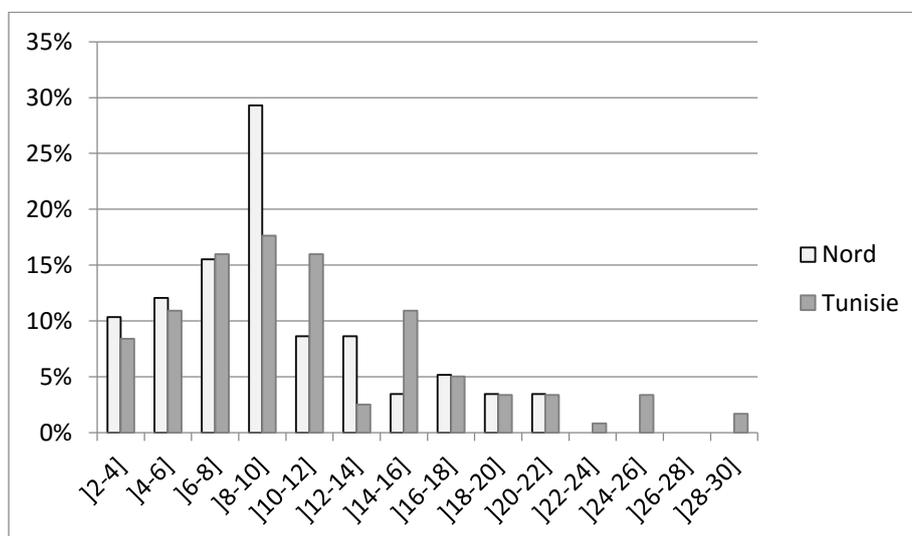


Figure 3

Distributions des bovins selon les classes d'épaissement de pli de peau suite à l'injection de tuberculine bovine, données de la DSV du Nord, n = 58, vs données de Tunisie, n = 119 (%)



### 2.1.2. Données récentes

Sur les 673 bovins d'élevages tuberculeux de Côte-d'Or soumis à une IDT (tableau 2), 188 avaient subi une IDC (17 élevages), et 485 une IDS (42 élevages).

La majorité des réactions non négatives à la tuberculine bovine (respectivement 118 et 449) étaient douteuses (resp. 77 % et 72 %), sans différence notable de l'IDC par rapport à l'IDS prise comme référence ( $p = 0,37$ ).

Tableau 2

Distribution du nombre de bovins selon le type de tuberculination (IDS ou IDC) et le résultat à la tuberculine bovine dans les troupeaux tuberculeux de Côte-d'Or (entre 2009 et 2012), un mois avant la prise d'un APDI

Nombre de réactions à la tuberculine bovine					
IDT	Nombre d'élevages	Négatives	Douteuses	Positives	Nombre total d'animaux
IDC	17	70	91	27	188
IDS	42	36	322	127	485
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>106</b>	<b>413</b>	<b>154</b>	<b>673</b>

De ce fait, les données de réactions à la tuberculine bovine d'IDS et d'IDC ont été réunies pour l'analyse ultérieure.

## 2.2. COMPARAISON DES ÉPAISSISSEMENTS À LA TUBERCULINE BOVINE ENTRE DONNÉES HISTORIQUES ET RÉCENTES EN CONTEXTE TUBERCULEUX

Les distributions des données anciennes et

récentes sont très différentes (figure 4) : seulement 9 % des réagissants des années 80 ont montré une réaction douteuse, contre 77 % pour les données récentes (Côte-d'Or) ( $p = 0$ ).

La figure 5 compare les deux distributions de façon quantitative.

Figure 4

Distribution des bovins selon les classes d'épaississement du pli de peau de bovins tuberculins (tuberculine bovine normale) et de résultat non négatif, dans les échantillons historique (1983-1984 ;  $n = 177$ ) et récent (Côte-d'Or, 2009-2012 ;  $n = 578$ )

