

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	11
INTRODUCTION	13
1. UNE INFECTION BACTÉRIENNE	13
2. DISPOSITIF DE SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE	14
2.1. <i>Surveillance à l'abattoir</i>	14
2.2. <i>Dépistage prophylactique</i>	15
2.3. <i>Actions de police sanitaire</i>	20
2.4. <i>Surveillance de la faune sauvage</i>	21
3. SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE	22
3.1. <i>La France est reconnue indemne de tuberculose bovine...</i>	22
3.2. <i>... Mais de nouveaux foyers sont détectés tous les ans</i>	22
4. LES FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS ASSOCIÉS STATISTIQUEMENT	27
4.1. <i>Facteurs à l'échelle de l'animal</i>	28
4.2. <i>Facteurs à l'échelle de l'exploitation</i>	29
4.3. <i>Facteurs à l'échelle de la région</i>	34
4.4. <i>Conclusion sur les facteurs de risque et facteurs statistiquement associés</i>	37
CONCLUSION	39
SECONDE PARTIE : RECHERCHE PERSONNELLE	41
INTRODUCTION	43
1. MATÉRIELS ET MÉTHODES	43
1.1. <i>Modèle</i>	44
1.2. <i>Protocole</i>	48
1.3. <i>Constitution des lots</i>	48
1.4. <i>Variables explicatives</i>	49
1.5. <i>Recueil des données</i>	51
1.6. <i>Méthodes statistiques</i>	51
2. RÉSULTATS	52
2.1. <i>Description des données</i>	52
2.2. <i>Données concernant les issus</i>	54
2.3. <i>Données concernant les cheptels exposés et non exposés</i>	55
2.4. <i>Régressions logistiques conditionnelles multivariées</i>	56
2.5. <i>Analyse de colinéarité des variables</i>	62
2.6. <i>Régressions logistiques conditionnelles multivariées</i>	65
3. DISCUSSION	67
3.1. <i>Résultats de l'étude</i>	67
3.2. <i>Aspects méthodologiques</i>	69
CONCLUSION	71
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	75
ANNEXES	83

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Grille de lecture de l'I.D.S.	15
Tableau 2. Grille de lecture de l'I.D.C.	16
Tableau 3. Intervalles de valeurs de Sensibilité et Spécificité des différents modes de dépistage de la tuberculose bovine en France (Fediaevsky <i>et al.</i> , 2014)	18
Tableau 4. Quelques chiffres de la tuberculose bovine en France pour les années 2011, 2012 et 2013 (Fediaevsky <i>et al.</i> , 2012 ; Fediaevsky <i>et al.</i> , 2013 ; Fediaevsky <i>et al.</i> , 2014)	25
Tableau 5. Résultats de la surveillance de la faune sauvage pour la saison de chasse 2013 ..	27
Tableau 6. Valeurs des six variables pour le BOVIN 1 du cheptel AMONT I	47
Tableau 7. Valeurs des six variables pour le cheptel aval	48
Tableau 8. Données extraites de la B.D.N.I.	52
Tableau 9. Effectifs d'issus pour les différentes catégories de races et pour chaque période	54
Tableau 10. Nombre de cheptels exposés détenteurs d'issus pour chaque période selon son statut vis-à-vis de la tuberculose bovine.....	55
Tableau 11. Résumé de certaines données des bases EXPOSÉS et NON EXPOSÉS	56
Tableau 12. Résultats des analyses univariées des variables d'intérêt et variables explicatives	62
Tableau 13. Facteurs de corrélation de Spearman pour les variables explicatives	64
Tableau 14. Facteurs de corrélation de Spearman pour les variables de détention	64
Tableau 15. Résultats de la régression logistique multivariée conditionnelle pour le modèle avec les périodes A, D et F.....	66
Tableau 16. Résultats de la régression logistique multivariée conditionnelle pour le modèle avec les périodes A, C et F	67

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Graphique utilisé pour interpréter les I.D.C.....	17
Figure 2. Exemples de résultats cheptel lors d'I.D.C.	17
Figure 3. Rythmes de prophylaxie de la tuberculose bovine pour l'année 2013 en France métropolitaine (Fediaevsky <i>et al.</i> , 2014)	19
Figure 4. Incidence cheptel annuelle en France entre 2001 et 2011 et rôle des départements de Dordogne et de Côte-d'Or dans cette incidence (source D.G.A.I.)	23
Figure 5. Distribution des foyers incidents de tuberculose bovine en France métropolitaine de 2000 à 2013.....	26
Figure 6. Distribution par commune des spoligotypes de <i>M. bovis</i> des foyers incidents de 2013.....	26
Figure 7. Réseau des principaux facteurs de risque et facteurs statistiquement associés pour la tuberculose bovine.....	38
Figure 8. Définition des six périodes A à F	44
Figure 9. Schéma d'un cheptel aval ayant acheté un ou plusieurs bovins à des cheptels amont avant la détection de l'infection	45
Figure 10. Situation d'exemple	46
Figure 11. Définition des degrés entant de niveau 1 et de niveau 2	50
Figure 12. Localisation des cheptels exposés de l'étude	53
Figure 13. Localisation des cheptels non exposés de l'étude	53
Figure 14. Graphiques des tests de linéarité pour le nombre de bovins abattus représentant les valeurs des coefficients <i>bêta</i> avec leurs intervalles de confiance, en fonction de bornes inférieures des classes des variables.....	58
Figure 15. Graphiques des tests de linéarité pour les nombres de reproducteurs représentant les valeurs des coefficients <i>bêta</i> avec leurs intervalles de confiance, en fonction de bornes inférieures des classes des variables.....	59
Figure 16. Graphiques des tests de linéarité pour les degrés entrants représentant les valeurs des coefficients <i>bêta</i> avec leurs intervalles de confiance, en fonction de bornes inférieures des classes des variables	60
Figure 17. Graphique des tests de linéarité pour le nombre de sessions d'I.D.R. représentant les valeurs des coefficients <i>bêta</i> avec leurs intervalles de confiance en fonction de bornes inférieures des classes.....	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A.I.C.	<i>Akaike Information Criterion</i>
A.P.D.I.	Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection
A.P.M.S.	Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail
B.D.N.I.	Base de Données Nationale d'Identification
D.G.A.I.	Direction Générale de l'Alimentation
I.D.R.	IntraDermoRéaction
I.D.S.	IntraDermotuberculation Simple
I.D.C.	IntraDermotuberculation Comparative
I.F.N.γ.	InterFéron Gamma
I.R.	Incidence Ratio : rapport des ratios standardisés d'incidence
P.C.R.	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
O.I.E.	Organisation Mondiale de la Santé Animale (Office International des Épizooties)
O.R.	<i>Odds Ratio</i>
R.R.	Risque Relatif
V.P.P.	Valeur Prédictive Positive

INTRODUCTION

La tuberculose bovine est une maladie bactérienne due à une mycobactérie, *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), appartenant au complexe *M. tuberculosis*. Dans notre travail, nous parlons de tuberculose bovine dans le cas d'infection de bovins par *M. bovis*. Dans le cas d'infection d'autres mammifères, nous parlons d'infection à *M. bovis*. Dans le cas d'infection des bovins par *M. tuberculosis*, nous parlons d'infection à *M. tuberculosis*.

C'est une zoonose majeure, mais les cas humains sont rares en France. Selon Antoine et Jarlier (2010) la part de *M. bovis* parmi les infections humaines à l'ensemble des souches du complexe *M. tuberculosis* était de l'ordre de 2% en France entre 2003 et 2009.

La tuberculose bovine fait partie des maladies animales réglementées. Toute suspicion doit être déclarée par les vétérinaires. Une suspicion entraîne l'application de plusieurs mesures obligatoires concernant autant l'animal infecté que l'élevage auquel il appartient.

La lutte collective encouragée par l'État contre la tuberculose bovine a véritablement débuté en 1954 (Bénet *et al.*, 2006). La France a été reconnue officiellement indemne de tuberculose bovine par l'Union Européenne en 2001. Cela ne signifie pas que la maladie a été éradiquée, mais que l'incidence cheptel annuelle, ainsi que la prévalence cheptel au 31 décembre, étaient inférieures à 0,1% pendant les six dernières années (directive 64/432/CEE du Conseil du 26 juin 1964). En France, de nouveaux cas continuent d'être détectés tous les ans. Malgré les dispositifs de lutte, la bactérie continue de circuler en France. L'échec des mesures de lutte s'explique par les modifications des pratiques d'élevage entre le début de la lutte collective dans les années cinquante et les années 2000 (Bekara, 2014). Mais une meilleure connaissance des facteurs de risque peut permettre d'améliorer le contrôle de l'infection.

Les origines de l'infection sont le voisinage avec des élevages infectés, la résurgence de l'infection alors que le cheptel avait été assaini et l'introduction d'animaux infectés. Les mesures de lutte agissent déjà sur ces trois sources. Concernant les mouvements de bovins, les animaux doivent provenir d'élevages considérés indemnes pour être vendus. Ceux provenant d'élevages à risque sont obligatoirement contrôlés avant le départ de l'exploitation d'origine. Lors de la découverte d'un foyer, les enquêtes épidémiologiques retracent les ventes d'animaux. Cela permet de déterminer les cheptels potentiellement contaminés.

Devant la recrudescence des cas, il devient nécessaire de modifier les mesures de lutte actuelles pour tenir compte du rôle maintenant de plus en plus important des infections insidieuses détectées tardivement qui prolongent considérablement les effets de ces différents facteurs de risque. En effet, la persistance de l'infection en Dordogne ou en Côte-d'Or depuis 2004, malgré l'abattage total des foyers, montre les difficultés à éliminer la tuberculose bovine. Cette persistance montre aussi le danger qu'un foyer, même isolé, peut représenter s'il entraîne une implantation de la maladie dans des départements qui avaient réussi à l'éliminer.

Notre thèse est le compte rendu de notre étude portant sur le risque de contamination d'élevages indemnes par l'introduction de bovins infectés. Cette étude a été réalisée en 2012 dans le cadre d'un Master 2 de Surveillance Épidémiologique des Maladies Humaines et Animales. Elle a été encadrée par Benoit Durand, épidémiologiste et chef de l'unité d'épidémiologie du laboratoire de santé animal de l'Anses à Maisons-Alfort. Notre étude a été financée par la Direction Générale de l'Alimentation (D.G.A.I.).

Dans un premier temps, nous présenterons des éléments d'épidémiologie de la tuberculose bovine nécessaires à la compréhension du travail. Dans un second temps, nous présenterons notre travail de recherche : il est centré sur le risque que représentent des bovins provenant d'exploitations infectées pour les cheptels les achetant en prenant en compte le facteur temps, ce qui n'avait pas encore été fait jusqu'à présent.

PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

La tuberculose bovine fait partie de la liste des maladies réglementées de l'O.I.E et de la liste des dangers sanitaires de première catégorie. C'est une infection bactérienne présente dans presque tous les pays du globe. En France, depuis 2000, des foyers ont été détectés dans de nombreux départements. Parmi les départements les plus touchés au cours de ces dernières années, nous notons la Dordogne et la Côte-d'Or.

La tuberculose bovine est une maladie complexe. Afin d'étudier le risque d'infection lié à l'introduction de bovins, nous avons besoin d'une connaissance globale suffisante sur la maladie.

Après une rapide présentation de l'agent infectieux, nous présenterons le système de surveillance et de lutte contre la maladie en France, puis la situation épidémiologique de la France et pour finir sur les facteurs de risque et les facteurs associés à la tuberculose bovine.

1. UNE INFECTION BACTÉRIENNE

La tuberculose bovine est une maladie contagieuse due à *Mycobacterium bovis*, bactérie appartenant au complexe *tuberculosis*. Ce complexe comprend entre autres *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose humaine. *M. bovis* est pathogène chez tous les mammifères. La culture des mycobactéries tuberculeuses nécessite deux à trois mois en laboratoire même si la croissance des colonies débute dès trois semaines selon le substrat utilisé (O.I.E., 2014).

La persistance de *M. bovis* dans l'environnement, bien que très importante pour une bactérie non sporulée, est controversée en ce qui concerne ses conditions précises. Les études de laboratoire indiquent que les principaux facteurs influençant la survie de la bactérie dans le sol sont la température, l'humidité, le pH, l'exposition au soleil, l'oxygène et la microflore locale. Dans du lisier, utilisé pour l'épandage, il est attendu que la bactérie survive deux ans. Cependant, ces résultats sont des résultats de laboratoire et peuvent varier selon les conditions de terrain (Humblet *et al.*, 2009).

La tuberculose bovine est une maladie chronique des bovins, d'évolution lente. L'expression clinique de la maladie est rare, même lorsque plusieurs organes sont atteints. Les symptômes, lorsqu'ils existent, sont peu caractéristiques : l'anorexie, un amaigrissement, une dyspnée ou la toux. Le plus souvent, la contamination se fait *via* les aérosols, mais peut se faire également par ingestion (O.I.E., 2014).

Le typage moléculaire permet de distinguer les isolats de *M. bovis*. Une des méthodes est le spoligotyping. Elle consiste en l'analyse d'une région génomique spécifique des mycobactéries du complexe *tuberculosis*. Elle permet de connaître la présence ou l'absence de 43 séquences spécifiques nommées « spacers » (Haddad *et al.*, 2004). Le profil moléculaire obtenu est le spoligotype. La distinction des isolats selon le spoligotype est une des méthodes employée pour investiguer l'origine d'un foyer en complément d'autres méthodes de typage moléculaire. Une base de données internationale en ligne (<http://www.mbovis.org/>) recense l'ensemble des spoligotypes identifiés dans le monde. Cette base de données permet d'obtenir des informations sur chaque spoligotype.

2. DISPOSITIF DE SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

La recherche des bovins infectés par l'agent de la tuberculose bovine repose sur le dépistage de l'infection sur les animaux vivants et la recherche de lésions lors des inspections *post-mortem* à l'abattoir de toutes les carcasses (Fediaevsky *et al.*, 2014).

2.1. SURVEILLANCE À L'ABATTOIR

La surveillance à l'abattoir consiste en une inspection systématique des carcasses. Pour les bovins de plus de six semaines, cet examen *post-mortem* consiste en (Rectificatif au règlement (CE) n°854/2004 du 29 avril 2004) :

- un examen visuel de la tête et de la gorge ; une incision et un examen des ganglions lymphatiques sous-maxillaires, rétro-pharyngiens et parotidiens ; un examen des masséters externes et internes ; un examen visuel détaillé de la bouche et de l'arrière-bouche ; un examen visuel et une palpation de la langue ; les amygdales doivent être enlevées ;
- une inspection de la trachée et de l'œsophage ; un examen visuel et une palpation des poumons, une incision et un examen des poumons et des ganglions bronchiques et médiastinaux ; la trachée et les principales ramifications bronchiques doivent être ouvertes longitudinalement et les poumons incisés en leur tiers terminal perpendiculairement à leur grand axe (non nécessaire si les poumons sont exclus de la consommation humaine) ;
- un examen visuel du péricarde et du cœur, ce dernier faisant l'objet d'une incision longitudinale de façon à ouvrir les ventricules et traverser la cloison interventriculaire ;
- un examen visuel du diaphragme ;
- un examen visuel et une palpation du foie et de ses ganglions lymphatiques rétro-hépatiques et pancréatiques, une incision de la surface gastrique du foie et à la base du lobe carré pour examiner les canaux biliaires ;
- un examen visuel du tractus gastro-intestinal, du mésentère, des ganglions lymphatiques stomacaux et mésentériques, une palpation et si nécessaire une incision des ganglions lymphatiques stomacaux et mésentériques ;
- un examen visuel et si nécessaire une palpation de la rate ;
- un examen visuel des reins et une incision, si nécessaire des reins et de leurs ganglions lymphatiques ;
- un examen visuel de la plèvre et du péritoine ;
- un examen visuel des organes génitaux (excepté le pénis s'il a déjà été évacué) ;
- un examen visuel et si nécessaire une palpation et une incision de la mamelle et de ses ganglions lymphatiques.

L'incision est obligatoire au niveau des sites fréquents de lésions de tuberculose bovine. En effet, les sites les plus fréquemment touchés sont en premier les poumons et nœuds lymphatiques thoraciques, puis les nœuds lymphatiques de la tête (Asseged *et al.*, 2004 ; Teklul *et al.*, 2004 ; Whipple *et al.*, 1996). Les lésions des nœuds lymphatiques mésentériques et du reste de la carcasse sont plus rares et leur incision est laissée à la

discrétion de l'inspecteur. Cependant, la sensibilité de l'inspection *post-mortem* dépend fortement des abattoirs et en particulier de la vitesse de la chaîne et de l'expérience de l'inspecteur (Frankena *et al.*, 2007 ; More et Good, 2006 ; Dufour et Bénét, 2013).

L'article 22 de l'arrêté du 15 septembre 2003 précise que les lésions suspectes font l'objet de prélèvements pour la mise en œuvre d'examen histopathologiques et bactériologiques.

2.2. DÉPISTAGE PROPHYLACTIQUE

Le dépistage des élevages infectés par tuberculination des animaux vivants s'effectue dans le cadre de la prophylaxie obligatoire pour les bovins de plus de six semaines, ainsi que dans le cas de contrôle lors d'introduction d'animaux. L'article 8 de l'arrêté du 15 septembre 2003 précise que le dépistage est réalisé par recherche de réaction allergique. Celui-ci est réalisé par la technique d'intradermotuberculination réaction (I.D.R.) qui peut être simple (I.D.S.) ou comparative (I.D.C.). L'I.D.S., plus facile à réaliser, est généralement employée pour la prophylaxie. L'I.D.C. est favorisée en cas de réactions non spécifiques trop fréquentes en I.D.S. C'est pour cela que l'article 1 de l'arrêté du 18 novembre 2009 précise que les opérations de prophylaxie collective de la tuberculose sont rendues obligatoires par I.D.C. dans l'ensemble des cheptels de la Côte-d'Or, ainsi que dans certaines communes de l'Yonne.

Cependant, de par la faible prévalence en France, la valeur prédictive positive des I.D.R. est faible.

2.2.1. L'INTRADERMOTUBERCULINATION SIMPLE (I.D.S.)

L'annexe B de la directive européenne 64/432/EEC précise que l'I.D.S. consiste en une seule injection d'au moins 2 000 UI de tuberculine bovine dans un volume inférieur à 0,2 mL. L'injection doit être réalisée à la limite entre le tiers antérieur et médian du cou. Le pli de peau au niveau du site de l'injection doit être mesuré avec un cutimètre avant l'injection, puis 72 heures après l'injection.

La lecture du résultat repose sur l'observation de signes cliniques d'inflammation ainsi que sur l'épaississement du pli de peau (tableau 1). La réaction est positive en cas de signes cliniques d'inflammation (œdème, exsudation, nécrose, réactions inflammatoires de vaisseaux ou des nœuds lymphatiques de la région) ou si l'épaississement du pli de peau est supérieur ou égal à 4 mm. La réaction est considérée comme négative en l'absence de signes cliniques d'inflammation ou de signes limités, et si l'épaississement du pli de peau ne dépasse pas 2 mm. Dans les autres cas, la réaction est considérée comme douteuse.

Tableau 1. Grille de lecture de l'I.D.S.
(Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237)

Observations cliniques	Mesure du pli de peau	Résultats
Réaction inflammatoire	épaississement ≥ 4 mm	POSITIF
Autres cas	$2 \text{ mm} < \text{épaississement} < 4 \text{ mm}$	DOUTEUX
Réaction faible ou nulle	épaississement ≤ 2 mm	NÉGATIF

2.2.2. L'INTRADEMOTUBERCULINATION COMPARATIVE (I.D.C.)

A la différence de l'I.D.S., l'I.D.C. compare la réaction inflammatoire du bovin au contact de tuberculine bovine et de tuberculine aviaire. L'annexe B de la directive européenne 64/432/EEC précise que ce test est réalisé avec une injection de tuberculine bovine et une injection de tuberculine aviaire. Les deux doses de tuberculines injectées doivent être au moins de 2 000 UI dans un volume inférieur à 0,2 mL. L'injection de tuberculine aviaire doit être réalisée à 10 cm de la crête du cou. L'injection de tuberculine bovine est réalisée 12,5 cm plus bas sur une ligne parallèle à la ligne de l'épaule ou sur les côtés du cou. Il est également possible de réaliser une injection de chaque côté du cou, à des points identiques, au centre du tiers médian du cou. De même que pour l'I.D.S., le pli de peau au niveau du site d'injection doit être mesuré avec un cutimètre avant l'injection et 72 heures après l'injection.

La lecture de la réaction pour un bovin se base sur la présence de signes cliniques d'inflammation et sur la comparaison des épaissements des plis de peau des deux sites d'injection (tableau 2). La réaction est dite positive en présence de signes cliniques ou si l'épaississement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine bovine est supérieur d'au moins 4 mm à l'épaississement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine aviaire. La réaction est négative en l'absence de signes cliniques d'inflammation et si la tuberculine bovine entraîne une réaction négative. La réaction est également négative en l'absence de signes cliniques d'inflammation avec un épaissement du pli de peau pour la tuberculine bovine supérieur de moins d'un millimètre, voire inférieur, à l'épaississement du pli de peau pour la tuberculine aviaire.

Tableau 2. Grille de lecture de l'I.D.C.

EB : épaissement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine bovine. EA : épaissement du pli de peau au niveau du site d'injection de la tuberculine aviaire.

(Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237)

Différence d'épaississement entre les sites d'injections (D = EB – EA)	Résultat du test
EB > 2 mm	
D > 4 mm	POSITIF
D < 1 mm	NÉGATIF
1 mm ≤ D ≤ 4 mm	
2 mm ≤ EB ≤ 4 mm	PETIT DOUTEUX
EB > 4 mm	GRAND DOUTEUX
EB ≤ 2 mm	
quelle que soit la valeur de D	NÉGATIF

Cependant, l'I.D.C. n'est interprétée qu'à l'échelle du troupeau. L'interprétation est réalisée grâce à un graphique dont l'axe des abscisses concerne l'épaississement au site d'injection de la tuberculine bovine (EB) et l'axe des ordonnées l'épaississement au site d'injection de la tuberculine aviaire (EA) (figure 1). Les seuils sont représentés par deux droites affines d'équation $y=x-1$ et $y=x-4$. Ces droites permettent de définir les zones de résultats comme

indiquées dans la figure 1. Les résultats individuels des I.D.C. sont ensuite représentés sur ce graphique. La dispersion des points indique ensuite l'interprétation à l'échelle troupeau. Par exemple, si plusieurs points sont dispersés dans la zone de positivité, c'est-à-dire sous la droite $y=x-4$, le résultat est positif (figure 2).

Figure 1. Graphique utilisé pour interpréter les I.D.C.

DTX : douteux

(Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237)

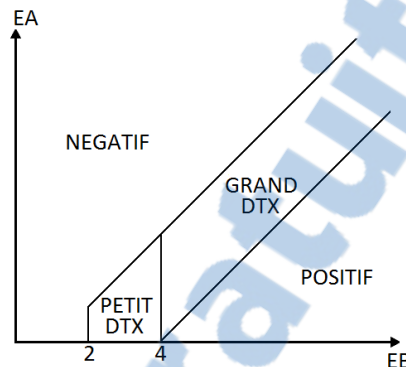
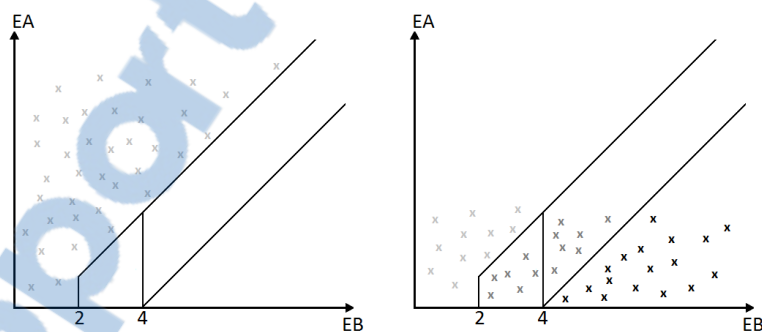


Figure 2. Exemples de résultats cheptel lors d'I.D.C.

Le test de gauche est interprété comme négatif pour la tuberculose bovine, celui de droite est considéré positif pour la tuberculose bovine



2.2.3. DOSAGE DE L'INTERFÉRON GAMMA (I.F.N.γ.)

Un dernier moyen de dépistage de l'allergie peut être réalisé en laboratoire, le dépistage par dosage de l'Interféron Gamma (I.F.N.γ.). Il s'effectue à partir d'un prélèvement sanguin et le dosage doit être réalisé dans les heures qui suivent le prélèvement. Contrairement aux I.D.R., il ne nécessite qu'une seule intervention et ne dépend pas de l'intervenant. Son coût est cependant plus élevé que celui des I.D.R. Une I.D.S. coûte environ 2 à 3 € selon les départements et une I.D.C. entre 5 et 8 €. Pour le dosage de l'I.F.N.γ., il faut compter environ 50 €. Il existe deux tests I.F.N.γ. : le Bovigam® de Prionics et l'I.F.N.γ. recombinant.

