



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 129

ÉTUDE DE L'AUGMENTATION DU NOMBRE DE BOVINS TESTÉS POSITIFS AU TEST INTERFÉRON GAMMA DANS LE CADRE DE LA PROPHYLAXIE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN CAMARGUE EN 2022-2023

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 28 novembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MARTIN Pauline

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 129

ÉTUDE DE L'AUGMENTATION DU NOMBRE DE BOVINS TESTÉS POSITIFS AU TEST INTERFÉRON GAMMA DANS LE CADRE DE LA PROPHYLAXIE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN CAMARGUE EN 2022-2023

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 28 novembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

MARTIN Pauline

Liste des enseignants

Liste des Enseignants-Chercheurs du campus vétérinaire de VETAGRO SUP au 27-10-2025

NOM	Prénom	Statut
ABITBOL	Marie	Professeur
ALVES DE OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
AYRAL	Florence	Maître de conférences
BECKER	Claire	Professeur
BELLUCO	Sara	Professeur
BENAMOU - SMITH	Agnès	Maître de conférences
BERNY	Philippe	Professeur
BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
BONNET	Jeanne-Marie	Professeur Émérite
BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
BRASSARD	Colline	Maître de conférences
BRUTO	Maxime	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	Professeur
BUFF	Samuel	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	Professeur
CACHON	Thibaut	Maître de conférences
CADORE	Jean-Luc	Professeur Émérite
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
CANNON	Leah	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
CHANOIT	Guillaume	Professeur
CHETOT	Thomas	Maître de conférences
DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
DEIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	Professeur
ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
GALIA	Wessam	Maître de conférences
GILLET	Benoît	Maître de conférences
GILOT	Emmanuelle	Professeur
GONTHIER	Alain	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
HUMBERT	Alexandre	Maître de conférences Stagiaire
JUNOT	Stéphane	Professeur
KIM	Mark	Maître de conférences Stagiaire
KODJO	Angeli	Professeur
KRAFFT	Émilie	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
LE GRAND	Dominique	Professeur
LEBLOND	Agnès	Professeur
LEDoux	Dorothée	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	Professeur
LOUZIER	Vanessa	Professeur
LURIER	Thibaut	Maître de conférences
MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences

MARCHAL	Thierry	Professeur
MOSCA	Marion	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	Professeur
PEROZ	Carole	Maître de conférences
PIN	Didier	Professeur
PONCE	Frédérique	Professeur
PORPHYRE	Thibaud	Professeur Stagiaire
PORSMOQUER	Charles	Maître de conférences Stagiaire
PORTIER	Karine	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
PROUILLAC	Caroline	Professeur
RACHED	Antoine	Maître de conférences
REMY	Denise	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
ROGER	Thierry	Professeur
SAWAYA	Serge	Maître de conférences
SCHRAMME	Michaël	Professeur
SERGEANTET	Delphine	Professeur
STORCK	Fanny	Professeur
TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À Madame la Professeur Emmanuelle Gilot-Fromont,

De Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et pour l'attention portée à mon travail,

Veillez accepter mes plus sincères remerciements et trouver l'expression de mes hommages respectueux.

À Monsieur le Docteur Thibaut Lurier,

De Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail, pour votre dévouement et votre disponibilité, pour votre accompagnement bienveillant,

Pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de ce travail, pour votre patience et vos conseils avisés,

Je vous exprime ma plus sincère reconnaissance ainsi que tous mes remerciements.

À Madame la Docteur Florence Ayrat,

De Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse en tant que second assesseur, pour l'intérêt porté à mes recherches,

Je vous adresse mes sincères remerciements.

À Madame la Docteur Florence Smyej,

De la Direction Départementale de la Protection des Populations du Gard

Pour avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse en tant que membre invité et pour m'avoir proposé ce sujet de recherche à l'origine de ce travail,

Je vous adresse mes remerciements les plus chaleureux.



Étude de l'augmentation du nombre de bovins testés positifs au test interféron gamma dans le cadre de la prophylaxie de la tuberculose bovine en Camargue en 2022-2023 © 2025 by Pauline Martin is licensed under CC BY-NC-ND 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Table des matières

Table des annexes.....	9
Table des figures	11
Table des tableaux.....	13
Liste des abréviations	15
Introduction	17
Partie 1 - Étude bibliographique : contexte sur la tuberculose bovine et son dépistage en France et en Camargue	19
I- Généralités sur la tuberculose bovine.....	19
1) La maladie, l'agent pathogène et la situation épidémiologique	19
a) La tuberculose bovine	19
b) <i>Mycobacterium bovis</i>	20
c) Situation épidémiologique en France	20
2) Tests de dépistage de la tuberculose bovine.....	22
a) Tests de dépistage <i>ante mortem</i>	22
b) Test de dépistage <i>in vitro</i>	23
c) Tests de dépistage post-mortem	23
3) Surveillance programmée en France et en Camargue	23
a) Surveillance programmée en élevage : campagnes de prophylaxie	23
b) Surveillance systématique dans les abattoirs	26
c) Contrôle à l'introduction	27
d) Surveillance de la faune sauvage	27
e) Bilan sur la surveillance programmée	28
II- Test du dosage de l'interféron gamma (IFNg) : utilisation, réglementation, principe et interprétation du test	29
1) Utilisation du test IFNg et réglementation	29
2) Principe du test IFNg.....	29
3) Interprétation des résultats du test IFNg en France et en Camargue.....	31
III- Performances du test IFNg et facteurs les influençant.....	34
Partie 2 - Partie expérimentale : analyse des données de la campagne de prophylaxie 2022-2023 de la tuberculose bovine en Camargue après apparition de nombreux cas faux positifs au test interféron gamma.....	39
I- Description de la problématique rencontrée en Camargue avec le test IFNg en 2022 - 2023.....	43

1)	Étude du nombre anormal de positifs et caractérisation de la problématique rencontrée avec le test IFNg.....	43
a)	Matériel et méthodes	43
i.	Données	43
ii.	Modélisations de la spécificité du test.....	44
iii.	Facteurs de risque de positivité (analyse univariée des facteurs de risque) .	46
b)	Résultats	47
ii.	Taille des élevages	48
iii.	Résultats de la modélisation	53
iv.	Facteurs de risque individuels (âge et sexe).....	55
c)	Discussion	61
2)	Analyse des données géographiques des élevages de la campagne de prophylaxie 2022-2023	65
a)	Matériel et méthodes	65
b)	Résultats	65
c)	Discussion	67
II-	Analyse des données météorologiques dans le Gard durant la campagne de prophylaxie 2022-2023	70
1)	Matériel et méthodes	70
2)	Résultats	73
3)	Discussion	80
III-	Résultats de laboratoire du test IFNg de la campagne de prophylaxie 2022-2023	84
1)	Matériel et méthodes	85
a)	Données	85
b)	Analyses statistiques	87
2)	Résultats	88
a)	Résultats ratio S/P et variabilité de mesure	88
b)	Comparaison entre les positifs et les négatifs	91
c)	Lien avec le sexe et l'âge des bovins	97
3)	Discussion	100
IV-	Questionnaire à destination des éleveurs concernés par la campagne de prophylaxie 2022-2023	104
V-	Discussion générale	105
	Conclusion.....	109
	Bibliographie	111
	Annexes	119

Table des annexes

Annexe 1 : Diagrammes en boîte des valeurs de DO moyennes en PPDB, PPDA, PBS mitogène et valeur du ratio S/P, en fonction du sexe des bovins testés	119
Annexe 2 : Nuages de points représentant les valeurs moyennes de DO en Mitogène, PPDB et PPDA en fonction de l'âge des bovins arrondi au dixième, coloré selon les résultats au test IFNg.....	121
Annexe 3 : Questionnaire à destination des éleveurs concernés par la campagne de prophylaxie 2022-2023	123

Table des figures

Figure 1 : Carte des principaux foyers déclarés infectés de tuberculose bovine en France en 2023	21
Figure 2 : Évolution des pourcentages de prévalence et d'incidence annuelles des élevages infectés de tuberculose bovine entre 1995 et 2023.....	22
Figure 3 : Distribution spatiale au niveau communal des suspicions en élevage et à l'abattoir, non confirmées, et des foyers incidents de tuberculose bovine en France pour l'année 2021	25
Figure 4 : Evolution des modes de détection des foyers de tuberculose bovine de 1995 à 2020.....	28
Figure 5 : Localisation des départements de l'Hérault, du Gard et des Bouches-du-Rhône...	40
Figure 6 : Organisation générale des données, objectifs et méthodologie mise en œuvre selon le plan.....	42
Figure 7 : Nombre de sessions de prophylaxie par élevage en fonction de la date d'analyse des échantillons et coloré selon les résultats au test IFNg	48
Figure 8 : Nombre total d'animaux testés par élevage en fonction de la première date d'analyse et coloré selon les résultats au test IFNg.....	49
Figure 9 : Proportion de bovins testés positifs au test IFNg en fonction du nombre d'animaux total prélevé par élevage.....	50
Figure 10 : Proportion de bovins testés positifs au test IFNg par session de prophylaxie en fonction du nombre d'animaux prélevés par session	51
Figure 11 : Vérification de la qualité de l'ajustement a posteriori des quatre modèles évalués	54
Figure 12 : Pyramide des âges des bovins mâles et femelles (n = 2741)	56
Figure 13 : Diagrammes en boîte des âges en fonction des résultats des bovins au test IFNg, colorés selon les résultats au test IFNg	57
Figure 14 : Proportion de mâles et de femelles par élevage (diagramme en bâton) et effectif de bovins par élevage, coloré en fonction du statut IFNg des élevages (points)	59
Figure 15 : Carte représentant le nombre d'animaux positifs au test IFNg et l'effectif total des élevages dans le Gard, l'Hérault et les Bouches-du-Rhône, avec les cours d'eau.....	66
Figure 16 : Carte représentant le nombre d'animaux positifs au test IFNg et l'effectif total des élevages dans le Gard, l'Hérault et les Bouches-du-Rhône, avec les surfaces hydrographiques	67
Figure 17 : Carte du Gard présentant la localisation des deux stations météorologiques dont les données météorologiques ont été issues	71
Figure 18 : Diagrammes en boîte des cumuls de précipitation sur 2 jours (a), 6 jours (b) et 14 jours (c) avant la date de prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg ..	75
Figure 19 : Diagrammes en boîte des durées où l'humidité est inférieure ou égale à 40 % le jour du prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg	77
Figure 20 : Diagrammes en boîte de l'amplitude thermique moyenne le jour du prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg.....	78

Figure 21 : Diagrammes en boîte de la durée d'ensoleillement le jour du prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg.....	79
Figure 22 : Rapport d'analyse des résultats obtenus après réalisation du test ELISA et mesure des DO	86
Figure 23 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes des DO après stimulation par le PPDB en fonction du ratio S/P, coloré selon les résultats au test IFNg.....	89
Figure 24 : Nuage de point représentant les DO moyennes après stimulation par le PPDB en fonction des DO moyennes après stimulation par le PPDA, coloré en fonction des résultats au test IFNg.....	90
Figure 25 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le PPDB en fonction des résultats au test IFNg	91
Figure 26 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le PPDA en fonction des résultats au test IFNg	92
Figure 27 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes des DO après stimulation par le PBS en fonction du ratio S/P, coloré selon les résultats au test IFNg.....	93
Figure 28 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le PBS en fonction des résultats au test IFNg	94
Figure 29 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le mitogène en fonction des résultats au test IFNg	95
Figure 30 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes des DO après stimulation par le mitogène en fonction les valeurs moyennes des DO après stimulation par le PBS, coloré selon les résultats au test IFNg	96
Figure 31 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes du ratio S/P en fonction de l'âge des bovins arrondi au dixième, coloré selon les résultats au test IFNg.....	98
Figure 32 : Nuage de points représentant les DO moyennes après stimulation par le PBS en fonction de l'âge des bovins arrondi au dixième, coloré selon les résultats au test IFNg...	99
Figure 33 : Organisation générale des données, objectifs et résultats obtenus	105

Table des tableaux

Tableau I : Interprétation du test IFNg en France (hors Camargue) en fonction des seuils des ratios PPD et Mix.....	32
Tableau II : Valeurs médianes de sensibilité et de spécificité des tests diagnostiques de la tuberculose bovine.....	34
Tableau III : Résultats de sensibilité du test IFNg dans une population de 21 animaux infectés (confirmé par le LNR) issus de 21 troupeaux infectés en Camargue	35
Tableau IV : Résultats de spécificité du test IFNg dans une population de 9606 animaux indemnes issus de 179 troupeaux indemnes en Camargue	35
Tableau V : Facteurs affectant la sensibilité et la spécificité du test IFNg	37
Tableau VI : Résultats des sessions de prophylaxie au test IFNg et proportion de bovins positifs en fonction de la taille des sessions	52
Tableau VII : Estimation ponctuelle et intervalle de crédibilité à 95 % des paramètres des quatre modèles testés.....	53
Tableau VIII : Distribution des âges des femelles, des mâles et de tous les animaux	55
Tableau IX : Résultats des bovins au test IFNg en fonction de leur sexe, en effectif puis en proportion (n = 2741)	58
Tableau X : Résumé des conclusions tirées dans la partie I-1) sur la caractérisation de la problématique rencontrée en Camargue.....	60
Tableau XI : Médiane, 1 ^{er} quartile et 3 ^{ème} quartile pour chaque paramètre météorologique testé pour le groupe des positifs et des négatifs, avec la <i>p-value</i> associée après un test de Kruskal-Wallis ($p > 0,05$).....	74
Tableau XII : Résumé des <i>p-values</i> obtenues avec les tests de Kruskal-Wallis et Dunn avec correction de Bonferroni (tests utilisés pour comparer les résultats du test et les cumuls de précipitation précédant la date de prélèvement (sur 2 jours jusqu'à 14 jours).....	76
Tableau XIII : Distribution des âges des bovins négatifs, des positifs et de tous les bovins avec des valeurs de ratio S/P calculées	97
Tableau XIV : Résumé des résultats obtenus dans la partie sur les résultats de laboratoire ..	99

Liste des abréviations

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

BDNI : base de données nationale d'identification animale

CFP-10 : antigène recombinant spécifique du complexe *Mycobacterium bovis*

DDPP : Direction Départementale de la Protection des Populations

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

DO : Densité Optique

DRAAF : Direction Régionale de l'Alimentation de l'Agriculture et de la Forêt

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ESAT-6 : antigène recombinant spécifique du complexe *Mycobacterium bovis*

IDC : Intradermo-Tuberculation Comparative

IDS : Intradermo-Tuberculation Simple

IDT : Intradermo-Tuberculation

IFNg : Interféron-gamma

IL : Interleukine

INI : Ininterprétable

LDA : Laboratoire Départemental d'Analyse

MNT : Mycobactéries Non-Tuberculeuses

NEG : Négatif

P : Prévalence

PBS : Tampon salin phosphate (Phosphate-Buffered Saline)

PCR : Polymerase Chain Reaction

POS : Positif

PPDB : Dérivé protéique purifié de *Mycobacterium bovis*

PPDA : Dérivé protéique purifié de *Mycobacterium avium*

Se : Sensibilité du test

Sp : Spécificité du test

S/P : Ratio échantillon sur positif (Sample to Positive ratio)

THI : Index de Température-Humidité

UE : Union européenne

VPP : Valeur Prédictive Positive

ZPR : Zone de Prophylaxie Renforcée

Introduction

La tuberculose bovine est une maladie infectieuse causée par *Mycobacterium bovis*. Elle touche principalement les bovins (*Bos taurus*), mais d'autres mammifères (domestiques ou sauvages) y sont sensibles, y compris l'homme. Cette infection est chronique et les animaux peuvent rester porteurs des mois, voire des années. Les signes cliniques, s'ils sont présents, sont très peu spécifiques. La loi santé animale de 2021 classe la tuberculose bovine comme maladie de catégories B, D et E, ce qui signifie que c'est une maladie éradication obligatoire pour laquelle des restrictions aux mouvements entre Etats membres de l'Union européenne (UE) s'appliquent, et soumise à surveillance.