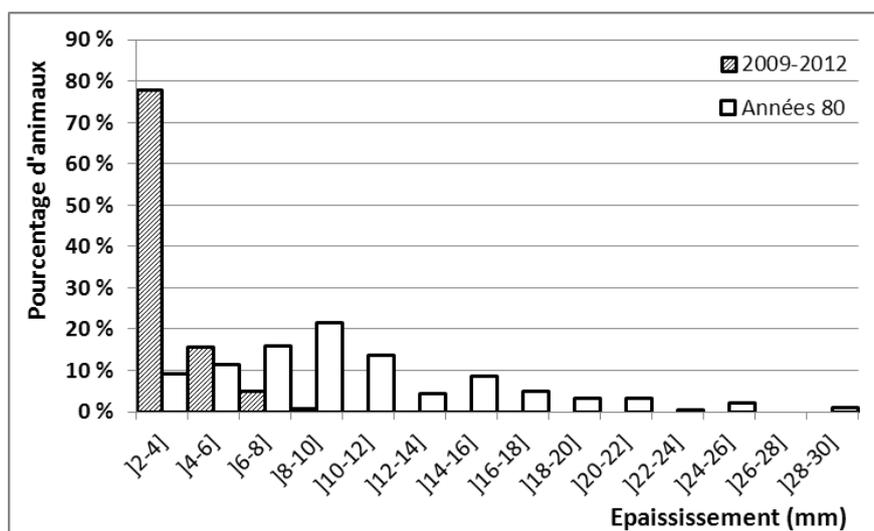
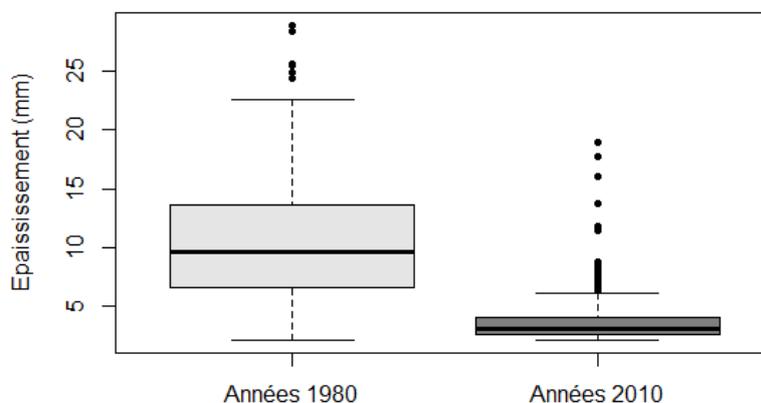


Figure 5

Boîtes à moustaches des épaisissements de pli de peau de bovins suite à l'injection de tuberculine bovine normale dans les échantillons historique (1983-1984 ; n = 177) et récent (Côte-d'Or, 2009-2012, n = 578)



La distribution des données des années 1980 est beaucoup plus étalée que pour les données récentes de Côte-d'Or. Les médianes sont respectivement 9,6 et 3,0 mm. Les deux distributions sont statistiquement différentes ( $p_{\text{wilcoxon}} < 0,001$ ).

d'épaississement de pli de peau suite à l'injection de tuberculine aviaire, en contexte tuberculeux, entre les historique et récent ne montrent pas de différence notable (figure 6).

Les distributions des valeurs des épaisissements ne paraissent pas notablement différentes (figure 7), les médianes très proches, 3,8 mm pour les données historiques et 4,3 pour les données récentes ( $p_{\text{wilcoxon}} = 0,38$ ).

### 2.3. COMPARAISON DES ÉPAISSISSEMENTS À LA TUBERCULINE AVIAIRE ENTRE DONNÉES HISTORIQUES ET RÉCENTES EN CONTEXTE TUBERCULEUX

Les distributions des bovins selon leur classe

Figure 6

Distributions des bovins selon les classes d'épaississement de pli de peau suite à l'injection de tuberculine aviaire pour les bovins à réaction non négative à la tuberculine bovine en élevages tuberculeux, données historiques (année 80 (n = 86) et récentes (Côte-d'Or, 2009-2012 (n = 76)