D'après l'article 2 de l'arrêté du 29 septembre 2011, le dosage de l' I.F.N.γ. peut être utilisé en première intention pour les mesures de prophylaxie dans les élevages de taureaux de combat dans les départements des Bouches-du-Rhône, du Gard, de l'Hérault et des Landes, en raison de leurs conditions tout à fait particulières d'élevage.

En 2013, le dépistage par interféron gamma dans les élevages de taureaux de combat a concerné 142 troupeaux (Fediaevsky *et al.*, 2014).

2.2.4. SENSIBILITÉS ET SPÉCIFICITÉS DES TESTS DE DÉPISTAGE

Les tests disponibles pour le dépistage de la maladie ne sont pas parfaits (tableau 3). L'imperfection intrinsèque du test, couplée à une prévalence animale faible et une taille élevée des troupeaux sont responsables d'une Valeur Prédictive Positive (V.P.P.), c'est-à-dire une probabilité que le résultat positif corresponde bien à une infection tuberculeuse, faible.

C'est pourquoi le dépistage systématique de tous les cheptels n'est plus possible. A l'heure actuelle, le dépistage doit être ciblé sur les élevages à risque (Bénet et Dufour, 2014). Cela permet d'augmenter la V.P.P. en augmentant artificiellement la prévalence.

Tableau 3. Intervalles de valeurs de Sensibilité et Spécificité des différents modes de dépistage de la tuberculose bovine en France (Fediaevsky *et al.*, 2014)

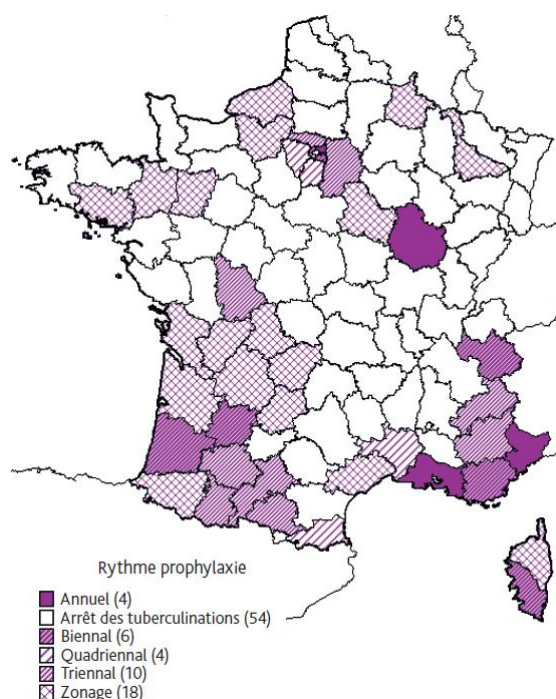
Les valeurs de sensibilité et de spécificité de ces tests dépendent des conditions d'usage des tests

Test	Sensibilité	Spécificité
I.D.S.	[80% - 91%]	[75% - 99,9%]
I.D.C.	[55% - 93%]	[89% - 100%]
INFγ Bovigam®	[81% - 100%]	[88% - 99%]
INFγ recombinant	[84% - 98%]	[92% - 96%]

2.2.5. RYTHMES DE DÉPISTAGE

Le dépistage a été réalisé en premier lieu de façon systématique et périodique, initialement selon un rythme annuel. Puis, en fonction du taux de prévalence départemental, des allègements du rythme de dépistage et de l'âge minimal des animaux dépistés ont été appliqués. La tuberculination périodique peut ainsi être biennale, triennale, quadriennale ou même être arrêtée selon la situation épidémiologique du département (figure 3). En 2013, 6,6% des exploitations détenant des bovins ont fait l'objet de tuberculinations (Fediaevsky *et al.*, 2014). Lors de variations importantes de la prévalence au sein d'un même département, un zonage peut être mis en place. Dans ce cas, le rythme de tuberculination est défini par commune et non pour l'ensemble du département.

Figure 3. Rythmes de prophylaxie de la tuberculose bovine pour l'année 2013 en France métropolitaine
(Fediaevsky *et al.*, 2014)



Ce changement dans les rythmes de dépistage traduit un changement de conception. Ainsi, lorsque le dépistage était réalisé tous les ans, nous étions dans une optique de recherche des élevages infectés. Par contre, avec l'allègement des rythmes de dépistage, nous sommes passés à une optique de contrôle du bon état sanitaire des élevages. Cette différence n'a pas été perçue à l'époque car la notion de surveillance était encore inconnue.

2.2.6. CONTRÔLE DE L'INTRODUCTION

Des dépistages peuvent également être réalisés lors de contrôle à l'introduction. Ils consistent alors en une I.D.R. individuelle des bovins vendus. Ils doivent être effectués dans les quinze jours précédant le départ ou l'arrivée des animaux.

Les contrôles à l'introduction sont obligatoires pour l'ensemble des mouvements sauf dérogation (article 14 de l'arrêté du 15 septembre 2003 modifié). Cette dérogation concerne les bovins provenant d'une exploitation officiellement indemne de tuberculose bovine, à la condition que le transfert entre l'exploitation d'origine et l'exploitation de destination n'excède pas 6 jours. Cependant, les bovins provenant d'exploitations classées à risque ou à taux de rotation supérieur à 40% ne sont pas concernés par la dérogation. Dans le cas des exploitations classées à risque, le contrôle s'effectue avant le départ du bovin de l'exploitation d'origine.

En cas de résultats non négatifs, le ou les animaux doivent être conservés dans leur cheptel d'origine, afin de préciser le diagnostic, ou être envoyés à l'abattoir.

2.3. ACTIONS DE POLICE SANITAIRE

2.3.1. LORS DE SUSPICION

Que ce soit suite au dépistage, au contrôle à l'introduction ou à l'inspection d'abattoir, si l'infection par *M. bovis* est soupçonnée, le cheptel est considéré comme suspect. Il est alors placé sous Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance (A.P.M.S.) et sa qualification « indemne de tuberculose bovine » est suspendue.

Des enquêtes épidémiologiques sont alors réalisées. Le but de ces enquêtes est de repérer les élevages en lien épidémiologique avec le cheptel suspect. En premier lieu, les mouvements des bovins de l'exploitation suspecte sont étudiés. Les enquêtes « amont » cherchent les exploitations d'où proviennent les bovins achetés par le cheptel suspect. Ces exploitations peuvent être à l'origine de l'infection. Nous appelons ces cheptels, des cheptels amont. Les enquêtes aval cherchent les élevages des bovins vendus par le cheptel suspect. Ces cheptels peuvent avoir été contaminés par les bovins qu'ils ont achetés. Ces cheptels sont les cheptels aval. Les bovins vendus par les cheptels amont sont dénommés issus (i.e. « provenant du cheptel amont »). Les enquêtes épidémiologiques permettent également de définir les élevages ayant des pâtures voisines de celles du cheptel suspect. Si l'infection est confirmée dans un cheptel, l'abattage diagnostique des animaux en lien épidémiologique avec ce cheptel peut être demandé (article 23 de l'arrêté du 15 septembre 2003) : cette dénomination (abattage « *diagnostique* ») souligne la différence par rapport à l'abattage sanitaire, qui vise l'élimination d'animaux reconnus infectés, tandis que dans le cas de l'abattage diagnostique, comme son nom l'indique, il s'agit de se donner les moyens d'aboutir à un diagnostic direct (plus fiable que le diagnostic indirect comme une IDR) en effectuant les prélèvements sur l'animal abattu. Dans le cas de l'abattage sanitaire, la décision est ordonnée, tandis que pour l'abattage diagnostique, elle est seulement demandée au propriétaire, car dans le cas de l'APMS, le préfet ne dispose pas du pouvoir d'ordonner un tel abattage.

Des contrôles par I.D.R. sont également réalisés dans le cheptel suspect. La suspension de qualification du cheptel est levée si toutes les I.D.R. sont négatives. Dans le cas contraire, les animaux réagissants, i.e. non négatifs, peuvent être envoyés à l'abattoir pour un abattage diagnostique (article 23 de l'arrêté du 15 septembre 2003) et la qualification demeure suspendue.

2.3.2. APRÈS CONFIRMATION DE L'INFECTION

L'article 12 de l'arrêté du 15 septembre 2003, définit un bovin infecté de tuberculose bovine dans les cas suivants :

- signes cliniques associés à une I.D.R. positive,
- isolement et identification de *M. bovis*, *M. caprae* ou *M. tuberculosis*,
- observation de lésions histologiques évocatrices de tuberculose et I.D.C. positive,
- observation de lésions histologiques évocatrices de tuberculose et P.C.R. (*polymerase chain reaction*) positive,
- P.C.R. positive confirmée par la mise en évidence spécifique de l'ADN bactérien de *M. bovis*, *M. caprae* ou *M. tuberculosis*,

- P.C.R. positive sur un animal provenant d'un troupeau suspect ou susceptible d'être infecté.

Les articles 12 et 21 de l'arrêté du 15 septembre 2003 définissent un troupeau suspect d'être infecté comme un troupeau avec un bovin présentant :

- des lésions évocatrices de tuberculose à l'abattoir ou lors d'une autopsie,
- des lésions histologiques évocatrices de tuberculose,
- P.C.R. positive sur un animal issu d'un troupeau officiellement indemne,
- une réaction tuberculinique non négative.

Un troupeau est déclaré susceptible d'être infecté lorsqu'un lien épidémiologique a été établi avec un animal infecté de tuberculose.

Aucun traitement n'est autorisé pour les animaux infectés. Les cheptels infectés sont placés sous Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection (A.P.D.I.) et tous les animaux doivent être abattus. Une dérogation à l'abattage total est possible dans le cadre de l'article 31 de l'arrêté du 15 septembre 2003.

2.4. SURVEILLANCE DE LA FAUNE SAUVAGE

Les mammifères de la faune sauvage peuvent être infectés par *M. bovis* (Coleman et Cooke, 2001). Sous certaines conditions, ces mammifères peuvent constituer des réservoirs pour l'infection des bovins par *M. bovis*. Haydon *et al.* (2002) définissent un réservoir comme une ou plusieurs populations ou environnements épidémiologiquement liés dans lesquels l'agent pathogène peut se maintenir et contaminer la population cible. Des espèces de la faune sauvage sont décrites dans plusieurs pays comme réservoirs de *M. bovis* vis-à-vis de l'infection des bovins : le blaireau (*Meles meles*) en Grande Bretagne (Delahay *et al.*, 2001), le phalanger renard (*Trichosurus vulpecula*) en Nouvelle-Zélande (de Lisle *et al.*, 2001) ou le sanglier (*Sus scrofa*) en Espagne (Naranjo *et al.*, 2008). Or, la présence d'un réservoir de l'infection des bovins dans la faune sauvage limite l'impact des mesures de lutte contre la maladie (Hars *et al.*, 2010).

La densité d'animaux est également un problème. En effet, la densité de population et les facteurs favorisant le rassemblement d'animaux de la faune sauvage sont corrélés à l'augmentation de la prévalence d'infection par les bactéries du complexe *M. tuberculosis* (Castillo *et al.*, 2011).

En France, le premier cas d'infection à *M. bovis* dans la faune sauvage a été détecté en 2001. Des lésions ont été observées sur un cerf élaphe (*Cervus elaphus*) tué à la chasse dans la forêt de Brotonne (Hars *et al.*, 2006). Il est donc nécessaire de surveiller la maladie également dans la faune sauvage.

Jusqu'en 2011, la surveillance de la faune sauvage en France était uniquement de la surveillance événementielle. La découverte de cas reposait sur des découvertes fortuites lors d'éviscération d'animaux tués à la chasse, lors d'analyses d'animaux dans le cadre du réseau SAGIR, ou lors d'enquêtes épidémiologiques ponctuelles. Le réseau SAGIR est un réseau de surveillance épidémiologique de la faune sauvage. Ce réseau a été créé sur un partenariat

entre l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) et les Fédérations de chasseurs. Dans le cadre de ce réseau, les animaux de la faune sauvage trouvés morts ou malades, sont conduits au laboratoire départemental d'analyses vétérinaires pour établir le diagnostic (réseau SAGIR : <http://www.oncfs.gouv.fr/Reseau-SAGIR-ru105>).

Afin d'améliorer la surveillance, un dispositif national, Sylvatub, a été mis en place fin 2011. Son rôle va de la centralisation de données à l'élaboration de protocoles de surveillance événementielle ou active, en passant par une réflexion sur les procédures d'échantillonnage (Rivière *et al.*, 2012).

3. SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN FRANCE

3.1. LA FRANCE EST RECONNUE INDEMNÉ DE TUBERCULOSE BOVINE...

En 1954, la prévalence cheptel était de l'ordre de 25% (Dufour et Bénét, 2013). Les mesures de lutte ont permis de diminuer la prévalence jusqu'à atteindre une prévalence de 0,1% en 1994. Depuis, la prévalence cheptel est restée inférieure à cette valeur et la France a été reconnue officiellement indemne de tuberculose bovine en 2001, selon la décision européenne CD/2001/26.

Selon la directive européenne 64/432/CEE du 26 juin 1964 (version modifiée), la France conserve son statut officiellement indemne de tuberculose bovine tant que :

- l'incidence cheptel annuelle est inférieure à 0,1% ;
- la prévalence cheptel au 31 décembre est inférieure à 0,1% ;
- tous les bovins sont identifiés conformément à la législation européenne ;
- tous les bovins abattus sont soumis à une inspection *post-mortem* ;
- les procédures de suspension et de retrait du statut officiellement indemne pour les cheptels sont respectées.

3.2. ... MAIS DE NOUVEAUX FOYERS SONT DÉTECTÉS TOUS LES ANS

3.2.1. RECRUESCENCE DES CAS DEPUIS 2004

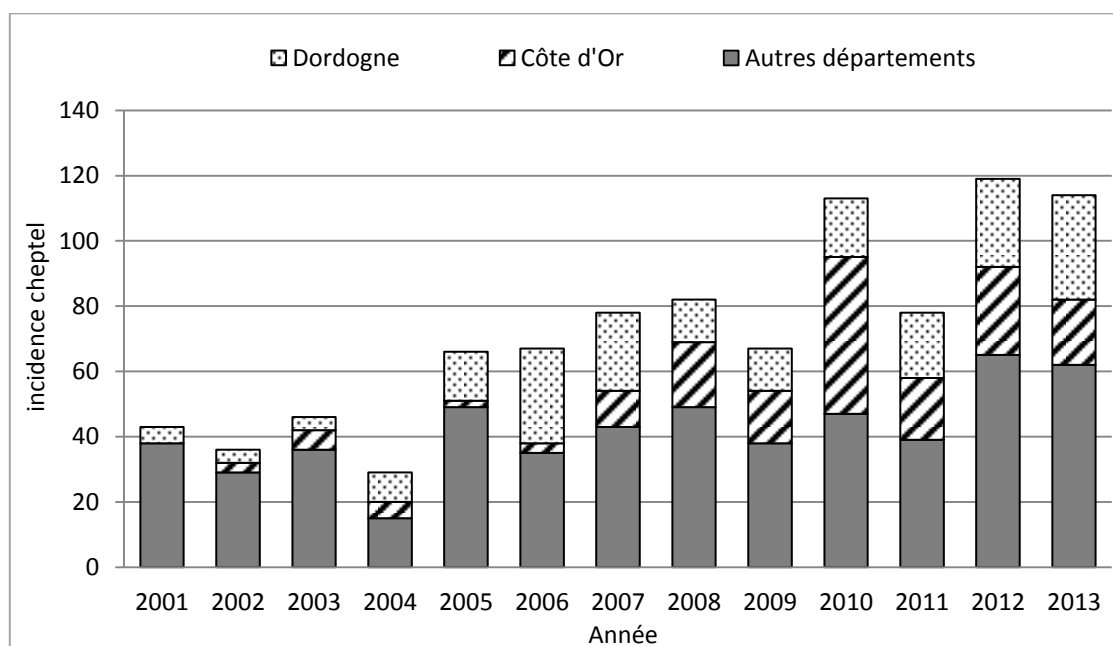
L'incidence de la maladie reste non nulle. En 2013, la prévalence cheptel était de 170 troupeaux tuberculeux en France métropolitaine. Cela correspond à un taux de prévalence annuelle pour 2013 de 0,075%.

Nous observons que l'incidence pour la France métropolitaine, hors Dordogne et Côte-d'Or, est à peu près stable autour de 40 nouveaux foyers par an (moyenne de 42 foyers par an entre 2001 et 2013) (figure 4). La fluctuation de l'incidence cheptel annuelle nationale est donc principalement liée aux fluctuations de l'incidence annuelle en Dordogne et en Côte-d'Or.

La recrudescence s'observe tout d'abord en Dordogne, à partir de 2004. L'incidence cheptel dans ce département est de 20 nouveaux foyers dépistés chaque année entre 2004 et 2013 (figure 4).

Concernant la Côte-d'Or, cette recrudescence ne s'observe qu'à partir de 2007. Selon les données disponibles, le pic d'incidence semble se situer en 2010 avec 43 nouveaux cas. La moyenne de l'incidence cheptel annuelle entre 2007 et 2013 pour la Côte-d'Or est de 23 nouveaux foyers (figure 4).

Figure 4. Incidence cheptel annuelle en France entre 2001 et 2011 et rôle des départements de Dordogne et de Côte-d'Or dans cette incidence (source D.G.A.I.)



3.2.2. RÉSULTATS DES SAISONS DE PROPHYLAXIE ENTRE 2011 ET 2013

Le nombre de bovins soumis au dépistage est faible. Pour l'année 2013, nous dénombrons 3,7% de l'ensemble des bovins du territoire métropolitain qui ont été soumis au dépistage de prophylaxie. En effet, les données du recensement agricole de 2010 indiquent un cheptel national de 19 506 209 têtes (données en ligne Disar : <http://agreste.agriculture.gouv.fr>, rubrique recensement agricole 2010). Alors que 718 452 bovins sont soumis au dépistage pour cette même saison (tableau 4).

Le taux de confirmation des lésions d'abattoir lors de découverte fortuite est faible. Il est de l'ordre de 15% (tableau 4). Ce taux est faible car toutes les lésions suspectes doivent être signalées.

Certes, le système de surveillance manque de sensibilité du fait de la faible proportion d'élevages soumis au dépistage et du manque de sensibilité bien connu de l'abattoir. Cependant, au sein des cheptels infectés, sa sensibilité augmente d'année en année. En effet, sur 17 exploitations ayant réagi à l'I.D.C. en 2010 sans présenter au final de réaction positive, lors de la prophylaxie de l'année suivante 5 ont présenté des réactions positives (Fediaevsky *et al.*, 2012). Cela signifie que les investigations mises en œuvre à la suite de la constatation des réactions douteuses n'avaient pas permis, l'année précédente, de détecter l'agent pathogène. Mais, l'agent pathogène a été détecté dans ces cheptels l'année suivante.

La lutte contre la maladie représente un budget annuel de l'ordre de 20 millions d'euros (tableau 4). Ce coût des mesures de lutte représente l'argent engagé par l'État pour la surveillance et la lutte contre la tuberculose bovine. Cela regroupe les indemnités versées aux éleveurs, les frais de laboratoire et les honoraires vétérinaires. Pour 2013, 68% de ces coûts concernaient les indemnités, soit 13,1 millions d'euros.

Géographiquement, la Dordogne et la Côte-d'Or regroupent une proportion importante des foyers (figure 5). Ainsi, en 2011, 44% des foyers étaient localisés dans ces deux départements (Fediaevsky *et al.*, 2012). Les autres zones regroupant des foyers sont la Camargue ainsi que les Pyrénées Atlantiques. Les autres foyers sont dispersés dans le reste de la France.

Les souches majoritaires identifiées sont des spoligotypes BCG et GB35. Quelques spoligotypes sont fortement régionalisés (Fediaevsky *et al.*, 2014). Les foyers de Dordogne sont presque uniquement associés aux spoligotypes BCG (figure 6). Mais ce spoligotype se retrouve également en Côte-d'Or, avec le spoligotype GB35. Ces deux spoligotypes peuvent également être associés à d'autres foyers dans le reste de la France. Ce regroupement régional de spoligotypes est favorable à l'hypothèse d'une diffusion locale de la bactérie par exemple lors de contacts sur pâtures. Mais nous notons une diffusion à plus grande échelle, selon les flux commerciaux, qui explique la dispersion des spoligotypes sur l'ensemble du territoire.

Tableau 4. Quelques chiffres de la tuberculose bovine en France pour les années 2011, 2012 et 2013
(Fediaevsky *et al.*, 2012 ; Fediaevsky *et al.*, 2013 ; Fediaevsky *et al.*, 2014)

	2011 (Fediaevsky <i>et al.</i>, 2012)	2012 (Fediaevsky <i>et al.</i>, 2013)	2013 (Fediaevsky <i>et al.</i>, 2014)
Incidence cheptel (taux)	95 foyers (0,04 %)	116 foyers (0,05 %)	112 foyers (0,05 %)
Dépistage de prophylaxie en I.D.R.			
Bovins soumis au dépistage	738 493 animaux	678 058 bovins	718 452 bovins
Cheptels soumis au dépistage	15 829 cheptels	14 722 cheptels	14 477 cheptels
Contrôle à la vente			
Bovins soumis au dépistage	134 773 bovins	108 664 bovins	179 699 bovins
Inspection à l'abattoir (découverte fortuite)			
Bovins avec lésions évocatrices	186 bovins	171 bovins	224 bovins
Taux de confirmation	22 %	14 %	12 %
Abattage diagnostique			
Bovins abattus	1 813 bovins	1 355 bovins	2 004 bovins
Taux de confirmation	5 %	6 %	6 %
Assainissement			
Bovins abattus pour abattage partiel	1 717 bovins	3 674 bovins	3 008 bovins*
Bovins abattus pour abattage total	8 530 bovins	5 867 bovins	4 370 bovins
Aspect financier			
Coût des mesures de lutte	18,8 millions d'euros	20,4 millions d'euros	19,2 millions d'euros
Part des indemnisations aux éleveurs	77 %	74 %	68 %

* les données disponibles n'incluaient pas la Dordogne et la Nièvre

Figure 5. Distribution des foyers incidents de tuberculose bovine en France métropolitaine de 2000 à 2013
(Fediaevsky *et al.*, 2014)

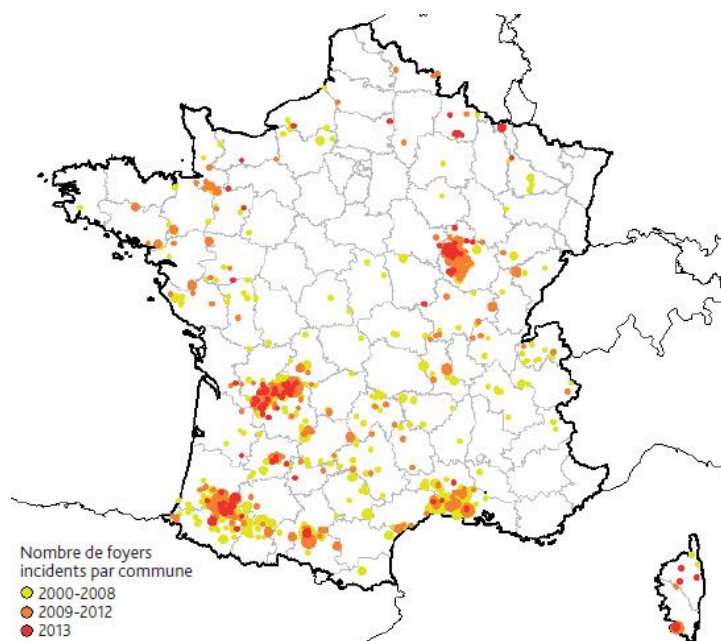
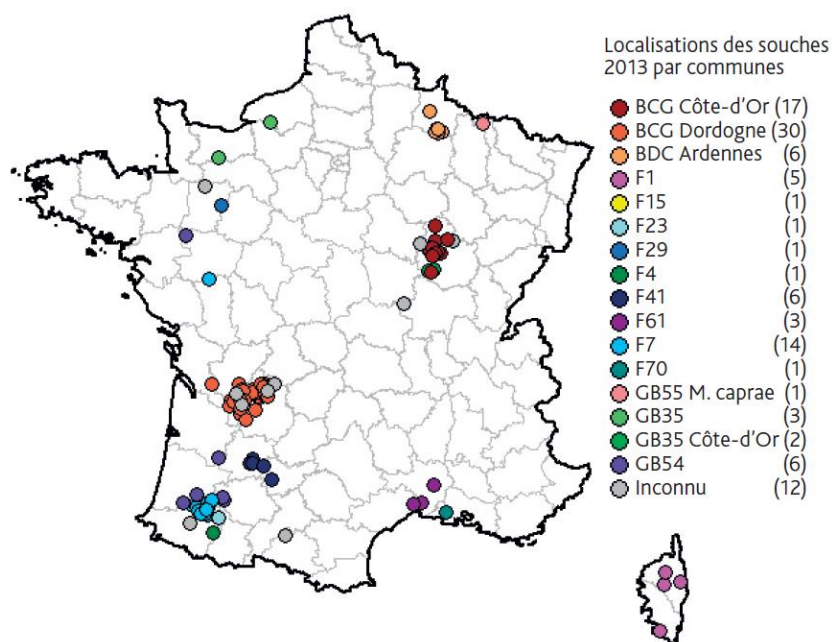


Figure 6. Distribution par commune des spoligotypes de *M. bovis* des foyers incidents de 2013
(Fediaevsky *et al.*, 2014)



3.2.3. LA FAUNE SAUVAGE

Les densités d'animaux de la faune sauvage augmentent en France. D'après Dufour *et al.* (2011) le tableau de chasse des sangliers a été multiplié par 6 en 20 ans. Or, ce tableau de chasse est un indicateur de la densité de sangliers. Pendant la même période, les effectifs de cerfs élaphe ont été multipliés par 3,9 (Dufour *et al.*, 2011).