En France, la surveillance de la tuberculose bovine dans les élevages a été mise en place en 1954 et ces années de lutte ont permis à la France en 2001, de devenir « officiellement indemne de tuberculose bovine ». Toutefois, certains foyers « historiques » persistent encore. C'était le cas de la Camargue : dans cette région, c'est seulement entre 2012 et 2014 que la prévalence est passé de 10 à 1 %. La particularité des élevages en Camargue est que les bovins ont pour vocations les courses camarguaises, spectacles taurins ou corridas. Ces élevages sont considérés comme un foyer épidémiologique distinct des autres exploitations bovines vis-à-vis de la tuberculose bovine, en raison de leur mode d'élevage très extensif et de la limitation des échanges avec d'autres troupeaux. Sélectionnés en partie pour leur agressivité, la contention des bovins camarguais est délicate, rendant la réalisation des intradermo-tuberculinations, tests de référence utilisés en routine en France pour la surveillance de la tuberculose bovine, inadaptés pour ce type d'élevage. C'est dans ce contexte que l'utilisation du test interféron gamma a été généralisé en Camargue dès 2009, et a permis une forte diminution de la prévalence. Aucun nouveau cas n'a été détecté dans le Gard depuis 2017 grâce à l'utilisation de ce test. Cependant, durant la campagne de prophylaxie 2022-2023, de nombreux cas positifs au test sont apparus, s'avérant finalement être des faux positifs.

En collaboration avec la Direction Départementale de la Protection des Populations du Gard, nous avons cherché à décrire précisément cette problématique et à identifier les facteurs de risque de résultats faux positifs au test interféron gamma. Ce test étant primordial en Camargue pour la surveillance de la tuberculose, il était important d'essayer de comprendre les circonstances d'apparition de ce défaut de spécificité, afin de maintenir la fiabilité du dispositif de surveillance. C'est dans cette optique que s'inscrit ce travail de thèse.

Nous allons présenter dans une première partie bibliographique des généralités sur la tuberculose bovine, sur sa surveillance en France et les particularités concernant le test interféron gamma (les éléments spécifiques à la Camargue sont signalés par un point particulier). Dans une seconde partie expérimentale, figureront nos travaux sur l'analyse de données concernant la campagne de prophylaxie 2022-2023 dans le Gard (description et objectivation du problème de spécificité, analyses de données géographiques et météorologiques puis étude des données de laboratoire).

Partie 1 - Étude bibliographique : contexte sur la tuberculose bovine et son dépistage en France et en Camargue

I- Généralités sur la tuberculose bovine

1) La maladie, l'agent pathogène et la situation épidémiologique

a) La tuberculose bovine

La tuberculose bovine est une maladie infectieuse zoonotique causée par différentes espèces bactériennes du genre *Mycobacterium*, principalement par la bactérie *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*). Elle affecte principalement les bovins, mais peut aussi toucher d'autres espèces animales domestiques (ovins (*Ovis aries*), caprins (*Capra hircus*), chiens (*Canis lupus familiaris*), chats (*Felis catus*)...) ou sauvages (sangliers (*Sus scrofa*), blaireaux (*Meles meles*)...). C'est une maladie chronique, qui évolue sur plusieurs mois ou années, et qui peut persister dans l'organisme tout au long de la vie. Dans la majorité des cas, l'infection reste inapparente. Parfois, des signes cliniques non spécifiques (respiratoires) peuvent apparaître, ce qui rend le diagnostic clinique très difficile (Guétin-Poirier et al., 2024).

Les voies d'entrées de *M. bovis* sont la voie respiratoire (dans 95% des cas chez le bovin) et la voie digestive. Après pénétration dans l'organisme, les bacilles vont être phagocytés par des macrophages :

- Soit les macrophages réussissent à éliminer les bactéries,
- Soit les bactéries réussissent à se multiplier à l'intérieur des macrophages (bactéries en trop grande quantité ou macrophages moins efficaces : baisse d'immunité autour du part, carences alimentaires, maladies concomitantes...).

La multiplication locale de *M. bovis* dans les macrophages induit en 8 à 15 jours, une lésion appelée chancre d'inoculation. Cette lésion, accompagnée d'une adénomégalie locale (liée au drainage lymphatique des bactéries) se nomme complexe primaire, et est localisée au niveau du

site d'entrée de *M. bovis*. Le complexe primaire peut évoluer de trois façons différentes : stabilisation, guérison, ou généralisation précoce. Dans le cas de la stabilisation, l'animal peut rester infecté des mois, voire des années sans déclarer aucun signe clinique.

La multiplication de *M. bovis* dans les macrophages s'accompagne d'une libération d'antigènes au niveau local. Cela a pour conséquence la stimulation des lymphocytes : c'est la première phase d'hypersensibilité de type IV, sur laquelle reposent les tests diagnostiques de la tuberculose bovine (Guétin-Poirier, 2024).

b) *Mycobacterium bovis*

M. bovis est une bactérie de la famille des *Mycobacteriaceae*. Les bovins sont les réservoirs de cette bactérie, tout comme certaines espèces domestiques (caprins, ovins, cervidés d'élevage) et la faune sauvage (blaireaux, sangliers, cerfs (*Cervus elaphus*)...). *M. bovis* peut survivre dans l'environnement de longues semaines. C'est une bactérie zoonotique : l'homme peut s'infecter par voie respiratoire au contact direct des bovins, mais également par voie digestive via la consommation de produits laitiers ou de viande contaminée (INRS, 2018).

M. bovis est une mycobactérie pathogène, tout comme *M. avium paratuberculosis*. Il existe également de nombreuses espèces de mycobactéries opportunistes ou saprophytes présentes dans l'environnement, appelées mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Qu'elles soient pathogènes obligatoires, opportunistes ou saprophytes, toutes ces mycobactéries peuvent influencer les réponses aux tests diagnostiques de la tuberculose bovine par réaction croisée (Biet & Boschioli, 2014).

c) Situation épidémiologique en France

La France est officiellement indemne de tuberculose bovine depuis 2001 : cela signifie que la prévalence de la maladie est inférieure à 0,1 % pendant au moins 6 ans (Figure 1) (ANSES, 2019b). Le nombre de nouveaux foyers tend à augmenter depuis une dizaine d'années, avec une prévalence qui reste autour de 0,1 %. Les principaux foyers en France, présentés en figure 1, sont la Nouvelle-Aquitaine, la Corse, la Côte d'Or, la Normandie et l'Occitanie (Forfait et al., 2023).

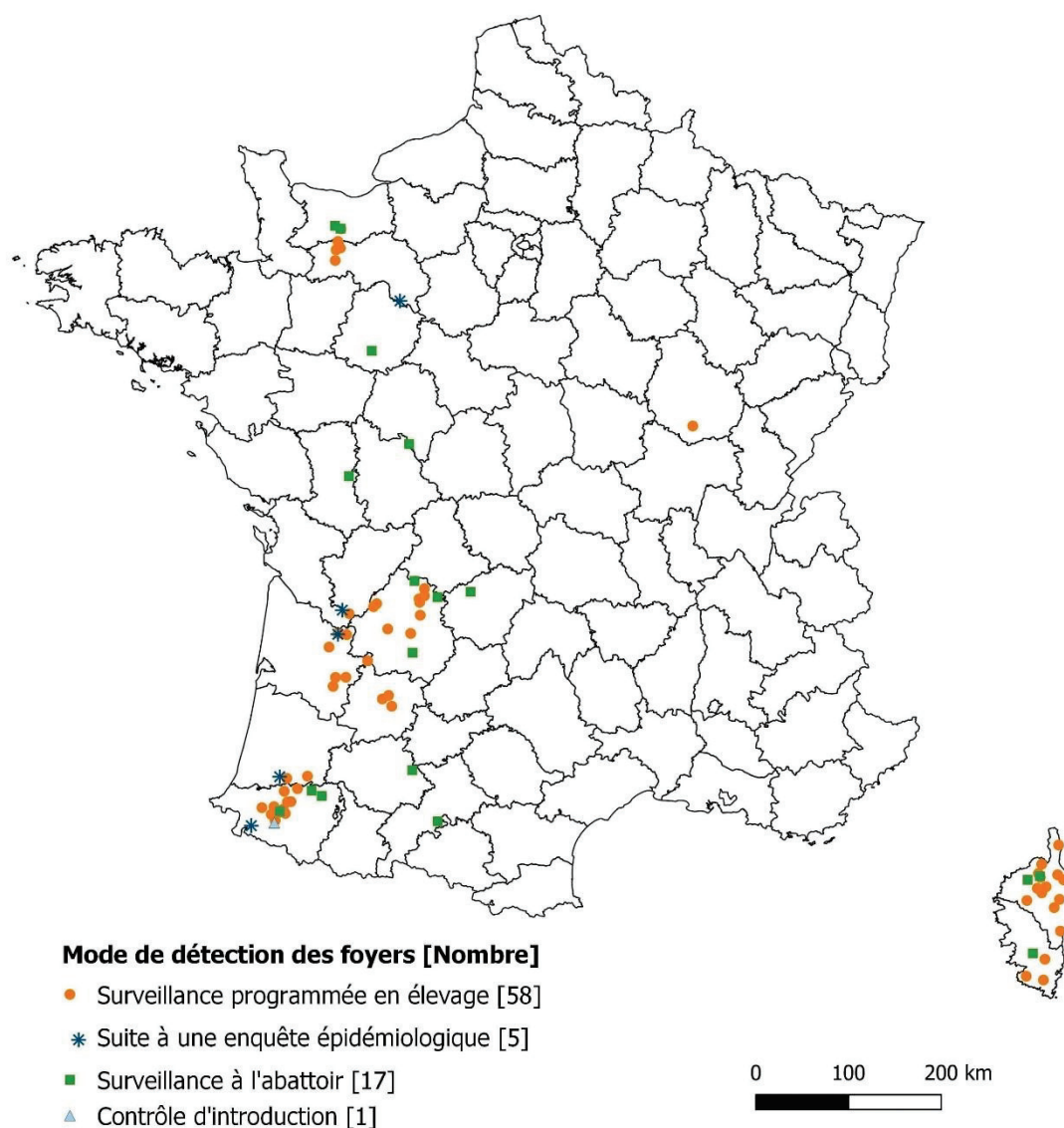


Figure 1 : Carte des principaux foyers déclarés infectés de tuberculose bovine en France en 2023

(Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2025)

La prévalence présentée en figure 2, correspond au nombre de troupeaux sous arrêté préfectoral d'infection (APDI) de l'année civile. Le taux d'incidence correspond au nombre de nouveaux troupeaux déclarés lors de l'année civile. En 2010, nous pouvons remarquer une dissociation entre la courbe de prévalence et le taux d'incidence : c'est la date autour de laquelle l'abattage partiel a commencé à être mis en place en France, de façon expérimentale dans un premier temps dans certaines régions. De ce fait, les élevages sont comptabilisés infectés plus longtemps ce qui augmente la prévalence (ils restent sous APDI). Mais le nombre de cheptels

incident n'augmente pas spécialement à cette date. Depuis 2014, la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) peut donner son accord, selon le foyer et la région, pour un abattage partiel (DGAL, 2014)) et en 2023, des conditions d'éligibilités strictes ont été publiées concernant l'abattage partiel (DGAL, 2023).

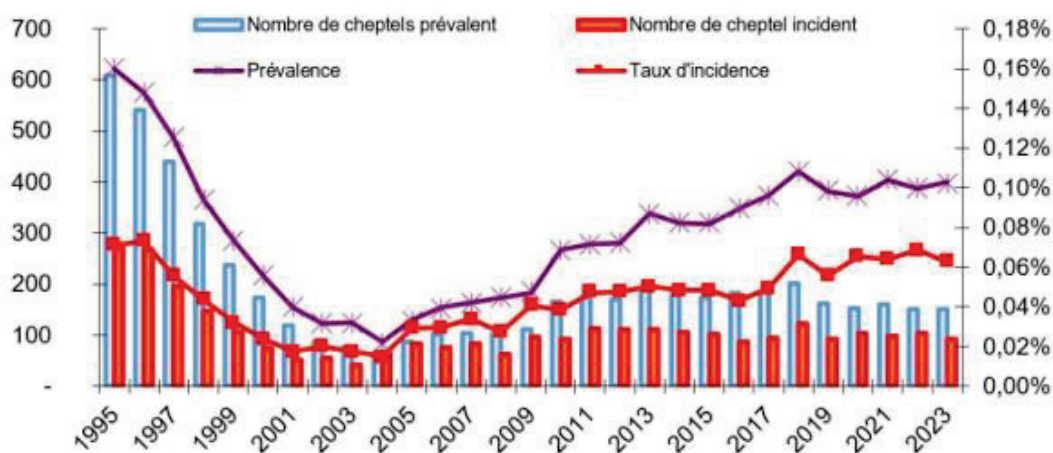


Figure 2 : Évolution des pourcentages de prévalence et d'incidence annuelles des élevages infectés de tuberculose bovine entre 1995 et 2023

(Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire, 2024)

La tuberculose bovine est une maladie classée BDE chez les bovins d'après la Loi Santé Animale de 2021 : « maladie à éradication obligatoire, pour laquelle des restrictions aux mouvements entre états membres s'appliquent et soumise à surveillance ». Il est important de pouvoir la dépister via des tests diagnostiques pour ne pas assister à une recrudescence de cette maladie, qui est par ailleurs, un potentiel problème de santé publique de par sa nature zoonotique.

2) Tests de dépistage de la tuberculose bovine

a) Tests de dépistage *ante mortem*

En France, l'intradermo-tuberculation (IDT) est utilisée pour dépister la tuberculose bovine. Elle est de deux types : intradermo-tuberculation simple (IDS) ou intradermo-tuberculation comparative (IDC). Le principe de ce test repose sur l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité de type IV (cf. partie 1, I-1-a) trois jours après injection intradermique de tuberculine(s) au niveau de l'encolure de l'animal.

b) Test de dépistage *in vitro*

Il s'agit du dosage de l'interféron gamma (IFNg) dans un échantillon de sang, après stimulation des lymphocytes de l'échantillon avec des tuberculines. La mesure de la production d'IFNg se fait ensuite par méthode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Le principe du test et ses performances sont présentés dans les parties II et III de cette première partie bibliographique.

D'autres tests de dépistages *in vitro* existent, notamment des kits ELISA mettant en évidence la présence d'anticorps spécifiques à *M. bovis*. Mais leur utilisation n'est pas reconnue par la Commission européenne, ils ne sont donc pas utilisés en France.

c) Tests de dépistage post-mortem

La recherche de *M. bovis* peut se faire avec des méthodes bactériologique (culture) et moléculaire (*Polymerase Chain Reaction*, PCR), après prélèvement au moment de l'abattage ou de l'autopsie, soit car le bovin présente des lésions suspectes laissant penser à la tuberculose bovine (complexe primaire, cf. partie 1, I-1-a), soit dans le cadre de l'assainissement d'un cheptel (abattage total ou partiel) dans lequel des bovins positifs auraient été dépistés. L'histologie peut aussi être réalisée mais n'est pas spécifique de *M. bovis* : d'autres mycobactéries peuvent provoquer des modifications histologiques semblables. Elle est généralement utilisée en association avec la culture bactériologique et la PCR.

