

ÉTUDE PRÉLIMINAIRE À L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE LA SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN ÉLEVAGE EN FRANCE *

Bouveret Adrien¹, Dufour Barbara¹ et Rivière Julie¹



RÉSUMÉ

La lutte collective contre la tuberculose bovine (danger sanitaire de première catégorie) a commencé en France dès 1955 à la suite de la création des groupements de défense sanitaire (GDS). 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 décerné par l'Union Européenne en 2001. Cependant, si l'allègement des mesures réglementaires a été la règle au cours des dernières décennies, la vigilance des autorités sanitaires s'est de nouveau accrue car, depuis 2005, une augmentation de la prévalence a été 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 des allègements réglementaires ont été réalisés dans le but principal de limiter le coût de la surveillance, sans réelle information concrète concernant son efficacité (*i.e.* sur le terrain).

Ce travail a consisté à élaborer des arbres de scénarios représentatifs des protocoles de surveillance de la tuberculose bovine en élevage et à estimer de manière quantitative et stochastique des paramètres d'entrée nécessaires aux simulations. 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. Par ailleurs, de nombreuses données n'étaient pas disponibles, notamment sur les facteurs influençant la détection de la maladie, et c'est pour cette raison qu'une consultation d'experts a été nécessaire. Les réponses des experts pour chaque branche des arbres de scénarios, ainsi que le paramétrage en découlant, ont été présentés dans cet article, permettant une première estimation de l'influence des conditions de terrain sur les caractéristiques des tests de dépistage en élevage.

Mots clés : tuberculose bovine, élevage bovin, surveillance, dépistage, évaluation, efficacité, arbre de scénarios, France, experts.

ABSTRACT

Bovine tuberculosis is a contagious disease submitted to regulatory texts, for which collective control measures have been implemented in France since 1955. These measures were effective, as the prevalence of the bovine tuberculosis decreased during years, until France obtained from the European Union the bovine tuberculosis free status in 2001. Since, the reduction of regulatory measures has been the rule in order to reduce surveillance's costs. However, prevalence of bovine tuberculosis is rising again since 2005 in France and is becoming once again an important concern for the sanitary authorities. Therefore, the evaluation of the bovine tuberculosis surveillance system seemed to be relevant, regarding its effectiveness and its costs. Currently, those indicators have never been estimated for this surveillance system in France.

.../..

* Article reçu le 3 juillet 2017, accepté le 17 septembre 2017

¹ École vétérinaire d'Alfort, EpiMAI USC Anses, Université Paris-Est, 94 704 Maisons-Alfort, France

.../..

The purpose of this study was to elaborate scenario trees that would represent the surveillance protocols of bovine tuberculosis in farms, and to estimate quantitatively the input parameters for stochastic simulations. Scenario tree structures containing all infection and detection category nodes have been built, allowing the creation of a scientific basis for the upcoming studies. In addition, many data were not available concerning factors influencing the detection of the bovine tuberculosis; it was therefore necessary to consult experts on this matter. The experts' answers for each branch of the scenario trees, as well as the input parameters deduced by them, were presented in this article, allowing a first estimation of the influence of field conditions on the characteristics of screening tests in the farm.

Keywords: Bovine tuberculosis, Cattle farm, Surveillance, Screening, Evaluation, Effectiveness, Scenario tree, France, Experts.



I - INTRODUCTION

Les bovins atteints de tuberculose sont principalement infectés par *M. bovis*, et, plus rarement par *M. caprae*, ou encore *M. tuberculosis* (correspondant au bacille majoritaire de la tuberculose humaine). La réglementation française actuelle stipule 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 (commerciales essentiellement).

La lutte collective contre la tuberculose bovine en France a commencé en 1955, période à laquelle plus de 10 pour cent 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 a diminué régulièrement jusqu'à l'obtention par la France du statut indemne de tuberculose bovine en 2001.

Toutefois, depuis 2005, une augmentation de la prévalence a été constatée en France et constitue une préoccupation importante. La lutte a donc été de nouveau renforcée afin de maintenir le statut indemne de la France et a conduit à un taux de prévalence troupeau s'élevant à 0,089 % en 2014, soit 190 troupeaux infectés sur un total de 212 550 troupeaux bovins français [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 une répartition de la maladie selon certaines zones regroupant la majeure partie des foyers (Côte-d'Or, Dordogne, Pyrénées-Atlantiques notamment).

Actuellement, la surveillance de la tuberculose bovine repose sur trois composantes : le dépistage périodique en élevage (objet du travail présenté), les contrôles lors des mouvements d'animaux et l'inspection *post-mortem* à l'abattoir. L'ensemble des mesures de surveillance [Arrêté du 15 septembre 2003] est soumis à la réglementation européenne [Directive 64/432/CE] et implique le placement de l'ensemble d'un troupeau pour lequel au moins un animal a présenté un résultat non-négatif à un test de dépistage (*i.e.* positif ou douteux) sous APMS (Arrêté préfectoral de mise sous surveillance). L'élevage est alors considéré comme suspect, bloqué, et tout mouvement de bovins (achat, vente, transport) est interdit.

Ces modalités de surveillance peuvent ainsi engendrer des contraintes pratiques et économiques à la fois pour l'éleveur et pour l'Etat prenant en charge les investigations supplémentaires. De plus, les tests de dépistage sont imparfaits, rendant, dans un certain nombre de cas, ces mesures inutiles (faux-positifs). Pour ces raisons, l'évaluation du dispositif de surveillance est primordiale afin d'en vérifier l'efficacité, ainsi que les coûts engendrés.

Dans ce contexte, l'efficacité (sensibilité, spécificité) et les coûts des différentes modalités de surveillance peuvent être évalués par une méthode de simulation stochastique par arbre de scénarios. Toutefois, cela nécessite l'estimation quantitative des paramètres d'entrée de l'arbre de scénarios, méconnus à l'heure actuelle. Cette étude préliminaire s'est ainsi attachée à identifier les facteurs d'influence de l'infection et/ou de la détection de la maladie, ainsi qu'à estimer

quantitativement leur influence sur ces deux éléments. De nombreuses données n'étant pas disponibles, une consultation d'experts a été réalisée afin de proposer de premières estimations quantitatives des paramètres non documentés dans la littérature scientifique, ce qui permettra ainsi, dans un second temps, de recourir à une méthode d'évaluation de programmes de surveillance encore très peu utilisée pour la tuberculose bovine en France.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. GÉNÉRALITÉS SUR LA MODÉLISATION STOCHASTIQUE PAR 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 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. 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 [Martin *et al.*, 2007]. Afin de construire un arbre de scénarios, il convient tout d'abord de lister l'ensemble des événements ou caractéristiques (des individus, des tests, *etc.*) qui influencent la probabilité d'infection et/ou de détection des individus. 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 déjà 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 alloué à 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.