En France, des cerfs, des sangliers et des blaireaux ont été détectés comme infectés (tableau 5). Cependant, la faune sauvage n'est pas, considérée actuellement comme une source majeure de contamination en France (Hars *et al.*, 2010 ; Dufour *et al.*, 2011 ; Fediaevsky *et al.*, 2012). En effet, la source de ces infections semble être les bovins porteurs de *M. bovis*. Entre 2001 et 2011, tous les animaux sauvages tuberculeux ont été détectés autour de foyers bovins (Dufour et Bénét, 2013). De plus, les spoligotypes isolés étaient toujours ceux des foyers correspondants (Fediaevsky *et al.*, 2014).

Tableau 5. Résultats de la surveillance de la faune sauvage pour la saison de chasse 2013
(Fediaevsky *et al.*, 2013, 2014)

	Nombre d'animaux positifs en culture pour <i>M. bovis</i> (nombre d'animaux avec analyses)
Blaireaux	
2013	74 (1 719)
2012	31 (971)
Sangliers	
2014	26 (1 318)
2013	30 (890)
Cervidés	
2014	4 (330)
2013	2 (239)

4. LES FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS ASSOCIÉS STATISTIQUEMENT

La tuberculose bovine est une maladie qui a été beaucoup étudiée, comme en témoignent les 10 780 articles scientifiques recensés sur Science Direct publiés entre janvier 2000 et mai 2014. De nombreuses études portent sur les facteurs de risque de cette maladie dans le monde.

Certaines études signalent des facteurs de risque et d'autres des facteurs associés statistiquement. Un facteur de risque possède un lien causal avec la maladie. Ce lien causal n'est pas démontré dans le cas des facteurs associés statistiquement. Dans cette partie, nous présentons à la fois des facteurs de risque et des facteurs associés statistiquement à la tuberculose bovine chez les bovins. Cette liste n'est pas exhaustive. Elle présente seulement les principaux facteurs associés à la maladie.

Certains articles quantifient une augmentation du risque d'infection pour un bovin ou un cheptel. Pour quantifier la force de l'association entre l'exposition à un facteur et la maladie, nous pouvons utiliser plusieurs mesures : le risque relatif (R.R.), le ratio standardisé d'incidence (I.R. pour *incidence rate ratio*) ou l'*odds ratio* (O.R.). Ces trois mesures sont définies dans le livre de Dohoo *et al.* (2009).

Le R.R. est le rapport du risque de développer la maladie dans le groupe exposé avec le risque de développer la maladie dans le groupe non exposé. Le R.R. peut être estimé dans des études de cohortes ou dans certaines études transversales. Par contre, il ne peut être estimé dans des études cas / témoins.

L'I.R. est le rapport du taux d'incidence dans le groupe exposé avec le taux d'incidence dans le groupe non exposé. L'I.R. peut être calculé uniquement dans les études permettant le calcul d'un taux d'incidence.

L'O.R. est le rapport de la cote (*odds*) du facteur dans le groupe malade avec la cote du facteur dans le groupe non malade. L'O.R. est la seule mesure de la force d'association calculable avec les études cas / témoins.

Ces trois mesures s'interprètent par rapport à la valeur 1. Une valeur inférieure à 1 signifie que l'exposition est protectrice. Une valeur supérieure à 1 signifie que l'exposition augmente le risque de développer la maladie.

Cette synthèse indique des R.R., I.R. et O.R. estimés dans la bibliographie.

Les facteurs sont présentés selon la classification utilisée par Humblet *et al.* (2009). Nous présentons en premier les facteurs à l'échelle de l'animal, puis ceux à l'échelle de l'exploitation et en dernier les facteurs à l'échelle d'une région. À chaque facteur est associé un cadre avec des articles citant ce facteur ainsi qu'une synthèse rapide des conclusions des articles le concernant. Les études de ces articles portent toutes sur l'Europe.

4.1. FACTEURS À L'ÉCHELLE DE L'ANIMAL

4.1.1. L'ÂGE : LES ANIMAUX ÂGÉS

Griffin *et al.* (1993) : les veaux ont moins de chance d'avoir un résultat positif en I.D.R.
Pollock et Neill (2002) : les mycobactéries peuvent rester latentes pour une longue période avant une réactivation lorsque l'animal est plus âgé.
Bénet et Dufour (2014) : la médiane des animaux infectés est de 5 ans. 20% de ces animaux ont 10 ans ou plus.

Il est logique que l'âge soit un facteur associé à la maladie. En effet, un animal plus âgé a plus de risque d'avoir été exposé à la bactérie au cours de sa vie qu'un jeune. De plus, il a également plus de chance de permettre la détection de l'infection du fait de la lenteur de l'évolution de la maladie.

4.1.2. LE SEXE : LES FEMELLES

Clegg et al. (2011 a) : les mâles sont moins souvent infectés que les femelles (O.R. = 0,76 [0,58 – 0,97]).

Il est probable que ce facteur statistiquement associé soit lié aux pratiques d'élevage (Humblet *et al.*, 2009). En effet, les mâles et les femelles sont élevés différemment. En Europe, les vaches laitières ont une plus longue espérance de vie que les mâles afin d'assurer la production de lait et de veaux. Ainsi, les femelles sont statistiquement plus à risque que les mâles en Europe.

4.2. FACTEURS À L'ÉCHELLE DE L'EXPLOITATION

4.2.1. L'ANTÉCÉDENT D'INFECTION

Olea-Popelka et al. (2004) : la probabilité d'être un foyer augmente avec l'existence d'un antécédent d'infection pour le cheptel.

Green et Cornell (2005) : une cause de résurgence peut être la persistance de la mycobactérie dans l'environnement.

Gilbert et al. (2005) : l'infection est associée à l'historique de l'exploitation vis-à-vis de la tuberculose bovine.

Carrique-Mas et al. (2008) : les cheptels ayant été un foyer de tuberculose bovine entre 1997 et 2000 sont plus souvent positifs lors des tests après le repeuplement que les cheptels n'ayant jamais été foyer (O.R. = 2,9 pour les foyers de 1997, O.R. = 5,9 pour les foyers de 2000).

Porphyre et al. (2008) : les exploitations ayant été confirmées tuberculeuses l'année passée sont plus souvent détectées comme infectées que les exploitations qui n'ont pas eu de cas de tuberculose l'année d'avant (O.R. = 1,37 [1,05 – 1,80]).

Bénet et Dufour (2009) : le risque de résurgence est de l'ordre de 2% [1,5 – 2,5].

Ramirez-Villaescusa et al. (2009) : l'historique de l'exploitation vis-à-vis de la tuberculose doit être connu sur une période d'au moins 5 ans.

Clegg et al. (2011 a) : la date de la dernière suspicion pour le cheptel est considérée comme un facteur de risque.

Karolemeas et al. (2011) : 23% des foyers récidivent dans les 12 mois, et 38% dans les 24 mois.

Green et al. (2012) : les cheptels avec un antécédent d'infection ont souvent plus de bovins réagissant au dépistage que les cheptels sans antécédent d'infection de tuberculose bovine (O.R. = 1,57 [1,04 – 2,37]).

White et al. (2013) : les cheptels ayant été foyers jusqu'à cinq ans auparavant sont plus souvent une nouvelle fois foyers que les cheptels n'ayant jamais été des foyers (O.R. = 1,39 [1,23 – 1,58]).

Ce facteur de risque correspond au risque de résurgence. C'est un des facteurs de risque majeur de l'infection. D'après la bibliographie, ce risque de résurgence est valable au moins dans les cinq années suivant la détection et l'assainissement du foyer (White *et al.*, 2013).

4.2.2. L'INTRODUCTION DE BOVINS

Marangon et al. (1998) : les exploitations introduisant des bovins entre deux sessions de prophylaxie sont plus sujets à l'infection que les exploitations n'introduisant pas de bovins (O.R. = 5,79 [1,80 - 18,61]).

Green et Cornell (2005) : la bactérie peut être introduite par les animaux ou le matériel. Une diffusion sur plus de 5 km est très probablement due à un mouvement de bovins.

Gilbert et al. (2005) : la transmission sur une longue distance, entre communes séparées par une large zone indemne, est causée par les mouvements de bovins et de matériels. Le statut vis-à-vis de la tuberculose bovine pour le cheptel est statistiquement associé au nombre de mouvements provenant de la zone infectée.

Johnston et al. (2005) : la probabilité de maladie augmente avec l'achat de bovins sur les marchés (O.R. = 3,26 [1,71 - 6,21]) ou directement de cheptel à cheptel (O.R. = 1,93 [1,03 - 3,60]).

Gopal et al. (2006) : l'achat de bovins est la cause la plus probable d'infection pour 30 des 31 élevages investigués.

Carrique-Mas et al. (2008) : L'augmentation d'une unité logarithmique du nombre de bovins achetés provenant de zones à risque entraîne une augmentation de l'O.R. de 1,35 par rapport aux exploitations n'ayant jamais acheté de bovins provenant de zones à risque. Les animaux achetés depuis une zone de forte incidence vers une zone de faible incidence augmentent le risque de foyers dans cette zone.

Green et al. (2008) : la meilleure explication pour les foyers de 2004 en Grande Bretagne est donnée pour le modèle attribuant comme origine de l'infection les mouvements de bovins pour 16% des foyers et une origine inconnue pouvant être des mouvements non déclarés pour 9% des foyers.

Ramirez-Villaescusa et al. (2009) : les bovins nés sur l'exploitation sont moins souvent positifs à un test de dépistage que les bovins achetés (O.R. = 0,34 [0,25 - 0,47]).

Ramirez-Villaescusa et al. (2010) : le risque d'infection diminue la première année qui suit l'abattage total, mais l'effet ne persiste pas une fois des bovins réintroduits.

Clegg et al. (2011 a) : dans les six mois suivant un contrôle en I.D.C. non négative, les animaux douteux ont 1,24 à 1,45 fois plus de probabilité d'être vendus que les autres. Ces bovins sont 1,16 fois plus fréquemment positifs à l'I.D.R. suivante.

Berrian et al. (2012) : les exploitations achetant des bovins à des exploitations moins d'un an avant la détection de l'infection sont plus souvent foyers (O.R. = 1,91 [1,76 - 2,07] pour l'année 2005).

White et al. (2013) : les cheptels ayant acheté des bovins de plus de 12 mois durant l'année précédente sont plus souvent infectés que ceux n'ayant pas acheté de bovins de plus de 12 mois (O.R. = 1,04 [1,03 - 1,05]).

Clegg et al. (2013) : l'introduction d'animaux est en cause pour 1,8% des foyers réurgents et 2,7% des foyers qui perdurent. Les cheptels introduisant des animaux avant le premier test de requalification récidivent plus fréquemment que ceux n'introduisant pas d'animaux avant le premier test de requalification (O.R. = 1,46 [1,14 - 1,88]).

Gates et al. (2013) : les cheptels achetant des bovins provenant de régions à fort taux de prévalence entre 2006 et 2009 sont plus fréquemment infectés que ceux n'achetant pas de bovins de ces régions (O.R. = 2,59 [1,03 - 6,27]).

L'introduction d'animaux est un autre facteur de risque majeur de la maladie. L'augmentation du risque de maladie suite à l'introduction de bovins peut être due à plusieurs phénomènes. Premièrement, la simple introduction d'animaux augmente le risque pour un cheptel par rapport à un cheptel n'achetant pas d'animaux. Deuxièmement, le risque de maladie augmente pour un cheptel achetant des bovins à des exploitations de zones à forte prévalence par rapport à un cheptel achetant des bovins à des exploitations de zones à faible prévalence. Enfin, le risque de maladie augmente également pour des cheptels achetant des bovins à des exploitations qui vont être détectées comme infectées dans les années suivant l'achat, par rapport à des cheptels n'achetant pas à des exploitations qui vont être détectées infectées dans les années qui suivent l'achat. Ce facteur de risque dépend aussi du nombre d'animaux achetés. De même, l'âge des animaux achetés modifie l'augmentation du risque. Ainsi, un élevage n'achetant que des animaux jeunes sera moins à risque qu'un cheptel achetant principalement des animaux âgés.

4.2.3. LA TAILLE ÉLEVÉE DU TROUPEAU

Griffin et al. (1996) : les cheptels de plus de 144 animaux sont plus souvent infectés que les autres cheptels (O.R. = 3,4 [1,9 – 6,1]).

Munroe et al. (1999) : l'augmentation de la taille du cheptel est associée à une augmentation du risque d'avoir des résultats positifs pour le cheptel (O.R. = 5,8 [1,9 – 17,1] pour les cheptels de 36 à 80 bovins ; O.R. = 9,3 [3,2 – 27,6] pour les cheptels de plus de 80 bovins).

Olea-Popelka et al. (2004) : la probabilité d'être un foyer de tuberculose bovine augmente avec le nombre de bovins dans l'exploitation.

Green et Cornell (2005) : le nombre d'animaux positifs aux tests de dépistage ainsi que le risque d'infection augmentent avec l'augmentation de la taille du troupeau.

Gilbert et al. (2005) : le statut du cheptel vis-à-vis de l'infection est associé à la densité de bovins.

Porphyre et al. (2008) : La probabilité de détection de la tuberculose bovine est augmentée de 4,44 [3,29 – 5,95] quand la population bovine est multipliée par 10.

Brooks-Pollock et Keeling (2009) : le nombre de bovins est positivement corrélé avec la persistance de l'infection.

White et al. (2013) : l'augmentation d'une unité logarithmique de la taille de l'élevage augmente de 1,59 [1,49 – 1,69] le risque d'être foyer de tuberculose bovine.

Bekara et al. (2014) : la taille moyenne de l'élevage est un facteur de risque (I.R. = 1,15 [1,01 – 1,40]).

Il semblerait *a priori* plausible que la taille du troupeau soit un facteur associé à la tuberculose bovine. En effet, l'augmentation du nombre d'animaux, et en particulier de la densité de bovins, augmente la probabilité et la fréquence de contact entre eux. Il est donc raisonnable de penser qu'une taille de troupeau élevée augmente la transmission *intra* élevage de la bactérie. De plus, les cheptels de grande taille ont généralement des pâtures plus grandes que les cheptels de petite taille (Humblot et al., 2009). Cela augmente la probabilité que ces pâtures soient voisines de pâtures d'autres cheptels. Donc une taille élevée de troupeau augmente également la transmission *inter* élevage de la bactérie. De même, cela signifie une augmentation du risque d'avoir un voisin infecté ou d'être en contact avec des animaux de la faune sauvage. Et donc, cela signifie une augmentation du

risque d'infection. Enfin, une taille de troupeau élevée est associée à d'autres pratiques d'élevages comme un fort taux de rotation ou une production intensive (Reilly et Courtenay, 2007). Par conséquent, ces élevages achètent plus souvent des bovins. Il y a donc aussi une augmentation du risque d'introduire un bovin infecté.

Cependant, à cause de l'imperfection des tests diagnostiques, plus la taille du troupeau augmente, plus le risque d'avoir un faux positif augmente (Monaghan *et al.*, 1994 ; De la Rua-Domenech *et al.*, 2006). Donc effectivement, avec l'augmentation de la taille du cheptel, nous observons une augmentation du risque d'avoir des résultats positifs lors des tests de dépistage. Mais ces résultats peuvent être des faux positifs. Ce facteur est donc à considérer avec précaution.

4.2.4. L'ÉLEVAGE LAITIER

Marangon *et al.* (1998) : les exploitations ayant des ateliers laitiers et allaitants coexistant sont plus souvent infectées que celles avec un seul type d'atelier (O.R. = 4,92 [1,26 – 19,19]).
Porphyre *et al.* (2008) : en Nouvelle Zélande, les élevages laitiers sont plus souvent infectés que les élevages allaitants (R.R. = 3,43 [1,70 – 6,92]).
Tschopp *et al.* (2009) : les élevages avec un atelier laitier présentent plus souvent la maladie que les élevages avec uniquement un atelier allaitant (O.R. = 2 [1 – 4]).
Ramirez-Villaescusa *et al.* (2010) : les cheptels avec des vaches laitières sont plus sujets à la maladie que les cheptels avec des vaches allaitantes (O.R. = 2,18 [1,12 – 4,24]).
Karolemeas *et al.* (2011) : le nombre de foyers de tuberculose bovine est plus important chez les élevages laitiers que chez les élevages allaitants (O.R. = 2,5 [1,3 – 5,1]).
Vial *et al.* (2011) : les élevages laitiers sont plus souvent foyers que les élevages non laitiers (O.R. = 1,30 [1,12 – 1,58]).
Bekara *et al.* (2014) : le pourcentage de vaches laitières dans l'exploitation est identifié comme un facteur de risque (I.R. = 1,02 [1,001 – 1,09]).

L'atelier laitier semble plus à risque d'infection que l'atelier allaitant. Les différences de pratiques d'élevage sont probablement la cause de cette différence de risque. Les vaches laitières sont soumises à une production intensive (Bekara *et al.*, 2014). Or, ceci est un facteur associé à la maladie (*cf. infra*). De plus, le rassemblement des vaches devant la salle de traite augmente les contacts entre animaux et donc le risque de transmission *intra* élevage de la maladie (Barlow *et al.*, 1997). L'ensemble augmente le risque d'avoir de nombreux animaux infectés. Or, en augmentant le nombre d'animaux infectés au sein du troupeau, nous augmentons la probabilité de dépistage de l'infection. Ainsi, la prévalence apparente pour les élevages laitiers paraît plus élevée que pour les élevages allaitants.

Cependant, en France, l'espérance de vie d'une vache laitière est de 2,5 lactations depuis l'implantation des quotas laitiers (Derville *et al.*, 2009). Par conséquent, l'infection a moins le temps de circuler au sein des troupeaux laitiers en France. De plus, le taux de réforme en élevage laitier est plus élevé (30%) que dans les élevages allaitants (15 à 20%). Un taux de réforme élevé facilite l'élimination de la maladie avant que la bactérie ne circule dans l'exploitation (Dufour et Bénet, 2013).

Au contraire, l'atelier allaitant augmente le risque de diffusion *inter* élevages. En effet, généralement les troupeaux allaitants sont de plus grande taille que les troupeaux laitiers. Or, une taille élevée de troupeau est un facteur associé à la maladie. De plus, la reproduction pour les troupeaux allaitants est assurée par la monte naturelle. Or, la nécessité d'introduire des mâles augmente le risque d'introduire un animal infecté. Au contraire, les élevages laitiers recourent principalement à l'insémination artificielle. Ils sont donc moins exposés à ce risque. Enfin, les bovins des élevages allaitants sont plus souvent sur les pâtures que les bovins des élevages laitiers. Cela augmente la probabilité de contacts entre bovins d'exploitations voisines, ainsi qu'entre bovins et faune sauvage (Dufour et Bénét, 2013). Or, le voisinage avec un élevage infecté et les contacts avec la faune sauvage sont des facteurs de risque de la maladie (*cf. infra*).

4.2.5. LA PRODUCTION INTENSIVE

Costello et al. (1998) : une ventilation défectueuse peut faciliter la transmission de la tuberculose bovine.

Kaneene et al. (2002) : le prêt ou la location de taureau augmente le risque d'introduction de la maladie dans l'exploitation.

Van Arendonk et Liinamo (2003) : l'orientation vers de grosses unités de production entraîne une augmentation des contacts entre animaux. Cela augmente le risque de transmission *intra* élevage de la tuberculose bovine.

Cette production intensive peut se traduire généralement par une taille de troupeau élevée et/ou des bovins gardés en stabulation toute l'année. Nous avons donc une augmentation du nombre et de la fréquence des contacts. Il est donc cohérent qu'une production intensive soit un facteur statistiquement associé à la tuberculose bovine. De plus, une production intensive est souvent liée à un fort taux de rotation. Nous avons donc beaucoup d'introductions de bovins, ce qui est un facteur de risque.

4.2.6. LA PRÉSENCE D'AUTRES ESPÈCES DOMESTIQUES

Houlihan et al. (2008) : la présence de bovins infectés augmente le risque d'infection à *M. bovis* chez les moutons de l'exploitation.

Humblot et al. (2009) : les chevaux peuvent être la source d'infection de bovins dans les régions où les deux espèces ont des contacts proches, comme en Camargue.

Zanardi et al. (2013) : il existe une transmission probable de la tuberculose entre les bovins et les chèvres d'une même exploitation.

Les autres mammifères peuvent être infectés par *Mycobacterium bovis*, par exemple les caprins (Gutiérrez et García Marín, 1999 ; Crawshaw et al., 2008). Ces autres mammifères peuvent être la cause de l'infection des bovins. Mais ils peuvent aussi interférer avec l'assainissement du foyer s'ils ne sont pas pris en compte lors de l'abattage total. Il est donc logique que la présence d'autres espèces domestiques soit un facteur statistiquement associé à la tuberculose bovine.

Il est même logique que ce soit un facteur de risque de la tuberculose bovine. En effet, les ovins ou les caprins ont une longévité différente des bovins et des contacts différents. En mettant en contact les deux populations, nous augmentons les possibilités de circulation

intra élevage de la bactérie. Les autres espèces domestiques jouent le rôle épidémiologique de « relais secondaire ».

4.2.7. LA DISTRIBUTION DE L'ALIMENTATION EN LIBRE-SERVICE OU SUR LE SOL

Garnett *et al.* (2002) : des blaireaux ont pu être vus entrant dans des bâtiments pour manger directement dans les silos. Ils peuvent contaminer l'ensilage avec des urines, des fèces ou des expectorations.

Kaneene *et al.* (2002) : la distribution du foin directement sur le sol et non dans les mangeoires, ou de foin étalé au lieu de balle de foin, est associée avec une augmentation du risque de tuberculose bovine.

La distribution de l'alimentation en silos libre-service ou sur le sol facilite l'accès à la nourriture pour la faune sauvage. Or, le contact avec la faune sauvage est un facteur de risque de la tuberculose bovine (*cf. infra*). De plus, un bovin infecté peut contaminer l'alimentation des autres bovins lors de distribution en silos libre-service. Le mode de distribution en silo libre ou sur le sol est donc un facteur statistiquement associé à la tuberculose bovine.

4.2.8. LES RÉSULTATS NON NÉGATIFS À UN TEST DE DÉPISTAGE

Ramirez-Villaescusa *et al.* (2009) : les bovins présents lors d'une précédente session de prophylaxie avec des animaux non négatifs en I.D.R. sont plus enclins à réagir à leur tour. Ceci est corrélé positivement avec l'âge et le nombre de résultats non négatifs.

Clegg *et al.* (2011 b) : les bovins douteux en I.D.R. ont plus de risque d'être diagnostiqués tuberculeux dans les 5 ans qui suivent le dépistage.

Karolemeas *et al.* (2011) : le risque de résurgence est associé au nombre d'I.D.R. positives.

Clegg *et al.* (2011 a) : il y a environ 100 fois plus d'animaux porteurs de lésions parmi les bovins douteux en I.D.R. que parmi les bovins négatifs en I.D.R.