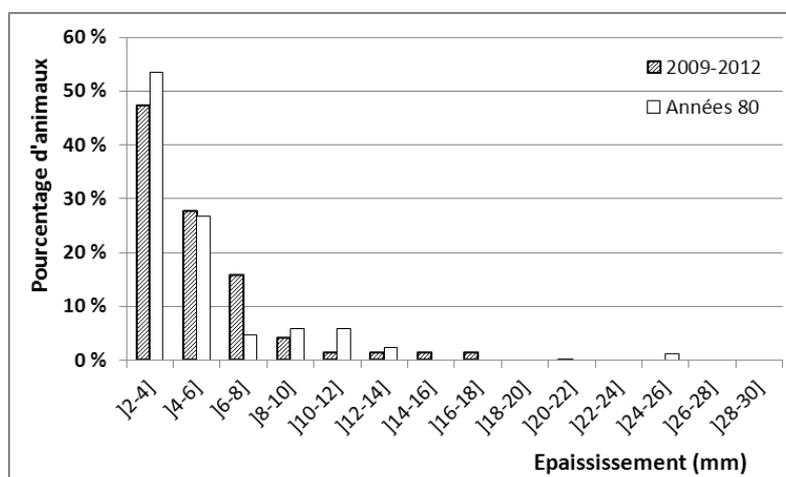
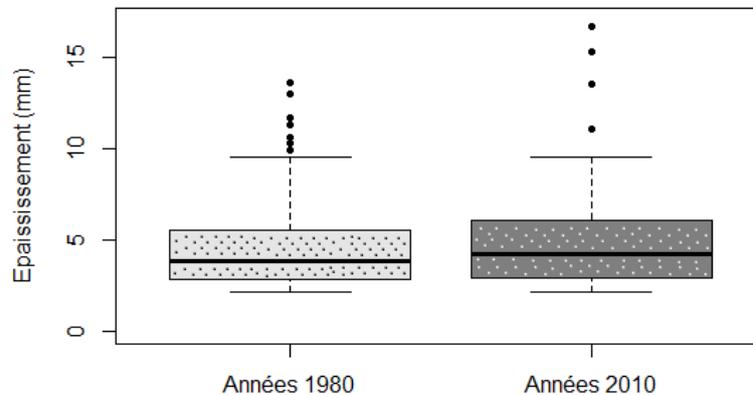


Figure 7

**Boîtes à moustaches des épaissements de pli de peau suite à l'injection de tuberculine aviaire pour les bovins à réaction non négative à la tuberculine bovine en élevages tuberculeux, dans les années 1980 (n = 86) et 2009-2012 (n = 76)**



### III - DISCUSSION

L'objectif de ce travail était de savoir si les impressions des vétérinaires sanitaires (diminution à la fois du nombre de bovins atteints par élevage et de la taille de réactions aux IDT depuis environ une vingtaine d'années voire plus) étaient fondées. Pour ce faire, cette étude reposait sur l'exploitation de données collectées à l'occasion de la lutte contre la tuberculose, ou bien d'études anciennes, et incomplètes pour certaines. Les données historiques n'ayant pas été récoltées dans les mêmes conditions que les données récentes, il est indispensable de discuter l'adéquation de ces données aux objectifs poursuivis dans la perspective d'établir la validité des résultats.

#### 1. VALIDITÉ DES DONNÉES

##### 1.1. ÉTUDE DU NOMBRE DE BOVINS ATTEINTS PAR ÉLEVAGE

Les données de l'enquête de 1988 ne sont pas représentatives de la situation épidémiologique de cette époque à l'échelle des départements, mais on peut considérer qu'elles représentent malgré tout la situation dans les élevages tuberculeux, puisque les départements concernés représentaient deux types de situation par rapport à la moyenne nationale (au-dessus ou en dessous).

Tous les dossiers des départements constituant la base historique ont été utilisés, sans l'exercice d'une sélection particulière qui pourrait biaiser l'échantillonnage. Par conséquent, nous pouvons considérer que les élevages représentent bien l'évolution de la tuberculose à l'époque dans ces départements.

L'enquête de 2008 peut être considérée comme représentative de la situation de la tuberculose dans les élevages en France à cette période : l'exclusion des foyers de Camargue, exclusivement consacrés à l'élevage de bovins de combat, évite d'altérer la représentativité de l'image des élevages conventionnels à finalité de production de lait ou de viande ; le déficit des autres élevages manquants (19), du fait de l'absence de réponse des départements concernés, ne devrait pas altérer cette représentativité en raison de leur faible nombre.

C'est pourquoi, nous considérons que cette comparaison entre les données récentes et anciennes est valide pour ce qui concerne la question de l'évolution de la tuberculose dans les élevages, même si ce ne serait pas le cas pour une comparaison de la situation épidémiologique globale, qui n'était pas l'objet de cette investigation.