3) Surveillance programmée en France et en Camargue

a) Surveillance programmée en élevage : campagnes de prophylaxie

La surveillance de la tuberculose bovine en France passe tout d'abord par la prophylaxie. Du fait de la faible prévalence de la tuberculose bovine en France, les valeurs prédictives positives (VPP) des tests de dépistage sont faibles. Pour rappel, la VPP, c'est la probabilité qu'un résultat positif soit un vrai-positif. C'est l'une des raisons pour laquelle un allègement de la prophylaxie a été permis, car plus les VPP sont faibles, plus les chances d'obtenir des résultats faux positifs sont grandes.

$$VPP = \frac{\text{Vrais positifs}}{\text{Vrais positifs} + \text{faux positifs}}$$

$$VPP = \frac{Se \times P}{Se \times P + (1 - Sp) \times 1 - P}$$

Avec Se = sensibilité du test ; Sp = spécificité du test ; P = prévalence de la maladie dans la population

Grâce à ces mesures d'allègement de la prophylaxie, un grand nombre de départements français ne réalise plus de dépistage systématique. Les départements restants continuent la prophylaxie à cause de la persistance de nouveaux foyers dans ces départements, ainsi que certaines zones géographiques classée comme zone de prophylaxie renforcée (ZPR) en raison de l'apparition, de façon inexplicée, de cas de tuberculose bovine en élevage, ou dans lesquelles des cas sur la faune sauvage sont avérés. Les départements classés en « ZPR historique », car étant historiquement des foyers de tuberculose, réalisent également une prophylaxie selon un rythme établi. Ce rythme a été choisi en fonction du taux de prévalence annuel des cheptels. Le rythme de dépistage annuel est conservé uniquement pour les troupeaux évalués « à risque » vis-à-vis de la tuberculose bovine (lien épidémiologique constaté avec un cheptel infecté ou avec des cas de faune sauvage avérés, troupeaux ayant retrouvé leur qualification indemne après avoir été infectés par la tuberculose bovine) ou ceux situés dans une ZPR. Sinon, le rythme de dépistage peut être biennal, triennal, voire quadriennal (Guétin-Poirier, 2024) (figure 3). Sur la figure 3, le rythme de prophylaxie en Camargue n'apparaît pas : les élevages camarguais sont considérés comme un foyer épidémiologique distinct des autres types d'élevages bovins (échanges de bovins seulement entre manades et ganaderias).

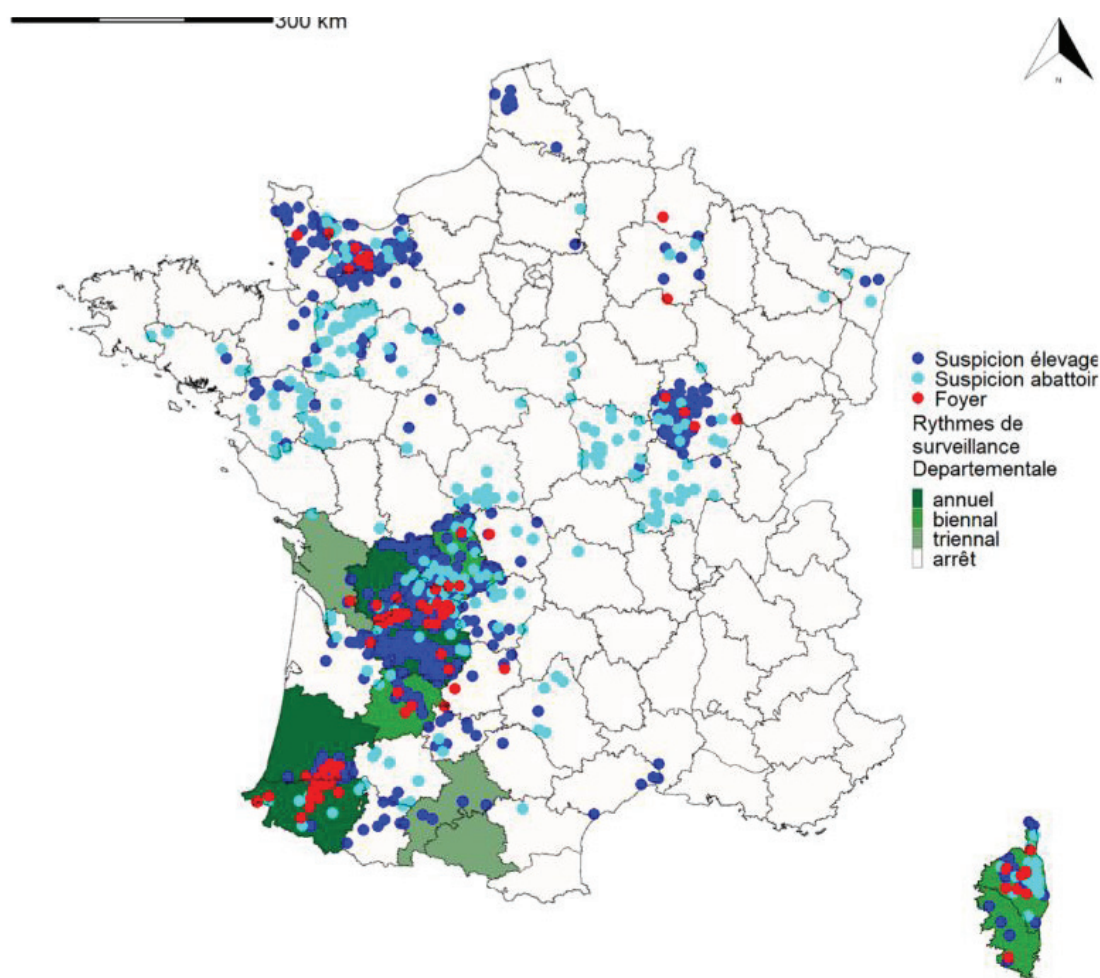


Figure 3 : Distribution spatiale au niveau communal des suspicions en élevage et à l'abattoir, non confirmées, et des foyers incidents de tuberculose bovine en France pour l'année 2021

(Forfait et al., 2023)

Dans ces zones où la prophylaxie est réalisée, tous les animaux de plus de 24 mois sont testés, sauf la Dordogne, la Côte-d'Or et les Landes, qui depuis plusieurs années dépistent les animaux de plus de 18 mois, et la Corse qui dépiste des animaux de plus de 12 mois (DGAL, 2024a).

La technique utilisée de façon quasi-systématique en France est l'IDC, car elle est plus spécifique que l'IDS (de la Rua-Domenech et al., 2006). Depuis 2014, le dosage de l'IFNg est autorisé en France dans certaines conditions (cf. partie 1, II-1).

❖ *Cas particulier de la Camargue*

En Camargue (Bouches-du-Rhône, Gard et Hérault) et en Corse, le dosage de l'IFNg est utilisé en première intention à cause de la contention difficile, voire impossible, notamment sur des animaux de combat (DRAAF Occitanie, DRAAF PACA, DDPP13, 30 et 34, 2021). Au début des années 2000, en Camargue, le pourcentage de manades et ganaderias infectées par la tuberculose bovine était de 5 % (tuberculose enzootique) (Desvaux, 2014), ce qui est important si l'on se souvient que la France a obtenu son statut indemne en 2001. En réalité, ce chiffre était nettement sous-estimé à cause de la difficulté de réaliser une IDT sur des bovins camarguais (bovins sauvages, contention difficile deux fois à 72 heures d'intervalle pour la réalisation et la lecture de l'IDT, nécessité de mesurer des plis de peau, injection intradermique stricte et non sous-cutanée ...). Il était donc basé presque uniquement sur la détection de cas à l'abattoir. C'est pour cette raison que le dosage de l'IFNg a commencé à être utilisé en 2006 en Camargue (dans un contexte de police sanitaire et de découverte de cas à l'abattoir dans un premier temps). C'est au cours de la campagne de prophylaxie 2009-2010 que l'utilisation de ce test a été généralisée. La prévalence a été, à ce moment-là, réévaluée à 10 %. Des abattages sélectifs ont été réalisés car il s'agit d'une race à faible effectif, mais des abattages totaux ont tout de même été nécessaires afin de diminuer la prévalence à environ un pourcent entre 2012 et 2014 (DRAAF Occitanie, DRAAF PACA, DDPP13, 30 et 34, 2021). De la prophylaxie annuelle, la Camargue est passée à une prophylaxie triennale grâce à un assainissement en tuberculose bovine, permis par le dosage de l'IFNg. Les élevages à risque restent, eux, sous surveillance annuelle, comme partout ailleurs en France. Actuellement, tous les animaux de plus de 24 mois sont testés et la prophylaxie y est triennale.

b) Surveillance systématique dans les abattoirs

Les abattoirs sont également un lieu de surveillance de la tuberculose bovine :

- Inspection systématique des carcasses provenant de troupeaux officiellement indemnes de tuberculose bovine, avec recherche de lésions évocatrices de la tuberculose : inspection et coupe de tous les nœuds lymphatiques au niveau des organes porte d'entrée (trachéobronchique, mandibulaires et rétropharyngiens médiaux, gastriques et mésentériques, hépatiques et hépatiques accessoire). Ce sont les complexes primaires qui sont recherchés (cf. partie 1, I-1-a).

- Inspection des carcasses provenant de cheptels infectés, soumis à abattages partiels ou totaux.

Dans les deux cas, si des lésions évocatrices de tuberculose bovine sont trouvées, des prélèvements sont envoyés en laboratoire pour PCR, culture bactériologique et histologie afin de confirmer ou non, l'origine tuberculeuse de ces lésions.

c) Contrôle à l'introduction

Seuls les cheptels qualifiés « à risque » au regard de la tuberculose bovine sont concernés par des mesures de contrôle à l'introduction. Pour rappel, ce sont les élevages avec un lien épidémiologique constaté avec un cheptel infecté ou en lien avec des cas de faune sauvage avérés, ou des élevages ayant retrouvé leur qualification indemne après avoir été infectés par la tuberculose bovine (tous ces élevages sont qualifiés à risque pendant 5 ans). Le contrôle se fait dans le cheptel de départ, par IDC ou par dosage d'IFNg dans les départements autorisés (c'est le cas de la Camargue), dans les 30 jours précédant le mouvement, sur tous les bovins de plus de 6 semaines (à l'exclusion des animaux destinés à la filière d'engraissement) (DGAL, 2024a).

d) Surveillance de la faune sauvage

La surveillance de la faune sauvage est aussi essentielle car elle joue un rôle important dans l'apparition de nouveau cas de tuberculose sur les bovins. Les cerfs, les chevreuils (*Capreolus capreolus*), les sangliers et les blaireaux constituent les principales espèces sauvages susceptibles de contribuer à la circulation ou au maintien de la tuberculose bovine. En 2010, la prévalence de tuberculose bovine chez le sanglier atteignait les 28 % en Normandie (Hars et al., 2010). À cause de l'abondance de ces espèces dans la faune sauvage française, un dispositif national de surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage non captive nommée Sylvatub, a été créé par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAL) en 2011. Il permet de détecter les cas de tuberculose et d'éviter l'apparition d'un réservoir dans la faune sauvage.

❖ Cas particulier de la Camargue

La surveillance de la faune sauvage est allégée depuis 2020 en Camargue. Aucune donnée n'a permis de montrer une infection de la faune sauvage en Camargue. Au niveau national, le réseau de surveillance Sylvatub rapporte deux sangliers reconnus infectés sur 23 autopsiés et

avec résultats en 2020-2021, dans le cadre de la surveillance événementielle, renforcée ou non (Desvaux et al., 2023). Aujourd'hui, il s'agit principalement de surveillance effectuée par les chasseurs à l'occasion de leurs actions de chasse (niveau 1 de surveillance) (DRAAF Occitanie, DRAAF PACA, DDPP13, 30 et 34, 2021).

e) Bilan sur la surveillance programmée

La figure 4 met en évidence que la surveillance programmée en élevage (prophylaxie) permet, de nos jours, la découverte d'une très grande proportion de foyers de tuberculose bovine. Les découvertes d'abattoir ne sont plus majoritaires, comme ce fut le cas dans les années 2000. Les enquêtes épidémiologiques sont également essentielles : elles sont mises en place en cas de résultats positifs lors de la prophylaxie et permettent parfois la découverte de nouveaux foyers.

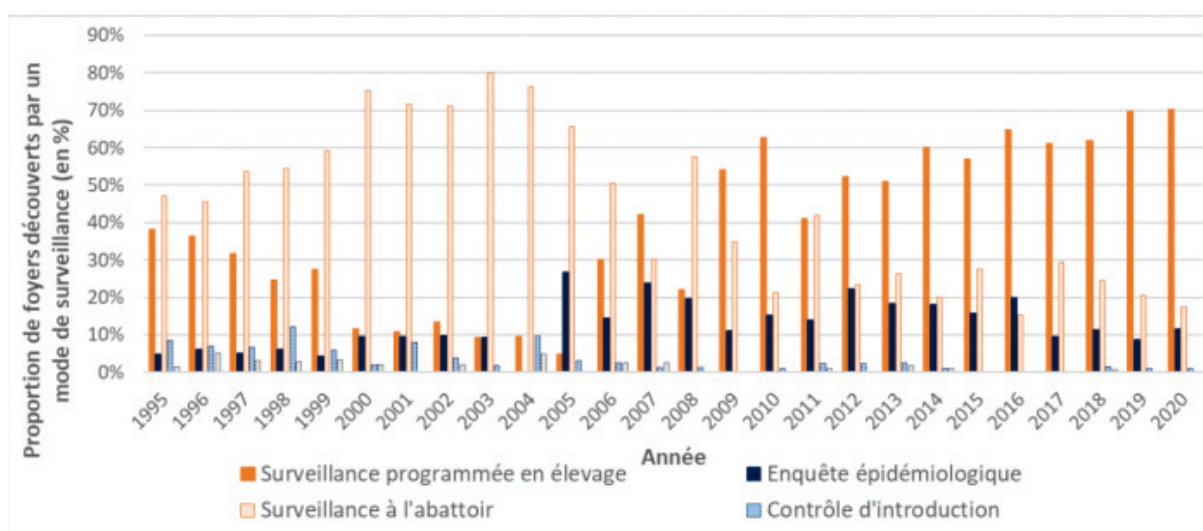


Figure 4 : Evolution des modes de détection des foyers de tuberculose bovine de 1995 à 2020

(Plateforme ESA, 2020)

II- Test du dosage de l'interféron gamma (IFNg) : utilisation, réglementation, principe et interprétation du test

1) Utilisation du test IFNg et réglementation

En France, le test du dosage de l'IFNg peut être utilisé en parallèle ou en série des IDT (ANSES, 2019a) :

- En parallèle avec l'IDT : c'est notamment le cas lors d'assainissement de troupeaux infectés. Cette méthode permet une meilleure détection des bovins infectés. A partir du moment où l'un des deux tests (IDT ou dosage de l'IFNg) est non négatif, le bovin est considéré comme suspect puis abattu. L'utilisation du test IFNg est autorisée par la réglementation européenne et appliquée en France.
- En série après l'IDT : en cas d'IDT non négative en première intention, un dosage d'IFNg peut être réalisé 3 jours après l'IDT (le jour de la lecture de l'IDT). En France, avec la faible prévalence de la tuberculose bovine, les VPP des IDT étant faibles, l'utilisation en série du test IFNg est préconisée pour augmenter la spécificité. Néanmoins, cette utilisation n'est pas autorisée par l'UE : les bovins positifs à l'IDT et négatifs au dosage de l'IFNg 3 jours après « ne peuvent circuler qu'à l'intérieur du territoire français tant qu'une IDC à J42 n'a pas fourni de réponse négative sur les bovins ayant réagi à l'IDT à J0 ».

❖ Cas particulier de la Camargue

En Camargue, les pratiques d'élevages des bovins de combat ne permettent pas de réaliser une IDT dans des conditions correctes. C'est pour cette raison que le test IFNg est utilisé directement en première intention (cf. partie 1, I-3-a) (autorisation exceptionnelle de l'UE). Il en est de même pour la Corse. Pour le maintien de la qualification indemne des élevages, l'UE autorise l'utilisation du test IFNg.