Les résultats douteux ou positifs aux tests de dépistage sont statistiquement associés à la présence de la maladie. Cela est normal puisque ce sont ces tests qui sont utilisés pour détecter la tuberculose bovine. Ces études montrent la corrélation positive entre le nombre d'animaux non négatifs en I.D.R. et le nombre d'animaux infectés. Or, nous ignorons si les animaux sont infectés. La seule information dont nous disposons sur le terrain est le résultat aux tests de dépistage. Nous avons tendance à interpréter des résultats douteux comme des réactions par excès. Cependant, ces informations indiquent que les résultats douteux sont des signaux d'alerte de présence de l'infection.

4.3. FACTEURS À L'ÉCHELLE DE LA RÉGION

4.3.1. UNE PRÉVALENCE CHEPTTEL LOCALE ÉLEVÉE

Olea-Popelka *et al.* (2004) : la probabilité d'être infecté augmente avec la prévalence cheptel de la région.

White et Benhin (2004) : les foyers se répètent dans les mêmes zones, probablement parce que la source de l'infection n'est pas éliminée ou parce que ces zones présentent des facteurs favorisant la maladie.

Gilbert *et al.* (2005) : l'infection est associée au statut de la région vis-à-vis de la tuberculose bovine pour l'année passée.

Une prévalence locale élevée signifie une plus forte pression infectieuse que dans une zone à faible prévalence. Cela signifie qu'il y a plus de bactéries qui circulent dans la zone. Cependant, cela est lié à une augmentation de la probabilité d'avoir un voisin infecté. Or, le contact avec un élevage voisin infecté est un facteur de risque connu de la tuberculose bovine (*cf. infra*). De même, une prévalence locale élevée est liée à la probabilité d'avoir déjà été un foyer de tuberculose bovine par le passé. En effet, avoir déjà été un foyer de tuberculose bovine par le passé augmente le risque d'être dans une région avec une prévalence locale élevée puisque cela augmente la possibilité de circulation de la bactérie localement. Par conséquent, ce facteur donc aussi lié à deux facteurs de risque connus de l'infection. Enfin, une prévalence locale élevée augmente l'impact de pratiques locales à risque, comme le prêt de taureau. Il est donc logique que ce facteur soit un facteur statistiquement associé à la maladie.

4.3.2. LE VOISINAGE AVEC UN TROUPEAU INFECTÉ

O'Connor *et al.* (1993) : le facteur dominant est la présence du cheptel dans des zones de forte prévalence.

Griffin *et al.* (1996) : les cheptels à proximité de foyers détectés dans les six derniers mois sont plus souvent infectés que ceux qui ne sont pas voisins de foyers (O.R. = 3,3 [2,1 – 5,2]).

Denny et Wilesmith (1999) : le voisinage avec un foyer est associé avec l'infection du dit cheptel.

Munroe *et al.* (1999) : les exploitations ayant des pâtures en contact avec celles de cheptels non négatifs en I.D.R. sont plus souvent infectés que ceux n'ayant pas de pâtures en contact avec celles d'exploitations dont toutes les I.D.R. sont négatives (O.R. = 29,6 [5,5 – 159,1]).

Kaneene *et al.* (2002) : le partage de bâtiments ou de pâtures avec une autre exploitation augmente le risque de contamination. De plus, les contacts par-dessus les clôtures sont propices aux transmissions de la maladie.

Green et Cornell (2005) : dans le Comté de Staffordshire, des clusters spatiaux de foyers ont été observés.

Gilbert *et al.* (2005) : la diffusion à courte distance pour les fermes distantes de quelques kilomètres est possible par des contacts directs ou par dispersion par le vent, les insectes, rongeurs, *etc.* Le statut du cheptel vis-à-vis de la tuberculose bovine est associé au statut de la zone environnante dans l'année qui précède, ainsi qu'à la surface totale de pâtures dans la zone.

White *et al.* (2013) : les exploitations situées entre 150 m et 1 km de distance d'un foyer sont plus souvent infectées que les cheptels situés à plus d'un kilomètre d'un foyer (O.R. = 1,13 [1,10 – 1,17]). Les élevages en contact direct avec des foyers détectés dans les deux années précédentes sont également plus souvent infectés (O.R. = 1,05 [1,02 – 1,07]). Enfin, l'incidence animale augmente dans un rayon de 1km autour d'un foyer.

Clegg *et al.* (2013) : les exploitations voisines de foyers avec une densité d'animaux réagissants comprise entre 0,26 et 0,53 sont plus souvent infectées que les exploitations

voisines de foyers mais avec une densité d'animaux réagissants plus faible (O.R. = 1,26 [1,02 - 1,55]).

Le voisinage avec un élevage infecté est le troisième facteur de risque majeur de la tuberculose bovine. Pour la limite de voisinage, nous pouvons considérer le contact direct ou un disque d'un kilomètre de rayon (White *et al.*, 2013). Nous pouvons aussi considérer un disque de 6 km de rayon. En effet, d'après l'étude de Green *et al.* (2008), le meilleur modèle, pour estimer la part de la transmission locale dans la diffusion de la tuberculose bovine, est celui utilisant un rayon de 6 km autour des foyers pour définir la zone à risque.

4.3.3. LE CONTACT AVEC LA FAUNE SAUVAGE

Kaneene *et al.* (2002) : la prévalence de la tuberculose bovine dans la faune sauvage est un facteur de risque majeur de la maladie. L'augmentation de la prévalence chez la faune sauvage augmente le risque d'exposition des bovins. Cette exposition peut être par contact direct ou par la contamination de l'environnement.

Green et Cornell (2005) : l'infection peut être due aux contacts avec des animaux de la faune sauvage (blaireaux, cerfs, rats) déjà présents lors d'un précédent foyer ou lors de colonisation de nouveaux environnements.

Parra *et al.* (2006) : les lésions observées sur des sangliers (*Sus scrofa*) suggèrent leur rôle possible de réservoirs primaires en Espagne.

Vicente *et al.* (2006) : 61 % des sangliers (*Sus scrofa*) analysés en Espagne présentent des lésions de tuberculose généralisée. Le sanglier, ainsi que le cerf élaphe (*Cervus elaphus*) ont un rôle important dans la persistance de la maladie dans le sud de l'Espagne.

Green *et al.* (2008) : les blaireaux sont impliqués dans la diffusion de l'enzootie de tuberculose bovine en Angleterre.

Porphyre *et al.* (2008) : l'augmentation d'un kilomètre de la distance entre le centroïde de l'exploitation et le seuil de la forêt est associée à une diminution du risque d'infection (O.R. = 0,66 [0,47 – 0,95]).

Brook *et al.* (2013) : Au Canada, des contacts fréquents sont observés entre bovins, chevreuils et élans, sachant que la tuberculose bovine semble endémique dans ces populations sauvages. Les pâtures d'hivernage sont des sites potentiels de transmission de la maladie.

Le contact avec la faune sauvage est le dernier facteur de risque majeur de la tuberculose bovine.

Les animaux de la faune sauvage peuvent contaminer les bovins par contact direct ou indirect. Les contacts directs sont rares (Humblet *et al.*, 2009). Cependant, en Nouvelle-Zélande, Norton *et al.* (2005) ont observé une modification de comportements des phalangers renards d'Australie (*Trichosurus vulpecula*) lors de stades cliniques avancés d'infection à *M. bovis*. Ces changements de comportement facilitent les contacts entre les Phalangers renards et les bovins, par exemple en augmentant l'activité diurne.

Néanmoins, le mode de transmission principal de la bactérie de la faune sauvage vers les bovins reste une transmission par contact indirect. Les bovins peuvent être infectés *via* des urines, des sécrétions bronchiques ou des fèces contaminés (Humblet *et al.*, 2009). Des

blaireaux ont pu être observés dans des stabulations, des mangeoires, près des réserves de foin et des silos ou près des fosses à lisier (Garnett *et al.*, 2002). Dans ces cas, la probabilité de contact indirect est élevée.

Une fois qu'une espèce de la faune sauvage est infectée, *Mycobacterium bovis* peut circuler dans l'ensemble de l'écosystème (Holt *et al.*, 2003 ; Michel *et al.*, 2006 ; Renwick *et al.*, 2007).

Le plus souvent, en cas de contamination de la faune sauvage, la solution envisagée est l'abattage massif des espèces infectées. Certes, cela permet de diminuer la prévalence apparente dans l'espèce (Fediaevsky *et al.*, 2012). Mais cela n'empêche pas la contamination de nouveaux individus *via* les foyers bovins. Brooks-Pollock *et al.* ont montré dans leur étude de 2014 que l'abattage massif des blaireaux en Grande Bretagne n'a eu qu'un faible impact sur le contrôle de la maladie. Ils indiquent que l'environnement, dont la faune sauvage, ne contribue que faiblement à l'apparition de nouveaux cas d'infection. Son effet semble même diminuer rapidement en l'absence de foyers bovins.

4.4. CONCLUSION SUR LES FACTEURS DE RISQUE ET FACTEURS STATISTIQUEMENT ASSOCIÉS

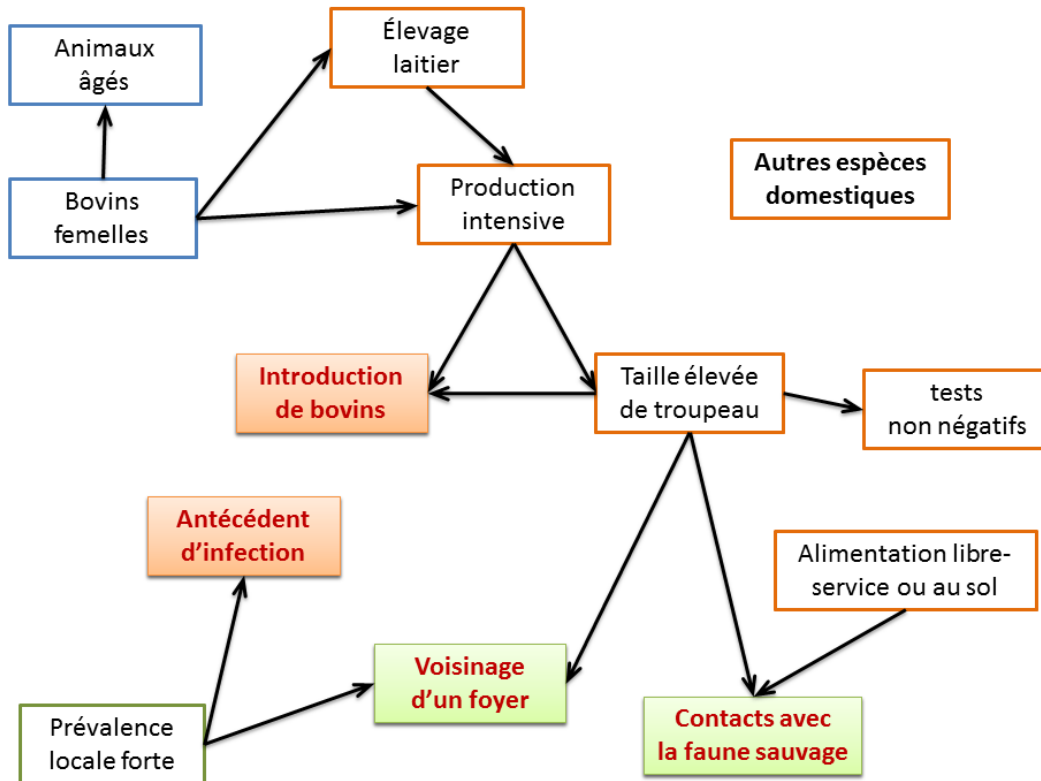
En conclusion, il existe quatre facteurs de risque majeurs de la tuberculose bovine : l'antécédent d'infection, l'introduction de bovins, le voisinage avec un foyer et le contact avec la faune sauvage. Il existe également de nombreux facteurs statistiquement associés.

Ces facteurs s'influencent les uns aux autres et forment un réseau complexe. Nous avons représenté une partie de cette complexité dans le schéma de la figure 7. Certes, ce schéma est perfectible. Par exemple, il ne différencie pas les facteurs agissant sur la transmission *intra* élevage et les facteurs agissant sur la transmission *inter* élevage. Mais il est parfois délicat de faire cette différence puisque certains facteurs agissent sur les transmissions *intra* et *inter* élevages, comme une taille de troupeau élevée.

Néanmoins, malgré son imperfection, la figure 7 montre la complexité des relations entre les facteurs. Cela nous permet de comprendre pourquoi nous pouvons obtenir des résultats différents selon les auteurs ou les pays. Par exemple, les élevages laitiers paraissent plus souvent infectés que les élevages allaitants en Grande Bretagne (Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010 ; Karolemeas *et al.*, 2011 ; Vial *et al.*, 2011). Au contraire, en France, ce sont les élevages allaitants qui sont le plus fréquemment infectés (Dufour et Bénét, 2013).

Figure 7. Réseau des principaux facteurs de risque et facteurs statistiquement associés pour la tuberculose bovine

En bleu, les facteurs à l'échelle de l'animal. En orange, les facteurs à l'échelle troupeau. En vert, les facteurs à l'échelle régionale. En gras les facteurs de risque. Écrit en rouge et sur un fond coloré les facteurs de risque majeurs. Les flèches indiquent les corrélations positives entre les différents facteurs.



CONCLUSION

La prévalence cheptel annuelle de la tuberculose bovine en France est inférieure à 0,1 % depuis 1994. Cela a permis que le pays soit reconnu officiellement indemne de tuberculose bovine par l'Union européenne en 2001. Cependant, nous notons une recrudescence du nombre de cas depuis 2004. En 2013, le taux de prévalence cheptel au 31 décembre était de 0,075 %. Certes, cette prévalence reste inférieure au seuil de 0,1 %. Mais nous pouvons craindre que la France perde son statut d'officiellement indemne si la maladie n'est pas maîtrisée.

La lutte est d'autant plus compliquée que la détection de la maladie est difficile. Des tests de dépistage existent mais ne sont pas parfaits. De plus, 77 % des exploitations en France ne sont plus soumises au dépistage. Le dépistage se limite, en effet, aux zones de forte prévalence et aux bovins provenant d'exploitations à risque. La maladie peut également être détectée à l'abattoir. L'inspection à l'abattoir est obligatoire sur tout le territoire. Cette inspection est théoriquement complète. Cependant, sa réalisation est fortement dépendante de la vitesse de la chaîne et de l'expérience de l'inspecteur.

Afin d'améliorer la lutte contre la tuberculose bovine, il s'agit d'orienter la recherche de la maladie sur les exploitations les plus à risque. Il faut donc bien identifier ces exploitations à risque. Cela est possible en se focalisant sur les trois facteurs de risque majeurs de la maladie en France : l'antécédent d'infection, le voisinage avec un foyer et l'introduction de bovins. Théoriquement, le contact avec la faune sauvage est aussi un facteur de risque. Cependant, jusqu'en 2011, l'infection de la faune sauvage par *M. bovis* se limitait aux zones autour des foyers bovins. L'infection ne diffusant pas encore dans la faune sauvage, la gestion uniquement des cas bovins suffit pour contrôler la tuberculose bovine.

Malheureusement, cela nécessite une bonne maîtrise des facteurs de risque. Or il manque des connaissances concernant ces facteurs de risque en France. Par exemple, acheter un bovin provenant d'un élevage infecté augmente le risque d'infection. Mais pendant combien d'années avant la détection de l'infection ? A-t-on le même risque d'acheter un bovin infecté un an, deux ans, trois ans voire dix ans avant la détection de l'infection chez le vendeur ? De même, le voisinage dans un rayon d'un kilomètre autour d'un foyer augmente le risque d'infection. Mais est-ce que ce risque persiste après l'assainissement du foyer, *i.e.* existe-t-il une persistance de la bactérie dans le sol ? Si oui, pendant combien d'années ?

Certes, des allègements du système de détection de l'infection ont déjà été faits, comme avec l'allègement des rythmes de prophylaxie ou les dérogations aux contrôles à l'introduction. Mais ces trous de connaissance doivent être comblés, *a minima* pour vérifier *a posteriori* que ces allègements étaient possibles et surtout pour les modifier au besoin et renforcer le contrôle de la tuberculose bovine en France.

SECONDE PARTIE : RECHERCHE PERSONNELLE

INTRODUCTION

Dans les études antérieures, l'introduction de bovin comme facteur de risque est étudié le plus souvent pour l'année précédant la détection de l'infection dans l'élevage vendeur. Ainsi, pour considérer à risque les cheptels ayant acheté des bovins à une exploitation infectée, ces bovins doivent avoir été achetés pendant l'année précédant la détection de l'infection dans l'exploitation vendeuse. Cependant, nous ne disposons pas de connaissances scientifiques indiquant pendant combien de temps, avant la détection de l'infection, un cheptel peut être à risque. Est-ce qu'un cheptel, ayant acheté des bovins à une exploitation 5 ans avant la détection de son infection chez le cheptel vendeur, risque aussi d'avoir été infecté par le bovin acheté ? Répondre à cette question est essentiel pour la lutte contre la maladie. En effet, il est primordial d'identifier tous les élevages en lien épidémiologique avec un foyer.

Concernant les appellations utilisées pour ce travail, les foyers ayant vendu des bovins avant la détection de l'infection sont nommés « cheptels amont ». Les bovins vendus par les cheptels amont sont nommés « issus ». Les élevages ayant acheté des issus sont nommés « cheptels aval ». Un des objectifs, dans la lutte contre la maladie, est donc d'identifier tous les cheptels aval de chaque cheptel amont.

Cependant, la date d'infection d'une exploitation ne peut être connue. En conséquence, il est impossible de savoir avec certitude si un bovin vendu il y a quelques années a été exposé ou non à l'infection dans l'élevage d'origine. La seule date connue est la date de détection de l'infection. Ainsi, pour déterminer si un bovin était déjà infecté au moment de la vente, il faut raisonner en termes probabilistes. Les enquêtes épidémiologiques permettent de repérer des cheptels aval, mais sur combien d'années faut-il retracer les ventes de bovins ? La législation ne fixe pas de durée. Cependant, au début des années 90, la commission « tuberculose » de la D.G.A.I. a recommandé de suivre les mouvements des bovins sur 5 ans (Bénet, communication personnelle).

L'objectif de notre étude était d'approcher le risque pour un cheptel aval d'être infecté en fonction du délai entre l'achat du bovin et la détection de la tuberculose bovine dans le cheptel amont. Le résultat attendu était un risque qui augmente lorsque l'on se rapproche de la date de détection du foyer amont et qui diminue avec les années qui précèdent. *A priori*, une application possible de notre travail peut être l'optimisation des enquêtes aval dans le cadre de la lutte contre la tuberculose bovine.

Les matériels et les méthodes de notre travail seront d'abord présentés, suivis des résultats obtenus. Les méthodes et les résultats seront ensuite discutés dans la dernière partie de notre thèse.

1. MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'objectif de l'étude était de déterminer la relation du temps avec le risque que représentent des issus d'un cheptel infecté de tuberculose bovine pour un cheptel aval. Ce risque doit être décliné selon le délai entre la sortie de l'animal et la détection de son foyer amont. Nous

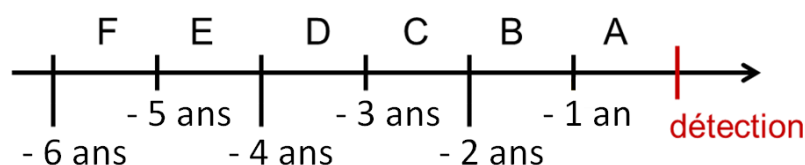
n'avons pas trouvé de modèle dans la littérature permettant de répondre à cet objectif. Il était donc nécessaire que nous en conceptualisions un.

1.1. MODÈLE

1.1.1. SIX PÉRIODES

Nous devons détailler le risque d'infection pour plusieurs périodes antérieures à la détection de la tuberculose bovine dans le cheptel amont. Arbitrairement, nous avons choisi de travailler sur 6 ans. Cela permet de considérer les 5 années recommandées pour les enquêtes aval. Nous avons découpé ces 6 années en 6 périodes. Les six périodes sont nommées de A à F (figure 8). Cette démarche peut cependant être adaptée à un nombre différent de périodes ou à des périodes de durée autres qu'une année.

Figure 8. Définition des six périodes A à F



Prenons l'exemple d'un cheptel amont dont la détection de l'infection est datée du 15 juillet 2009. La période A de ce cheptel amont s'étend du 16 juillet 2008 au 15 juillet 2009. Quant à la période B, elle s'étend du 16 juillet 2007 au 15 juillet 2008.

Pour le modèle, nous considérons que le risque est constant au sein d'une même période. De plus, nous nous attendons à trouver que le risque est décroissant des périodes A vers F.

1.1.2. CAS GÉNÉRAL

Le cas général est celui d'un cheptel aval qui a acheté des bovins à plusieurs cheptels amont. La tuberculose bovine est ensuite détectée chez ces cheptels amont.

Le statut infectieux *réel* des bovins vendus est inconnu, alors que leur statut sanitaire est « officiellement indemnes de tuberculose ». En effet, les tests de dépistage ne sont pas parfaits. Nous nous intéressons donc au risque d'infecter le cheptel aval pour chaque bovin acheté.

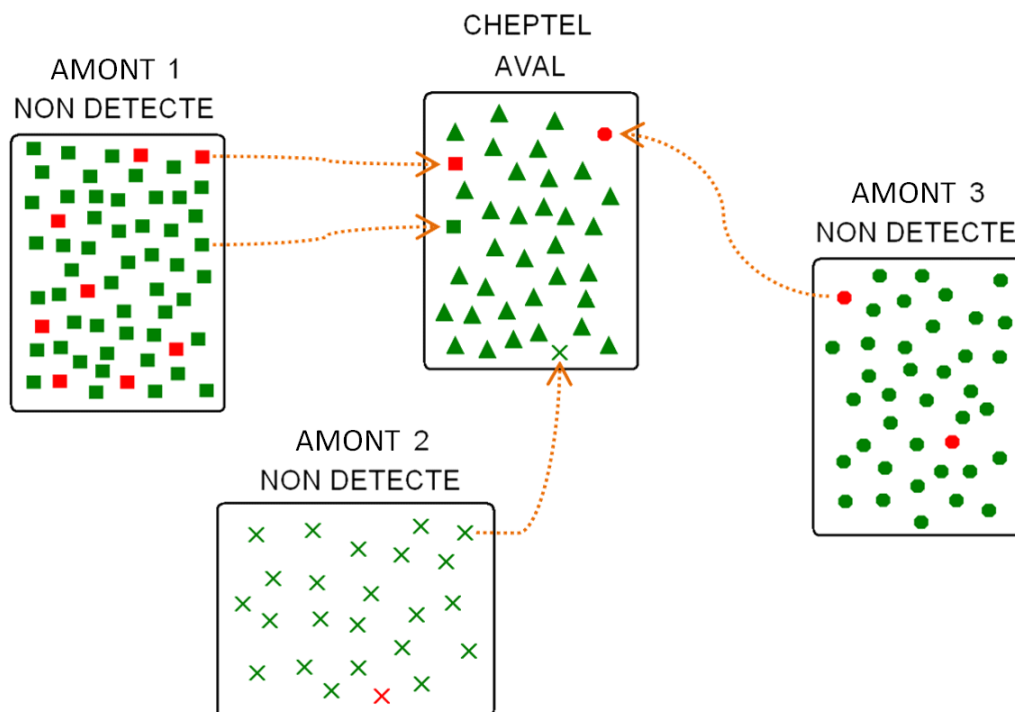
Mais qu'est-ce qui détermine le risque d'infecter un cheptel aval pour un bovin ayant appartenu à un cheptel amont ?

- Est-ce le nombre d'années écoulées entre la vente du bovin et la détection de l'infection chez le cheptel amont ?
- Est-ce le nombre d'années passées par le bovin dans le cheptel amont ?

Afin d'illustrer l'application du modèle, nous allons utiliser un exemple (figure 9). Cet exemple sera repris tout au long de la présentation du modèle.

Figure 9. Schéma d'un cheptel aval ayant acheté un ou plusieurs bovins à des cheptels amont avant la détection de l'infection

Les symboles rouges représentent les bovins infectés et les symboles verts les bovins sains. Les triangles, carrés, ronds et croix servent à distinguer le cheptel d'origine des bovins. Les flèches de couleur orange symbolisent le mouvement des bovins.



EXEMPLE : Un cheptel aval a acheté 4 bovins dans 3 cheptels amont différents (figure 10). L'objectif est de montrer comment le modèle intègre le facteur temps pour traduire la situation de l'exemple en six variables quantifiant le risque d'infection pour ce cheptel.