## 1.2. ÉTUDE SUR LA TAILLE DES RÉACTIONS AUX IDT

Pour les données représentant une époque datant d'il y a une trentaine d'années, les élevages n'ont pas été sélectionnés d'une manière permettant de garantir leur représentativité, d'autant qu'ils proviennent de deux sources ; pour le département du Nord, sur les quatre élevages, trois étaient laitiers et un allaitant ; pour les dix élevages tunisiens, tous étaient laitiers, et on peut aussi penser qu'ils diffèrent des élevages français par de multiples aspects, comme la race, le nombre d'animaux par élevage, le nombre de bovins atteints de tuberculose, les caractéristiques des souches de bacilles tuberculeux y sévissant.

Malgré ces limites, nous avons fait le choix de considérer ces 14 élevages comme représentatifs de l'évolution de la tuberculose dans des élevages laitiers atteints de tuberculose à cette époque, en présumant que les différences soulignées ne pourraient qu'avoir une influence limitée.

L'extrait de la base de données de Côte-d'Or ayant servi aux analyses sur les épaissements de pli de peau à une époque récente (2009-2012) concerne la totalité des élevages tuberculeux de cette période dans ce département, majoritairement des élevages allaitants (6 élevages laitiers et 53 allaitants). Il faudra tenir compte du déficit d'élevages laitiers dans l'interprétation des résultats.

L'épaisseur de la peau des bovins allaitants est plus importante, en moyenne de près de 2 mm [Lambert, 2014]. De même, les épaissements sont plus importants chez les bovins allaitants que chez les laitiers [Lambert, 2014]. Autrement dit, l'échantillon historique étant constitué majoritairement de bovins laitiers, dont l'épaissement a tendance à être moins important que celui des bovins allaitants, et l'échantillon actuel étant allaitant, donc, à réactions présumées plus fortes, la prise en compte de cette différence de constitution de nos échantillons ne ferait que renforcer le sens mis en évidence.

## 2. NOMBRE D'ANIMAUX ATTEINTS OU RÉAGISSANTS PAR ÉLEVAGE

Les résultats, en première approche portant sur la totalité des effectifs, confortent la perception des vétérinaires praticiens : on peut effectivement constater que le nombre total de bovins atteints

par élevage est bien plus faible aujourd'hui qu'il ne l'était autrefois (figure 1). Toutefois, ce constat est biaisé par le changement dans les modalités de lutte, les élevages actuels étant soumis à l'abattage total sitôt le diagnostic établi, tandis qu'autrefois, l'assainissement était obtenu par dépistage et élimination des animaux infectés, détectés par tuberculination, l'abattage total étant l'exception ; par conséquent, le nombre d'animaux atteints dans les élevages tuberculeux des années 80 résultait du cumul des différentes interventions, alors qu'actuellement il ne résulte que d'une seule. En standardisant les observations sur la base d'une première tuberculination, la différence précédemment constatée disparaît (figure 2).

Certes, on peut souligner que l'échantillonnage de l'enquête de 1988 n'est pas satisfaisant, puisque non représentatif de la situation nationale comme en 2008. Mais on ne peut qu'être frappé par la convergence des résultats des deux enquêtes, 1988 et 2008, de la figure 2 : on retrouve bien le même phénomène d'une majorité d'élevages qui ne montrent qu'un faible nombre de bovins atteints (réagissant à l'IDT) par élevage. Mais, la question n'est pas celle de la comparaison des situations épidémiologiques nationales entre ces époques, mais celle de la tuberculose dans les élevages, ce qui fait que la question de la représentativité par rapport à des populations régionales n'est pas un critère de qualité de l'échantillonnage primordial.

Pour chacune des époques, la sélection des élevages a été opérée sans *a priori* : quasi exhaustivité en 2008, sauf quelques élevages manquants ou volontairement retirés ; exhaustivité pour chacun des départements concernés pour l'enquête 1988, ces départements illustrant la situation de la tuberculose dans les élevages. Nous considérons que les conditions de comparabilité entre les deux enquêtes sont satisfaisantes.

Les troupeaux comportent, en moyenne, un plus grand nombre d'animaux à l'heure actuelle qu'autrefois. Peut-être faut-il y voir la raison pour laquelle le nombre moyen est légèrement plus élevé aujourd'hui, même si l'écart n'est pas significatif.

Par conséquent, on peut dire que, contrairement à ce que pensent les vétérinaires praticiens, la tuberculose n'a pas changé de visage à l'échelle de l'élevage, mais que ce sont les modalités de lutte

qui conduisent à cette modification de leur perception. Le faible nombre d'animaux atteints par élevage n'est donc pas un phénomène nouveau, mais constitue bien une manifestation habituelle de la tuberculose bovine, en accord avec son évolution connue pour être enzootique.