2. PROTOCOLES DE DÉPISTAGE ÉTUDIÉS

Afin notamment d'objectiver si l'introduction du test de dosage de l'interféron gamma (IFN γ) (non reconnu actuellement dans la réglementation française) pourrait présenter un avantage par rapport aux autres protocoles de surveillance 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'infirmité d'une suspicion. Pour cela, les protocoles 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 était reconnu officiellement, ont été identifiés et décrits sur la figure 1, comme étape préalable à l'identification des facteurs pouvant influencer l'efficacité et/ou le coût du dépistage.

2.1 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 (intradermotuberculination) IDS (intradermotuberculination simple) ou IDC (intradermotuberculination comparative) 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 1).

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 (protocole 2, figure 1). Il existe un protocole plus direct (protocole 3, figure 1), permettant d'arriver au résultat précédent avec un temps de blocage considérablement diminué, lorsque l'abattage diagnostique est directement effectué à la suite d'une première IDT non-négative.

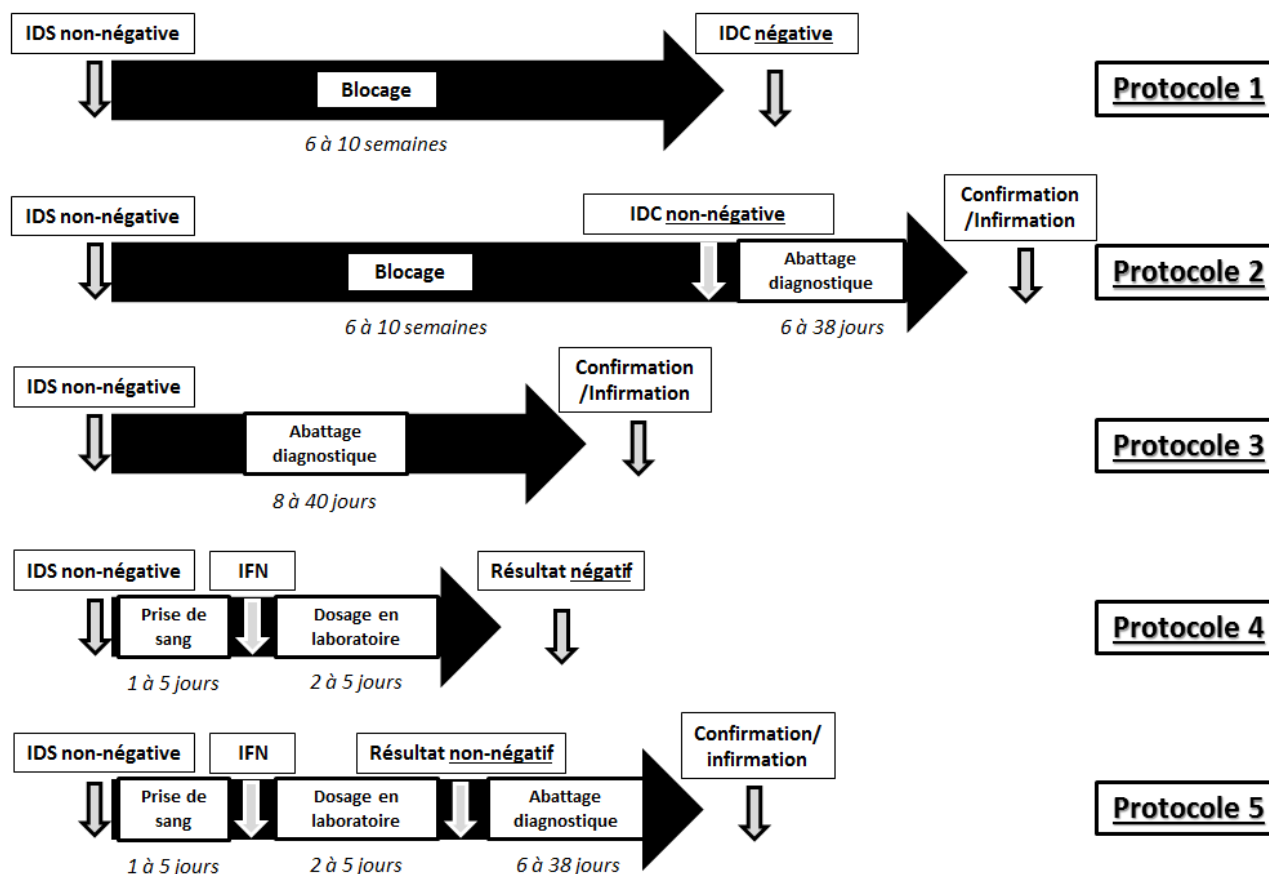
2.2 PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX

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 1 (protocole 4), lorsque la suspicion est finalement infirmée. La durée de ce protocole 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/ou la suppression de l'abattage diagnostique.

Figure 1

Protocoles de dépistage en vigueur (protocoles 1, 2, et 3) et protocoles de dépistage expérimentaux (protocoles 4 et 5) étudiés



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 (protocole 5, figure 1). 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.

3. 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 reconrôle 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.

3.1 FACTEURS À PRENDRE EN COMPTE POUR LA CONSTRUCTION DES ARBRES

Conformément à la méthodologie des arbres de scénarios, la première étape du travail 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.