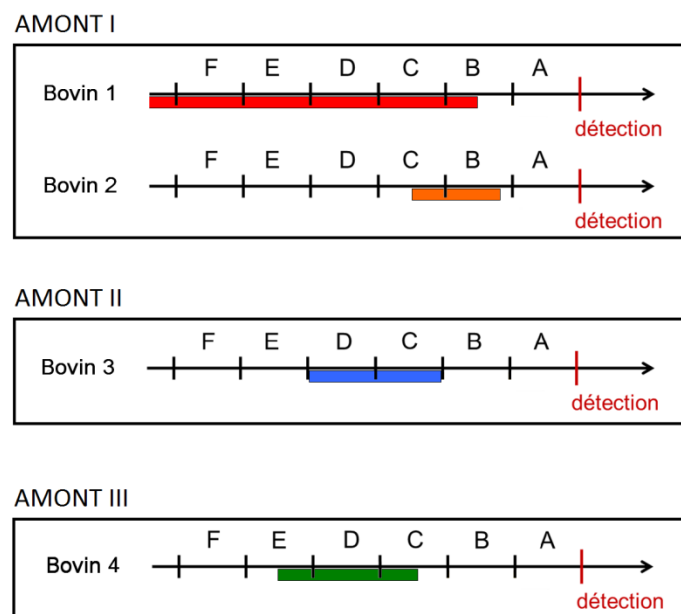
Le cheptel aval a acheté deux bovins au cheptel AMONT I. Un premier, BOVIN 1, était né dans le cheptel AMONT I environ huit ans avant la détection du foyer et en était sorti un an et demi avant ladite détection. Le second, BOVIN 2, est arrivé dans le cheptel AMONT I deux ans et demi avant la détection et a été vendu presque un an plus tard.

Le deuxième cheptel amont, AMONT II, n'a vendu qu'un seul bovin, BOVIN 3, au cheptel aval. BOVIN 3 n'est resté que 2 ans dans le cheptel AMONT II, les quatrième et troisième années avant la détection du foyer.

Le cheptel aval a également acheté un bovin au cheptel AMONT III. Ce bovin, BOVIN 4, est né dans le cheptel AMONT III quatre ans et demi avant la détection de l'infection et est sorti à l'âge de 2 ans.

Figure 10. Situation d'exemple

Un cheptel aval a acheté quatre bovins (BOVIN 1, BOVIN 2, BOVIN 3, BOVIN 4) à trois cheptels amont (AMONT I, AMONT II, AMONT III)



1.1.3. CONCEPTUALISATION DU RISQUE POUR UN BOVIN

Nous commençons par modéliser le risque d'être infecté pour un bovin détenu dans un cheptel infecté.

Pour devenir porteur, il faut *a minima* que le bovin soit présent dans le cheptel en même temps que la bactérie. La probabilité que cet événement se réalise augmente lorsque l'on s'approche de la date de détection de l'infection dans le cheptel. Inversement, plus nous nous en éloignons et plus cette probabilité décroît.

Nous avons également considéré le nombre d'années que le bovin a passées dans le cheptel amont. En effet, plus il est détenu longtemps, plus les contacts avec les autres bovins sont nombreux et plus il a de risque d'être contaminé. Au contraire, un bovin qui est resté peu de temps dans un foyer a moins de contacts avec ses congénères et a une plus faible probabilité d'être contaminé.

On définit six variables binaires, une par période. Chaque variable vaut 1 si le bovin est présent dans le cheptel amont pendant la période correspondante (pendant une durée variant d'une journée à un an). Sinon, la variable vaut 0.

EXEMPLE : Reprenons le BOVIN 1 du cheptel AMONT I. Il est présent dans le cheptel AMONT I durant les périodes B à F (tableau 6). Il est sorti du cheptel AMONT I au milieu de la période B.

Tableau 6. Valeurs des six variables pour le BOVIN 1 du cheptel AMONT I

Variable	Période F	Période E	Période D	Période C	Période B	Période A
Valeur	1	1	1	1	1	0

1.1.4. CONCEPTUALISATION DU RISQUE POUR UN CHEPTEL AVAL

Jusqu'à présent, nous n'avons considéré que le risque d'être infecté pour un bovin. Il faut maintenant agréger le risque que chacun des bovins, achetés par le cheptel aval, introduise la bactérie dans le cheptel aval.

Nous définissons six variables pour le cheptel aval, équivalentes aux six variables pour les bovins. Afin de garder des variables binaires, nous décidons que chaque variable vaut 1 si au moins un bovin acheté par le cheptel aval a été détenu par un cheptel amont durant la période correspondante. Dans le cas contraire, *i.e.* le cheptel aval ne possède aucun bovin détenu par un cheptel amont durant la période correspondante, la variable vaut 0.

EXEMPLE : Pour obtenir les variables pour le cheptel aval, il faut regarder les variables des quatre bovins, période par période. Pour le cheptel aval, une variable vaut 1 si au moins un des bovins était présent dans un cheptel amont durant la période correspondante. Ainsi, nous obtenons les six variables décrivant le risque d'infection pour le cheptel aval (tableau 7).

Tableau 7. Valeurs des six variables pour le cheptel aval

	Période F	Période E	Période D	Période C	Période B	Période A
Bovin 1	1	1	1	1	1	0
Bovin 2	0	0	0	1	1	0
Bovin 3	0	0	1	1	0	0
Bovin 4	0	1	1	1	0	0
Cheptel aval	1	1	1	1	1	0

1.2. PROTOCOLE

Les modèles décrits sont appliqués à une étude analytique de cohorte rétrospective. Le facteur d'exposition correspond à l'achat de bovins ayant été détenus par des cheptels amont. Les cheptels exposés sont des cheptels ayant acheté des bovins à des cheptels amont. Les cheptels non exposés sont des cheptels ayant acheté des bovins mais dont aucun n'a été détenu par des cheptels reconnus infectés ultérieurement aux ventes.

1.3. CONSTITUTION DES LOTS

Afin de déterminer les cheptels exposés, nous considérons les foyers de France métropolitaine détectés entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2010. Leurs ventes de bovins sont retracées grâce à la Base de Données Nationale d'Identification (B.D.N.I.). Les cheptels aval de ces foyers sont les cheptels exposés. La date d'A.P.D.I. des foyers permet de s'assurer de manière standard que les mouvements sont antérieurs à la détection du foyer. Les cheptels exposés ont été suivis depuis l'entrée du premier bovin provenant d'un cheptel amont jusqu'à la fin des données (31 décembre 2010) ou jusqu'à ce qu'ils soient détectés comme infectés. Les cheptels exposés étaient donc des cheptels ayant acheté entre 2002 et 2010 au moins un bovin détenu par une exploitation dont l'infection de tuberculose bovine a été détectée entre 2008 et 2010.

Pour chaque cheptel exposé, trois cheptels non exposés ont été appariés selon le vétérinaire sanitaire. Ceci permet d'assurer la comparabilité sur la qualité de surveillance. De plus, cela permet d'éviter des biais de confusion dus aux différences régionales de prévalence. Nous avons vérifié pour les cheptels non exposés qu'ils étaient en activité (présence d'animaux) pendant au moins les mêmes années que les cheptels exposés afin d'éviter des données censurées. En effet, si un cheptel non exposé apparié est actif pendant moins longtemps, il enverra potentiellement moins d'animaux à l'abattoir et donc donnera moins d'occasion de détecter la maladie. Ces cheptels devaient de plus avoir acheté au moins un bovin durant ces années de suivi. Nous avons également vérifié qu'aucun des cheptels appariés du lot des non

exposés ne présentait le facteur d'exposition. Les cheptels non exposés étaient donc des cheptels ayant acheté des bovins entre 2002 et 2010, mais jamais à des cheptels détectés infectés de tuberculose bovine.

Pour chacun des lots, exposé et non exposé, un taux d'incidence cheptel a été calculé. La détection d'un cheptel infecté peut être due à une session d'I.D.R. de prophylaxie ou une inspection d'abattoir. Un cheptel est considéré comme sain s'il n'a pas été détecté tuberculeux pendant le temps de suivi de l'étude.

1.4. VARIABLES EXPLICATIVES

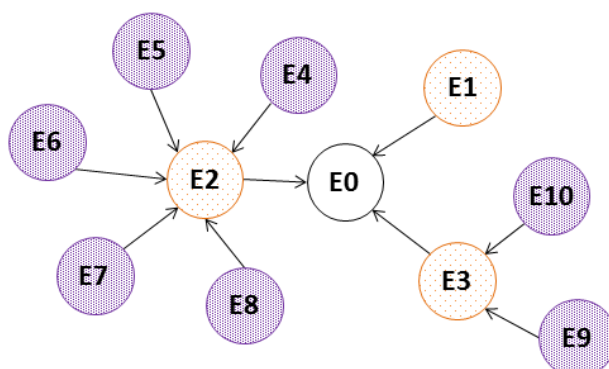
Les variables explicatives d'intérêt sont les six variables des modèles. Elles correspondent à des périodes de détention des bovins dans les cheptels amont.

Les autres variables explicatives sont le nombre de reproducteurs, la présence de foyers voisins, l'existence d'un antécédent de foyer de tuberculose bovine pour le cheptel, le nombre de sessions d'I.D.R. durant le temps de suivi du cheptel, le nombre d'animaux abattus pendant ces mêmes années et les « degrés entrants de niveaux 1 et 2 »

Les degrés entrants de niveau 1 et de niveau 2 sont des indicateurs provenant de l'analyse de réseaux sociaux. Nous calculons ces indicateurs pour les cheptels exposés et non exposés. Le mot « entrant » signifie que l'on s'intéresse aux ventes à destination du cheptel. Les élevages du niveau 1 sont les élevages ayant vendu des bovins au cheptel. Les élevages du niveau 2 sont les élevages ayant vendu des bovins aux élevages du niveau 1. Le degré entrant de niveau 1 est le nombre d'élevages distincts de niveau 1. Le degré entrant de niveau 2 est le nombre d'élevages distincts de niveau 2 (figure 11). Ces deux indicateurs sont calculés pour la dernière année de suivi du cheptel. Ils permettent d'identifier les cheptels à fort taux de rotation. L'hypothèse concernant ces cheptels est qu'ils ne sont pas forcément plus à risque, car les bovins restent peu de temps dans ces cheptels. De plus, ils sont plus régulièrement renouvelés. Par contre, ce sont ceux qui achètent à ces cheptels qui sont plus à risque. Ces cheptels qui sont plus à risque se caractérisent par un degré entrant de niveau 1 faible et un degré entrant de niveau 2 fort.

Figure 11. Définition des degrés entrants de niveau 1 et de niveau 2

Pour le cheptel E0, les cheptels de niveau 1 sont les cheptels E1, E2 et E3. Le degré entrant de niveau 1 vaut donc 3. Pour le cheptel E0, les cheptels de niveau 2 sont les cheptels E4, E5, E6, E7, E8, E9 et E10. Le degré entrant de niveau 2 vaut donc 7.



Concernant le nombre de reproducteurs, les bovins sont classés en races laitières, races allaitantes, races mixtes et races « autres ». Les races « autres » correspondent aux bovins de races « inconnues », croisés ou de races locales spécifiques comme les taureaux de combat. Le détail des races est présenté en annexe I de ce document.

Les nombres de sessions d'I.D.R. et d'animaux abattus renseignent sur la pression de surveillance exercée sur le cheptel. Intégrer ces variables aux analyses statistiques a permis de les maîtriser pour éviter un biais de classement. En effet, un cheptel très peu soumis au dépistage (aucune tuberculination et peu d'animaux envoyés l'abattoir) peut être qualifié comme sain, simplement parce qu'il y a eu moins d'occasions de détecter l'infection.

Nous considérons également la présence d'un foyer dans le voisinage du cheptel. Les longitudes et latitudes sont renseignées pour tous les cheptels et foyers. Cependant, ces coordonnées concernent les centroïdes (centres géographiques) des communes des sièges sociaux des cheptels et non les cheptels eux-mêmes. En effet, la localisation exacte des cheptels n'est pas connue. Nous considérons un cheptel comme voisin d'un foyer si un foyer est présent dans un disque de six kilomètres de rayon autour de la commune du siège social du cheptel. Ce seuil de six kilomètres a été choisi d'après l'étude de Green *et al.* de 2008. De plus, la surface moyenne des communes françaises est de 15 km² (la médiane étant d'environ 10 km²), ce qui représente un cercle d'environ deux kilomètres de rayon (1,8 km pour la médiane). Un disque de six kilomètres de rayon est donc cohérent pour le territoire français métropolitain. De par l'appariement géographique grâce aux vétérinaires sanitaires, cette variable permet également de vérifier la comparabilité des lots. Si l'appariement est correctement réalisé, le taux de foyers voisins dans les deux lots doit être du même ordre de grandeur. De ce fait, nous prévoyons que ce facteur n'apparaisse pas comme un facteur statistiquement associé dans notre étude.

Si les élevages ont précédemment été foyer, la précédente date d'A.P.D.I. du cheptel doit être antérieure au début du suivi du cheptel dans l'étude.

Ces deux variables (voisinage d'un foyer et antécédent d'infection) sont nécessaires. En effet, il est difficile de connaître avec certitude l'origine d'un foyer. Le spoligotype peut

parfois permettre de déterminer l'origine de l'infection. Mais il faut pour cela que ce ne soit pas un spoligotype trop commun (Haddad *et al.*, 2004). Le plus souvent, il n'est pas possible d'exclure formellement les autres causes d'infection.

1.5. RECUEIL DES DONNÉES

Les données concernant les foyers 2000 – 2010 sont transmises par la D.G.A.I. C'est également le cas des données avec l'ensemble des interventions de tuberculinations entre 2000 et 2010. Les données sur les bovins et les mouvements ont été extraites de la B.D.N.I. grâce à un script en langage Python et MySQL de Benoit Durand.

Les données ont été enregistrées en trois tableaux de données. Un tableau de données concerne les bovins, dont chaque enregistrement correspond à un mouvement d'un bovin vers un cheptel aval. Le deuxième tableau de données concerne les cheptels exposés. Enfin, le troisième tableau de données concerne les cheptels non exposés. Pour ces deux derniers tableaux de données, chaque enregistrement correspond à un cheptel. Nous avons retravaillé les données à partir des extractions pour calculer les valeurs des variables d'intérêt et des autres variables explicatives. Nous avons réalisé cela à l'aide d'un script avec le logiciel R (R Core Team, 2011). De plus, nous disposons d'un tableau de données avec la liste des foyers de tuberculose bovine entre janvier 2000 et décembre 2010. Enfin, un cinquième tableau de données, regroupe les cheptels exposés et non exposés. Nous l'utilisons pour l'analyse statistique et le calcul des O.R. ajustés.

1.6. MÉTHODES STATISTIQUES

Pour les différences statistiques, nous avons retenu le seuil critique de signification statistique de 0,05. Pour calculer les O.R., nous avons utilisé un modèle de régression logistique conditionnelle multivariée afin de prendre en compte l'appariement des données.

Parmi les variables explicatives, nous avons sélectionné celles à intégrer au modèle par une analyse univariée. Dans ce cas, le seuil de signification statistique retenu était de 0,20. Pour les variables qualitatives et quantitatives, cette étape permettait également de tester leur linéarité. Pour cela, nous avons découpé ces variables selon des tranches de dix centiles. Lorsque c'était impossible, nous avons utilisé les quartiles. Nous calculons ensuite les coefficients de régression logistique pour ces variables en classe. Si l'évolution des coefficients selon les variables apparaissait graphiquement linéaire, la variable pouvait être intégrée sous forme quantitative dans la régression logistique conditionnelle multivariée. Si cette évolution ne semblait pas linéaire, il était possible de tester la linéarité du logarithme de la variable. Si l'on ne pouvait rejeter graphiquement la linéarité pour le logarithme de la variable, celle-ci était intégrée sous cette forme dans le modèle de régression logistique conditionnelle multivariée.

Nous avons réalisé une seconde sélection des variables explicatives *via* une analyse de colinéarité. Pour cela, nous avons calculé les facteurs de corrélation de Spearman pour les variables deux à deux. Lorsque deux variables présentaient un facteur de corrélation supérieur à 0,5 (ou inférieur à -0,5), nous n'intégrons au modèle de régression logistique conditionnelle multivariée qu'une seule des deux variables.

Pour comparer deux modèles, nous avons calculé leur A.I.C. (*Akaike Information Criterion*). L'A.I.C. est une mesure de la vraisemblance du modèle, pondérée par le nombre de paramètres du modèle. Plus le modèle est ajusté aux données, plus l'A.I.C. est faible. Par conséquent, le modèle qui correspond le mieux aux données est celui avec l'A.I.C. le plus petit. Dans le cas où une différence importante (plus de 3 points de différences) est notée, seul le meilleur modèle est décrit. Par contre, si cette différence est faible (moins de 3 points de différence), nous décrivons les résultats de ces deux modèles.

L'analyse statistique a été avec le logiciel R 2.13 (R Core Team, 2011). Les régressions logistiques conditionnelles univariées et multivariées ont été réalisées avec le package survival 2.36 (Therneau, 2011). Enfin, les cartes ont été dessinées avec le logiciel QGIS 1.7 (Quantum GIS Development Team, 2011).

2. RÉSULTATS

2.1. DESCRIPTION DES DONNÉES

A partir des 228 foyers de 2008 – 2010, nous avons identifié 4 112 cheptels exposés et tiré au sort 11 988 cheptels non exposés (tableau 8). Nous n'avons pas pu intégrer 5 % des cheptels aval à cause de données manquantes, en particulier, lorsque les données manquantes concernaient les coordonnées géographiques de leur commune d'appartenance. Cette donnée était nécessaire afin de déterminer si l'exploitation avait été voisine d'un foyer de tuberculose bovine.

Tableau 8. Données extraites de la B.D.N.I.

	Nombre d'enregistrement
Nombre de foyers	697 foyers
Nombre de foyers entre 2008 et 2010 ayant vendu des animaux dans les 6 années avant leur A.P.D.I.	228 foyers
Nombre d'issus	13 225 bovins
Nombre de mouvements d'issus	15 112 mouvements
Nombre de cheptels aval	4 330 cheptels
Nombre de cheptels exposés	4 112 cheptels (95% des cheptels aval)
Nombre de cheptels non exposés	11 988 cheptels

La forte influence des foyers de Dordogne et de Côte-d'Or est retrouvée dans les cheptels exposés avec les agrégats du Limousin – Midi Pyrénées et de Bourgogne – Rhône Alpes (figure 12). Cependant, il était intéressant de noter l'existence d'un troisième agrégat potentiel dans les cheptels exposés dans l'ouest de la France (Pays de Loire, Bretagne et Basse Normandie).

Grâce à deux cartes, nous avons vérifié que la localisation des cheptels non exposés était bien cohérente avec celle des cheptels exposés (figure 13).

Figure 12. Localisation des cheptels exposés de l'étude

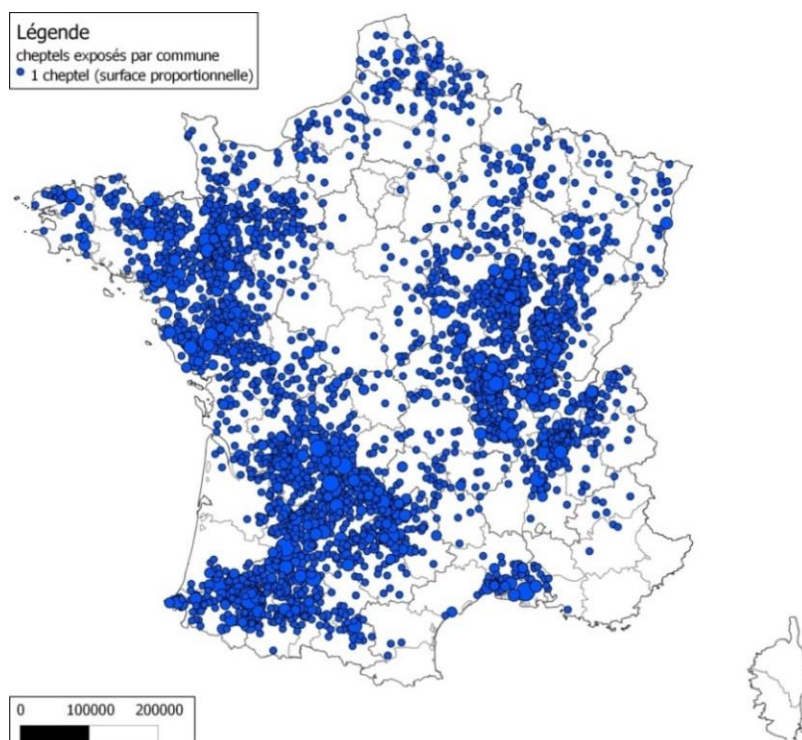
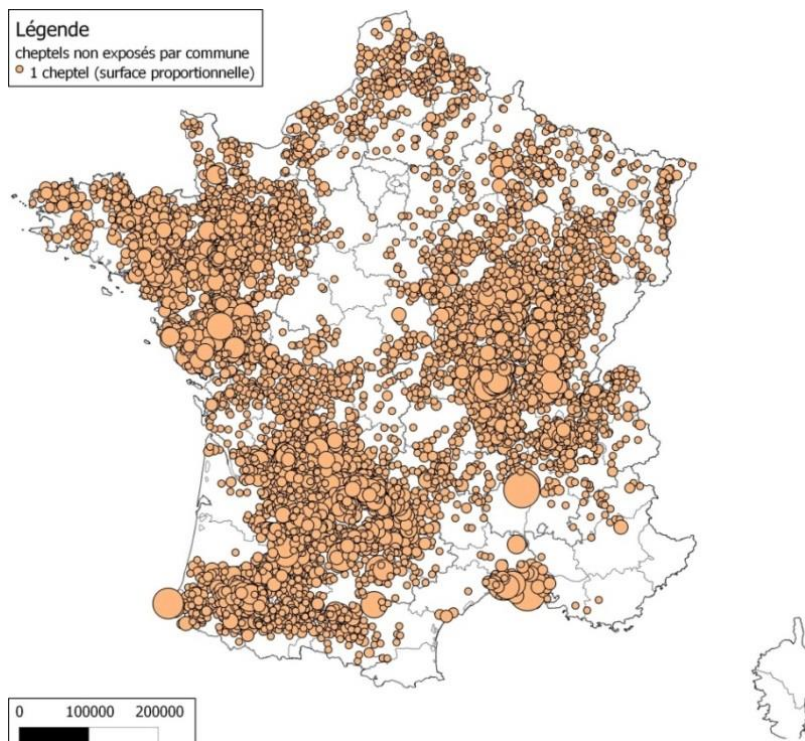


Figure 13. Localisation des cheptels non exposés de l'étude



2.2. DONNÉES CONCERNANT LES ISSUS

Le nombre d'issus était compris entre 2 000 et 2 700 pour les périodes B à F (tableau 9). Par contre, pour la période A, il n'y avait que 1 700 issus.

Nous avons observé une part importante d'individus de race allaitante parmi les issus. Ceci était cohérent puisque les foyers français sont principalement des cheptels allaitants pour les années 2000.

Le nombre médian de cheptels aval par issu était d'un cheptel (valeurs extrêmes [1 – 15]). La durée de détention médiane des issus dans les foyers amont était de 140 jours (valeurs extrêmes [0 – 7 252]) et celle dans les cheptels aval était de 158 jours (valeurs extrêmes [0 – 3 204]).

Tableau 9. Effectifs d'issus pour les différentes catégories de races et pour chaque période

La catégorie « autres » pour les races regroupe les bovins de race inconnue, les croisés et également des races locales spécifiques.

ISSUS (N = 13 225)	Nombre de bovins
Nombre de reproducteurs selon le type de race	
Races laitières	1 689
Races allaitantes	8 586
Races mixtes	826
Races « autres »	2 124
Nombre d'issus vendus par période	
Période A	1 692
Période B	2 024
Période C	2 174
Période D	2 702
Période E	2 533
Période F	2 263

Le nombre de cheptels infectés parmi les cheptels exposés était faible (tableau 10). Ces chiffres faibles étaient cohérents pour une maladie rare comme la tuberculose bovine.

Tableau 10. Nombre de cheptels exposés détenteurs d'issus pour chaque période selon son statut vis-à-vis de la tuberculose bovine

Cheptels possédant des issus détenus par des foyers pendant les périodes :	Cheptels considérés sains	Cheptels infectés
Période A	643	14
Période B	1 108	22
Période C	1 321	31
Période D	1 558	47
Période E	1 652	63
Période F	1 715	64

Il était logique que les nombres de cheptels sains et infectés augmentent des périodes A vers les périodes F (tableau 10). En effet, un cheptel exposé peut détenir des issus de plusieurs périodes. Il n'était donc pas possible de tirer des conclusions sur une différence de prévalence entre, par exemple, les cheptels ayant des issus de période A et les cheptels ayant des issus de période D.

2.3. DONNÉES CONCERNANT LES CHEPTELS EXPOSÉS ET NON EXPOSÉS

Nous avons observé que le ratio de trois cheptels non exposés pour un cheptel exposé était quasiment respecté (tableau 11). En effet, le ratio est de 2,9 cheptels non exposés pour un cheptel exposé. Cette différence s'explique par le fait que pour un petit nombre de cheptels exposés, il ne nous a pas été possible de trouver plus de deux cheptels non exposés pour l'appariement.