### 3. TAILLE DES RÉACTIONS

D'après les figures 4 et 5, on constate bien une différence très importante dans la taille des réactions aux IDT, dans le sens d'une forte diminution, que l'on peut apprécier au travers de celle de la médiane, passant de 9,6 à 3,0 mm.

La question est de savoir s'il s'agit d'un artefact lié à nos conditions d'observations, ou bien si le phénomène est réel, quelle qu'en soit l'explication.

#### 3.1. INJECTION DE TUBERCULINE : TITRE ET VOLUME

Seules les données correspondant à l'utilisation de tuberculine normale ont été retenues, celles correspondant à l'utilisation de tuberculine forte ayant été écartées. Mais, le titre de tuberculine normale a évolué : il était de 25 000 UI/ml autrefois, il est actuellement de 20 000 UI/ml. Cette différence ne permet cependant pas d'expliquer l'ampleur de l'écart observé, car, s'il est vrai que la taille de la réaction suit une loi dose-effet, celle-ci est fonction du logarithme de la dose [Lucas et Gayot, 1967] : sur 500 animaux tuberculeux [Glässer, 1961 in Lucas et Gayot, 1967] ayant reçu quatre doses de tuberculine (5, 25, 100 et 5 000 UI), les épaissements étaient, respectivement de 2,2 mm, 3,6 mm, 4,2 mm et 7,6 mm. Autrement dit, pour une dose multipliée par quatre (soit une augmentation de 400 %), la différence d'épaissement était de 0,6 mm en moyenne, et pour une dose multipliée par 50 (soit 4 950 % d'augmentation) elle était de 3,4 mm. La différence de dose constatée dans notre étude n'étant que de 20 % en moins, nous pensons que l'écart en moins éventuel serait de faible ampleur et ne peut correspondre à l'écart observé.

Le volume d'injection est aujourd'hui de 0,1 ml, à l'époque il était de 0,2 ml. Compte tenu des remarques précédentes sur la croissance logarithmique de la relation dose-effet, nous pensons que cette différence de volume ne permet

pas d'expliquer l'importance de l'écart observé.

#### 3.2. COMPOSITION DÉMOGRAPHIQUE SELON L'IMPORTANCE DES LÉSIONS

On pourrait penser aussi que nos données puissent différer par la fréquence des bovins porteurs de lésions, qui est liée à la fréquence des réactions tuberculiques plus élevées, les bovins ayant des réactions tuberculiques plus importantes étant présumés avoir des lésions plus nombreuses. Mais, nous n'avons pas constaté de différence notable selon la fréquence des animaux atteints (cumulant animaux réagissant à la tuberculine et porteurs de lésions). Il faudrait une étude plus fine sur la nature et l'importance des lésions, mais les données historiques ne permettent pas ce type d'analyse.

#### 3.3. BIAS DE MESURE

Si aujourd'hui, tous les bovins (en Côte-d'Or tout au moins) ont fait l'objet d'une mesure du pli de peau, on pourrait craindre que les vétérinaires ayant fait les relevés dans les années 80 n'aient sélectionné que des bovins porteurs d'une réaction suffisante pour être considérée par eux comme non négative, du fait de l'importance, à l'époque, de la lecture subjective. Ce ne peut être le cas pour nos données, car les vétérinaires qui ont pratiqué les mesures de pli de peau avaient comme consigne très ferme de noter *tous* les résultats, et les fichiers permettent de vérifier, par l'existence des valeurs des mesures reportées pour les résultats négatifs que les vétérinaires n'ont pas opéré une telle sélection.

#### 3.4. INTERPRÉTATION RETENUE

Au total, nous pouvons présumer que la réduction de la réactivité des bovins à la tuberculine bovine est bien objective, d'autant qu'on ne constate aucune différence pour les réactions à la tuberculine aviaire.

Cet écart ne peut être expliqué par les différences concernant le titre et le volume injecté de la tuberculine bovine : cet écart important ne semble pas résulter d'un artefact, mais bien d'un phénomène réel.

### 3.5. CAUSES POSSIBLES

Cette différence pourrait avoir pour origine une évolution de la réactivité des bovins, du bacille tuberculeux ou de la tuberculine.