2) Principe du test IFNg

Le test du dosage de l'IFNg est un test *in vitro* réalisé en laboratoire. Une prise de sang sur tube héparine de lithium doit être acheminée au laboratoire dans les 8 heures qui suivent le prélèvement. Le test est ensuite réalisé en deux temps (ANSES, 2019a).

Dans un premier temps, les lymphocytes T contenus dans le sang total sont stimulés avec différents antigènes : le but du test est d'induire une production d'IFN γ , dans le cas où le lymphocyte T a déjà été sensibilisé, *in vivo*, avec ce même antigène (première phase de l'hypersensibilité de type IV, cf. partie 1, I-1-a). Le but est donc de détecter la réponse immunitaire à médiation cellulaire, en reproduisant un hypothétique second contact avec l'agent pathogène : si la phase de sensibilisation a eu lieu *in vivo*, les lymphocytes T mémoires vont produire une grande quantité d'IFN γ en réponse, alors que si elle n'a pas eu lieu, les lymphocytes vont simplement être sensibilisés, mais ne vont pas induire de production d'IFN γ . Pour aider à l'interprétation des résultats, plusieurs antigènes ou solutions peuvent être utilisés pour réaliser la stimulation :

- Des protéines purifiées dérivées de *M. bovis* (PPDB), qui permettent de détecter des animaux sensibilisés par *M. bovis*,
- Des protéines purifiées dérivées de *M. avium subsp. avium* (PPDA), qui permettent de s'affranchir de réactions non spécifiques,
- Un mitogène (inducteur de mitose), qui permet de multiplier les lymphocytes afin de mettre en évidence leur viabilité,
- Du tampon phosphate salin (*phosphate-buffered saline*, PBS), qui n'induit aucune réponse lymphocytaire,
- Des témoins positifs et négatifs,
- Des antigènes recombinants spécifiques de *M. bovis* (ESAT-6 et CFP-10), parfois utilisés pour augmenter la spécificité du test (Nuñez-Garcia et al., 2018) (non utilisés en Camargue).

La différence entre les PPD et les antigènes recombinants ESAT-6 et CFP-10 réside dans leur nature : les PPD sont des mélanges protéines purifiées, obtenues après culture et inactivation de mycobactéries (*M. bovis* pour les PPDB par exemple). Les PPD contiennent un large panel de protéines, pas forcément spécifique de *M. bovis* : des mycobactéries environnementales peuvent partager certaines protéines et provoquer des réactions croisées avec le test IFN γ utilisant les PPD. ESAT-6 et CFP-10 sont des antigènes recombinants, produits par expression recombinante à partir du gène RD1, spécifique à *M. bovis*. Ce gène étant absent dans les mycobactéries environnementales, l'utilisation de ces deux antigènes augmente la spécificité du test.

Dans un second temps, l'IFNg produit *in vitro* après chacune des stimulations va être dosé par un test ELISA en sandwich, puis la lecture est faite par un réfractomètre, par mesure de densité optique (DO).

3) Interprétation des résultats du test IFNg en France et en Camargue

L'interprétation du test IFNg en France diffère selon les régions. L'interprétation du test en Camargue fait partie d'un cas particulier avec un seuil de positivité spécifique.

En France (hors Camargue), deux ratios S/P (sample to positive) sont calculés après obtention des DO, à la suite des stimulations antigéniques (les protéines purifiées PPDB et PDDA sont utilisées, avec les antigènes recombinants spécifiques ESAT-6 et CFP-10) :

$$S/P(PPD) = \frac{DO_{BOV} - DO_{AV}}{DO_{TP} - DO_{TN}} \times 100 \qquad S/P(Mix) = \frac{DO_{Mix} - DO_{PBS}}{DO_{TP} - DO_{TN}} \times 100$$

Avec DO_{BOV} = DO après stimulation par le PPDB ; DO_{AV} = DO après stimulation par le PDDA ; DO_{Mix} = DO après stimulation par le mix d'antigènes ESAT-6 et CFP-10 ; DO_{PBS} = DO après stimulation par le PBS ; DO_{TP} = DO témoin positif de la plaque ; DO_{TN} = DO témoin négatif de la plaque

Les seuils de positivités utilisés diffèrent selon la marque du test. Nous détaillerons ici les seuils concernant le test ID Screen ® Ruminant IFN-g, qui est le test utilisé en Camargue. Les seuils de positivité diffèrent aussi selon le contexte dans lequel le test est réalisé (DGAL, 2024b) :

- Si le test IFNg est réalisé en parallèle avec l'IDT (ce qui est souvent le cas lors d'assainissement des troupeaux), l'interprétation est dite « sévère ». Un seuil de 50 % est fixé pour le ratio PPD et un seuil de 30 % est fixé pour le ratio Mix. Si les résultats donnent un de ces deux ratios supérieurs à leur seuil, alors le test est considéré comme positif, l'animal considéré suspect, puis abattu (tableau I). Le but est ici de rendre le test le plus spécifique possible.
- Si le test IFNg est réalisé en série après l'IDT (après une IDT de première intention non négative), l'interprétation est dite « intermédiaire ». Les seuils de positivités sont identiques, mais si le ratio PPD est supérieur à 50 % et le ratio Mix inférieur à 30 %, le test est considéré négatif (il s'agit de la seule différence entre l'interprétation « sévère »

et « intermédiaire », tableau I). Cette interprétation est moins sévère que la précédente à cause de la faible prévalence de tuberculose en France et des faibles VPP.

Tableau I : Interprétation du test IFNg en France (hors Camargue) en fonction des seuils des ratios PPD et Mix

(DGAL, 2024b)

		Ratio PPD	
		< 50 %	≥ 50 %
Ratio Mix	< 30 %	Négatif	Positif (interprétation "sévère")
			Négatif (interprétation "intermédiaire")
	≥ 30 %	Positif	Positif

Le test peut être considéré ininterprétable si :

$$\frac{DO_{PBS}}{DO_{TP} - DO_{TN}} > 0,125$$

$$\frac{DO_{Mitogène}}{DO_{TP} - DO_{TN}} < 0,2$$

Avec DO_{PBS} = DO après stimulation par le PBS ; $DO_{Mitogène}$ = DO après stimulation par le mitogène ; DO_{TP} = DO témoin positif de la plaque ; DO_{TN} = DO témoin négatif de la plaque

❖ Cas particulier de la Camargue

Seules les protéines purifiées PPDB et PDDA sont utilisées, les antigènes recombinants spécifiques ESAT-6 et CFP-10 ne sont pas utilisés, ce qui implique le calcul d'un seul ratio S/P :

$$S/P = \frac{DO_{BOV} - DO_{AV}}{DO_{TP} - DO_{TN}} \times 100$$

Avec DO_{BOV} = DO après stimulation par le PPDB ; DO_{AV} = DO après stimulation par le PDDA ; DO_{TP} = DO témoin positif de la plaque ; DO_{TN} = DO témoin négatif de la plaque

Si la valeur de ce ratio est supérieure ou égale 35 %, l'échantillon est considéré comme positif (DGAL, 2024b). L'échantillon est considéré comme fort positif si le ratio est supérieur ou égal à 150 %.

Le test peut être considéré ininterprétable si :

$$\frac{DO_{PBS}}{DO_{TP} - DO_{TN}} > 0,125 \qquad \frac{DO_{Mitogène}}{DO_{TP} - DO_{TN}} < 0,125$$

Avec DO_{PBS} = DO après stimulation par le PBS ; $DO_{Mitogène}$ = DO après stimulation par le mitogène ; DO_{TP} = DO témoin positif de la plaque ; DO_{TN} = DO témoin négatif de la plaque

Si l'échantillon stimulé avec du PBS donne des résultats de DO élevé, cela signifie qu'une quantité d'IFN γ basale était présente dans l'échantillon avant même la stimulation. Les résultats ne peuvent donc pas être interprétés sans le risque de produire de nombreux faux positifs.

C'est l'inverse pour le mitogène : si la DO obtenue est trop faible, cela signifie que les lymphocytes ne sont pas viables pour répondre à la stimulation, ces résultats ne sont donc pas interprétés non plus, sous peine d'obtenir des résultats faux négatifs.

Il a été identifié que les quantités d'IFN γ produites par les bovins pouvaient différer entre les populations : le test IFN γ a été réalisé sur des bovins infectés en Camargue et en Dordogne, et une différence significative de production d'IFN γ entre ces deux populations a été mise en évidence, avec des bovins camarguais qui produisent nettement moins d'IFN γ que des races conventionnelles (Schiller et al., 2009). Cette baisse de production d'IFN γ pourrait s'expliquer par le fait que les bovins camarguais sont des bovins sauvages, rarement manipulés, parfois sélectionnés pour leur comportement agressif. Il a été montré que le stress pouvait induire une baisse de production d'IFN γ par activation de la voie Th2 (immunité humorale) et inhibition de la voie Th1 (immunité cellulaire, voie sur laquelle est basé le test IFN γ) (Sohn et al., 2007).

Le stress entraîne une production de glucocorticoïdes, qui entraînent à leur tour une suppression d'interleukine 12 (IL-12) (activatrice de la production d'IFN γ) et d'IFN γ (Curtin et al., 2009). L'IL-10, qui est anti-inflammatoire et inhibitrice de production d'IFN γ (Hamza et al., 2010), est également sécrétée en présence de glucocorticoïdes (Elenkov & Chrousos, 1999). L'IL-10 stimule l'activation de la voie Th2 humorale et inhibe la voie Th1 cellulaire via l'inhibition de la production d'IFN γ (Sohn et al., 2007). C'est en partie par ce mécanisme que le stress entraîne une baisse de production d'IFN γ . Cette explication pourrait être compatible avec le caractère des bovins camarguais, leur mode de vie et le fait que leur production d'IFN γ

est moindre, même si en réalité, les voies impliquant des interleukines sont nombreuses et complexes.

Ceci pourrait également être expliqué par un taux de lymphocytes T plus bas chez les bovins camarguais (Schiller et al., 2009), mais cela reste à être démontré.

III- Performances du test IFNg et facteurs les influençant

Deux tests sont disponibles et validés par le LNR pour réaliser le dosage de l'IFNg : le test Bovigam® commercialisé par Prionics, et le test ID Screen® Ruminant IFN-g, commercialisé par la société IDVet (DGAL, 2024b). Ces deux tests donnent des résultats comparables (Gomez-Buendia et al., 2023). C'est le test ID Screen ® Ruminant IFN-g qui est utilisé en Camargue pour la surveillance de la tuberculose bovine.

Le groupe de travail de l'ANSES sur le test IFNg a publié dans son rapport de 2019, les valeurs médianes de sensibilité et spécificité du test, issues des données de la littérature. Pour la sensibilité, les valeurs médianes sont comprises entre 73,6 et 87,6 %, et celles de la spécificité entre 87,1 et 97 % (ANSES, 2019a) (tableau II).

Tableau II : Valeurs médianes de sensibilité et de spécificité des tests diagnostiques de la tuberculose bovine

(ANSES, 2019a; Nuñez-Garcia et al., 2018)

	Sensibilité	Spécificité
IDS	76,0 à 94,0 %	91,0 à 98,2 %
IDC	49,0 à 80,0 %	99 à 100 %
IFNg (avec PPDA et PPDB)	73,6 à 87,6 %	87,1 à 97 %

Ces valeurs de sensibilité et de spécificité ne sont pas forcément applicables en France : les seuils de positivité utilisés dans les études diffèrent selon les pays et les régions dans lesquelles les tests sont réalisés. Le nombre de bovins testés est parfois très différent entre les études. Pour les calculs de sensibilité, les populations « infectées » de référence varient fortement selon les études. Les antigènes utilisés pour le test IFNg peuvent aussi différer : de nombreuses études

utilisent des PPD qui sont des protéines purifiées dérivées de mycobactéries, et certaines utilisent des antigènes recombinants comme ESAT-6 et CFP-10, plus spécifiques de *M. bovis*, ce qui est censé augmenter la spécificité du test (Nuñez-Garcia et al., 2018). Mais ces antigènes ne sont pas forcément utilisés en parallèle des PPD. Pour rappel, ils ne sont pas utilisés en Camargue, seuls les PPDB et PPDA sont utilisés (contrairement au reste de la France où les antigènes PPD et recombinant sont utilisés en parallèle). Tous ces points tendent à complexifier l'interprétation pour une région donnée.

Globalement, l'IDS est plus sensible que l'IDC, l'IDC est plus spécifique que l'IDS, et le test IFNg utilisant les PPD a une sensibilité supérieure à l'IDC, mais une spécificité inférieure à l'IDC.

En 2012, l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) publiait un avis sur les caractéristiques intrinsèques et performances du test IFNg en Camargue. Le test Bovigam® était utilisé. La sensibilité individuelle a été évaluée à 81 %, et la spécificité individuelle à 98,21 % (tableaux III et IV) (ANSES, 2012).

Tableau III : Résultats de sensibilité du test IFNg dans une population de 21 animaux infectés (confirmé par le LNR) issus de 21 troupeaux infectés en Camargue

(ANSES, 2012)

TEST	Sensibilité individuelle (Se_I)			Sensibilité « troupeau » (Se_T)		
	n	Se_I Brute	Se_I UE	n'	Se_T Brute	Se_T UE
Kit Bovigam®	21	81 % [64% ; 98%]	100%	17	86 % [71% ; 100%]	100 %

Tableau IV : Résultats de spécificité du test IFNg dans une population de 9606 animaux indemnes issus de 179 troupeaux indemnes en Camargue

(ANSES, 2012)

TEST	Spécificité individuelle (Sp_I)		Spécificité « troupeau » (Sp_T)		
	n	Sp_I	n'	Sp_T	
Kit Bovigam®	9 606	98,21% [97,94% ; 98,47%]	179	60,89% 68,04%]	[53,75% ;

La sensibilité « troupeau » était évaluée à 86 %, car les résultats douteux ont été considérés comme négatifs. Sur le terrain, les douteux auraient été considérés comme positifs, ce qui donnerait donc une sensibilité « troupeau » de 100% (tableau III). Par contre, la spécificité « troupeau » a été évaluée à 60,89 % ce qui est relativement faible. Cela sous-entend qu’au sein des troupeaux indemnes, des réactions faussement positives sont fréquentes (tableau IV).

Des réactions croisées, induisant des résultats faussement positifs, que ce soit au test IFNg ou aux IDT, peuvent être en lien avec des infections à des mycobactéries non tuberculeuses ou à la paratuberculose (*M. avium* subsp. *paratuberculosis*) (Álvarez et al., 2009; Roupie et al., 2018). La prévalence de paratuberculose étant en constante augmentation, notamment dans les troupeaux laitiers (Li et al., 2016), il est important de bien garder en tête que des réactions croisées peuvent être possibles, induisant des résultats faux positifs.

La sensibilité et la spécificité du test IFNg ont été ré-évaluées en Camargue en 2018, avec une sensibilité individuelle de 59,2 %, et une spécificité individuelle de 99,9 %. La sensibilité « troupeau » a été évaluée à 93,2 % et la spécificité troupeau à 92,7 % (Keck et al., 2018).

Comme la spécificité évaluée au cours de cette étude était satisfaisante, la décision a été prise de ne pas utiliser les antigènes ESAT-6 et CFP-10 spécifiques de *M. bovis* dans le cadre de la surveillance de la tuberculose en Camargue. En effet, en les utilisant, la spécificité du test augmente mais la sensibilité diminue. La sensibilité évaluée ici étant relativement basse comparée aux autres études, les auteurs ont émis l’hypothèse que cela pouvait être en lien avec le fait que les bovins camarguais produisent moins d’IFNg que les races conventionnelles.