Le rapport des incidences entre les deux lots était de 3,2. Il y avait 3,2 fois plus de cheptels infectés parmi les cheptels exposés que parmi les cheptels non exposés.

Concernant les cheptels exposés, 50% possédaient au plus deux issus. De plus, 50% des cheptels exposés n'avaient acheté des issus qu'à un seul cheptel amont.

Le taux de cheptels voisins d'un foyer était proche pour les deux lots ce qui est cohérent avec la méthode d'appariement.

Des différences d'ordre de grandeur pouvaient être observées concernant les nombres de reproducteurs, le nombre de bovins abattus et les degrés entrants de niveau 1 et 2. Nous observions également plus de cheptels ayant déjà été foyers de tuberculose bovine chez les exposés que chez les cheptels non exposés (rapport de 3,6).

Tableau 11. Résumé de certaines données des bases EXPOSÉS et NON EXPOSÉS

	Exposés	Non exposés
Nombre de cheptels	4 112	11 988
Nombre de foyers (taux de prévalence apparente)	77 (1,9 %)	75 (0,6 %)
Nombre médian d'issus par élevage aval [valeurs extrêmes]	2 issus [1 – 183]	-
Nombre médian d'élevages amont par élevage aval [valeurs extrêmes]	1 [1 – 21]	-
Nombre médian de reproducteurs laits par cheptel [valeurs extrêmes]	0 [0 – 172]	0 [0 – 243,5]
Nombre médian de reproducteurs allaitants par cheptel [valeurs extrêmes]	3 [0 – 470]	6,5 [0 – 555]
Nombre de cheptels avec au moins un foyer voisin	878 (21,35 %)	2 398 (20,00 %)
Nombre de cheptels ayant été foyer avant d'entrer dans le protocole	43 (1,05 %)	35 (0,29 %)
Médiane du nombre de sessions d'I.D.R. [valeurs extrêmes] (pour les cheptels ayant réalisé au moins une session d'I.D.R. pendant la période d'étude)	2 [1 – 17]	2 [1 – 22]
Médiane du nombre de bovins abattus [valeurs extrêmes]	254,5 [0 – 16 382]	33 [0 – 7013]
Médiane du degré entrant de niveau 1 [valeurs extrêmes]	39 [0 – 2 026]	1 [0 – 1 222]
Médiane du degré entrant de niveau 2 [valeurs extrêmes]	263,5 [0 – 15 090]	1 [0 – 8 994]

2.4. RÉGRESSIONS LOGISTIQUES CONDITIONNELLES MULTIVARIÉES

Nous avons réalisé des régressions logistiques univariées. Elles avaient pour but de sélectionner les variables devant être intégrées dans l'analyse multivariée. Ces analyses ont été faites pour les variables explicatives.

2.4.1. TESTS DE LINÉARITÉ DES VARIABLES EXPLICATIONS QUANTITATIVES

Lors des tests de linéarité des variables explicatives quantitatives, en raison de grands écarts entre les valeurs extrêmes, il était impossible de tester la linéarité avec les graphiques. Dans ce cas, nous avons transformé les variables par passage au logarithme décimal. Les variables transformées par passage au logarithme décimal étaient le nombre de reproducteurs laitiers et allaitants, le nombre de bovins abattus et les degrés entrant de niveau 1 et de niveau 2. Nous avons ensuite testé la linéarité pour ces nouvelles variables.

L'augmentation du coefficient de la régression logistique conditionnelle univariée (nommé *bêta*) était linéaire dans le cas de classes du nombre de bovins abattus après passage au logarithme (figure 14). C'était également le cas pour le nombre de reproducteurs laitiers et le nombre de reproducteurs allaitants (figure 15), ainsi que pour les degrés entrants de niveau 1 et de niveau 2 (figure 16). L'augmentation du *bêta* était également linéaire pour les classes du nombre de sessions d'I.D.R. mais sans besoin d'une transformation par le logarithme (figure 17).

En conclusion, toutes les variables explicatives quantitatives ont été utilisées sous forme quantitative dans les régressions logistiques conditionnelles. Le nombre de sessions d'I.D.R. a été intégré tel quel. Les autres variables explicatives ont été intégrées après passage au logarithme.

Figure 14. Graphiques des tests de linéarité pour le nombre de bovins abattus représentant les valeurs des coefficients β avec leurs intervalles de confiance, en fonction de bornes inférieures des classes des variables

a) nombre de bovins abattus

b) logarithme décimal du nombre de bovins abattus

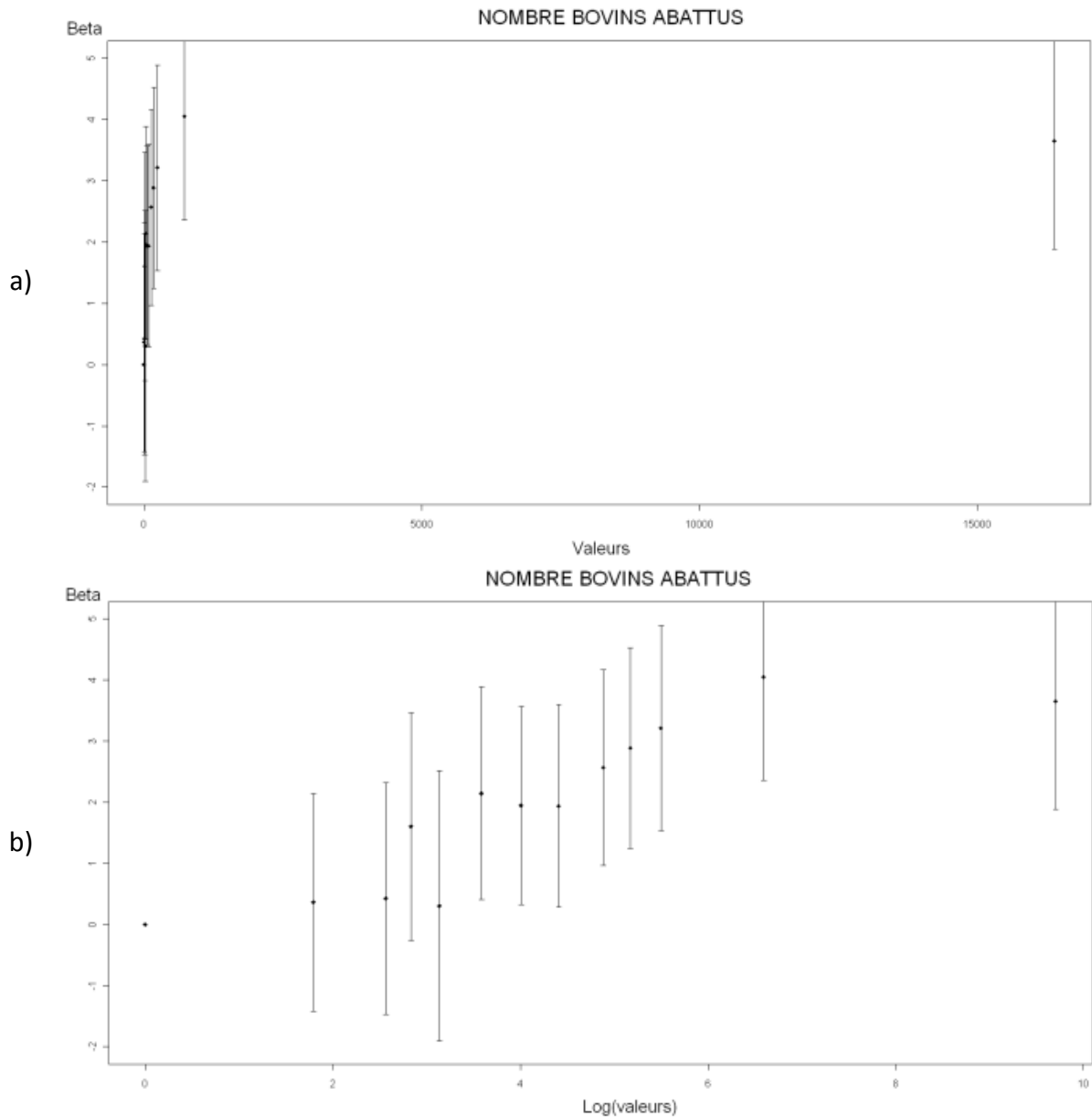


Figure 15. Graphiques des tests de linéarité pour les nombres de reproducteurs représentant les valeurs des coefficients β avec leurs intervalles de confiance, en fonction de bornes inférieures des classes des variables

- a) logarithme décimal du nombre de reproducteurs laitiers
b) logarithme décimal du nombre de reproducteurs allaitants

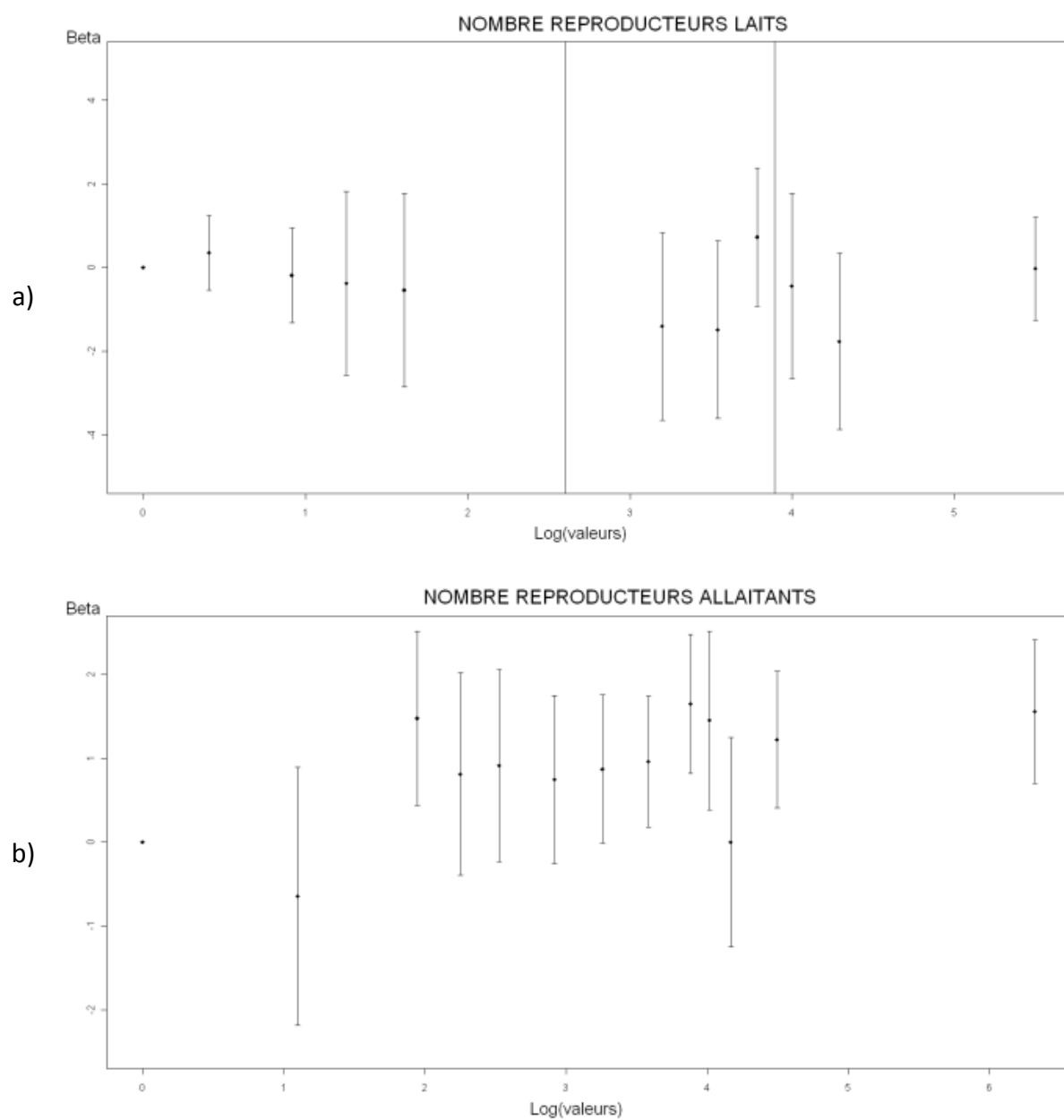


Figure 16. Graphiques des tests de linéarité pour les degrés entrants représentant les valeurs des coefficients β avec leurs intervalles de confiance, en fonction de bornes inférieures des classes des variables
a) logarithme décimal du degré entrant de niveau 1
b) logarithme décimal du degré entrant de niveau 2

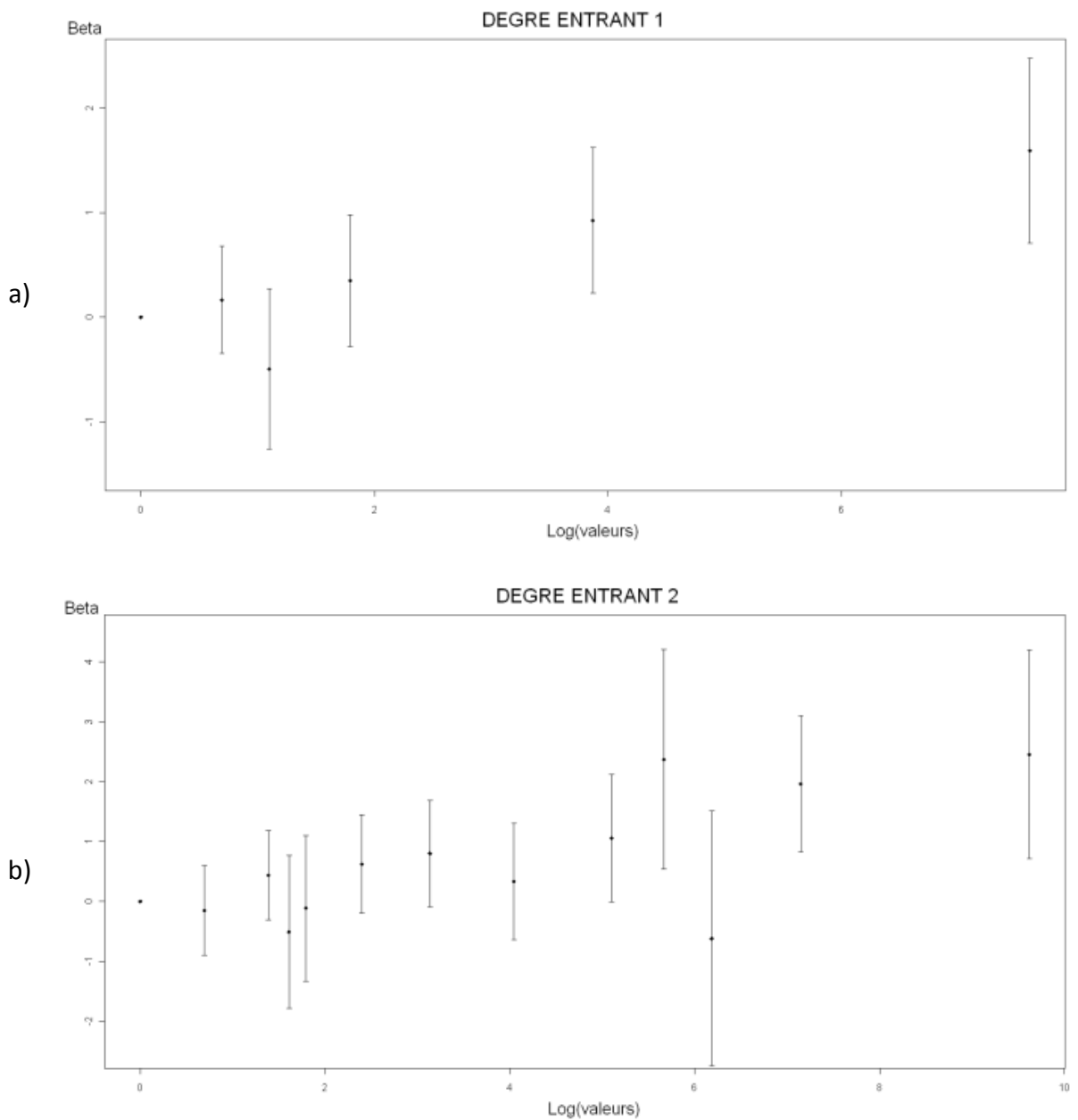
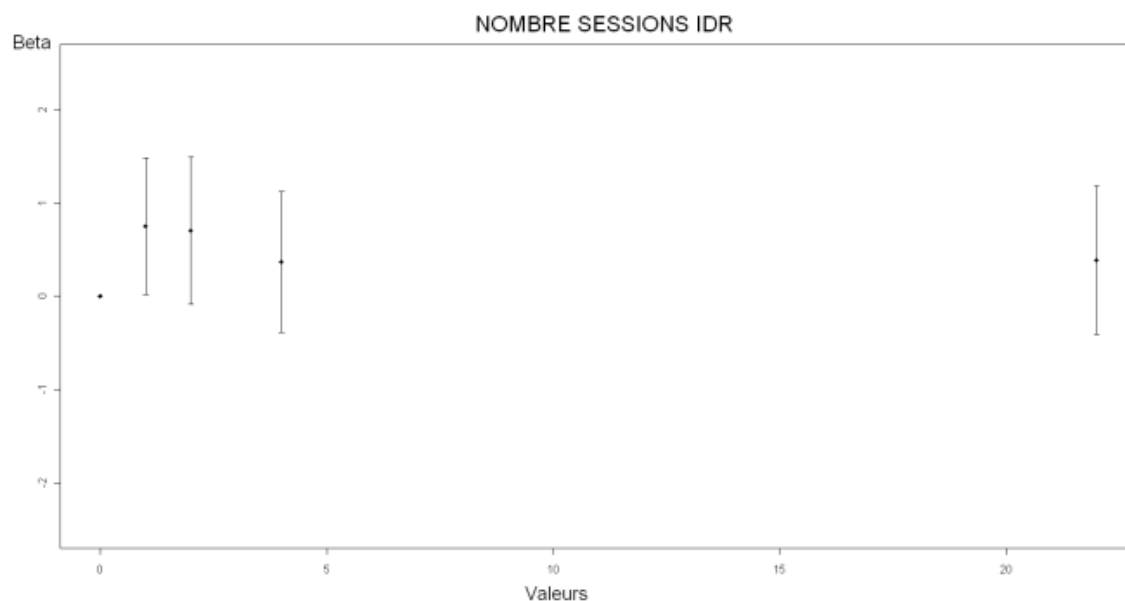


Figure 17. Graphique des tests de linéarité pour le nombre de sessions d'I.D.R. représentant les valeurs des coefficients *bêta* avec leurs intervalles de confiance en fonction de bornes inférieures des classes



2.4.2. ANALYSES UNIVARIÉES

Toutes les variables présentaient une valeur de p inférieure à 0,2 en analyse univariée sauf le nombre de sessions d'I.D.R. (tableau 12). Cela signifiait que toutes les variables, à l'exception du nombre de session d'I.D.R., pouvaient être intégrées aux régressions logistiques multivariées.

Cependant, nous avons décidé d'intégrer malgré tout le nombre de sessions d'I.D.R. à la régression multivariée. En effet, il nous apparaissait comme un facteur de confusion important. Prenons l'exemple d'un cheptel A n'ayant réalisé qu'un seul dépistage en prophylaxie durant la période d'étude. Prenons ensuite un cheptel B ayant réalisé quatre dépistages en prophylaxie durant la même période. Les deux cheptels sont infectés. L'infection du cheptel B a 4 fois plus de chance d'être détectée que celle du cheptel A.

Tableau 12. Résultats des analyses univariées des variables d'intérêt et variables explicatives
Les variables dont le nom est en italique sont celles qui ont été intégrées après passage au logarithme décimal.
Les p figurant en gras sont inférieurs à 0,2

					<i>bêta</i>	p	O.R.	IC 95%
Variables d'intérêt								
Présence	d'issus	détenus	pendant	une	1,93	0,0003	6,89	[2,44 – 19,44]
Présence	d'issus	détenus	pendant	une	0,82	0,008	2,28	[1,24 – 4,17]
Présence	d'issus	détenus	pendant	une	0,96	0,0003	2,62	[1,55 – 4,44]
Présence	d'issus	détenus	pendant	une	1,59	< 0,0001	4,91	[2,97 – 8,10]
Présence	d'issus	détenus	pendant	une	1,56	< 0,0001	4,78	[3,11 – 7,34]
Présence	d'issus	détenus	pendant	une	1,60	< 0,0001	4,94	[3,21 – 7,62]
Variables explicatives								
<i>Nombre de reproducteurs laits</i>					-0,19	0,043	0,83	[0,68 – 1,00]
<i>Nombre de reproducteurs viandes</i>					0,29	< 0,0001	1,34	[1,17 – 1,54]
Foyers voisins					0,40	0,15	1,49	[0,87 – 2,56]
Résurgence					1,37	0,004	3,95	[1,54 – 10,11]
Nombre de sessions I.D.R.					0,04	0,257	1,04	[0,97 – 1,12]
<i>Nombre de bovins abattus</i>					0,67	< 0,0001	1,95	[1,63 – 2,33]
<i>Degré entrant de niveau 1</i>					0,33	< 0,0001	1,40	[1,20 – 1,63]
<i>Degré entrant de niveau 2</i>					0,23	< 0,0001	1,26	[1,14 – 1,40]

2.5. ANALYSE DE COLINÉARITÉ DES VARIABLES

Nous avons ensuite calculé les facteurs de corrélation de Spearman pour regarder la colinéarité des variables deux à deux.

Nous avons observé une corrélation forte entre les indicateurs de degré entrant de niveau 1 et 2. De même, nous avons noté l'existence d'une corrélation avec un facteur de l'ordre de 0,5 entre le nombre de bovins abattus et les indicateurs de degré entrant de niveau 1 et 2 (tableau 13).

Mais surtout, nous avons observé une corrélation entre les périodes de détention deux à deux, *i.e.* entre une période N et la période précédente N-1 ou entre une période N et la période suivante N+1 (tableau 14). Pour ces cas, les facteurs de corrélation étaient de l'ordre

de 0,50. Ces résultats étaient prévisibles au vu de la structure du modèle. En effet, il est probable que peu de bovins ne restent qu'une seule année dans une même exploitation.

Tableau 13. Facteurs de corrélation de Spearman pour les variables explicatives

En gras, les valeurs supérieures ou égales à 0,50.

* : valeurs comprises entre -0,001 et 0,001.

	Nombre de reproducteurs laitiers	Nombre de reproducteurs allaitants	Foyer voisin	Résurgence	Nombre de session I.D.R.	Nombre de bovin abattus	Degré entrant de niveau 1	Degré entrant de niveau 2
Période A	- 0,05	- 0,04	*	0,02	- 0,08	0,14	0,23	0,22
Période B	- 0,06	- 0,04	0,02	0,06	- 0,07	0,21	0,28	0,27
Période C	- 0,07	*	0,03	0,06	- 0,06	0,22	0,29	0,28
Période D	- 0,08	0,02	0,03	0,05	- 0,06	0,23	0,30	0,29
Période E	- 0,08	0,04	0,02	0,05	- 0,06	0,25	0,31	0,30
Période F	- 0,08	0,05	0,02	0,05	- 0,04	0,27	0,31	0,30
nombre de reproducteurs laitiers		- 0,34	- 0,09	- 0,03	*	0,10	- 0,03	- 0,07
nombre de reproducteurs allaitants	/		0,07	0,04	0,14	0,04	- 0,08	- 0,04
Foyer voisin	/	/		0,12	0,33	- 0,05	- 0,03	- 0,03
Résurgence	/	/	/		0,08	- 0,02	*	*
Nombre de session d'I.D.R.	/	/	/	/		- 0,22	- 0,22	- 0,22
Nombre de bovins abattus	/	/	/	/	/		0,52	0,50
Degré entrant de niveau 1	/	/	/	/	/	/		0,90

Tableau 14. Facteurs de corrélation de Spearman pour les variables de détention

En gras, les valeurs de l'ordre de 0,50.

	Période B	Période C	Période D	Période E	Période F
Période A	0,44	0,26	0,19	0,14	0,12
Période B		0,50	0,28	0,23	0,20
Période C	/		0,46	0,29	0,24
Période D	/	/		0,49	0,32
Période E	/	/	/		0,51
Période F	/	/	/	/	

2.6. RÉGRESSIONS LOGISTIQUES CONDITIONNELLES MULTIVARIÉES

Afin de diminuer l'effet de cette multicolinéarité, nous avons décidé de ne prendre que trois périodes de détention parmi les six.