3.1.1 Facteurs influençant la probabilité d'infection

- **Zone géographique :** 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 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].
- **Taille du troupeau :** la taille du troupeau est fréquemment associée à la survenue de l'infection à *M. bovis* [Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010 ; Brooks-Pollock *et al.*, 2013] et constitue même, selon certains auteurs, un facteur de risque de survenue de l'infection tuberculeuse [Porphyre *et al.*, 2008 ; Skuce *et al.*, 2012 ; Broughan *et al.*, 2016 ; Dejene *et al.*, 2016]. Ainsi, une grande taille de troupeau augmenterait la probabilité d'infection puisqu'il y aurait potentiellement plus d'animaux réceptifs [Dejene *et al.*, 2016], considérés comme de potentiels points d'entrée et d'entretien de l'infection [Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010]. Dans ce type de troupeau, la probabilité des contacts avec la faune sauvage serait plus importante (selon le type d'élevage), ce qui constitue également un facteur de risque de l'infection [Porphyre *et al.*, 2008]. Par ailleurs, la taille du troupeau est également considérée comme un 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].

- **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 les troupeaux allaitants [Richardson *et al.*, 2014 ; Downs *et al.*, 2016], ce qui peut être expliqué par des facteurs environnementaux induisant une réceptivité 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 pâturages, *etc.*).
- **Contacts avec des animaux sauvages infectés :** il a été 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 ainsi que de persistance de l'infection en élevage [Dejene *et al.*, 2016 ; O'Hagan *et al.*, 2016]. En effet, l'infection par *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 même être entretenue dans la nature par des espèces sauvages devenues réservoirs.
- **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 et inter-élevages.

3.1.2 Facteurs influençant la détection de la tuberculose bovine

- **Zone géographique :** les rythmes de tuberculination diffèrent en fonction des départements. La probabilité de détecter un cas dépendra du rythme de dépistage en vigueur

puisque dans un grand nombre de départements, les tests ne sont pas réalisés tous les ans, voire ne sont plus pratiqués systématiquement (arrêt de la tuberculination pour 52 départements en 2014 d'après les données de la Direction générale de l'alimentation (DGAI)). Le choix du premier test de dépistage, qui est généralement l'IDS, dépend également de la zone d'élevage. Ainsi, l'IDC peut être choisie en première intention lorsque la présence de mycobactéries atypiques est attestée ou suspectée, comme dans le département de la Côte-d'Or par exemple.

- **Âge du bovin** : 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 nombreux cas en France compte tenu de la situation épidémiologique favorable. Ainsi, actuellement en France, les animaux ne sont testés qu'à partir de 24 mois dans la grande majorité des cas, et il a donc été considéré dans cette étude qu'un animal de moins de 24 mois n'était pas soumis aux tests de dépistage.
- **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 relativement complexe, notamment en raison des contraintes pratiques qui peuvent être rencontrées sur le terrain pouvant conduire à une mauvaise réalisation de l'acte (mauvaise injection de tuberculine ou mauvaise mesure par exemple). Ces pratiques peuvent 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 avec l'expérience du vétérinaire, et sont plus élevées 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.
- **Qualité de la contention des animaux** : 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 conduire à 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.
- **Intervalle entre l'injection de la tuberculine et la lecture du résultat** : l'intensité de la réaction (suite à une IDS ou une IDC) 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 détériorée si la lecture est effectuée dans les 48 heures post-tuberculination. 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 peut diminuer à partir de 96 heures post-injection.
- **Intervalle entre deux IDT** : un délai minimal de 42 jours doit être respecté entre deux IDT, car une hypo-sensibilisation transitoire fait suite à une première IDT et se prolonge pendant environ 42 jours. Ainsi, le raccourcissement de ce délai 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].
- **Taille du troupeau** : les troupeaux de grande taille disposent généralement de matériel de contention plus adapté et/ou de meilleure qualité que les troupeaux de petite taille, pouvant ainsi faciliter la réalisation des IDT.

3.2 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 sur 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 des années 2013, 2014 et 2015. Les données ont été extraites de la BDNI grâce à des 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 nécessaires à la construction des arbres n'étaient pas disponibles dans la littérature ou dans ces bases de données. Une enquête auprès d'experts a donc été effectuée, par un questionnaire en ligne administré sur le site internet [<https://www.limesurvey.org>]. Le panel de onze 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). Après rappel et relance finale, huit experts sur onze (8/11) ont accepté de répondre dans le délai accordé et de manière complète. Dans la majeure partie des cas, des valeurs synthétiques des paramètres étudiés, issues des bases de données

disponibles, étaient proposées aux experts en même temps que le rappel du contexte de chaque question. Ceci permettait de donner un ordre de grandeur des valeurs quantitatives à préciser. La plupart des questions posées concernaient l'influence de différents facteurs sur la détection de la maladie (influence de la qualité des tests de dépistage par exemple). L'expert devait ainsi se prononcer dans un premier temps de manière qualitative (oui/non) sur l'influence du facteur sur le paramètre étudié. En cas de réponse négative (non ou ne sait pas), le questionnaire passait à la question suivante. Lorsqu'une réponse positive était donnée par l'expert (oui), il lui était ensuite demandé de quantifier cette influence, sur la base des valeurs proposées au départ (augmentation ou diminution d'un certain pourcentage par exemple). Les réponses des experts ont ensuite été analysées de manière synthétique, et les branches de l'arbre concernées ont été paramétrées avec des valeurs reflétant les réponses recueillies. Pour prendre en compte l'incertitude et la variabilité de certaines estimations, des lois de distributions ont été utilisées pour le paramétrage des arbres de scénarios.