D’autres facteurs pouvant affecter la sensibilité et la spécificité du test IFNg sont listés dans le tableau V ci-dessous.

Tableau V : Facteurs affectant la sensibilité et la spécificité du test IFNg

Facteurs qui affectent la sensibilité du test IFNg (de la Rua-Domenech et al., 2006)	• Test réalisé en tout début d'infection • Infection généralisée par la tuberculose, dépassant les capacités de la réponse immunitaire (anergie) • Co-infection par des mycobactéries non tuberculeuses conduisant à une réponse excessive du test pour la tuberculine aviaire • Vaccination contre <i>M. avium susp. paratuberculosis</i> • Co-infection par des maladies virales immunosuppressives (BVD) • Médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes...) • Immunosuppression post-partum • Stress lié à l'alimentation, la race ou le transport (?) • Produits périmés, mal conservés ou erreur de fabrication des tuberculines
Facteurs qui affectent la spécificité du test IFNg	• Type de production : « les animaux élevés pour la production de viande sont 3 fois moins susceptibles de présenter des réactions faussement positives que les animaux échantillonnés dans des fermes contenant des bovins laitiers » (Cagiola et al., 2004) • Hébergement : « le système de logement en stabulation entravée présentait moins d'animaux faussement positifs à <i>M. bovis</i>, tandis que davantage d'animaux élevés dans un système de logement libre ou dans des conditions mixtes réagissaient positivement à <i>M. bovis</i> » (Cagiola et al., 2004) • Âge : « les très jeunes animaux (< 6 mois) peuvent produire de manière non spécifique des niveaux élevés d'IFNg, en raison de la présence d'une proportion plus élevée de cellules tueuses naturelles (NK) productrices d'IFNg dans cette cohorte d'âges. [...] Nos données suggèrent qu'au-delà du seuil d'âge de 6 mois, le risque de réponses IFNg non spécifiques augmente avec l'âge. » (Gormley et al., 2013) « La proportion de réactions faussement positives décroît avec l'âge » (Keck et al., 2018)

	• Sexe : « La proportion de réactions faussement positives est plus élevée chez les taureaux que chez les vaches » (Keck et al., 2018) • Région : lien entre la proportion de réactions faussement positives et zone d'élevage (Gormley et al., 2013; Lahuerta-Marin et al., 2016) • Saison au moment du prélèvement : « La période d'octobre à novembre était la plus à risque de révéler des faux positifs au test IFNg » (Gormley et al., 2013) • Stress lié à la manipulation / conditions de contention : réponses après stimulation par le mitogène plus faibles chez des bovins camarguais de combat avec des conditions de contention difficiles pour la prise de sang que chez des bovins prélevés sur le terrain ou prélevés à l'abattoir après transport (Schiller et al., 2009) • Réactivité croisée : co-infection par des bactéries non tuberculeuses (dont <i>M. avium subsp paratuberculosis</i>) (Álvarez et al., 2009; Gormley et al., 2013; Roupie et al., 2018); co-infection par des mycobactéries non tuberculeuses conduisant à une réponse excessive du test pour la tuberculine aviaire (de la Rua-Domenech et al., 2006) • Vaccination contre <i>M. avium susp. paratuberculosis</i> (de la Rua-Domenech et al., 2006)
--	---

C'est en se basant sur l'exemple de l'Australie, qui a mis en place ce test dans les années 90 (Wood & Jones, 2001), que la Camargue réussit son pari de fortement diminuer la prévalence de tuberculose bovine dans les cheptels de la région grâce au test IFNg. Malgré des efforts continus de surveillance programmée, lors de la campagne de prophylaxie 2022-2023, de nombreux bovins ont été testés positifs, alors qu'aucun bovin infecté n'avait été recensé les six années précédant cette campagne. Ces cas se sont en réalité avérés être des cas faussement positifs au test, révélant un potentiel problème de spécificité du test. C'est dans ce contexte que le travail présenté dans cette thèse a été réalisé.

Partie 2 - Partie expérimentale : analyse des données de la campagne de prophylaxie 2022-2023 de la tuberculose bovine en Camargue après apparition de nombreux cas faux positifs au test interféron gamma

Dans le cadre de la prophylaxie de la tuberculose bovine en Camargue, le test IFNg est utilisé en première intention depuis 2010. En cas de résultat positif au test, un abattage diagnostique a lieu pour déterminer si le bovin est infecté par *M. bovis* (recherche de lésions évocatrices de tuberculose au niveau de nœuds lymphatiques porte d'entrée, culture bactériologique, PCR et histologie, cf. partie 1, I-2-c).

Durant la campagne de prophylaxie 2022-2023, un nombre anormalement élevé de bovins positifs au test IFNg a été mis en évidence (82 bovins positifs). La direction départementale de protection des populations (DDPP) du Gard rapporte qu'aucun des 41 bovins positifs abattus n'a été confirmé infecté lors de la procédure d'abattage diagnostique (PCR, histologie et culture). Ce nombre anormalement élevé de bovins positifs correspondait donc à des faux positifs. Ce phénomène n'a eu lieu que dans le département du Gard, pas dans l'Hérault, ni dans les Bouches-du-Rhône, qui comprennent également des élevages de bovins camarguais et qui sont voisins du Gard (figure 5). Ces bovins positifs sont parfois apparus dans des zones du Gard où il n'y a jamais eu de tuberculose bovine historiquement. Vers la fin de cette campagne, la DDPP du Gard a pris la décision de stopper les abattages diagnostiques pour retester les bovins positifs avec le test IFNg, trois semaines après leur premier résultat positif : tous les résultats sont revenus négatifs. Tous les élevages comprenant des bovins testés positifs lors de cette campagne de prophylaxie sont restés officiellement indemnes de tuberculose bovine. La DDPP a donc conclu à une diminution de spécificité du test IFNg, qui peut avoir des conséquences importantes à la fois en termes de baisse de la fiabilité du dispositif de surveillance de la tuberculose bovine, mais également auprès des éleveurs qui pourraient devoir procéder à l'abattage diagnostique d'un plus grand nombre de bovins. L'origine de ce défaut

de spécificité doit donc être investiguée pour ne pas compromettre l'utilisation de ce test pour la prophylaxie de la tuberculose bovine dans le département du Gard.

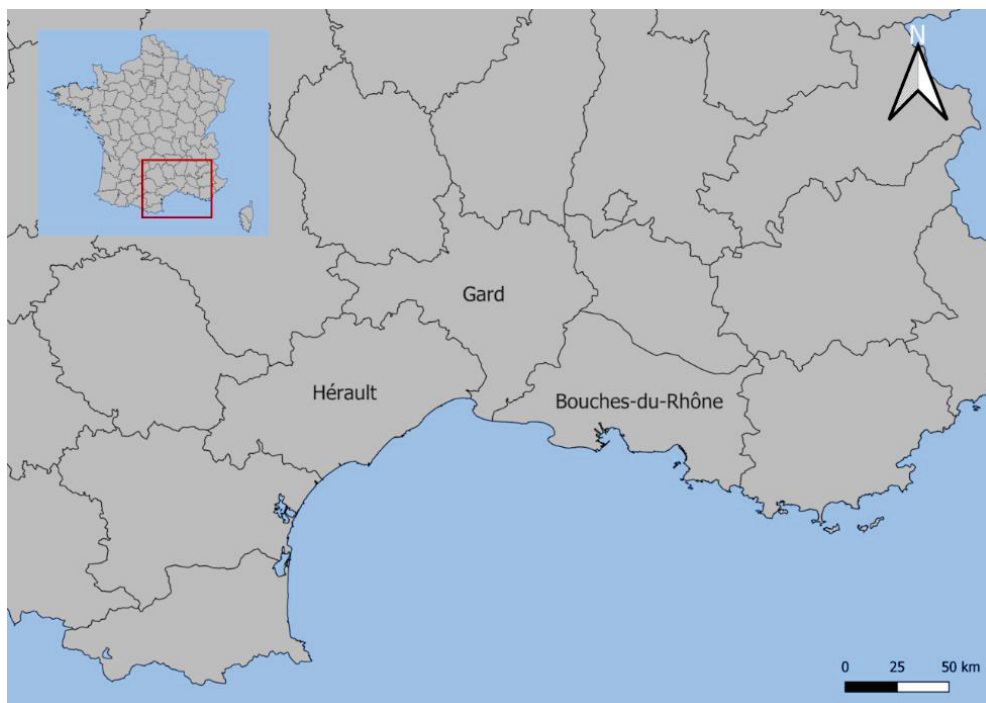


Figure 5 : Localisation des départements de l'Hérault, du Gard et des Bouches-du-Rhône (sous QGIS)

La première piste explorée par les acteurs de la surveillance de la tuberculose bovine en Camargue a été celle d'une anomalie au cours de la réalisation du test IFNg. Le Laboratoire Départemental d'Analyse (LDA) du Gard n'a réalisé aucune modification de la procédure de réalisation du test au cours des dernières années. Par ailleurs, en comparaison des laboratoires de l'Hérault ou des Bouches-du-Rhône, aucune différence n'a été mise en évidence concernant les méthodes de stimulations antigéniques, les tests ELISA, les tuberculines utilisées, leur conservation, les tubes héparinés utilisés ... Des tests ont également été réalisés en double dans les autres laboratoires départementaux et tous leurs résultats concordaient avec les résultats initiaux du LDA du Gard. L'hypothèse d'un défaut de spécificité du test IFNg lié à un défaut analytique semble donc avoir été écartée.

D'autres pistes ont alors été évoquées sans pouvoir les confirmer ou infirmer, notamment des infections par des mycobactéries non tuberculeuses (MNT), le potentiel rôle de la faune

sauvage, comme les sangliers, dont le nombre est en très forte augmentation ces dernières années, ou encore le nombre important d'oiseaux migrateurs et autochtones dans la région.

C'est dans ce contexte que la DDPP et le LDA du Gard nous ont proposé d'explorer la problématique afin de mieux comprendre les raisons de l'apparition de résultats faux positifs et d'essayer de mettre en évidence des facteurs de risque pouvant induire des résultats faussement positifs au test.

Dans cette partie, nous allons dans un premier temps décrire la problématique rencontrée dans le département du Gard au cours de cette campagne de prophylaxie, dans le but de caractériser au mieux les conditions dans lesquelles des résultats positifs sont apparus. Dans un deuxième temps, nous proposerons une étude de données météorologiques afin de mettre en évidence un effet des conditions climatiques sur le test IFNg en Camargue. Dans une troisième partie, nous nous intéresserons plus précisément aux résultats de laboratoire pour d'essayer de caractériser les différences entre les analyses issues des animaux faux positifs et négatifs, et ainsi mieux caractériser analytiquement les résultats faux positifs. Une quatrième partie était également prévue et consistait à réaliser une enquête cas/témoins des pratiques agricoles et de l'environnement de chaque élevage pour essayer d'identifier des facteurs de risques de positivité à l'échelle de l'élevage. Même si cette partie a été abandonnée pour des raisons pratiques, elle sera brièvement présentée. Nous clôturer ce travail avec une discussion générale, afin d'établir un bilan des éléments mis en lumière grâce à cette thèse.

De nombreuses sources de données ont été utilisées pour répondre aux différents objectifs que nous nous sommes fixés. La figure 6 présente l'origine de ces données, les objectifs associés et la méthodologie en œuvre, en suivant l'ordre du plan de cette partie expérimentale.

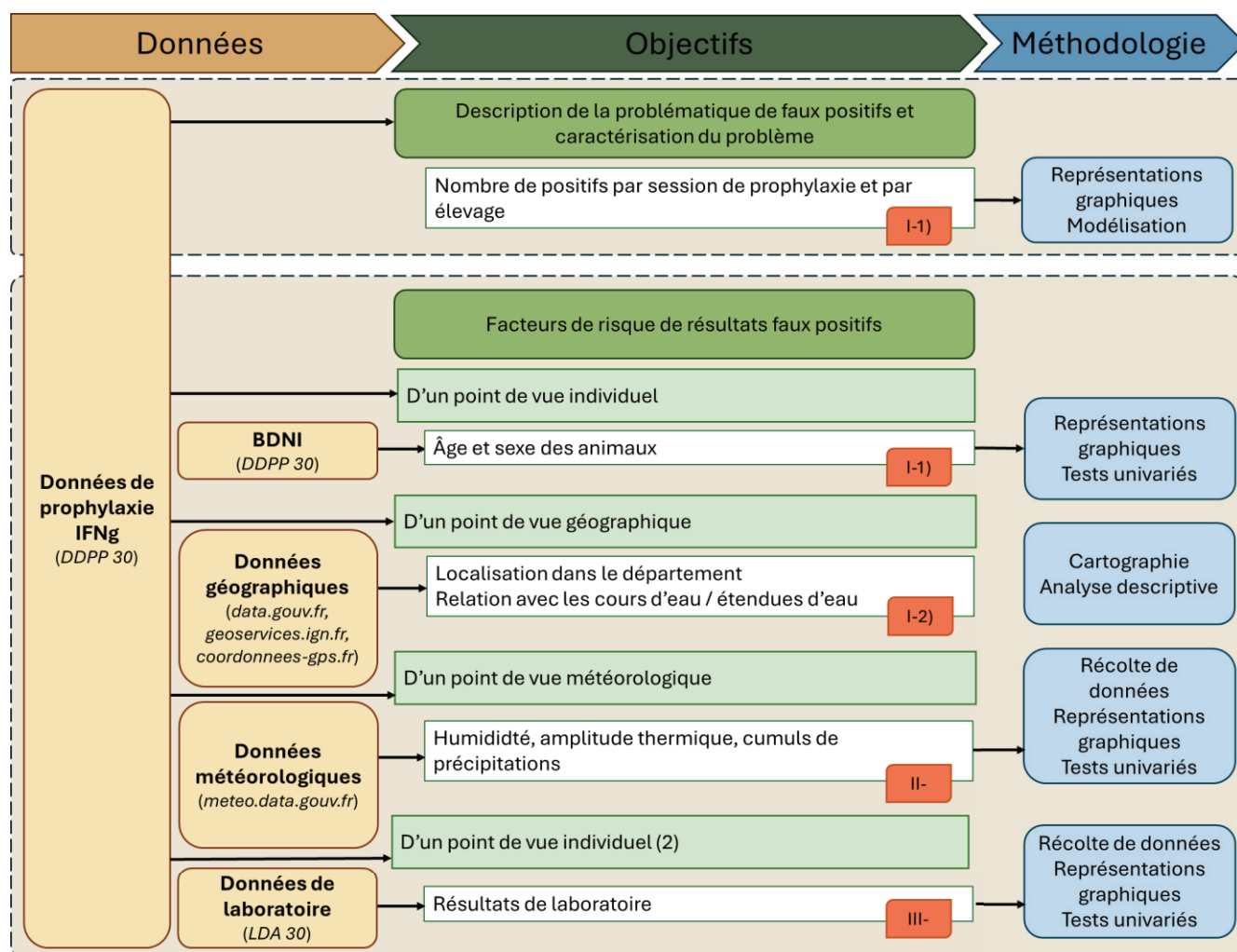


Figure 6 : Organisation générale des données, objectifs et méthodologie mise en œuvre selon le plan

(BDNI : base de données nationale d'identification animale ; les cadres rouges indiquent les parties dans lesquelles les problématiques sont abordées)

I- Description de la problématique rencontrée en Camargue avec le test IFNg en 2022 -2023

L'objectif de cette partie est de décrire précisément le contexte dans lequel les résultats faussement positifs au test IFNg sont survenus. Pour cela, nous nous intéresserons d'abord au nombre anormal de bovins testés positifs à différentes échelles. Une modélisation statistique de la proportion de bovins positifs par élevage nous permettra de déterminer s'il le défaut de spécificité est générale dans le Gard, ou s'il concerne plutôt certains élevages en particulier. Enfin, une analyse descriptive de la cartographie des cas, nous permettra d'explorer la répartition géographique des bovins positifs.