En ce qui concerne une évolution de la réactivité allergique des bovins à un test intradermique, quelle que soit la tuberculine, on ne peut pas retenir cette hypothèse puisque la réactivité à la tuberculine aviaire n'est pas différente. On ne peut exclure une évolution de la réactivité propre à la tuberculine bovine induite par la répétition d'injections de tuberculine, même espacées d'une durée bien supérieure, un an environ, à celle, déjà connue de six semaines pendant laquelle la réactivité à la tuberculine est diminuée : les bovins de Côte-d'Or de la zone à risque de tuberculose sont en effet soumis à des tuberculinations annuelles depuis plusieurs années. Il faudrait comparer nos données anciennes (ou d'autres s'il en existe) à celles de bovins issus d'élevages tuberculeux d'autres départements et n'ayant pas subi d'injection de tuberculine bovine antérieurement, ce qui est possible étant donné l'arrêt des tuberculinations systématiques dans de nombreux départements.

Une évolution des bacilles tuberculeux qui leur permettrait d'échapper au dépistage allergique est également envisageable, selon un modèle de sélection des souches mieux adaptées pour ne pas être détectées et qui par conséquent ne seraient pas éliminées. Il faudrait alors admettre qu'il s'agirait d'un mécanisme affectant toutes les souches, étant donné la diversité des spoligotypes observés en France [Boschioli *et al.*, 2015]. Cette question reste à étudier.

L'évolution de la tuberculine, en revanche, est beaucoup mieux documentée. Les souches de bacilles tuberculeux sont dotées de spécificités antigéniques qui sont reconnues ou non par la tuberculine bovine, selon son origine : des tuberculines étalons CEE (Weybridge et Rotterdam), dotées de la même activité biologique (50 000 UI/ml), préparées à partir de la même souche de référence de *M. bovis* AN5 (définie par la directive 64/432/CEE), ont fait l'objet d'un titrage comparatif sur cobaye ; il a été possible de mettre en évidence des différences de titre jusqu'à une fois et demi la valeur de référence, en fonction de la souche de sensibilisation des cobayes, souche AN5 ou BCG, révélant ainsi leur différence de capacité à reconnaître des déterminants antigéniques propres aux souches [Dufrene *et al.*, 1981].

Ces travaux anciens connaissent un regain d'actualité. On peut se demander, en effet, si la tuberculine utilisée n'a pas subi une évolution qui la rend plus ou moins apte à réagir aux déterminants des bacilles tuberculeux sur le terrain [Strain *et al.*, 2011]. Se pose aussi la question de la pertinence du choix de la souche AN5 pour la production de tuberculine par rapport aux caractéristiques antigéniques des souches rencontrées sur le terrain [Smith *et al.*, 2006]. De plus, il a été possible de mettre en évidence des différences significatives d'activité selon les sources de tuberculines [Schiller *et al.*, 2010], bien que les procédures de préparation soient respectées [Bakker *et al.*, 2009]. Il est aussi possible que le cobaye ne soit pas le plus approprié pour le titrage des tuberculines, et que le bovin serait préférable [Buddle *et al.*, 2008]. Le choix d'une tuberculine dont l'activité réelle serait moindre peut avoir pour conséquence de ne permettre la détection que de 50 pour cent des animaux infectés [Good *et al.*, 2011].

Il conviendrait de conforter nos résultats par d'autres observations, pour éliminer les éventuelles singularités propres à nos jeux de données, car il ne faut pas oublier que les observations ne respectent pas le principe d'indépendance des données, puisqu'elles ont été collectées dans un nombre limité d'élevages et dans un seul département pour les données récentes.

Nous n'avons pas vu de référence portant sur ce type de comparaison entre des données anciennes et actuelles [Anonyme, 2015].

### 3.6. CONSÉQUENCE

Si nous n'avons pas pu mettre en évidence de biais permettant d'expliquer un tel écart, même si les changements concernant la mise en oeuvre de la tuberculine bovine (titre et volume) peuvent sans doute y contribuer, mais de façon minime, nous pouvons retenir que cette différence est vraisemblablement réelle, d'autant que la revue de la littérature met clairement en évidence la responsabilité potentielle des caractéristiques biologiques de la tuberculine dans les performances du dépistage.