3.3 CHOIX DES NŒUDS ET STRUCTURE DES ARBRES DE SCÉNARIOS

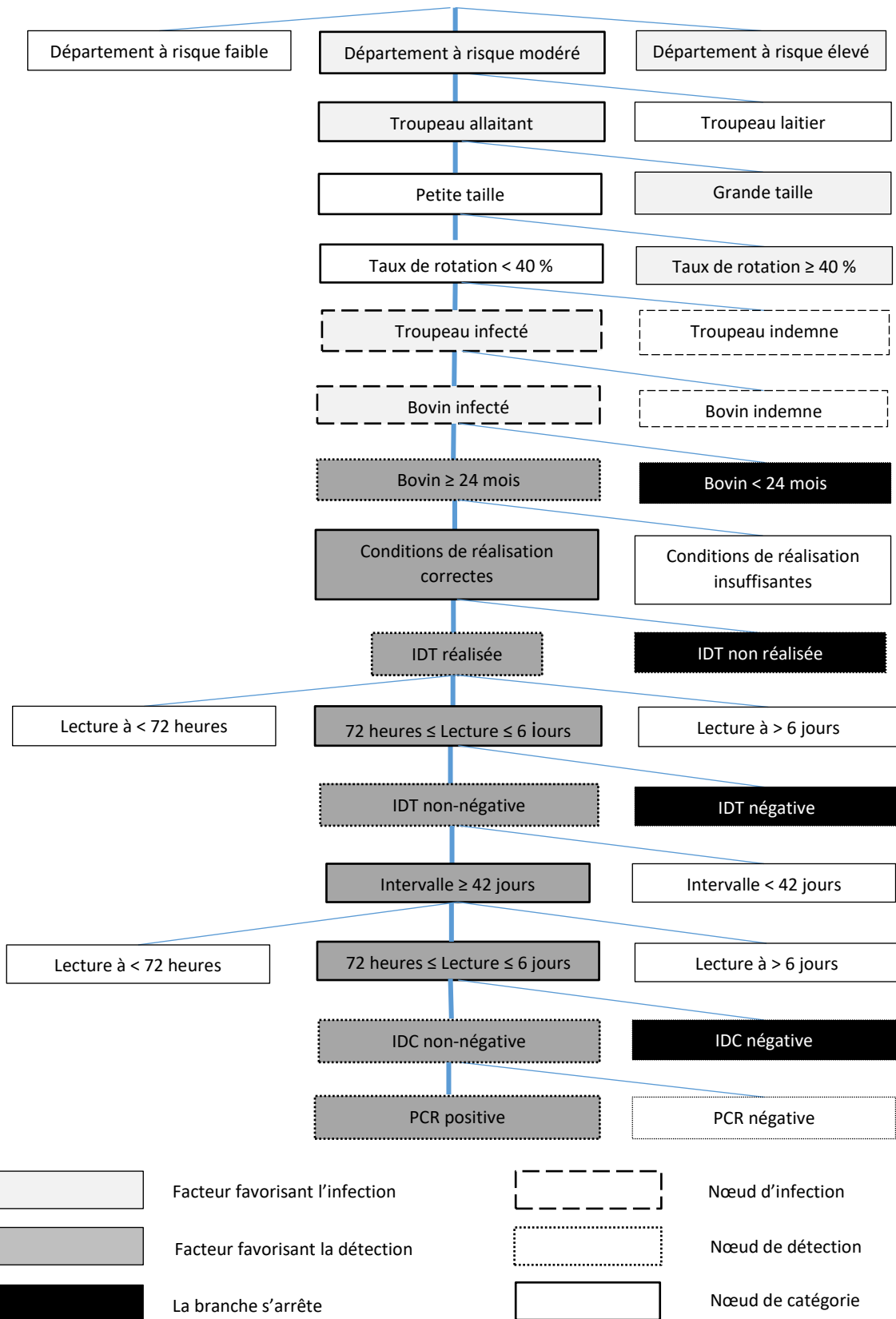
Les nœuds de l'arbre ont été sélectionnés selon les données disponibles et l'influence potentielle qu'ils avaient sur la détection d'un cas de tuberculose. Le tableau 1 présente une synthèse des nœuds et des branches retenus pour cette étude ainsi que les sources de données ayant permis l'identification des branches de chaque nœud et leur paramétrage. La figure 2 illustre la structure de l'arbre pour le protocole 2 (protocole réglementaire en vigueur), à titre d'exemple. 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).

Tableau 1

Synthèse des nœuds utilisés pour la construction des arbres de scénarios et sources de données utilisées pour leur paramétrage

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	Données DGAI Cavalerie <i>et al.</i> , 2015 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
Infection	Statut infectieux du troupeau vis-à-vis de la tuberculose	Infecté Indemne	Données DGAI Porphyre <i>et al.</i> , 2008 Ramirez-Villaescusa <i>et al.</i> , 2010 Broughan <i>et al.</i> , 2016
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 de première intention	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	l < 72 heures 72 h < l < 6 j l > 6 jours	Bénet <i>et al.</i> , 2016 Données protocole IFN γ Avis d'experts
Détection	Résultat de l'IDS/IDC de première intention	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 de première intention 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

Figure 2
Structure simplifiée de l'arbre de scénarios du protocole 2



III - RÉSULTATS : PARAMÉTRAGE DES ARBRES DE SCÉNARIOS

Seuls les résultats du paramétrage des nœuds de l'arbre impliquant le recours à une consultation d'experts sont présentés dans cet article.

1. CONDITIONS DE RÉALISATION DE L'IDT

Trois facteurs influençant les conditions de réalisation des IDT (comprenant la formation et l'expérience des vétérinaires ainsi que la qualité de la contention des animaux) ont été sélectionnés dans cette étude :

1. le niveau de risque du département, influençant l'expérience et la sensibilisation des vétérinaires, considérées comme meilleures lorsque l'infection circule dans la zone (niveaux de risque 2 et 3),
2. le type de troupeau, en considérant que les races allaitantes sont plus sujettes à une contention difficile,
3. la taille du troupeau, les grands troupeaux (plus de 70 vaches environ) étant souvent mieux

équipés en matériel de contention que les petits troupeaux.

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 pouvant être considérées comme correctes ou insuffisantes.

Nous avons donc procédé à une consultation d'experts, afin de disposer d'une estimation quantitative 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 le tableau 2.

Dans la dernière colonne figure le nombre d'experts ayant sélectionné chaque réponse proposée. Pour l'influence du type de troupeau sur les conditions de réalisation de l'IDT, sept experts ont répondu positivement et un expert ne se prononçait pas.