1) Étude du nombre anormal de positifs et caractérisation de la problématique rencontrée avec le test IFNg

Dans cette première sous-partie, nous avons analysé des données à l'échelle individuelle, à l'échelle du troupeau et à l'échelle des sessions de prophylaxie. Le but est de comprendre si certaines situations, peuvent favoriser ou non le risque de présenter un résultat faux positif au test IFNg.

a) Matériel et méthodes

i. Données

Les données utilisées nous ont été transmises par la DDPP du Gard : ce sont les données de prophylaxie IFNg et les données issues de la BDNI (figure 6). Les données, anonymes, comprenaient un code unique par élevage, un code unique par bovin, la date de prélèvement des bovins la date d'analyse (date de réalisation du test IFNg) et le résultat du test pour chaque bovin (positif, négatif, ininterprétable). Les données de la BDNI, récupérées par la DDPP du Gard, nous ont permis d'utiliser la date de naissance, le sexe et la race de chaque bovin.

Les résultats qualitatifs du test ont été déterminés par le ratio S/P, mais ce ratio n'est pas disponible directement dans les données fournies par la DDPP :

$$S/P = \frac{DO_{BOV} - DO_{AV}}{DO_{TP} - DO_{TN}} \times 100$$

Avec $DO_{BOV} = DO$ après stimulation par le PPDB ; $DO_{AV} = DO$ après stimulation par le PPDA ; $DO_{TP} = DO$ témoin positif de la plaque ; $DO_{TN} = DO$ témoin négatif de la plaque

Un ratio S/P supérieur ou égal 35 % donne un résultat positif. Un ratio S/P strictement inférieur à 35 % donne un résultat négatif. Si un des deux quotients ci-dessous est vérifié, le test IFNg est considéré comme ininterprétable (cf. partie 1, II-3 pour l'interprétation du test en Camargue) :

$$\frac{DO_{PBS}}{DO_{TP} - DO_{TN}} > 0,125 \qquad \frac{DO_{Mitogène}}{DO_{TP} - DO_{TN}} < 0,125$$

Avec $DO_{PBS} = DO$ après stimulation par le PBS ; $DO_{Mitogène} = DO$ après stimulation par le mitogène ; $DO_{TP} = DO$ témoin positif de la plaque ; $DO_{TN} = DO$ témoin négatif de la plaque

Tous les résultats positifs sont considérés comme des faux positifs soit après confirmation de la non-infection par *M. bovis* après abattages diagnostiques (incluant PCR, examen bactériologique et histologie) soit après retestage négatif trois semaines après le premier test IFNg pour les bovins non abattus.

Les âges des bovins ont été calculés à partir de la différence entre la date de prélèvement et la date de naissance :

$$\text{Âge (en année, arrondi au 1/10)} = \text{Date de prélèvement} - \text{Date de naissance}$$

ii. Modélisations de la spécificité du test

Après avoir décrit graphiquement la proportion de bovins positifs par élevage et par session de prophylaxie dans chaque élevage, la spécificité du test IFNg a été modélisée selon plusieurs hypothèses afin d'identifier celles qui s'ajuste le mieux aux données.

- Description des modèles

Étant donné que tous les élevages sont considérés comme indemnes malgré la présence de bovins faussement positifs, nous avons considéré que la Spécificité (Sp) du test était équivalente à 1-Ppos, ou Ppos est la proportion de bovins testés positifs. Les données décrites correspondent donc à la proportion de bovins non positifs par session de prophylaxie. Quatre versions du modèle ont été évaluées :

- Modèle à spécificité fixe dans chaque session : « Sp fixe »

Dans ce modèle, la proportion d'individu non positif de chaque session suit une distribution binomiale de taille N_i correspondant au nombre de bovins prélevés dans la i ème session et de probabilité Sp correspondant à la spécificité du test, selon la formule suivante :

$$1 - Ppos_i \sim binomial(N_i, Sp)$$

- Modèle à spécificité variable dans chaque session : « Delta_Sp »

Ce modèle est similaire au précédent mais la spécificité du test est supposée variable dans chaque session selon une distribution logit-normale de moyenne Sp_{moy} et d'écart type σ_{Sp} :

$$1 - Ppos_i \sim binomial(N_i, Sp_i)$$

$$logit(Sp_i) \sim Normal(logit(Sp_{moy}), \sigma_{Sp})$$

Avec $logit(Sp_i) = \log\left(\frac{Sp_i}{1-Sp_i}\right)$

- Modèle à spécificité fixe mais égale à 100% dans certains élevages : « ZI_Sp_fixe »

Dans ce modèle, chaque session est supposée avoir un statut (noté $statut_i$) qui définit la possibilité ou pas d'observer des individus faussement positifs au cours de la session. Le statut de chaque session est supposé suivre une distribution de Bernoulli de probabilité notée P_{Sp} , correspondant à la proportion de sessions au cours desquelles la spécificité du test n'est pas nulle. La proportion d'individus non positifs de chaque session suit une distribution binomiale de taille N_i correspondant au nombre de bovins prélevés dans la i ème session et de probabilité $1 - statut_i + statut_i \times Sp$ (qui est donc égale à 100 % lorsque le statut de la session négatif, c'est-à-dire qu'aucun bovin faussement positif ne peut être observé dans la session ou égale à Sp , lorsque le statut de la session est positif) :

$$statut_i \sim bernoulli(P_{Sp})$$

$$1 - Ppos_i \sim binomial(N_i, 1 - statut_i + statut_i \times Sp)$$

- Modèle à spécificité variable mais égale à 100 % dans certains élevages : « ZI_delta_Sp »

Ce modèle est similaire au précédent mais la spécificité du test est variable selon une distribution logit-normale lorsqu'elle n'est pas égale à 100 %.

$$statut_i \sim bernoulli(P_{Sp})$$

$$1 - Ppos_i \sim binomial(N_i, 1 - statut_i + statut_i \times Sp_i)$$

$$logit(Sp_i) \sim Normal(logit(Sp_{moy}), \sigma_{Sp})$$

- Inférences

Les quatre versions du modèle ont été implémentées en inférence bayésienne sur le logiciel R et avec le package rjags. Brièvement, des distributions a priori peu informatives ont été utilisées pour chacun des paramètres de façon à ce que les estimations, a posteriori, reposent principalement sur les données. Pour chaque modèle, trois chaînes indépendantes ont été lancées avec de valeurs initiales tirées de façon aléatoire dans les distributions à priori. Après une phase de chauffe de 10 000 itérations pour garantir la convergence de l'algorithme MCMC, 100 000 échantillons ont été échantillonnés dans la distribution a posteriori en ne conservant qu'un échantillon sur 20 pour limiter l'autocorrélation du modèle. La convergence du modèle a été évaluée en comparant les traces des distributions a posteriori de chacune des 3 chaînes.

- Ajustement du modèle aux données

Afin de comparer l'ajustement de chacun des quatre modèles aux données observées, le nombre d'individus testés positifs dans chaque session a été simulé pour chacun des 15 000 échantillons joints de la distribution a posteriori selon la structure de chacun des modèles et les valeurs correspondantes des paramètres du modèle. L'objectif est alors de comparer les données simulées aux réelles en comparant la fonction de répartition empirique observée de la proportion d'individus positifs dans chaque session à la distribution des fonctions de répartitions empiriques simulées pour chaque modèle.

iii. Facteurs de risque de positivité (analyse univariée des facteurs de risque)

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec R (R Core Team, 2024), avec le package ggplot2 (Wickham, 2016) pour la création des graphiques. Tous les groupes comparés étaient indépendants. Entre deux variables qualitatives, si l'effectif dans tous les groupes était supérieur ou égal à 5, un test du χ^2 d'indépendance était effectué. Si l'effectif dans un des groupes s'avérait strictement inférieur à 5, un test exact de Fisher était effectué. Pour les variables quantitatives, des tests de Shapiro et des QQ-plot nous permettaient de vérifier si nos données suivaient une distribution normale ou non. Entre une variable quantitative et une variable qualitative, si un ou plusieurs groupes de la variable quantitative ne suivaient pas une distribution normale, un test de Kruskal-Wallis était effectué (seuil : $p < 0,05$). Un test de Dunn avec correction de Bonferroni permettait ensuite de comparer deux à deux les groupes de la variable qualitative afin de voir quel(s) groupe(s) différaient (seuil : $p < 0,025$). Ce type de

correction, avec un seuil plus strict permet de fortement de limiter les faux positifs lors de comparaisons multiples.

b) Résultats

i. Population d'étude

Au total, nous avons récupéré les résultats de 2908 animaux, testés par dosage de l'IFNg dans le cadre de la prophylaxie obligatoire 2022-2023 en Camargue. Pour les dates de naissance et le sexe des animaux, les données récupérées concernaient 2741 animaux (les données de sexe et d'âge étaient manquantes pour 167 animaux). Ces 2908 animaux provenaient de 40 élevages différents, dont les adresses administratives étaient basées dans le Gard majoritairement (35), les Bouches-du-Rhône (4) et l'Hérault (1). Sur ces 40 élevages, 20 ont eu des bovins testés positifs au test IFNg, soit un élevage sur deux. Au total, 82 bovins ont été testés positifs (2,8 %). Les données ont été récoltées entre les mois d'octobre 2022 et novembre 2023.

Sur les 40 élevages, seuls 18 élevages ont réalisé toute la prophylaxie en une seule visite (entourés en noir sur la figure 7). Puis six élevages ont réalisé la prophylaxie en deux visites, et 16 ont nécessité plus de deux visites, pour un total de 94 sessions de prophylaxie répartie pour les 40 élevages. Alors que 50 % (20/40) des élevages comprenaient au moins un bovin positif, seuls 35 % (33/94) des sessions comprenaient au moins un bovin positif. De plus, parmi les 18 élevages qui n'ont eu besoin que d'une seule visite pour prélever tous les bovins, deux seulement (11 %) ont eu au moins un bovin positif au test. À l'inverse, 18 des 22 élevages (81 %) ayant réalisé leur prophylaxie en plusieurs sessions avaient au moins un bovin positif.

Il apparaît également qu'entre les mois d'octobre 2022 et février 2023, 62 % des élevages ayant réalisé leur prophylaxie (ou une première session) contiennent des résultats positifs au test. Entre octobre 2023 et novembre 2023, c'est 86 % des élevages qui ont des résultats positifs. Donc il y a plus de résultats faux positifs sur des périodes d'hiver que sur des périodes d'été.



Figure 7 : Nombre de sessions de prophylaxie par élevage en fonction de la date d’analyse des échantillons et coloré selon les résultats au test IFNg

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; si au moins 1 animal positif : session positive ; si au moins 1 animal ininterprétable et pas d’animal positif : session ininterprétable ; si tous les animaux négatifs : session négative. Les points entourés en noir représentent les élevages avec une seule session de prophylaxie.)

ii. Taille des élevages

Parmi les élevages où plus de 50 animaux étaient prélevés, 75 % ($n = 18$) d’entre eux contenaient des faux positifs alors que seulement 12 % ($n = 2$) des élevages avec moins de 50 animaux testés contenaient des faux positifs (figure 8). Ainsi, plus les élevages ont un nombre important de bovins testés, plus ils ont de risque de voir des résultats faux positifs apparaître ($p = 2,4 \times 10^{-4}$ pour un test du χ^2 d’indépendance).

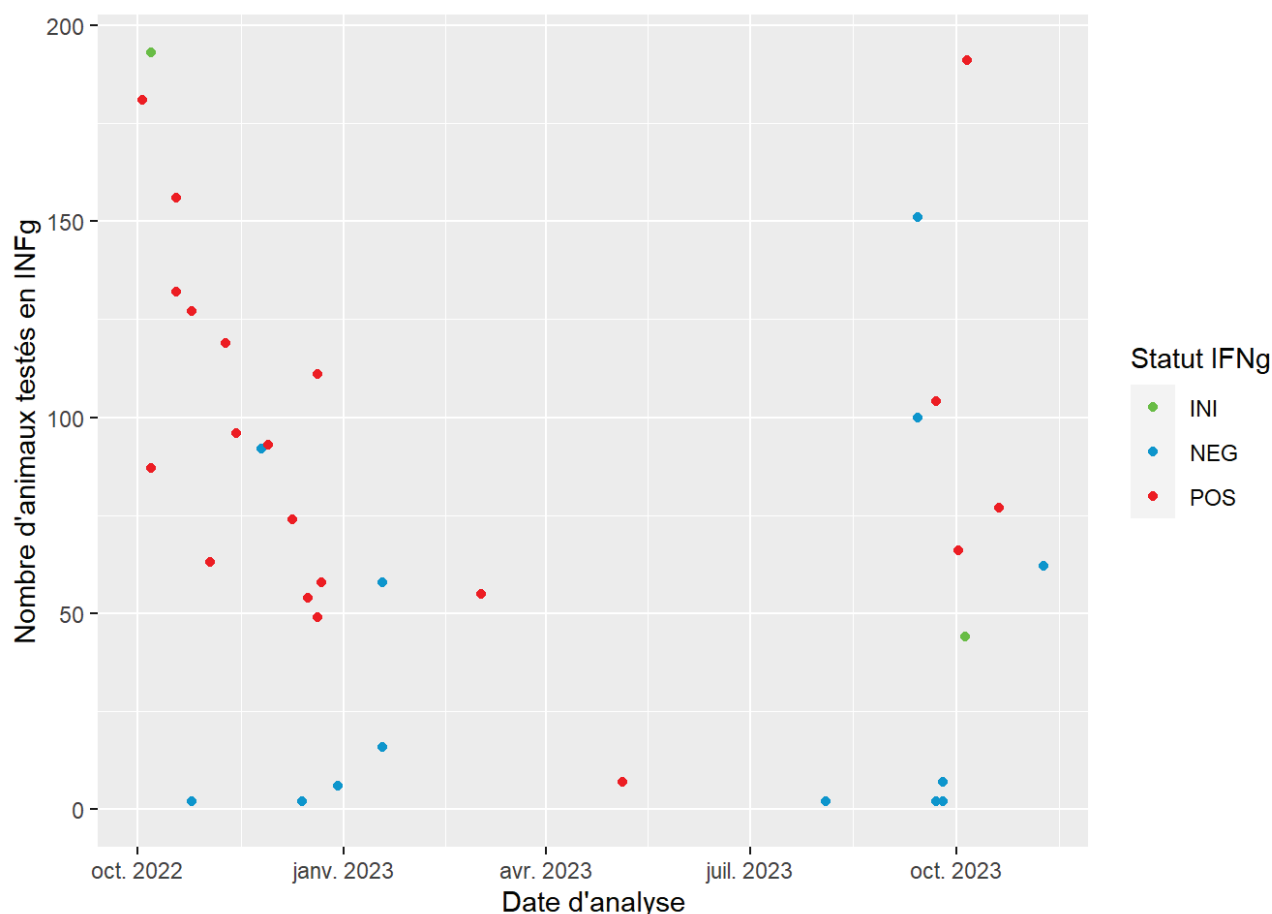


Figure 8 : Nombre total d'animaux testés par élevage en fonction de la première date d'analyse et coloré selon les résultats au test IFNg

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; si au moins 1 animal positif : élevage positif ; si au moins 1 animal ininterprétable et pas d'animal positif : élevage ininterprétable ; si tous les animaux négatifs : élevage négatif. Lorsqu'un élevage a eu plusieurs sessions de prophylaxie, la date correspond à la date d'analyse de la première session)

Dans les 24 élevages avec plus de 50 bovins testés, seuls six (25 %) ont des résultats négatifs ou ininterprétables, les 18 autres élevages (75 %) ont au moins un bovin positif parmi les animaux testés (figure 9). Dans ces 18 élevages, il y a entre 0,6 et 18 % d'animaux positifs parmi tous les animaux testés. Dans les 16 élevages avec moins de 50 bovins testés, 14 élevages (88 %) ont des résultats négatifs uniquement (ou négatifs et ininterprétables), et deux élevages seulement (12 %) ont un moins un cas positif. Dans ces 16 élevages, il y a entre 4 et 14 % d'animaux positifs parmi tous les animaux testés. Les élevages avec plus de 50 animaux

contiennent donc la majorité des animaux testés positifs. L'effectif total au sein des élevages ne semble pas avoir d'influence sur la proportion d'animaux positifs au test IFNg.