Dans ces conditions, si les réactions sont aujourd'hui très majoritairement de faible taille, il est impératif de recourir de façon systématique à une méthode objective de lecture des

tuberculinations : la lecture subjective ne peut être admise, non seulement parce qu'elle est réglementairement non valide, mais surtout parce que l'image de la tuberculose bovine pour de nombreux vétérinaires praticiens ne correspond plus à la réalité actuelle. Il faut éviter un biais de sélection qui pourrait être opéré subjectivement par des praticiens, en ne retenant que les réactions qu'ils considéreraient comme suspectes, laissant de côté celles, trop faibles à leurs yeux, qu'ils considéreraient comme non spécifiques. La seule solution est la standardisation des lectures de tuberculination par mesure systématique du pli de

peau, pour écarter cette interférence d'une subjectivité qui, par nature, est variable d'un vétérinaire à un autre.

C'est ce qu'a retenu depuis longtemps la directive européenne sur la lutte contre la tuberculose bovine et que la réglementation française a définitivement entériné en 2012 [NS DGAL, 2012].

Il est impératif cependant que des recherches complémentaires étudient cette question de l'adéquation de la méthode de titrage de la tuberculine et de son activité biologique sur le terrain.

---

#### IV - CONCLUSION

---

Nous avons voulu vérifier de façon objective l'opinion de nombreux vétérinaires qui pensent que le nombre de bovins atteints dans les élevages tuberculeux a fortement diminué, de même que la taille de la réaction tuberculinique des bovins atteints. Pour cela, nous avons pu comparer des données anciennes, datant des années 1980, conservées dans nos archives, à celles d'une enquête réalisée en 2008 d'une part et de la base de données de la DDPP de Côte-d'Or, d'autre part.

Si la comparaison des distributions des élevages selon le nombre de bovins atteints montre qu'effectivement, autrefois, les élevages avaient un nombre plus élevé de bovins atteints qu'aujourd'hui, la standardisation des données sur la première tuberculination, pour tenir compte du biais résultant de l'abattage total pratiqué systématiquement aujourd'hui, et exceptionnellement autrefois, ne montre plus de différence.

Autrement dit, l'opinion des vétérinaires repose sur un biais de perception lié au changement des conditions de lutte (abattage total).

En ce qui concerne les épaissements du pli de peau, nous avons constaté une différence importante (médiane de 9,6 mm autrefois et 3,0 aujourd'hui). Les biais possibles ont été discutés, sans pouvoir aboutir à la mise en évidence d'un artefact susceptible d'expliquer un tel écart, dont nous sommes obligé de reconnaître qu'il est bien réel, au moins en grande partie, et pour lequel différentes hypothèses explicatives ont été envisagées.

La conséquence est la nécessité impérieuse de respecter l'obligation réglementaire de mesure systématique du pli de peau afin de garantir une standardisation des lectures des réactions tuberculiniques.

---

#### BIBLIOGRAPHIE

---

AM 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, modifié. JORF, n° 226 du 30 septembre 2003 page 16 680 (dernière mise à jour du 2 septembre 2014).

Ancelle T. - Statistique, épidémiologie. Maloine, Paris, 2006, 300 pages.

Anonyme - Bovine tuberculosis in the UK. <http://www.bovinetb.info/testing.php> consulté le 05/10/2015 à 22 h.