Tableau 2

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

Paramètre étudié	Facteurs d'influence	Catégories du facteur d'influence	Impact quantitatif du facteur d'influence selon les experts
Proportion de conditions de réalisation insuffisantes	Type de troupeau	Allaitant	0 à 5 % : 1 ⁽¹⁾
			20 à 30 % : 2
			30 à 40 % : 1
	Laitier	40 à 50 % : 1	
		Ne sait pas : 2	
		0 à 5 % : 2	
Taille du troupeau	Petit	5 à 10 % : 3	
		10 à 20 % : 1	
		Ne sait pas : 1	
Grand	5 à 10 % : 1		
	30 à 40 % : 1		
	40 à 50 % : 1		
		0 à 5 % : 1	
		5 à 10 % : 1	
		10 à 20 % : 1	

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

Pour la taille du troupeau, trois experts ont répondu positivement (dont un EVG), cinq négativement

(dont deux EVG), et un ne se prononçait pas. L'impact de ce dernier facteur a tout de même été

pris en compte mais de manière limitée compte tenu des divergences d'avis. 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 est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3

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
Faible	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)
Modéré	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)
Élevé	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)

2. 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. 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 :

1. le niveau de risque du département (*via* la sensibilisation des vétérinaires sur le terrain, considérée comme meilleure lorsque l'infection circule dans le département (niveaux de risque 2 et 3)) induisant *a priori* un meilleur niveau de réalisation des tests ;
2. 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 le tableau 4. Pour l'influence de la situation épidémiologique sur le pourcentage de réalisation des IDT, sept experts ont répondu positivement et un expert ne s'est pas prononcé. Pour les conditions de réalisation des IDT, six experts ont répondu positivement (dont trois EVG), et deux négativement.

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 4

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

Paramètre étudié	Valeur de base du paramètre étudié	Facteurs d'influence	Catégories du facteur d'influence	Impact quantitatif du facteur d'influence selon les experts
Pourcentage de réalisation des IDT	88 % (IDS)	Situation épidémiologique (niveau de risque)	Faible risque	Dans la moyenne nationale : 2 Diminué ⁽¹⁾ de 0 à 5 % : 1 Diminué de 20 à 25 % : 1 Ne sait pas : 3
			Risque modéré	Dans la moyenne nationale : 3 Augmenté ⁽¹⁾ de 0 à 5 % : 2 Ne sait pas : 2
			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	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

⁽¹⁾ Par rapport à la valeur de base (moyenne nationale)

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
Faible	Insuffisantes	RiskUniform (0,68 ; 1)
	Correctes	RiskUniform (0,88 ; 1)
Modéré	Insuffisantes	RiskUniform (0,68 ; 1)
	Correctes	RiskUniform (0,88 ; 1)
Élevé	Insuffisantes	RiskUniform (0,8 ; 1)
	Correctes	1

3. INTERVALLE INJECTION-LECTURE

L'estimation du respect de l'intervalle injection-lecture a été un élément important dans 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 il eut été logique que la rigueur soit 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 (tableau 6). Pour l'influence des conditions de réalisation de

l'IDT sur le pourcentage de respect de l'intervalle de lecture correct, six experts (dont trois EVG) ont répondu positivement, un expert ne se prononçait pas, et un expert s'est prononcé négativement. Les données issues du protocole IFN γ relatives à l'intervalle injection-lecture ont ensuite été pondérées selon les réponses fournies par les

experts (tableau 6), afin de paramétrer le pourcentage d'intervalles incorrects entre l'injection et la lecture du résultat (soit < 72 heures et > 6 jours) (tableau 7), en fonction des conditions de réalisation des IDT (le pourcentage d'intervalles corrects étant paramétré par le complément à 1).

Tableau 6

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

Paramètre étudié	Valeur de base du paramètre étudié	Facteur d'influence	Catégories du facteur d'influence	Impact quantitatif du facteur d'influence selon les experts
Pourcentage de respect de l'intervalle de lecture correct	60 %	Conditions de réalisation de l'IDT (formation, expérience)	Correctes	Augmenté ⁽¹⁾ de 20 % : 2 Augmenté de 30 % : 1 Ne sait pas : 3
			Insuffisantes	Diminué ⁽¹⁾ de 10 % : 1 Diminué de 20 % : 1 Diminué de 30 % : 1 Ne sait pas : 3

⁽¹⁾ Par rapport à la valeur de base (moyenne du protocole IFN γ)

Tableau 7

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)

Conditions de réalisation	Intervalle injection-lecture	Proportion de réalisation de l'intervalle
Insuffisantes	< 72 heures	RiskUniform (0,25 ; 0,35)
Correctes		RiskPert (0,05 ; 0,09 ; 0,10)
Insuffisantes	72 heures \leq l \leq 6 jours	1-2* (RiskUniform (0,25 ; 0,35))
Correctes		1-2* (RiskPert (0,05 ; 0,09 ; 0,10))
Insuffisantes	> 6 jours	RiskUniform (0,25 ; 0,35)
Correctes		RiskPert (0,05 ; 0,09 ; 0,10)

4. RÉSULTATS DE L'IDS DE PREMIÈRE INTENTION

Les caractéristiques de l'IDS (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. 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 :

1. le statut infectieux du bovin,

2. 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 (correspondant à une injection effective à dose suffisante de la tuberculine et une mesure du pli de peau au cutimètre)), et
3. l'intervalle injection-lecture.

Cependant, devant le très faible nombre de publications sur 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 (tableau 8). Pour l'influence des conditions de réalisation de l'IDT et de l'intervalle injection-lecture sur la sensibilité de l'IDS, les huit experts ont répondu positivement. Pour l'influence de ces paramètres sur la spécificité de l'IDS, les avis des experts étaient très partagés (4 oui (1 EVG) et 4 non (2 EVG) pour les conditions de réalisation, 3 oui (2 EVG), 3 non (1 EVG) et 2 ne se prononçant pas pour l'intervalle injection-lecture).