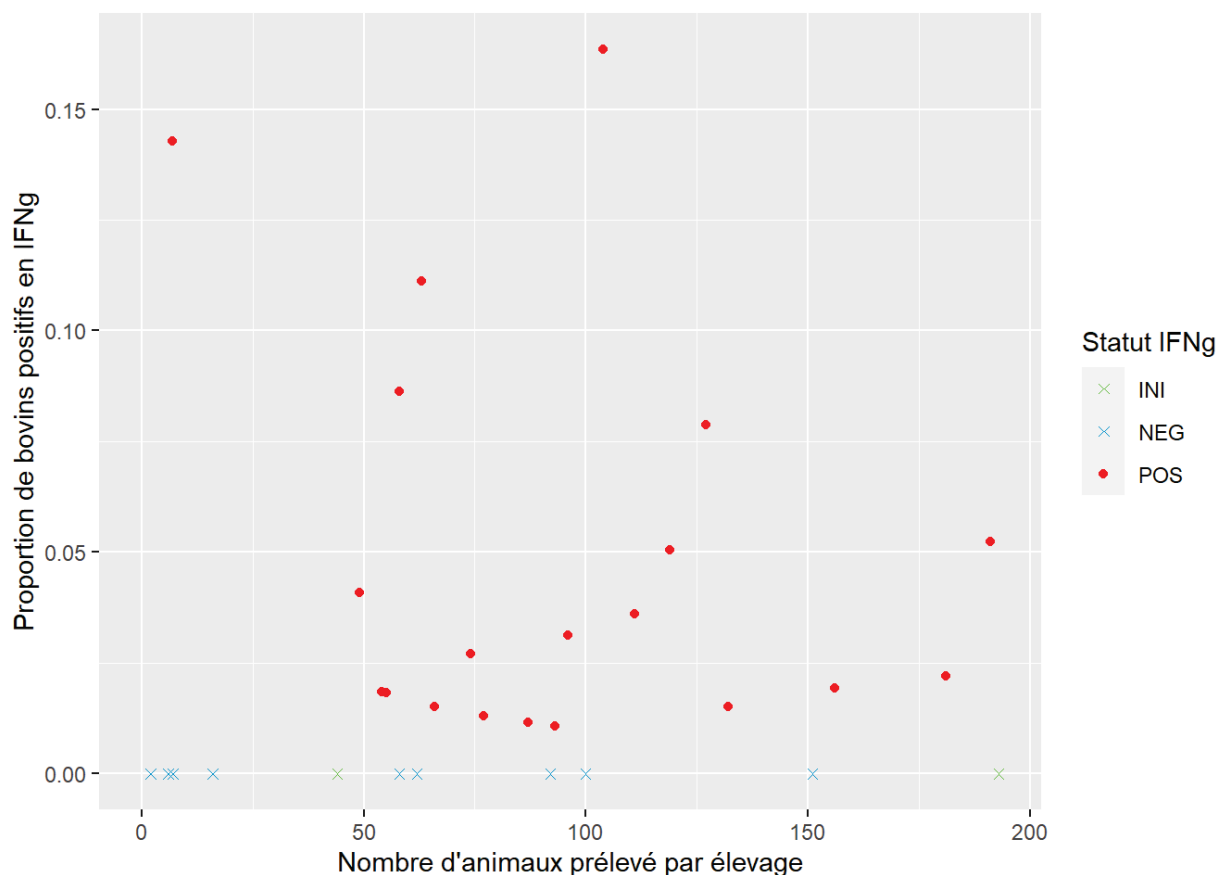


Figure 9 : Proportion de bovins testés positifs au test IFNg en fonction du nombre d'animaux total prélevé par élevage

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; si au moins 1 animal positif : élevage positif ; si au moins 1 animal ininterprétable et pas d'animal positif : élevage ininterprétable ; si tous les animaux négatifs : élevage négatif. Croix : élevage négatif ou ininterprétable ; point : élevage positif)

À l'échelle des sessions de prophylaxie, 39 sessions sur 45 pour lesquelles 25 bovins ou moins ont été prélevés ne comprennent que des résultats négatifs ou ininterprétables, et 6 sessions sur les 45 ont eu au moins un bovin avec un résultat positif (13 % des sessions de 25 bovins ou moins) (figure 10). La proportion de positifs dans ces sessions variait de 4 à 14 % (avec un élevage d'un seul bovin positif à 100 %) (tableau VI).

Ensuite, 14 des 28 sessions pour lesquelles entre 25 et 50 bovins ont été prélevés, ne comprennent que des résultats négatifs ou ininterprétables, et 14 sessions également ont eu au

moins un bovin avec un résultat positif (50 % des sessions entre 25 et 50 bovins) (figure 10). La proportion de positifs dans ces sessions variait de 2 à 10 % (tableau VI).

Enfin, 8 des 21 sessions pour lesquelles plus de 50 bovins ont été prélevés ne comprennent que des résultats négatifs ou ininterprétables, et 13 sessions ont eu au moins un bovin avec un résultat positif (62 % des sessions de plus de 50 animaux) (figure 10). La proportion de positifs variait dans ces sessions de 1 à 27 % (tableau VI).

Les sessions avec plus de 50 animaux testés sont celles qui ont le plus de risque de voir apparaître au moins un résultat positif au test IFNg. La proportion d'animaux positifs ne semble pas en lien avec l'effectif au sein des sessions de prophylaxie.

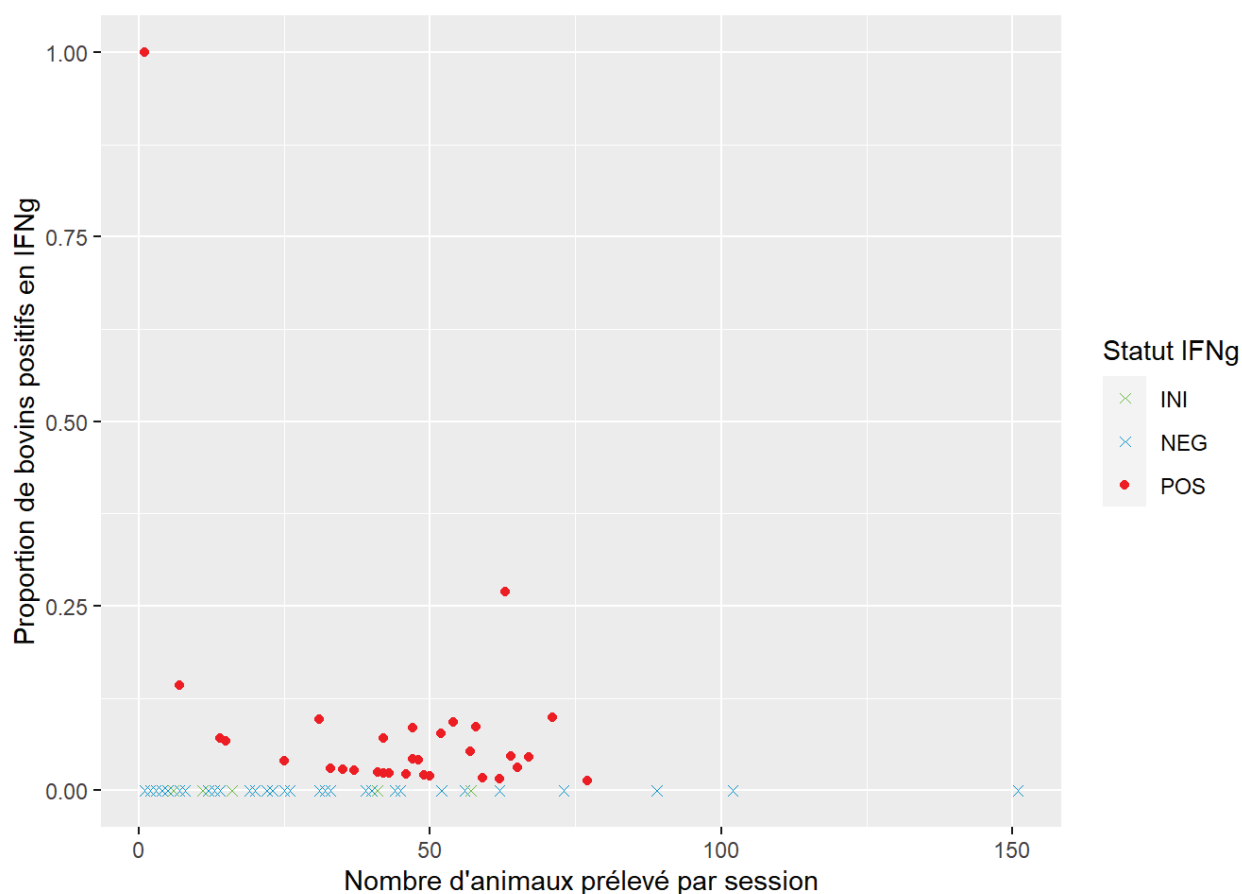


Figure 10 : Proportion de bovins testés positifs au test IFNg par session de prophylaxie en fonction du nombre d'animaux prélevés par session

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; si au moins 1 animal positif : session positive ; si au moins 1 animal ininterprétable et pas d'animal positif : session ininterprétable ; si tous les animaux négatifs : session négative. Croix : session négative ou ininterprétable ; point : session positive)

Tableau VI : Résultats des sessions de prophylaxie au test IFNg et proportion de bovins positifs en fonction de la taille des sessions

Résultats Taille des sessions	Sessions positives et proportion de positifs		Sessions négatives (ou ininterprétables)	Total
Sessions ≤ 25 animaux	6	4 à 14 % (1 élevage d'un bovin à 100 %)	39	45
25 < sessions ≤ 50 animaux	14	2 à 10 %	14	28
Sessions > 50 animaux	13	1 à 27 %	8	21
Total	33	1 à 27 % (1 élevage d'un bovin à 100 %)	61	94

Encadré 1 : Résumé des principaux résultats

Population d'étude

50 % des élevages avec des résultats faux positifs

35 % des sessions de prophylaxie avec des faux positifs

Les élevages ayant eu recours à deux sessions de prophylaxie ou plus contiennent la majorité des faux positifs

Plus de faux positifs entre octobre et février

Taille des élevages

Les élevages de plus de 50 animaux contiennent la majorité des faux positifs

Les sessions de prophylaxie avec plus de 25 animaux testés contiennent la majorité des faux positifs

iii. Résultats de la modélisation

Lorsque nous supposons que la spécificité du test IFNg est la même dans tous les élevages, elle est estimée à 97,2 % [96,5 ; 97,8] alors que quand nous la supposons variable d'un élevage à l'autre, la moyenne de sa distribution est légèrement supérieure 98,5 % [97,7 ; 99,2] mais elle fluctue de 86,4 % à 99,8 % pour 95 % des sessions (tableau VII).

Lorsque nous considérons que la spécificité du test IFNg peut être égale à 100 % dans une partie des sessions de prophylaxie, alors les modèles estiment qu'il est possible d'observer des faux positifs dans 60,0 % [45,3 ; 75,0] et 88,9 % [61,1 ; 99,9] des sessions de prophylaxie respectivement pour le modèle ZI_Sp_fixe et ZI_delta_Sp. Dans les sessions où la spécificité n'est pas égale à 100 %, elle est alors légèrement plus basse comparée aux modèles précédents et estimée à 95,2 % [94,0 ; 96,3] lorsqu'elle est supposée fixe (modèle ZI_Sp_fixe) et en moyenne à 96,3 % [97,7 ; 99,0] en fluctuant de 76,8 % à 99,5 % pour 95 % des sessions dans le modèle où elle est variable (modèle ZI_delta_Sp).

Tableau VII : Estimation ponctuelle et intervalle de crédibilité à 95 % des paramètres des quatre modèles testés

	Sp_fixe	Delta_Sp	ZI_Sp_fixe	ZI_delta_Sp
Sp	97,2 % [96,5 ; 97,8]		95,2 % [94,0 ; 96,3]	
Sp_{moy}		98,5 % [97,7 ; 99,2]		96,3 % [97,7 ; 99,0]
σ_{Sp}		1,9 [0,82 ; 1,72]		1,05 [0,65 ; 1,60]
P_{Sp}			60,0 % [45,3 ; 75,0]	88,9 % [61,1 ; 99,9]

En comparant les courbes de fréquences cumulées empiriques (CFCE) de la distribution des proportions d'individus positifs par session observée et prédite pour chaque modèle (figure 11), nous remarquons que les CFCE simulées à partir des deux modèles à Sp fixe (Sp_fixe et ZI_Sp_fixe) n'incluent pas la CFCE observée avec respectivement une sous-estimation de la proportion de sessions entièrement négatives pour le modèle « Sp_fixe » et une sous-estimation de la proportion de sessions à pourcentage de bovins positifs inférieur à 5 % pour les deux modèles. La qualité de l'ajustement est similaire pour les deux modèles à spécificité variable

(« Delta_Sp » et « ZI_delta_Sp ») avec les CFCE simulées qui incluent la CFCE observée (figure 10).

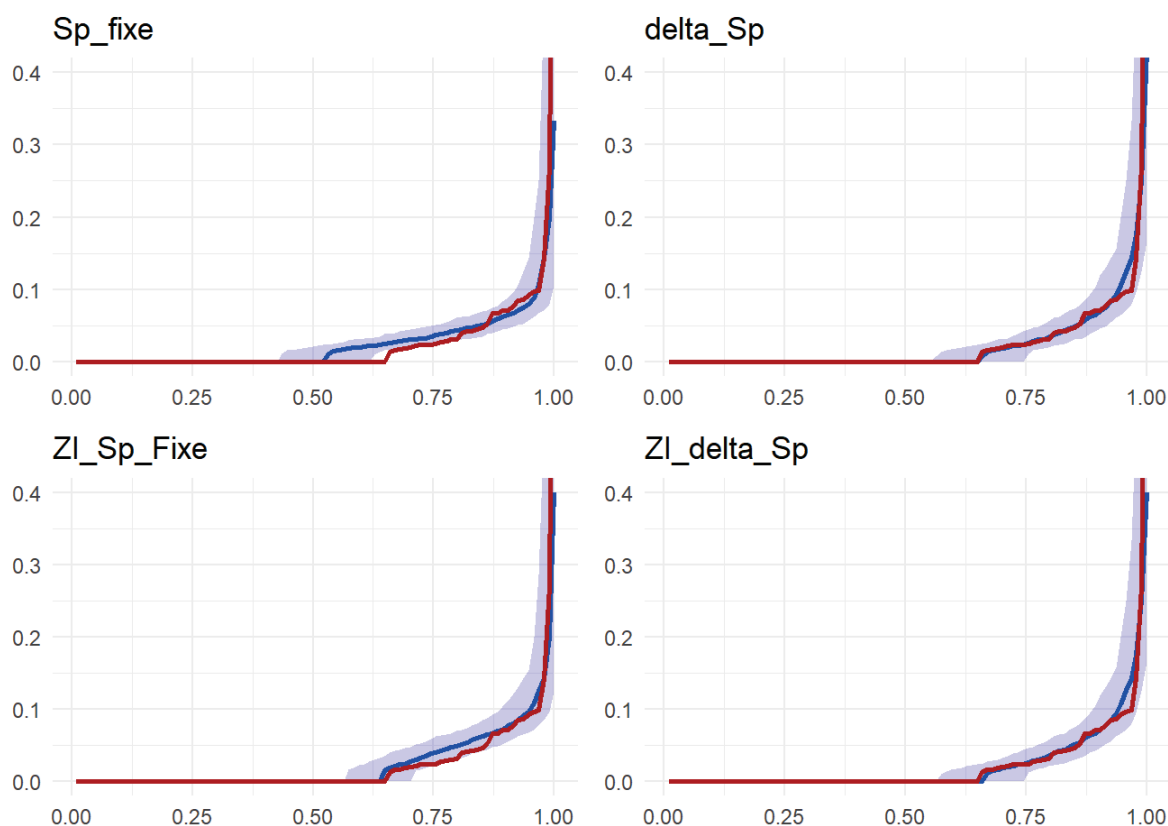


Figure 11 : Vérification de la qualité de l'ajustement a posteriori des quatre modèles évalués

Traits pleins : courbes de fréquences cumulées empiriques (CFCE) de la distribution des proportions d'individus positifs par session observée (en rouge) et simulée (en bleu) à partir des estimations de chaque modèle. Bandes bleues : bandes de crédibilité à 95 % des courbes de fréquences cumulées empiriques simulées.

iv. Facteurs de risque individuels (âge et sexe)

Même si l'âge maximal des bovins testé est de 22,8 ans, 50 % des bovins ont moins de 5,5 ans et 50 % des bovins ont entre 3,4 et 9 ans (tableau VIII).