Nous avons conservé les périodes A et F car elles étaient au centre de notre problématique. En effet, la période A est la période la plus proche de la détection de l'infection dans le cheptel amont et la période F est la période la plus éloignée de la détection de l'infection dont nous disposons. De plus, nous voulons savoir si les animaux détenus pendant la période F présentent toujours un risque de contamination pour le cheptel aval.

Conserver les périodes A et F éliminait les périodes B et E, au vu de la colinéarité des variables deux à deux. Les deux possibilités étaient donc les modèles avec les périodes A, C, F ou A, D, F.

Les variables explicatives correspondantes au degré entrant de niveau 1 et 2 ont été enlevées du fait de leur colinéarité avec le nombre de bovins abattus.

La valeur d'A.I.C. la plus faible a été obtenue pour le modèle avec les périodes A, D et F. La valeur d'A.I.C. était de 258,5. Le modèle avec les périodes A, C et F avait une valeur d'A.I.C. de 259,4. Ces valeurs d'A.I.C. étaient trop proches pour choisir un modèle plutôt qu'un autre (différence de 0,9). Par conséquent, les résultats des régressions logistiques conditionnelles multivariées étaient retenus pour les deux modèles : modèle avec les périodes A, D, F (tableau 15) et modèle avec les périodes A, C, F (tableau 16).

Tableau 15. Résultats de la régression logistique multivariée conditionnelle pour le modèle avec les périodes A, D et F

Les variables en italique sont celles intégrées à la régression logistique après passage au logarithme. Les valeurs de p en gras sont celles inférieures ou égales à 0,05

	O.R.	IC 95%	p
Présence d'issus détenus par des cheptels amont pendant les périodes :			
Période A	4,44	[1,01 – 19,54]	0,05
Période D	1,71	[0,81 – 3,62]	0,16
Période F	2,89	[1,54 – 5,44]	0,001
Nombre de reproducteurs			
<i>Races laitières</i>	1,03	[0,81 – 1,29]	0,84
<i>Races allaitantes</i>	1,20	[1,01 – 1,44]	0,04
Autres sources possibles de contamination			
Présence d'au moins un foyer dans un périmètre de 6km	1,40	[0,68 – 2,88]	0,36
Antécédent de tuberculose bovine dans le cheptel	2,35	[0,71 – 7,76]	0,16
Pression de surveillance			
Nombre de session d'I.D.R.	1,19	[1,08 – 1,31]	0,0003
<i>Nombre de bovins abattus</i>	1,73	[1,42 – 2,09]	< 0,0001

Les mêmes variables présentaient des O.R. ajustés significativement supérieurs à 1 dans les deux versions du modèle : période A, période F, nombre de reproducteurs de races allaitantes, nombre de session d'I.D.R., nombre de bovins abattus.

Pour les périodes A, D et F, l'O.R. ajusté pour la période A était de 4,44 [1,01 – 19,54]. Celui pour la période F était de 2,89 [1,54 – 5,44] (tableau 15).

Pour les périodes A, C et F, l'O.R. ajusté pour la période A était de 7,28 [1,44 – 36,80]. Celui pour la période F était de 4,13 [2,26 – 7,56] (tableau 16).

Tableau 16. Résultats de la régression logistique multivariée conditionnelle pour le modèle avec les périodes A, C et F

Les variables en italique sont celles intégrées à la régression logistique après passage au logarithme. Les valeurs de p en gras sont celles inférieures ou égales à 0,05.

	O.R.	IC 95%	p
Présence d'issus détenus par des cheptels amont pendant les périodes :			
Période A	7,28	[1,44 – 36,80]	0,02
Période C	0,66	[0,29 – 1,50]	0,2
Période F	4,13	[2,26 – 7,56]	< 0,0001
Nombre de reproducteurs			
<i>Races laitières</i>	1,04	[0,82 – 1,31]	0,75
<i>Races allaitantes</i>	1,20	[1,00 – 1,43]	0,05
Autres sources possibles de contamination			
Présence d'au moins un foyer dans un périmètre de 6km	1,37	[0,67 – 2,82]	0,39
Antécédent de tuberculose bovine dans le cheptel	2,61	[0,79 – 8,59]	0,11
Pression de surveillance			
Nombre de session d'I.D.R.	1,18	[1,07 – 1,29]	0,0009
<i>Nombre de bovins abattus</i>	1,73	[1,43 – 2,10]	< 0,0001

3. DISCUSSION

3.1. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

Du fait de l'existence d'une colinéarité entre les périodes, seules trois périodes sur les six ont été conservées. Les deux modèles possibles étaient le modèle avec les périodes A, C, F et le modèle avec les périodes A, D, F. Ces deux modèles avaient des A.I.C. proches.

Pour le modèle avec les périodes A, D, F, l'O.R. ajusté pour la période A, *i.e.* l'année qui a précédé la détection de l'infection dans le cheptel amont, a été estimé à 4,44 [1,01 – 19,54]. Celui pour la période F, la sixième année qui a précédé la détection de l'infection dans le cheptel amont, a été estimé à 2,89 [1,54 – 5,44].

Pour le modèle avec les périodes A, C, F, l'O.R. ajusté pour la période A était de 7,28 [1,44 - 36,80]. Celui pour la période F était de 4,13 [2,26 – 7,56].

Ces valeurs sont supérieures à celles obtenues dans d'autres études. En particulier, Berrian *et al.* (2012) ont obtenu un O.R. de 1,91 [1,76 – 2,07] pour des exploitations achetant des

bovins à des exploitations moins d'un an avant la détection de l'infection dans lesdites exploitations. Gates *et al.* (2013) ont trouvé un O.R. de 2,59 [1,03 – 6,27] pour les cheptels achetant des bovins à des exploitations de régions à fort taux de prévalence. Cependant, ces deux articles portaient sur l'Irlande et l'Ecosse. Or, les méthodes de lutte ne sont pas les mêmes dans ces pays et en France. Par exemple, dans le cas de Gates *et al.*, l'analyse a porté sur les mouvements de bovins en Ecosse. L'O.R. de 2,59 a été obtenu dans le cas des achats pendant la période 2006 – 2009. Cette période correspond à l'introduction des tests à l'introduction avant et après les mouvements. Ces ventes de bovins sont donc théoriquement moins à risque que celle en France.

3.1.1. LES O.R. AJUSTÉS DE LA PÉRIODE A À LA PÉRIODE F

Le risque important estimé pour la période A est tout à fait cohérent avec ce que l'on prévoyait. Le risque augmenté pour la période F est également cohérent avec les connaissances actuelles sur la pathogénie de l'infection. Lors d'infection de tuberculose bovine, deux cas sont possibles (Bénet et Dufour, 2014). Soit la circulation de *M. bovis* est intense : il y a alors beaucoup d'animaux infectés mais en contrepartie la détection est rapide. Les bovins à risque sont donc les bovins présents durant l'année précédant la détection de l'infection. Soit l'infection n'évolue pas, ou à bas-bruit avec peu d'animaux infectés autres que le ou les animaux introduits : la détection est alors difficile. Il sera possible d'observer des animaux qui auront été infectés plusieurs années auparavant avec des lésions enkystées. Cependant, ces animaux peuvent toujours devenir excréteurs et représentent donc une source potentielle d'infection. D'ailleurs, Pollock et Neill ont noté en 2002 qu'une mycobactérie pouvait rester latente pendant plusieurs années chez l'animal.

Le protocole ne permettait pas de remonter sur plus de six ans. Cependant, puisque la période F était toujours à risque, il est légitime de s'interroger si ce risque existe pour les années antérieures. En pratique, seuls 183 cheptels, soit 4% des cheptels exposés, possédaient des bovins de période F sans bovins de période A, B ou C. Dans la grande majorité des cas, il est donc probable que les cheptels aval qui avaient acheté des bovins sortis d'un foyer plus de six ans avant la détection dudit foyer, aient été malgré tout investigués lors des enquêtes épidémiologiques en raison d'autres bovins achetés.

3.1.2. LE NOMBRE DE REPRODUCTEURS

L'O.R. ajusté pour le nombre de reproducteurs allaitants était significativement supérieur à 1. Au contraire, l'O.R. ajusté pour le nombre de reproducteurs laitiers n'était pas significativement différent de 1. Ceci est cohérent. En effet, actuellement en France, la majorité des foyers sont des élevages allaitants. De plus, en France, les femelles de races allaitantes vivent plus longtemps que les femelles de races laitières, dont le taux de réforme est beaucoup plus élevé : cette longévité constitue une opportunité pour *M. bovis* infectant des bovins de façon inapparente (lésions enkystées) de finir par exprimer son potentiel de diffusion quand les capacités immunitaires du bovin âgé ne sont plus suffisantes pour contenir le bacille tuberculeux enkysté dans son foyer infectieux. C'est pourquoi, en France, ce sont actuellement les races allaitantes qui apparaissent plus à risque que les races laitières.

3.1.3. LE VOISINAGE AVEC UN ÉLEVAGE INFECTÉ ET L'ANTÉCÉDENT D'INFECTION POUR LE CHEPTEL

Nous n'avons pas observé un O.R. significativement différent de 1 pour le voisinage avec un élevage infecté, ainsi que pour le risque de résurgence. Ceci est logique. En effet, le modèle n'était pas conçu pour mettre en évidence ces deux risques.

De plus, nous observons deux types de foyers en France. Les foyers « sporadiques », disséminés sur l'ensemble du territoire par le commerce. Les autres foyers sont géographiquement regroupés comme les foyers de la Dordogne ou de la Côte-d'Or. Le voisinage n'intervient que dans ce second type de foyers. Il est donc normal que sur l'ensemble des données, ce facteur ne ressorte pas avec le modèle conçu.

3.1.4. LE NOMBRE DE SESSIONS D'I.D.R.

Il est cohérent que l'O.R. pour le nombre de sessions d'I.D.R. soit significativement supérieur à 1. En effet, en augmentant le nombre de détections potentielles de l'infection, nous augmentons les chances de la détecter. C'est pour cela que cette variable avait été conservée dans l'analyse multivariée. Ceci a permis de maîtriser son effet.

3.1.5. LE NOMBRE DE BOVINS ABATTUS

Il peut être étonnant de noter que le nombre de bovins abattus est plus élevé chez les exposés que chez les non exposés. Une hypothèse serait qu'il y a plus de cheptels d'engraissement parmi les exposés que parmi les non exposés. En effet, nous ignorons la proportion de cheptels d'engraissement dans chacun des lots, la variable retenue pour la taille du cheptel étant le nombre de reproducteurs.

3.1.6. LA COMPARAISON DES MODÈLES AVEC LES PÉRIODES A, D, F OU A, C, F

Concernant les variables explicatives, les deux modèles étaient quasiment identiques. Seul un O.R. ajusté n'était pas identique entre les deux modèles. C'est l'O.R. ajusté pour le risque de résurgence. Cependant, cet O.R. restait proche pour les deux modèles. L'O.R. pour les périodes A, D, F était de 2,35, alors qu'il était de 2,61 pour les périodes A, C, F. Cela était logique puisque la différence entre les modèles ne portait que sur une période.

3.2. ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

3.2.1. LE TYPE D'ATELIER

L'information sur le type d'atelier, laitier ou allaitant, n'était pas disponible : c'est pour cela qu'il a été choisi de distinguer le nombre de reproducteurs selon des catégories de race. Même avec le nombre de reproducteurs, il était difficile de connaître l'atelier majoritaire. De plus, l'unité étant le cheptel, cela permet de prendre également en compte les cheptels avec plusieurs ateliers.

Alors que quatre catégories de races étaient décrites, seules deux ont été intégrées au modèle. En effet, il était impossible de définir le rôle des races mixtes, inconnues ou croisées. Nous ne pouvions donc conclure sur leur influence. En effet, la différence de risque

entre les bovins laitiers et les bovins allaitants est due principalement aux différences de pratiques d'élevage (âges des animaux, difficultés d'intervention, *etc.*).

3.2.2. LE RISQUE CONSTANT AU SEIN D'UNE MÊME PÉRIODE

Le niveau de risque a été considéré constant au sein d'une même période. Mais il est vraisemblablement plus important en fin de période et plus faible en début de période. Ceci peut entraîner un biais. Un moyen de le diminuer serait de multiplier le nombre de périodes qui seraient alors plus courtes. L'autre solution aurait été de considérer le niveau de risque comme une fonction du temps au sein de chaque période. Cela aurait cependant alourdi le modèle et aurait pu créer d'autres biais.

3.2.3. LA VALIDATION DU MODÈLE

Il aurait été nécessaire de valider le modèle pour confirmer les analyses. Ceci aurait pu être fait en découpant le jeu de données en deux parties, l'une servant aux analyses et l'autre à la validation.

3.2.4. LES PERSPECTIVES

Plusieurs améliorations du modèle sont possibles.

Une première est la prise en compte de facteurs intrinsèques des bovins comme l'âge ou le sexe de l'animal. En effet, le risque qu'un bovin infecte le cheptel acheteur a été considéré indépendant de ces facteurs. C'était une simplification réalisée pour la modélisation. Cependant, les structures de contacts entre bovins, donc la possibilité de s'infecter pour un individu, ainsi que la possibilité d'infecter les autres, ne sont pas les mêmes selon l'âge et le sexe des bovins. Par exemple, la conduite en lots signifie la formation de groupes d'animaux d'âges et de stade physiologique proches. Les contacts entre individus de lots différents sont limités par rapport aux contacts au sein des lots. Donc la probabilité qu'un bovin s'infecte par le contact avec un animal d'un autre lot est faible. Or, le nombre d'animaux infectés dans les élevages infectés est faible en France (Bénet et Dufour, 2014). Donc il est probable que si les animaux infectés proviennent d'un même lot, un bovin provenant d'un autre lot représente un risque d'infection plus faible pour le cheptel acheteur que les bovins provenant du lot infecté. Par conséquent, le risque que le bovin soit infectant pour un cheptel acheteur n'est donc pas totalement indépendant de son âge et de son sexe.

La deuxième amélioration possible est de modéliser l'accroissement du risque au fil du temps au sein d'une même période comme discuté précédemment.

Une troisième amélioration possible est de centrer et réduire les variables de détention ainsi que les degrés entrants. Cela consiste, pour chaque variable, à soustraire la moyenne de la variable à chacune des valeurs puis de diviser ces nouvelles valeurs par l'écart type de la variable. Contrairement à la suppression des variables corrélées, cela permet de conserver l'ensemble des données, tout en diminuant la colinéarité entre les variables.

Une autre amélioration possible est la prise en compte des spoligotypes des foyers. Les spoligotypes peuvent être un moyen de vérifier si la contamination par la vente de bovins est probable pour le cheptel aval, en particulier pour des spoligotypes peu fréquents. La

condition pour prendre en compte le spoligotype est d'avoir une infection détectée pour les deux cheptels, ainsi que le spoligotypage des souches.

Enfin, la dernière amélioration est la réalisation de la validation du modèle afin de confirmer les résultats. De plus, une fois notre modèle validé, il serait intéressant d'étudier son application possible pour un protocole d'évaluation du risque de cheptels aval. Il permettrait alors de classer les cheptels aval d'un foyer selon leur niveau de risque, afin de cibler la surveillance sur les cheptels les plus à risque.

CONCLUSION

Notre étude, qui a porté sur 16 100 cheptels, avait pour objectif d'estimer le risque de contamination que représentent les issus pour un cheptel aval, ainsi que l'évolution de ce risque au cours du temps. Il a été ainsi calculé que l'O.R. ajusté pour les bovins détenus dans l'année qui a précédé la détection de l'infection dans le cheptel amont était de 4,44 [1,01 – 19,54]. Un O.R. ajusté de 2,89 [1,54 – 5,44] a également été estimé pour les bovins détenus durant la sixième année avant la détection de l'infection dans un cheptel amont.

La valorisation des travaux présentés est détaillée dans l'annexe II.

CONCLUSION

La recrudescence du nombre de cas de tuberculose bovine depuis 2004 exige une maîtrise de la maladie, car, à défaut, la France risque de perdre son statut d'officiallement indemne. Or, la perte de ce statut aurait un impact sur l'exportation de bovins. Les moyens de lutte actuels ne permettent que difficilement d'enrayer la maladie.

Afin d'améliorer les mesures de lutte, il faut bien cibler les exploitations à risque. En particulier, lorsque l'on détecte l'infection dans un cheptel, il faut savoir où la bactérie a pu disséminer. Nous savions déjà que les cheptels aval étaient plus à risque que des cheptels n'ayant jamais acheté de bovins à des cheptels amont. Mais nous ignorions sur combien d'années nous devons retracer les ventes de bovins des cheptels amont.

Répondre à cette question était l'objectif de notre thèse. Pour cela, nous avons construit un modèle descriptif pour quantifier le risque qu'un bovin provenant d'un cheptel amont contamine le cheptel aval. Nous avons ensuite utilisé ce modèle descriptif dans une étude de cohorte rétrospective. Notre étude comportait 4 115 cheptels aval ayant acheté des bovins à des élevages amont durant les six années précédant la détection de l'infection chez les cheptels amont (cheptels exposés). Elle comportait également 11 988 cheptels n'ayant jamais acheté de bovins à des cheptels amont (cheptels non-exposés). Nous avons apparié les cheptels exposés et non-exposés selon les années d'activités des cheptels, ainsi que sur le vétérinaire sanitaire.

Notre étude a montré un risque d'infection accru pour les cheptels ayant acheté des bovins à des cheptels amont durant la sixième et la première année précédant la détection de l'infection chez le cheptel amont. Nous avons estimé un O.R. ajusté de 4,44 pour les cheptels aval possédant au moins un bovin détenu par un cheptel amont durant l'année précédant la détection de l'infection dans ce cheptel amont. Nous avons observé également un O.R. de 2,89 pour les cheptels aval possédant au moins un bovin détenu par un cheptel amont durant la sixième année précédant la détection de l'infection dans ce cheptel amont.

Au vu de ces résultats, nous conseillons donc de prendre en compte dans les enquêtes aval les ventes de bovins jusqu'à la sixième année précédant la détection de l'infection.

BIBLIOGRAPHIE

ANTOINE D, JARLIER V (2010). Encadré - La tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* en France. *Bull Epidemiol Hebd*, **Hors-Série Zoonoses du 14/09/2010**, 28.

ASSEGED B, WOLDESENBET Z, YIMMER E, LEMMA E (2004). Evaluation of abattoir inspection for the diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle at Addis Ababa abattoir. *Trop Anim. Health Prod.*, **36**, 537-546.

BARLOW ND, KEAN JM, HICKLING G, LIVINGSTONE PG, ROBSON AB (1997). A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Prev Vet Med*, **32**, 57-75.

BEKARA MEA (2014). Impact de l'évolution du schéma de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur l'évolution de la tuberculose bovine en France entre les années 1965 et 2000 : modélisation de l'incidence cheptel et de la dynamique de transmission intra-élevage de l'infection. Thèse de doctorat, Université Paris-Sud, Alfort.

BEKARA MEA, AZIZI L, BENET JJ, DURAND B (2014). Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000. *Transbound Emerg Dis*, n/a–n/a, doi:10.1111/tbed.12224.

BENET JJ, BOSCHIROLI ML, DUFOUR B, GARIN-BASTUJI B (2006). Lutte contre la tuberculose bovine en France de 1954 à 2004 : analyse de la pertinence épidémiologique de l'évolution de la réglementation. *Epidémiol et santé anim*, **50**, 127-143.

BENET JJ, DUFOUR B (2009). Étude historique du risqué de résurgence de tuberculose bovine en France de 1992 à 2006. *Epidémiol et santé anim*, **56**, 107-115.

BENET JJ, DUFOUR B (2014). Analyses de données épidémiologiques produites par la lutte contre la tuberculose bovine sur le terrain en France. *Epidémiol et santé anim*, sous press.

BERRIAN AM, O'KEEFFE J, WHITE PW, NORRIS J, LITT J, MORE SJ, OLEA-POPELKA FJ (2012). Risk of bovine tuberculosis for cattle sold out from herds during 2005 in Ireland. *Vet Rec*, **170**, 620.

BROOK RK, VANDER WAL E, VAN BEEST FM, MCLACHLAN SM (2013). Evaluating use of cattle winter feeding areas by elk and white-tailed deer: Implications for managing bovine tuberculosis transmission risk from the ground up. *Prev Vet Med*, **108**, 137-147.

BROOKS-POLLOCK E, KEELING M (2009). Herd size and bovine tuberculosis persistence in cattle farms in Great Britain. *Prev Vet Med*, **92**, 360-365.

BROOKS-POLLOCK E, ROBERTS GO, KEELING MJ (2014). A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature*, **511**, 228–231.

CARRIQUE-MAS JJ, MEDLEY GF, GREEN LE (2008). Risks for bovine tuberculosis in British cattle farms restocked after the foot and mouth disease epidemic of 2001. *Prev Vet Med*, **83**, 242–259.

CASTILLO L, FERNANDEZ-LLARIO P, MATEOS C, CARRANZA J, BENITEZ-MEDINA JM, GARCIA-JIMENEZ W *et al.* (2011). Management practices and their association with *Mycobacterium tuberculosis* complex prevalence in red deer populations in Southwestern Spain. *Prev Vet Med*, **98**, 58-63.

CLEGG TA, BLAKE M, HEALY R, GOOD M, HIGGINS IM, MORE SJ (2013). The Impact of animal introductions during herd restrictions on future herd-level bovine tuberculosis risk. *Prev Vet Med*, **109**, 246-257.

CLEGG TA, GOOD M, DUIGNAN A, DOYLE R, MORE SJ (2011) (a). Shorter-term risk of *Mycobacterium bovis* in Irish cattle following an inconclusive diagnosis to the single intradermal comparative tuberculin test. *Prev Vet Med*, **102**, 255-264.

CLEGG TA, GOOD M, DUIGNAN A, DOYLE R, BLAKE M, MORE SJ (2011) (b). Longer-term risk of *Mycobacterium bovis* in Irish cattle following an inconclusive diagnosis to the single intradermal comparative tuberculin test. *Prev Vet Med*, **100**, 147-154.

COLEMAN JD, COOKE MM (2001). *Mycobacterium bovis* infection in wildlife in New Zealand. *Tuberculosis*, **81**, 191-202.

COSTELLO E, DOHERTY ML, MONAGHAN ML, QUIGLEY FC, O'REILLY PF (1998). A study of cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet J*, **155**, 245–250.

CRAWSHAW T, DANIEL R, CLIFTON-HADLEY R, CLARK J, EVANS H, ROLFE S, DE LA RUA-DOMENECH R (2008). TB in goats caused by *Mycobacterium bovis*. *Vet Rec*, **163**, 127.

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

DE LISLE GW, MACKINTOSH CG, BENGIS RG (2001). *Mycobacterium bovis* in free-living and captive wildlife, including farmed deer. *Rev Sci Tech*, **20**, 86-111.

DELAHAY RJ, CHEESEMAN CL, CLIFTON-HADLEY RS (2001). Wildlife disease reservoirs: the epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection in the European badger (*Meles meles*) and other British mammals. *Tuberculosis*, **81**, 43-49

DENNY GO, WILESMITH JW (1999). Bovine tuberculosis in Northern Ireland: a case-control study of herd risk factors. *Vet Rec*, **144**, 305–310.

DERVILLE M, PATIN S, AVON L (2009). Races bovines de France: Origine, Standard, Sélection. 1^{ère} édition. Edition France Agricole, Paris.

DOHOO I, MARTIN W, STRYHN H (2009). Veterinary Epidemiologic Research. 2nd edition. Edition VER Inc, Canada, 137-138.

DUFOUR B, BÉNET JJ (2013). De l'éradication à la réapparition de la tuberculose bovine en France : illustration des facteurs de complexité. *Épidémiol et santé anim*, **64**, 71-82.

DUFOUR B, BÉNET JJ, BOSCHIROLI ML, GANIERE JP, GARIN-BASTUJI B, HARS J *et al.* (2011). Tuberculose bovine et faune sauvage. Rapport du groupe de travail « tuberculose bovine et faune sauvage ». Anses, 119p.

ELIAS K, HUSSEIN D, ASSEGED B, WONDWOSSEN T, GEBEYEHU M (2008). Status of bovine tuberculosis in Addis Ababa dairy farms. *Rev Sci Tech*, **27**, 915–923.

FEDIAEVSKY A, BÉNET JJ, BOSCHIROLI ML, RIVIERE J, HARS J (2012). La tuberculose bovine en France en 2011, poursuite de la réduction du nombre de foyers. *Bull epid santé anim alim*, **54** (spécial MRC), 4-12.

FEDIAEVSKY A, COURCOUL A, BOSCHIROLI ML, REVEILLAUD E (2013). Tuberculose bovine en France en 2012 : des signaux favorables mais une situation toujours complexe dans certaines zones. *Bull epid santé anim alim*, **59** (spécial MRE), 4-10.