Tableau 8

Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les caractéristiques de la première IDT lors de la procédure de dépistage

Paramètre étudié	Valeur de base du paramètre étudié	Facteurs d'influence	Catégories du facteur d'influence	Impact quantitatif du facteur d'influence selon les experts		
Sensibilité de l'IDS	80,2 [66,1 ; 91,0] %	Conditions de réalisation de l'IDT (<i>expérience du vétérinaire, contention</i>)	Insuffisantes	Diminuée ⁽¹⁾ de 25 % : 2 Diminuée de 35 % : 2 Diminuée de 45 % : 1 Diminuée de 55 % : 2 Ne sait pas : 1		
			< 72 heures	Diminuée de 5 % : 1 Diminuée de 15 % : 1 Diminuée de 25 % : 2 Diminuée de 35 % : 2 Augmentée : 1 ⁽²⁾ Ne sait pas : 1		
		Intervalle injection-lecture	> 6 jours	Diminuée de 15 % : 2 Diminuée de 25 % : 1 Diminuée de 35 % : 2 Diminuée de 65 % : 1 Ne sait pas : 2		
			Conditions de réalisation de l'IDT (<i>expérience du vétérinaire, contention</i>)	Insuffisantes	Augmentée ⁽¹⁾ de 5 % : 1 Proche de 100 % : 2 Ne sait pas : 1	
		Spécificité de l'IDS	98,6 [90,0 ; 99,4] %	Intervalle injection-lecture	< 72 heures	Diminuée de 10 % : 1 Augmentée : 1 ⁽²⁾ Ne sait pas : 1
					> 6 jours	Augmentée de 5 % : 1 Proche de 100 % : 2

⁽¹⁾ Par rapport à la valeur de base (issue de la littérature scientifique)

⁽²⁾ Erreur au vu du commentaire texte fourni par l'expert

Il a finalement été choisi de calculer des coefficients modulateurs pour quantifier l'influence des conditions de réalisation de l'IDT d'une part, et de l'intervalle injection-lecture d'autre part, afin de pouvoir par la suite estimer l'influence conjointe des deux facteurs. Ces coefficients modulateurs ont

été calculés en divisant la valeur de sensibilité la plus probable estimée par les experts (dans chaque situation), par la valeur de sensibilité issue de la littérature. Pour la spécificité, les dires d'experts n'ont pas permis de retenir une réelle influence des deux facteurs identifiés dans la littérature, et il a

ainsi été décidé de conserver la valeur issue de la littérature. Les coefficients modulateurs et leur calcul sont présentés dans le tableau 9.

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 10).

Tableau 9
Estimation des coefficients modulateurs de la sensibilité de l'IDS

Facteurs 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		0,45/0,802 = 0,56
Intervalle injection-lecture < 72 heures	0,50	0,802	0,50/0,802 = 0,63
Intervalle injection-lecture > 6 jours	0,45		0,45/0,802 = 0,56

Tableau 10
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 ≤ l ≤ 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 ≤ l ≤ 6 jours	RiskPert (0,66 ; 0,80 ; 0,91)	
	> 6 jours	RiskPert (0,37 ; 0,45 ; 0,51)	

5. 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 supérieur ou égal à 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 de la formation des vétérinaires. Pour l'influence quantitative de ce nœud de catégorie sur l'intervalle étudié, les avis des experts ont une nouvelle fois été sollicités. Les experts ont estimé que les conditions de réalisation

influençaient le respect de l'intervalle entre deux IDT (six experts ont répondu positivement et deux experts ne se sont pas prononcés) : ils ont considéré que de bonnes conditions de réalisation (notamment d'un point de vue de la formation et de l'expérience du vétérinaire) favorisaient le respect d'un intervalle minimum de 42 jours entre les IDT (probabilité de réalisation de l'intervalle incorrect diminuée), et inversement en conditions de réalisations insuffisantes (tableau 11).

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 sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 11

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

Paramètre étudié	Valeur de base du paramètre étudié	Facteur d'influence	Catégories du facteur d'influence	Impact quantitatif du facteur d'influence selon les experts
Pourcentage d'intervalles inadéquats entre deux IDT	15 %	Conditions de réalisation de l'IDT (formation et expérience du vétérinaire)	Correctes	Diminué ⁽¹⁾ de 10 à 15 % : 5 Ne sait pas : 1
			Insuffisantes	Augmenté de 5 à 10 % : 1 Augmenté de 10 à 15 % : 1 Augmenté de 25 à 30 % : 1 Ne sait pas : 3

⁽¹⁾ Par rapport à la valeur de base (moyenne du protocole IFN γ)

Tableau 12

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)

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

6. 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 la suite d'une première IDT réalisée au moins 42 jours auparavant. La sensibilité de ce test a été estimée à l'aide d'une étude française [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 :

1. le statut infectieux du bovin,
2. les conditions de réalisation de l'IDT (puisque les caractéristiques du test ne sont valables qu'en cas de réalisation correcte),
3. l'intervalle injection-lecture et

4. 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 (tableau 13). Pour l'influence des conditions de réalisation de l'IDT et de l'intervalle entre les IDT sur la sensibilité de l'IDC de recontrôle, les huit experts ont répondu positivement, et sept experts ont répondu oui pour l'intervalle injection-lecture avec un expert ne se prononçant pas. Les avis des experts étaient très partagés sur l'influence de ces paramètres sur la spécificité de l'IDC de recontrôle (3 oui, 4 non (2 EVG) et 1 ne se prononçant pas (1 EVG) pour les conditions de réalisation ; 3 oui (1 EVG), 3 non (1 EVG) et 2 ne se prononçant pas (1 EVG) pour l'intervalle injection-lecture, et 4 oui (2 EVG), 3 non (1EVG) et 1 ne se prononçant pas pour l'intervalle entre les IDT).

La démarche a été la même que pour l'IDS. Le tableau 14 présente le calcul des coefficients

modulateurs de l'IDC de recontrôle. Le tableau 15 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 à partir des réponses fournies par les experts.