- Bakker D., Willemsen P., Strain S., McNair J. - A comparison of Commercially Available PPDs: Practical Consideration for Diagnosis and Control of Bovine Tuberculosis. *M. bovis* V Conference, 2009.
- Ben Khalifa J. - Contribution à l'étude de l'intradermo-tuberculation comparative bovine dans la région de Sidi-Thabet, Tunisie. Thèse Méd. Vét. (ENVM Sidi-Thabet, Tunisie), 1985, 104 pages.
- Bernard M. - Tuberculose bovine : un changement de visage épidémiologique depuis les années 80 ? Thèse Méd Vét. (Alfort), 2015, 63 pages (2015).
- Boschiroli A. L., Michelet M., Hauer A., de Cruz K., Courcoul A., Hénault S., Palisson A., Karoui C., Biet F. et Zanella G. - Tuberculose bovine en France : cartographie des souches de *Mycobacterium bovis* entre 2000 et 2013. *Bulletin épidémiologique*, 2015, **70**, 2-8.
- Brooks C.E.P., Carruthers N. - Handbook of statistical methods in meteorology, H.M.S.O., London, 1953, 412 pages. In <http://www.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/discr.php>.
- Buddle B.M., Denis M., Aldwell F.E., Martin Vordermeier H., Glyn Hewinson R., Neil Wedlock D. - Vaccination of cattle with *Mycobacterium bovis* BCG by a combination of systemic and oral routes. *Tuberculosis*, 2008, **88**, 595-600.
- Caron F. - Contribution à l'étude épidémiologique de la tuberculose bovine dans le département du Nord. Thèse Méd. Vét. (Alfort), 1985, 210 pages.
- Directive 64/432/CEE du 26 juin 1964, relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine. JO L 121 du 29.7.1964, p. 1977.
- Djebabli M. - Étude de l'intradermotuberculation comparative en élevage tuberculeux. Thèse Méd. Vét. (ENMV Sidi-Thabet, Tunisie), 1985. *Thèse dirigée par J.J. Bénet, non soutenue du fait du décès de son auteur peu de temps avant sa soutenance.*
- du Breil M. - Enquête nationale tuberculose bovine 2005, 2006 et 2007. Rapport de stage de M2 Santé Publique Paris XI et Sciences de la Santé Paris XII, spécialité Surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales, 2009, 54 pages.
- Dufrene M., Versmisse V., Augier-Gibory S., Gayot G. et Augier J. - Activité relative de deux dérivés protéiques purifiés de tuberculine bovine - souche AN5 - selon l'état vivant ou inactivé de la souche de sensibilisation des cobayes. *Ann. Rech. Vét.*, 1981, **12**(4), 397-401.
- Good M., Clegg T.A., Costello E., More S.J. - The comparative performance of the single intradermal test and the single intradermal comparative tuberculin test in Irish cattle, using tuberculin PPD combinations of differing potencies. *Vet. J.*, 2011, **190**, e60-e65.
- Lambert O. - Évaluation d'un nouveau protocole de diagnostic de la tuberculose bovine. Mémoire de stage de Licence professionnelle, Statistiques et informatique décisionnelle, IUT Paris Descartes, 2014, 53 p.
- Lucas A. et Gayot G. - Pathologie de la production du lait. III. Procédés actuels de dépistage de la tuberculose bovine. Centre national de la recherche scientifique Ed., Paris, 1967, 63 pages.
- NS DGAI - Note de service SPDSA/N2012-8237 du 27 novembre 2012. Tuberculose bovine : Dispositions techniques relatives à l'intradermotuberculation en application de l'arrêté du 15 septembre 2003 modifié, 18 pages.
- Schiller I., Vordermeier H.M., Waters W.R., Kyburz A., Cagiola M., Whelan A., Palmer M.V., Thacker T.C., Meijlis J., Carter C., Gordon S., Egnuni T., Hardegger R., Marg-Haufe B., Raeber A., Oesch B. - Comparison of tuberculin activity using the interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Veterinary Record*, 2010, **167**, 322-326.
- Smith N.H., Gordon S.V., de la Rúa-Domenech R., Clifton-Hadley R.S., Hewinson R.G. - Bottlenecks and broomsticks: the molecular evolution of *Mycobacterium bovis*. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2006, **9**, 670-681.
- Strain S.A.J., McNair J., McDowell S.W.J. - Bovine tuberculosis: a review of diagnostic tests for *M. bovis* infection in cattle. 2011. <http://www.dardni.gov.uk/afbi-literature-review-tb-review-diagnostic-tests-cattle.pdf>. 45 pages.

Tekfa N. - Contribution à l'étude de la valeur des techniques d'intradermotuberculinations dans le diagnostic de la tuberculose bovine selon le contexte épidémiologique. Thèse pour l'obtention du titre de Maître ès-Sciences vétérinaires, Alfort, 1986, 265 pages.

Zmerli K. - Comparaison de tuberculination intradermique bovine entre l'encolure et le pli sous caudal. Thèse Méd. Vét. (ENVM Sidi-Thabet, Tunisie), 1985, 57 pages.



### **Remerciements**

Aux nombreux agents des Directions départementales des services vétérinaires (tout particulièrement le Docteur vétérinaire Jean Ruinet, ancien adjoint Santé animale du Nord) ou des Directions départementales en charge de la protection des populations, aux vétérinaires praticiens, aux étudiants vétérinaires français et tunisiens qui ont collecté les données qui ont permis ce travail.