FEDIAEVSKY A, COURCOUL A, BOSCHIROLI ML, REVEILLAUD E (2014). Tuberculose bovine en France en 2013 : résultats d'une stratégie plus offensive. *Bull epid santé anim alim*, **64** (spécial MRE), 4-11.

FRANKENA K, WHITE PW, O'KEEFFE J, COSTELLO E, MARTIN SW, VAN GREVENHOF I, MORE SJ (2007). Quantification of the relative efficiency of factory surveillance in the disclosure of tuberculosis lesions in attested Irish cattle. *Vet Rec*, **161**, 679-684.

GATES MC, VOLKOVA VV, WOOLHOUSE MEJ (2013). Impact of changes in cattle movement regulations on the risks of bovine tuberculosis for Scottish farms. *Prev Vet Med*, **108**, 125-136.

GARNETT BT, DELAHAY RJ, ROPER TJ (2002). Use of cattle farm resources by badgers (*Meles meles*) and risk of bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) transmission to cattle. *Proc R Soc Lond B*, **269**, 1487–1491.

GILBERT M, MITCHELL A, BOURN D, MAWDSLEY J, CLIFTON-HADLEY R, WINT W (2005). Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature*, **435**, 491-496.

- GOPAL R, GOODCHILD A, HEWINSON G, DE LA RUA-DOMENECH R, CLIFTON-HADLEY R (2006). Introduction of bovine tuberculosis to north-east England by bought-in cattle. *Vet Rec*, **159**, 265–271
- GREEN DM, KISS IZ, MITCHELL AP, KAO RR (2008). Estimates for local and movement-based transmission of bovine tuberculosis in British cattle. *Proc R Soc B*, **275**, 1001-1005.
- GREEN LE, CARRIQUE-MAS JJ, MASON SA, MEDLEY GF (2012). Patterns of delayed detection and persistence of bovine tuberculosis in confirmed and unconfirmed herd breakdowns in cattle and cattle herds in Great Britain. *Prev Vet Med*, **106**, 266-274.
- GREEN LE, CORNELL SJ (2005). Investigations of cattle herd breakdowns with bovine tuberculosis in four counties of England and Wales using VETNET data. *Prev Vet Med*, **70**, 293-311.
- GRIFFIN JM, HAHESEY T, LYNCH K, SALMAN MD, MCCARTHY J, HURLEY T (1993). The association of cattle husbandry characteristics, environmental factors and farmer characteristics with the occurrence of chronic bovine tuberculosis in dairy herds in the Republic of Ireland. *Prev Vet Med*, **17**, 145–160.
- GRIFFIN JM, MARTIN SW, THORBURN MA, EVES JA, HAMMOND RF (1996). A case–control study on the association of selected risk factors with the occurrence of bovine tuberculosis in the Republic of Ireland. *Prev Vet Med*, **27**, 75-87.
- GUTIERREZ M, GARCIA MARIN JF (1999). *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium bovis* causing granulomatous pneumonia in a goat. *Vet Pathol*, **36**, 445–448.
- HADDAD N, OSTYN A, KAROUI C, THOREL MF, DURAND B (2004). Le typage moléculaire des isolats de *Mycobacterium bovis*. *Bull GTV*, **23**, 39-46.
- HARS J, BOSCHIROLI ML, DUVAUCHELLE A, GARIN-BASTUJI B (2006) La tuberculose à *Mycobacterium bovis* chez le cerf et le sanglier en France : émergence et risque pour l'élevage bovin. *Bull Acad Vét France*, **159**, 393-401
- HARS J, RICHOMME C, BOSCHIROLI ML (2010). La tuberculose bovine dans la faune sauvage en France. *Bull epid*, **38** (spécial zoonoses), 28-31.
- HAYDON DT, CLEAVELAND S, TAYLOR LH, KAREN LAURENSEN M (2002). Identifying reservoirs of infection: A conceptual and practical challenge. *Emerg Infect Dis*, **8**, 1468-1473.
- HOLT RD, DOBSON AP, BEGON M, BOWERS RG, SCHAUBER EM (2003). Parasite establishment in host communities. *Ecol Lett*, **6**, 837–842
- HOULIHAN MG, WILLIAMS SJ, POFF JD (2008). *Mycobacterium bovis* isolated from a sheep during routine surveillance. *Vet Rec*, **163**, 94-95.

HUMBLET MF, BOSCHIROLI ML, SAEGERMAN C (2009). Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet Res*, **40**, 50-74.

JOHNSTON WT, GETTINBY G, COX DR, DONNELLY CA, BOURNE J, CLIFTON-HADLEY R, *et al.* (2005). Herd-level risk factors associated with tuberculosis outbreaks among cattle herds in England before the 2001 foot-and-mouth disease epidemic. *Biol Lett*, **1**, 53–56.

KANEENE JB, BRUNING-FANN CS, GRANGER LM, MILLER R, PORTER-SPALDING A (2002). Environmental and farm management factors associated with tuberculosis on cattle farms in northeastern Michigan. *J Am Vet Med Assoc*, **221**, 837–842.

KAROLEMEAS K, MCKINLEY TJ, CLIFTON-HADLEY RS, GOODCHILD AV, MITCHELL A, JOHNSTON WT *et al.* (2011). Recurrence of bovine tuberculosis breakdowns in Great Britain: Risk factors and prediction. *Prev Vet Med*, **102**, 22-29.

MARANGON S, MARTINI M, DALLA POZZA M, NETO JF (1998). A case-control study on bovine tuberculosis in the Veneto Region (Italy). *Prev Vet Med*, **34**, 87-95.

MICHEL AL, BENGIS RG, KEET DF, HOFMEYER M, DE KLERK LM, CROSS PC, *et al.* (2006). Wildlife tuberculosis in South African conservation areas: Implications and challenges. *Vet Microbiol*, **112**, 91–100.

MONAGHAN M, DOHERTY M, COLLINS J, KAZDA J, QUINN P (1994). The tuberculin test. *Vet Microbiol*, **40**, 111–124.

MORE SJ, GOOD M (2006). The tuberculosis eradication program in Ireland: a review of scientific and policy advances since 1988. *Vet Microbiol*, **112**, 239-251.

MUNROE FA, DOHOO IR, McNAB WB, SPANGLER L (1999). Risk factors for the between-herd spread of *Mycobacterium bovis* in Canadian cattle and cervids between 1985 and 1994. *Prev Vet Med*, **41**, 119-133.

NARANJO V, GORTAZAR C, VICENTE J, DE LA FUENTE J (2008). Evidence of the role of European wild boar as a reservoir of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Vet Microbiol*, **127**, 1-9.

NORTON S, CORNER LAL, MORRIS RS (2005). Ranging behaviour and duration of survival of wild brushtail possums (*Trichosurus vulpecula*) infected with *Mycobacterium bovis*. *N Z Vet J*, **53**, 293–300.

O'CONNOR R, CONWAY A, MURPHY M (1993). Study of Socio-Economic Impediments to Bovine Tuberculosis Eradication. A Report by The Economic and Social Research Institute (ESRI) for the Eradication of Animal Disease Board. Dublin, ESRI, 215 pp.

OFFICE INTERNATIONALE DES ÉPIZOOTIES (O.I.E.) (2014). Bovine Tuberculosis. In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. [en ligne] Chapitre 2.4.7. Disponible sur :

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.04.07_BOVINE_TB.pdf
(consulté le 30/09/2014)

OLEA-POPELKA FJ, WHITE PW, COLLINS JD, O'KEEFFE J, KELTON DF, MARTIN SW (2004). Breakdown severity during a bovine tuberculosis episode as a predictor of future herd outbreaks in Ireland. *Prev Vet Med*, **63**, 163–172.

PARRA A, GARCIA A, INGLIS NF, TATO A, ALONSO JM, HERMOSO DE MENDOZA M, *et al.* (2006). An epidemiological evaluation of *Mycobacterium bovis* infections in wild game animals of the Spanish Mediterranean ecosystem. *Res Vet Sci*, **80**, 140–146.

POLLOCK JM, NEILL SD (2002). *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. *Vet J*, **163**, 115-127.

PORPHYRE T, STEVENSON MA, MCKENZIE J (2008). Risk factors for bovine tuberculosis in New Zealand cattle farms and their relationship with possum control strategies. *Prev Vet Med*, **86**, 93-106.

QUANTUM GIS DEVELOPMENT TEAM (2011). Quantum GIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. Disponible sur : <http://qgis.osgeo.org>

R CORE TEAM (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible sur : <http://www.R-project.org/>

RAMIREZ-VILLAESCUSA AM, MEDLEY GF, MASON S, GREEN LE (2009). Herd and individual animal risks associated with bovine tuberculosis skin test positivity in cattle in herds in south west England. *Prev Vet Med*, **92**, 188-198.

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

REILLY LA, COURTENAY O (2007). Husbandry practices, badger sett density and habitat composition as risk factors for transient and persistent bovine tuberculosis on UK cattle farms. *Prev Vet Med*, **80**, 129–142.

RENWICK AR, WHITE PCL, BENGIS RG (2007). Bovine tuberculosis in southern African wildlife: a multi-species host-pathogen system. *Epidemiol Infect*, **135**, 529–540.

RIVIERE J, FEDIAEVSKY A, HARS J, RICHOMME C, CALAVAS D, HENDRIKX P (2012). Sylvatub : Dispositif national de surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage. *Bull epid santé anim alim*, **52**, 7-8.

TEKLUL A, ASSEGED B, YIMMER E, GEBEYEHU M, WOLDESENBET Z (2004). Tuberculous lesions not detected by routine abattoir inspection: the experience of the Hossana municipal abattoir, southern Ethiopia. *Rev Sci Tech*, **23**, 957-964.

THERNEAU T (2011). Survival: Survival analysis, including penalised likelihood. R package version 2.36. Disponible sur : <http://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>

VAN ARENDONK JAM, LIINAMO AE (2003). Dairy cattle production in Europe. *Theriogenology*, **59**, 563–569.

VIAL F, JOHNSTON WT, DONNELLY CA (2011). Local cattle and badger populations affect the risk of confirmed tuberculosis in British cattle herds. *PLoS ONE*, **6**, e18058.

VICENTE J, HOFLE U, GARRIDO JM, FERNANDEZ-DE-MERA IG, JUSTE R, BARRAL M, GORTAZAR C (2006). Wild boar and red deer display high prevalence of tuberculosis-like lesions in Spain. *Vet Res*, **37**, 107-119.

WHIPPLE DL, BOLIN CA, MILLER JM (1996). Distribution of lesions in cattle infected with *Mycobacterium bovis*. *J Vet Diagn Invest*, **8**, 351-354.

WHITE PCL, BENHIN JKA (2004). Factors influencing the incidence and scale of bovine tuberculosis in cattle in southwest England. *Prev Vet Med*, **63**, 1–7.

WHITE PW, WAYNE MARTIN S, DE JONG MCM, O'KEEFFE JJ, MORE SJ, FRANKENA K (2013). The importance of 'neighbourhood' in the persistence of bovine tuberculosis in Irish cattle herds. *Prev Vet Med*, **110**, 346-355.

ZANARDI G, BONIOTTI MB, GAFFURI A, CASTO B, ZANONI M, PACCIARINI ML (2013). Tuberculosis transmission by *Mycobacterium bovis* in a mixed cattle and goat herd. *Res Vet Sci*, **95**, 430-433

LES TEXTES LÉGISLATIFS ET 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. Version consolidée au 30 septembre 2014. [en ligne] Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005665925> (consulté le 02/03/2015).

Arrêté du 24 janvier 2005 relatif à la surveillance sanitaire des élevages bovins. JO du 29 janvier 2005, texte 26.

Arrêté du 18 novembre 2009 fixant des mesures spécifiques de lutte contre la tuberculose bovine dans les départements de la Côte-d'Or et de l'Yonne. JO du 19 novembre 2009, texte 33.

Arrêté du 29 septembre 2011 fixant des mesures spécifiques de lutte contre la tuberculose bovine dans les départements des Bouches-du-Rhône, du Gard, de l'Hérault et des Landes. JO du 2 octobre 2011, texte 33.

Council Directive 64/432/EEC of 26 June 1964 on animal health problems affecting intra-Community trade in bovine animals and swine. OJ 121 of 29 July 1964, 164-184.

Note de service DGAL/SDSPA/N2012-8237 du 27 novembre 2012 concernant les dispositions techniques relatives à l'intradermotuberculation en application de l'arrêté du 15 septembre 2003 modifié.

Rectificatif au règlement (CE) n°854/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 29 avril 2004 fixant les règles spécifiques d'organisation des contrôles officiels concernant les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine. **[en ligne]** Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:226:0083:0127:FR:PDF> (consulté le 26/11/2013)



ANNEXES

ANNEXE I : Les races bovines en France

ANNEXE II : Valorisations des travaux

ANNEXE III : Poster – présenté lors du congrès SVEPM 2014

ANNEXE I : LES RACES BOVINES EN FRANCE

Les races sont classées par atelier (par ordre alphabétique) puis par classement numérique.

atelier	Code Type Racial	Libellé court (édition passeport)	Libellé long
Autre	0	Inconnu	Race inconnue
Autre	10	Bison	BISON
Autre	20	Buffle	BUFFLE
Autre	30	Aurochs	AUROCHS RECONSTITUE
Autre	39	Croise	Croisé
Autre	51	De Combat	DE COMBAT (ESPAGNOLE BRAVA)
Autre	95	Inra 95	INRA 95
Lait	12	Abondance	ABONDANCE
Lait	15	Jersiaise	JERSIAISE
Lait	18	Ayrshire	AYRSHIRE
Lait	21	Brune	BRUNE
Lait	29	Bretonne P.N.	BRETONNE PIE NOIRE
Lait	44	Divers Lait	Autres races traites étrangères
Lait	63	Rouge Flamande	ROUGE FLAMANDE
Lait	66	Prim'Holstein	PRIM' HOLSTEIN
Lait	69	Froment Leon	FROMENT DU LEON
Lait	74	Guernesey	GUERNESEY
Lait	81	Brahma	BRAHMA
Mixte	14	Aubrac	AUBRAC
Mixte	19	Pie R Plaines	PIE ROUGE DES PLAINES
Mixte	23	Salers	SALERS
Mixte	26	Bordelaise	BORDELAISE
Mixte	31	Tarentaise	TARENDAISE
Mixte	33	Lourdaise	LOURDAISE
Mixte	35	Simmental Fr.	SIMMENTAL FRANCAISE
Mixte	42	Dairy Short.	DAIRY SHORTHORN
Mixte	43	Armoricaïne	ARMORICAINE
Mixte	46	Montbéliarde	MONTBELIARDE
Mixte	52	Bleue Du Nord	BLEUE DU NORD
Mixte	53	Villard Lans	VILLARD DE LANS
Mixte	56	Normande	NORMANDE
Mixte	57	Vosgienne	VOSGIENNE
Mixte	58	Maraichine	MARAICHINE
Mixte	61	Béarnaise	BEARNAISE

Mixte	65	Ferrandaïse	FERRANDAISE
Mixte	76	Nantaise	NANTAISE
Mixte	78	Gelbvieh	GELBVIEH
Mixte	82	Herens	HERENS
Mixte	88	Saosnoise	SAOSNOISE
Mixte	92	Canadienne	CANADIENNE
Mixte	97	Casta	CASTA (AURE et ST GIRONS)
Viande	17	Angus	ANGUS
Viande	24	Bazadaïse	BAZADAISE
Viande	25	Blanc Bleu	BLANC BLEU
Viande	32	Chianina	CHIANINA
Viande	34	Limousine	LIMOUSINE
Viande	36	Corse	CORSE
Viande	37	Raco di Biou	RAÇO DI BIOU (CAMARGUE)
Viande	38	Charolaise	CHAROLAISE
Viande	41	Rouge d Pres	ROUGE DES PRES
Viande	45	South Devon	SOUTH DEVON
Viande	48	Divers Viande	Autres races allaitantes étrangères
Viande	49	Marchigiana	MARCHIGIANA
Viande	54	N' Dama	N' DAMA
Viande	55	Creole	CREOLE
Viande	71	Parthenaise	PARTHENAISE
Viande	72	Gasconne	GASCONNE
Viande	73	Galloway	GALLOWAY
Viande	75	Piemontaise	PIEMONTAISE
Viande	77	Mirandaïse	MIRANDAISE (Gasconne aréolée)
Viande	79	Blonde Aquit.	BLONDE D'AQUITAINE
Viande	85	Hereford	HEREFORD
Viande	86	Highland Cattle	HIGHLAND CATTLE

ANNEXE II : VALORISATIONS DES TRAVAUX

PUBLICATION EN FRANÇAIS

PALISSON A, BENET JJ, DURAND B (2014). Évaluation du risque de transmission de la tuberculose bovine par les mouvements des animaux. *Epidémiol. et santé anim.*, **65**, 115-121

COMMUNICATION ORALE

PALISSON A, BENET JJ, DURAND B (2014). Évaluation du risque de transmission de la tuberculose bovine par les mouvements des animaux. Journées scientifiques de l'AEEMA-RFSA, 18 mars 2014, Maisons-Alfort, France.

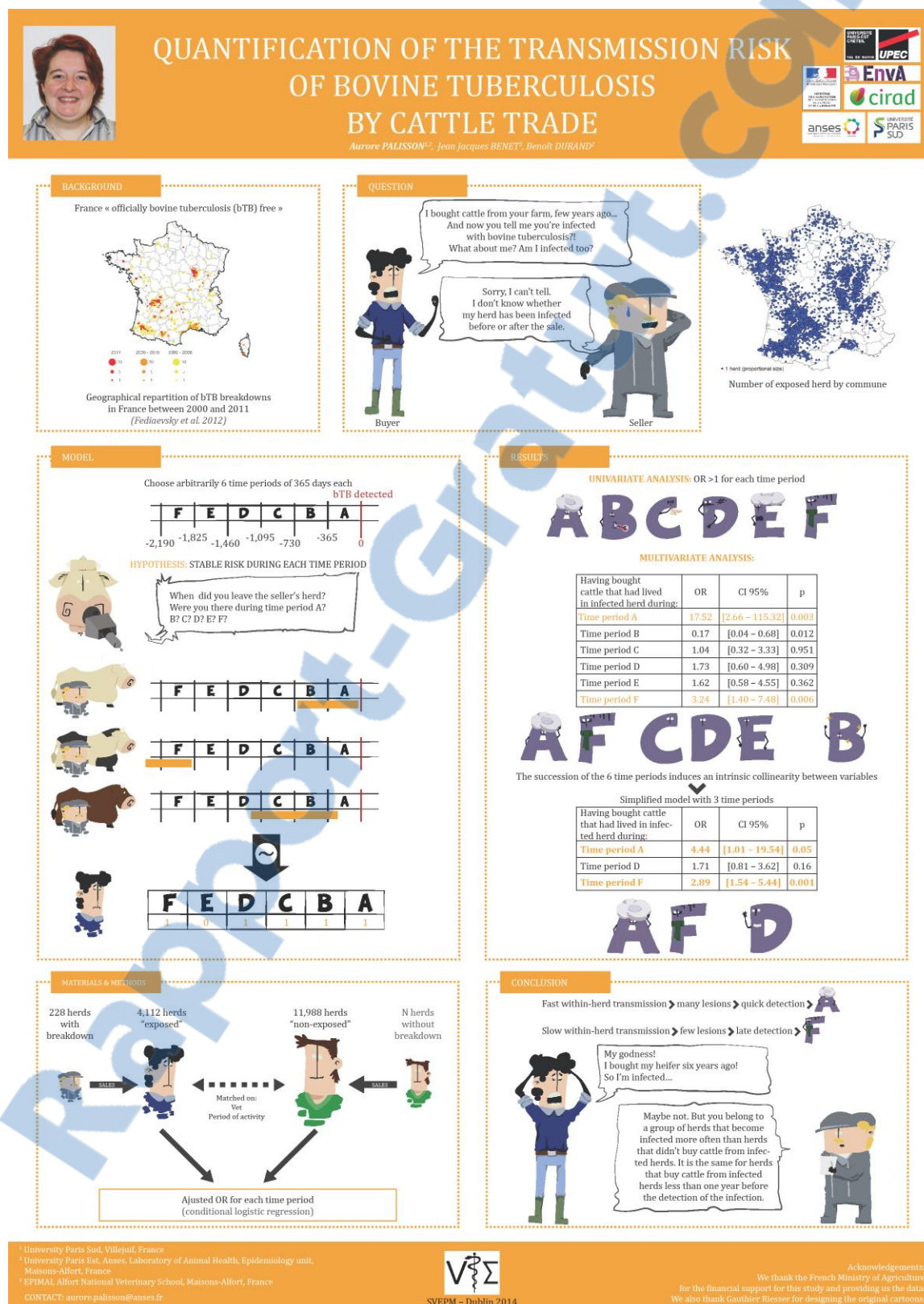
POSTERS

PALISSON A, BENET JJ, DURAND B (2014). Quantification of the transmission risk of bovine Tuberculosis by cattle trade. SVEPM Annual Conference, 26th March – 28th March 2014, Dublin, Ireland. (Poster Primé, présenté dans l'annexe III)

PALISSON A, BENET JJ, DURAND B (2014). Quantification of the transmission risk of bovine Tuberculosis by cattle trade. VI International M.bovis Conference, 16th June – 19th June 2014, Cardiff, Great Britain.

ANNEXE III : POSTER

Présenté à l'occasion du congrès SVEPM de 2014 de Dublin et récompensé par un prix.



MOUVEMENT DE BOVINS, ÉVALUATION DU RISQUE POUR LA TRANSMISSION DE *MYCOBACTERIUM BOVIS* ET IMPACT SUR LES MESURES DE CONTRÔLE EN FRANCE

NOM et Prénom : PALISSON Aurore

Résumé

La France est reconnue officiellement indemne de tuberculose bovine depuis 2001. Cependant, environ 100 nouveaux foyers sont détectés chaque année, certains suite à l'introduction de bovins infectés. Une étude de cohorte rétrospective a été utilisée pour quantifier le risque pour un cheptel d'être infecté suite à l'introduction de bovins provenant de futurs foyers de tuberculose bovine. Le risque que représentait un bovin acheté a été estimé selon le temps qu'il a passé dans le futur foyer, ainsi que le délai entre la vente de ce bovin et la détection de l'infection chez le vendeur. L'achat de bovins détenus par de futurs foyers durant la sixième ou la première année précédant la détection de l'infection, est apparu comme un facteur de risque avec des O.R. ajustés de 2,89 [1,54 – 5,44] et 4,44 [1,01 – 19,54] respectivement. Ces résultats sont cohérents avec la pathogénie de la maladie. Nous pouvons observer une contamination forte et les animaux les plus à risque seront ceux détenus durant l'année précédant la détection. Au contraire, nous pouvons observer une évolution à bas-bruit avec des animaux infectés six ans avant la détection de la maladie.

Mots clés : FRANCE / EPIDEMIOLOGIE / TUBERCULOSE BOVINE / GESTION DES ELEVAGES / ACHAT D'ANIMAUX / FACTEUR DE RISQUE / RISQUE SANITAIRE / BOVIN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. BENET Jean-Jacques

Co-directeur : Dr DURAND Benoit

Assesseur : Pr. MILLEMANN Yves

QUANTIFICATION OF THE TRANSMISSION RISK OF BOVINE TUBERCULOSIS BY CATTLE TRADES

SURNAME: PALISSON

Given name: Aurore

Summary

France became officially bovine Tuberculosis free in 2001. But there are about 100 new cases detected every year, some of them due to cattle trade. A retrospective cohort study was performed to quantify the risk for a herd to be infected by cattle bought from herds later detected as infected. The hazard represented by cattle was formalized using the time spent in the selling herd and the time between sale and disease report in that herd. Purchases of cattle which lived in infected herds during the sixth or the first years before disease report were bovine Tuberculosis breakdown risk factors, with adjusted O.R. of 2.89 [1.54 – 5.44] and 4.44 [1.01 – 19.54] respectively. These results are consistent with the disease pathogenesis. Some herds may show a fast within-herd transmission. Therefore, the most dangerous animals would be those sold during the year prior bovine Tuberculosis report. On the contrary, the disease may show a slow within-herd transmission and animals sold six years before bovine Tuberculosis report could be infected.

Keywords: FRANCE / EPIDEMIOLOGY / BOVINE TUBERCULOSIS / HERD MANAGEMENT / ANIMAL PURCHASE / RISK FACTOR / HEALTH HAZARD / CATTLE

Jury:

President: Pr.

Director: Pr. BENET Jean-Jacques

Co-director: Dr. DURAND Benoit

Assessor: Pr. MILLEMANN Yves