Tableau 13
Avis des experts concernant l'influence de différents paramètres sur les caractéristiques de l'IDC de recontrôle

Paramètre étudié	Valeur de base du paramètre étudié	Facteurs d'influence	Catégories du facteur d'influence	Impact quantitatif du facteur d'influence selon les experts
Sensibilité de l'IDC de recontrôle	45,0 [30,0 ; 60,0] %	Conditions de réalisation de l'IDT (<i>expérience du vétérinaire, contention</i>)	Insuffisantes	Diminuée ⁽¹⁾ de 10 % : 2 Diminuée de 15 % : 1 Diminuée de 20 % : 2 Diminuée de 30 % : 2 Ne sait pas : 1
			< 72 heures	Diminuée de 15 % : 3 Diminuée de 20 % : 1 Augmentée : 1 ⁽¹⁾ Ne sait pas : 2
		Intervalle injection-lecture	> 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	< 6 semaines
		Spécificité de l'IDC de recontrôle	99,3 [99,2 ; 99,3] %	Conditions de réalisation de l'IDT (<i>expérience du vétérinaire, contention</i>)
Intervalle injection-lecture	< 72 heures			
	> 6 jours			Proche de 100 % : 2 Ne sait pas : 1
Intervalle entre les IDT	< 6 semaines			Proche de 100 % : 1 Ne sait pas : 3

⁽¹⁾ Par rapport à la valeur de base (issue de la littérature scientifique)

⁽²⁾ Erreur au vu du commentaire texte fourni par l'expert

Tableau 14
Estimation des coefficients modulateurs de la sensibilité de l'IDC de recontrôle

Facteurs 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		0,30/0,45 = 0,67
Intervalle injection-lecture < 72 heures	0,28	0,45	0,28/0,45 = 0,62
Intervalle injection-lecture > 6 jours	0,30		0,30/0,45 = 0,67
Intervalle entre les IDT < 42 jours	0,25		0,25/0,45 = 0,56

Tableau 15
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)	

IV - DISCUSSION

1. DISPONIBILITÉ ET COLLECTE DES DONNÉES

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, dans les publications, les conditions de réalisation des études étaient souvent différentes des conditions françaises, 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.

Pour 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 (données manquantes ou incomplètes). L'ensemble des données a globalement été difficile à obtenir du fait de la faible disponibilité des personnes informées. L'exactitude a également été recherchée 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.

Enfin, une partie importante des données n'était tout simplement pas disponible dans la mesure où aucune étude n'avait précédemment été réalisée sur ce sujet. C'est pour cette raison que des bases de données telles 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 par questionnaire a été retenue. Les experts choisis étaient des vétérinaires de terrain réalisant les tests de manière régulière ainsi que des personnes possédant 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, une loi de Pert a été le plus souvent choisie 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. Si un intervalle de confiance à 95 % était disponible (littérature et base de données) pour un paramètre d'entrée, mais que des pondérations utilisant les notions de minimum et maximum étaient utilisées, des lois de Pert ont à nouveau été choisies, afin d'uniformiser le paramétrage.

Le choix des paramètres d'entrée de l'arbre représentait cependant une limite au travail

proposé dans la mesure où un certain nombre de nœuds auraient pu 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 prenant en compte que deux catégories principales : allaitant et laitier. Cependant, dans la réalité, il existe en France de nombreux élevages mixtes ou présentant des productions très particulières qui ne correspondent pas forcément aux grands types d'élevages présentés dans ce travail.

Pour le questionnaire en ligne administré auprès des experts, la variabilité des réponses obtenues et la difficulté de l'estimation quantitative des résultats par les experts ont compliqué le paramétrage des branches de l'arbre. 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 posée (question pratique de terrain ou plus générale sur la qualité des tests par exemple). Enfin, il aurait été souhaitable de réaliser un second tour du questionnaire en demandant aux experts de se prononcer de manière définitive (changement ou non de position) au vu des résultats du premier tour, afin d'affiner les valeurs obtenues et de parvenir à un réel consensus comme le préconise d'ailleurs la méthode Delphi, mais cela n'a pas pu être réalisé par manque de temps.

3. PERSPECTIVES

Cette étude est la première étape de l'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 pour le dépistage sur animaux vivants, qui ne représente qu'une partie du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine en France. Elle a permis de mettre en évidence une réalisation imparfaite des tests de dépistage actuellement en place, qu'il conviendrait de préciser quantitativement en affinant les paramètres d'entrée avant la réalisation des simulations stochastiques d'un modèle par arbre de scénarios.

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]. Néanmoins, bien que la surveillance de la tuberculose en Belgique ait également recours au protocole avec IDC de recontrôle, des facteurs influençant la probabilité d'infection des troupeaux avaient été pris en compte, mais aucun nœud de catégorie de détection n'avait été pris en considération pour moduler les performances des tests réalisés.

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 difficiles à quantifier. L'estimation de ces paramètres de manière rigoureuse nécessiterait plusieurs études dont l'objectif serait 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 par des études de terrain 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 du manque de formation du vétérinaire sur le respect des intervalles de lecture. Les paramètres d'entrée affinés permettraient alors de comparer les différents protocoles de dépistage existant entre eux ainsi qu'avec des solutions alternatives, au travers de simulations de l'arbre de scénarios ainsi paramétré, ce qui pourrait permettre d'identifier des protocoles optimaux d'un point de vue coût-efficacité. 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.

V - CONCLUSION

Cette étude a consisté en l'élaboration d'arbres de scénarios permettant par la suite l'estimation du coût et de l'efficacité du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine reposant sur le dépistage en élevage en France. La méthode des arbres de scénarios a ainsi été utilisée pour la première fois en France au sein de la composante de surveillance en élevage. 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 été élaborée, permettant l'installation d'une base pour

les études à venir. 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. Pour cette raison, le caractère préliminaire de cette étude est à souligner. Des études complémentaires sont à présent nécessaires afin d'estimer plus précisément les paramètres d'entrée des arbres de scénarios afin

de pouvoir réaliser les simulations adéquates fondées sur des données les plus fiables possible. Les résultats de ces dernières permettraient alors de comparer différentes situations épidémiologiques, typologies (type de troupeau, conduite d'élevage, etc.), et protocoles de

dépistage, en combinant à la fois efficacité et coût du dispositif. Des recommandations concrètes pourraient alors être proposées afin de faire évoluer le dispositif de surveillance actuel vers des protocoles les plus coût-efficaces possible selon les différentes typologies retenues.

BIBLIOGRAPHIE

- Alvarez J., Perez A., Bezos J., Marques S., Grau A., Saez J.L. *et al.* - Evaluation of the sensitivity and specificity of bovine tuberculosis diagnostic tests in naturally infected cattle herds using a Bayesian approach. *Vet. Microbiol.*, 2012, **155**, 38-43.
- Bekara M.E.A. - Études 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, 2011, 67 p.
- Benet J.J., Boschiroli M.L., Dufour B., Garin-Bastuji B. - Lutte contre la tuberculose bovine en France de 1954 à 2004 : Analyse de la pertinence de la réglementation. *Épidémiol. Santé Anim.*, 2006, **50**, 127-143.
- Benet J.J., Bernard M. - La tuberculose bovine actuelle est-elle différente de celle qui sévissait autrefois ? *Épidémiol. Santé Anim.*, 2015, **68**, 77-93.
- Benet J.J., Praud A. *et al.* - La tuberculose animale. *Polycopié des Unités de Maladies Contagieuses des Ecoles Nationales Vétérinaires françaises*, Merial (Lyon), 2016, 99 p.
- Brooks-Pollock E., Conlan A.J.K., Mitchell A.P., Blackwell R., Mckinley T.J., Wood J.L.N. - Age-dependent patterns of bovine tuberculosis in cattle. *Vet. Res.*, 2013, **44**, 97.
- Broughan J.M., Maye D., Carmody P., Brunton L.A., Ashton A., Wint W. *et al.* - Farm characteristics and farmer perceptions associated with bovine tuberculosis incidents in areas of emerging endemic spread. *Prev. Vet. Med.*, 2016, **129**, 88-98.
- Cavalerie L., Courcoul A., Boschiroli M.L., Reveillaud E., Gay P. - Tuberculose bovine en France en 2014 : une situation stable. *Bull. Épid. Santé Anim. Alim.*, 2015, **71**, 4-11.
- Clegg T.A., Duignan A., Whelan C., Gormley E., Good M., Clarke J. *et al.* - 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.*, 2011, **151**, 68-76.
- Coad M., Clifford D., Rhodes S.G., Hewinson R.G., Vordermeier H.M., Whelan A.O. - 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.*, 2010, **41**, 14.
- Cockle P.J., Gordon S.V., Hewinson R.G., Vordermeier H.M. - Field evaluation of a novel differential diagnostic reagent for detection of *Mycobacterium bovis* in cattle. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2006, **10**(13), 119-124.
- Courcoul A., Moyen J.L., Brugere L., Faye S., Henault S., Gares H., Boschiroli M.L. - 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), 2014, e90334. doi:10.1371/journal.pone.0090334.
- de la Rua-Domenech R., Goodchild A.T., Vordermeier H.M., Hewinson R.G., Christiansen K.H., Clifton-Hadley R.S. - *Ante mortem* diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res Vet. Sci.*, 2006, **81**, 190-210.
- Dejene S.W., Heitkonig I.M.A., Prins H.H.T., Lemma F.A., Mekonnen D.A., Alemu Z.E. *et al.* - Risk factors for bovine tuberculosis (bTB) in cattle in Ethiopia. *PLOS ONE*. **11**(7), 2016, e0159083. doi:10.1371/journal.pone.0159083.
- Downs S.H., Broughan J.M., Goodchild A.V., Upton P.A., Durr P.A. - Responses to diagnostic tests for

- bovine tuberculosis in dairy and non-dairy cattle naturally exposed to *Mycobacterium bovis* in Great Britain. *Vet. J.*, 2016, **216**, 8-17.
- Foddai A., Rosenbaum Nielsen L., Willeberg P., Alban L. - Comparison of output-based approaches used to substantiate bovine tuberculosis free status in Danish cattle herds. *Prev. Vet. Med.*, 2015, **121**(201), 21-29.
- Gortazar C., Delahay R.J., Mcdonald R.A., Boadella M., Wilson G.J., Gavier-Widen D., *et al.* - The status of tuberculosis in European wild mammals. *Mammal Rev.*, 2012, **42**(3), 193-206.
- Marsot M., Beral M., Scoizec A., Mathevon Y., Durand B., Courcoule A. - Herd-level risk factors for bovine tuberculosis in French cattle herds. *Prev. Vet. Med.*, 2016, **131**, 31-40.
- Martin P.A.J., Cameron A.R., Greiner M. - Demonstrating freedom from disease using multiple complex data sources. 1: a new methodology based on scenario trees. *Prev. Vet. Med.*, 2007, **79**, 71-97.
- O'Hagan M.I.H., Matthews D.I., Laird C., Mcdowell S.W.J. - Herd-level risk factors for bovine tuberculosis and adoption of related biosecurity measures in Northern Ireland: A case-control study. *Vet. J.*, 2016, **213**, 26-32.
- Porphyre T., Stevenson M.A., Mckenzie J. - Risk factors for bovine tuberculosis in New Zealand cattle farms and their relationship with possum control strategies. *Prev. Vet. Med.*, 2008, **86**, 93-106.
- Praud A., Boireau C., Dufour B. - Sensitivity of γ -interferon test used in series after tuberculin test to detect bovine tuberculosis. *Vet. Rec.*, 2016, 10.1136/vr.103803.
- Ramirez-Villaescusa A.M., Medley G.F., Mason S., Green L.E. - Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Prev. Vet. Med.*, 2010, **95**, 224-230.
- Reveillaud E., Boschioli M.L., Cavalerie L., Chevalier F., Faure E., Fediaevsky A. *et al.* - Surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France : Dispositif Sylvatub : Bilan fonctionnel et sanitaire 2014-2015, ANSES, Maisons-Alfort, 2015, 54 p.
- Richardson I.W., Bradley D.G., Higgins I.M., More S.J., Mcclure J., Berry D.P. - Variance components for susceptibility to *Mycobacterium bovis* infection in dairy and beef cattle. *Genet. Sel. Evol.*, 2014, **46**, 77.
- Skuce R.A., Allen A.R., Mcdowell S.W.J. - Herd-level risk factors for bovine tuberculosis: a literature review. *Vet. Med. Int.*, 2012, doi:10.1155/2012/621210.
- Sungmo J.E., Bok Kyung K., Bo-Young J., Jae-Myoung K., Suk-Chan J., Sang-Nae C. - 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.*, 2015, **176**, 274-281.
- Welby S., Govaerts M., Vanholme L., Hooyberghs J., Mennens K., Maes L. *et al.* - Bovine tuberculosis surveillance alternatives in Belgium. *Prev. Vet. Med.*, 2012, **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.

Directive 64/432/CEE du Conseil du 26 juin 1964 modifiée, relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine.

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*.



Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des experts ayant accepté de répondre aux questions, et la DGAL pour avoir fourni de nombreuses données