Tableau VIII : Distribution des âges des femelles, des mâles et de tous les animaux

	Tous (n = 2908*)	Femelles (n = 1324)	Mâles (n = 1417)
Minimum	1,4	1,8	1,4
1^{er} quartile	3,4	3,5	3,4
Médiane	5,5	5,8	5,3
3^{ème} quartile	9,0	9,6	8,5
Maximum	22,8	20,9	22,8

*Information du sexe manquante pour 167 bovins

La pyramide des âges en figure 12 montre que notre échantillon contient plus de mâles « jeunes » (moins de 6 ans) et plus de femelles « vieilles » (de 9 à 18 ans). Entre 6 et 9 ans, il y a environ autant de mâles que de femelles. Le tableau VIII présente la distribution des âges des femelles et des mâles.

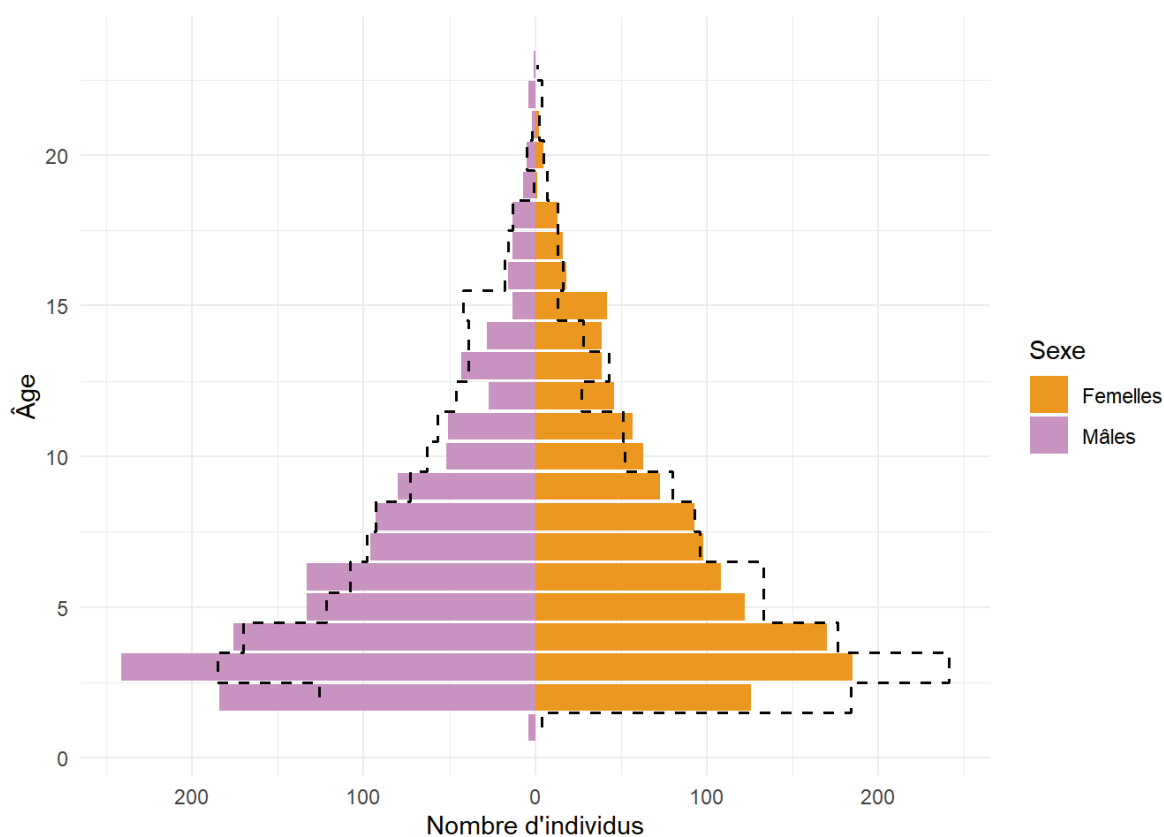


Figure 12 : Pyramide des âges des bovins mâles et femelles (n = 2741)

(Femelles : orange, mâles : violet. Courbe en pointillés : courbe du sexe opposé.)

L'âge médian des bovins positifs au test est plus bas que l'âge médian (3,5 ans) des bovins négatifs (4,4 ans) et ininterprétables (5,5 ans) (figure 13). Cette différence est statistiquement significative ($p = 0,005$ pour le test de Kruskal-Wallis) mais uniquement entre les positifs et négatifs ($p = 7,7 \times 10^{-6}$ pour le test de Dunn). Les bovins positifs au test IFNg sont globalement plus jeunes que les bovins négatifs.

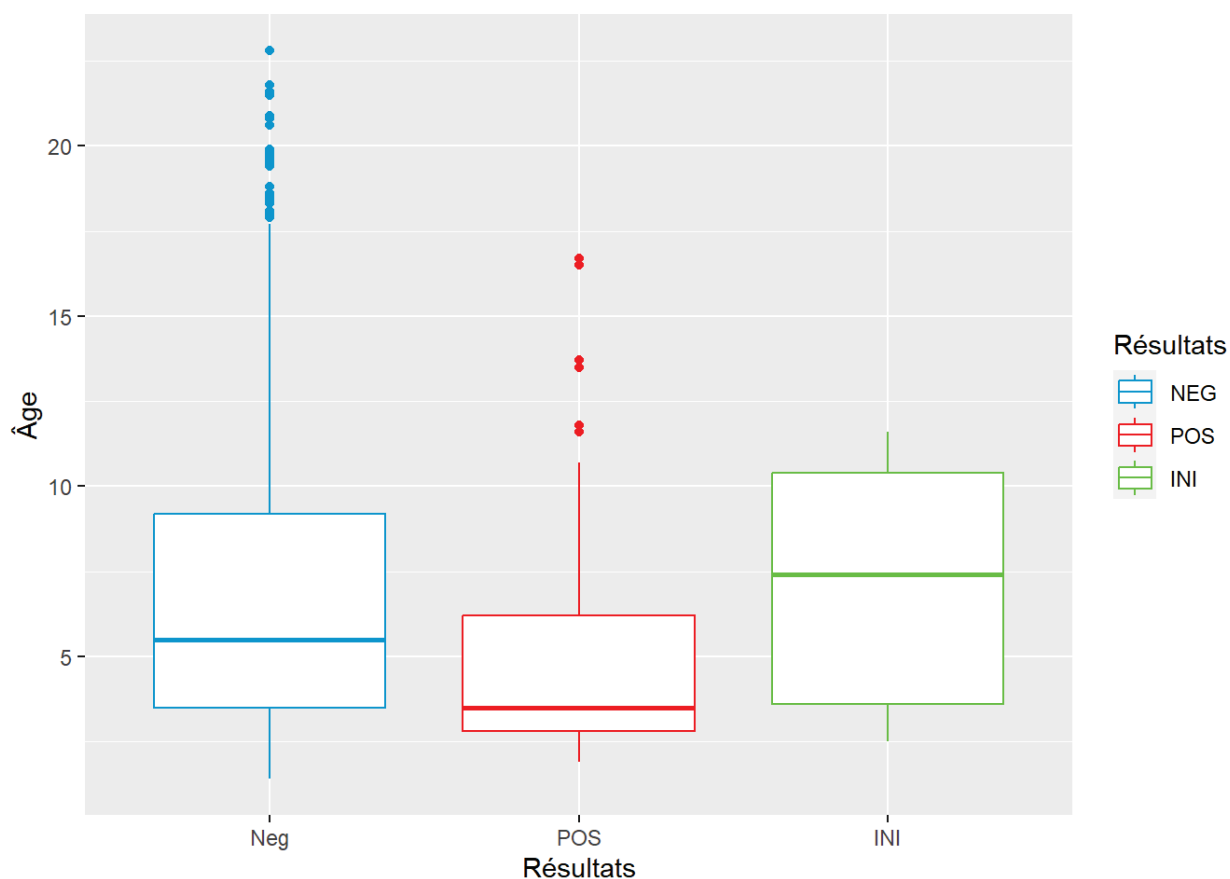


Figure 13 : Diagrammes en boîte des âges en fonction des résultats des bovins au test IFNg, colorés selon les résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge), INI : interprétables (vert))

La proportion de mâles positifs (3,3 %) au test IFNg est supérieure à la proportion de femelles positives (2,6 %) (tableau IX), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,13$ pour un test du Chi2 d'indépendance) : il n'y a pas d'association entre le sexe des bovins testés et résultat du test IFNg à l'échelle individuelle.

Tableau IX : Résultats des bovins au test IFNg en fonction de leur sexe, en effectif puis en proportion (n = 2741)

Résultats Sexe	Bovins négatifs		Bovins positifs		Bovins ininterprétables		Total
Femelles	1279	96,6 %	35	2,6 %	10	0,8 %	1324
Mâles	1366	96,4 %	47	3,3 %	4	0,3 %	1417
Total	2645		82		14		2741

En comparant la proportion de mâles et de femelles par élevage en fonction du statut des élevages (positif, négatif ou ininterprétable), nous observons que parmi les 20 élevages comprenant plus de 50 % de mâles, 12 sont positifs alors que parmi les 20 élevages comprenant plus de 50 % de femelles, 8 sont positifs (figure 14). Néanmoins, la quasi-totalité des élevages à petits effectifs ne comprend que des mâles. La plupart des élevages positifs comprennent entre 50 et 150 individus et ont une proportion de mâles et de femelles proche de 50 % (la proportion de mâles varie de 25 à 75 % dans ces élevages).

Nous pouvons voir que sur les neuf élevages avec un très petit effectif (moins de 25 animaux), sept d'entre eux contiennent uniquement des mâles. Sur ces neuf élevages, un seul contient au moins un bovin positif au test. Parmi tous les élevages, un seul contient plus de 90 % de femelles, tous les autres possèdent à minima 25 % de mâles. Les élevages contenant des positifs sont plutôt ceux contenant plus de 50 animaux, et ce sont eux qui contiennent environ 50 % de mâles et 50 % de femelles.

Les cinq premiers points avec un effectif total de zéro bovin sont en fait des élevages pour lesquels nous n'avons pas pu récupérer les données d'âge et de sexe. Il s'agit de cinq élevages contenant un à trois animaux, représentant un total de sept animaux, tous testés négatifs. Nous les avons laissés sur le graphique dans l'idée de bien visualiser la totalité des élevages (50 % d'élevages négatifs et 50 % d'élevages positifs).

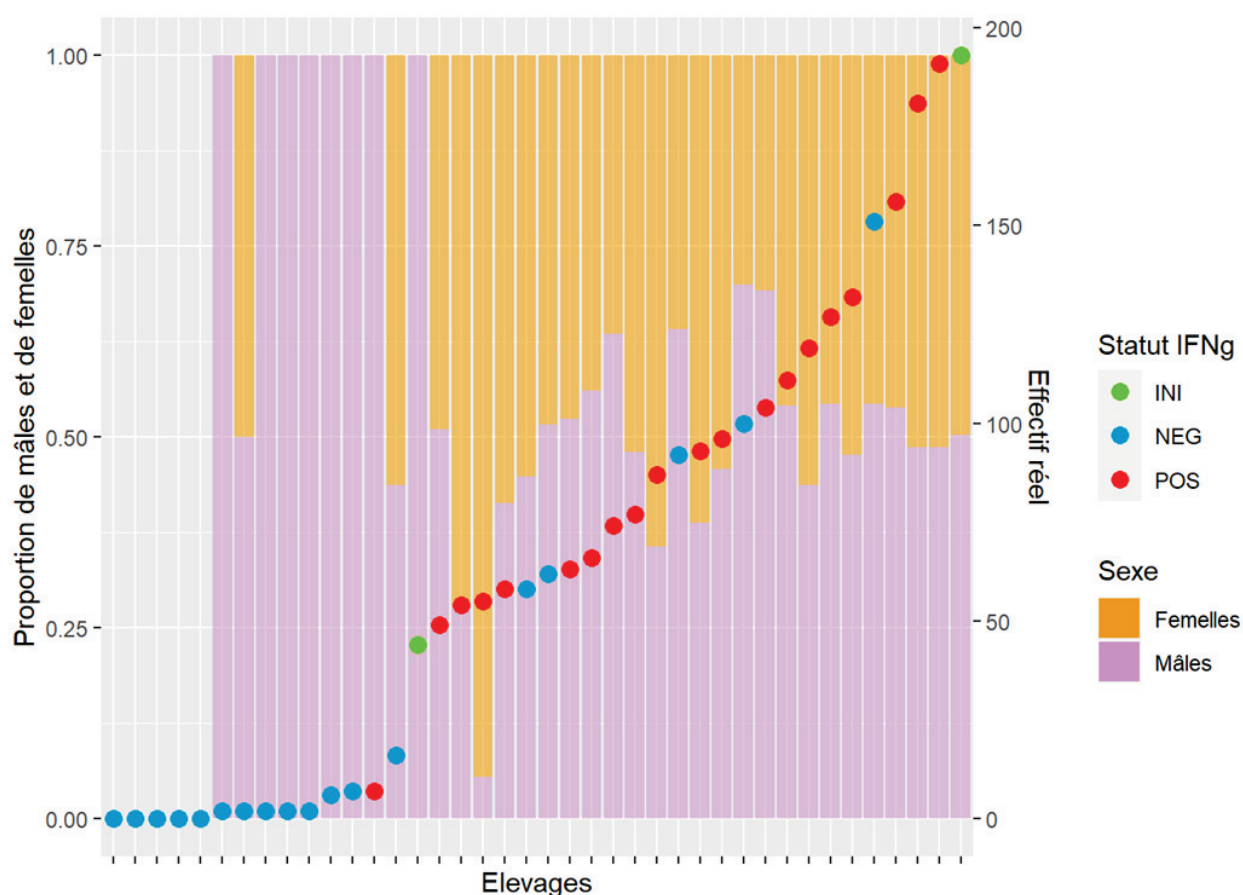


Figure 14 : Proportion de mâles et de femelles par élevage (diagramme en bâton) et effectif de bovins par élevage, coloré en fonction du statut IFNg des élevages (points)

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; si au moins 1 animal positif : élevage positif ; si au moins 1 animal ininterprétable et pas d'animal positif : élevage ininterprétable ; si tous les animaux négatifs : élevage négatif ; femelles : orange, mâles : violet)

Enfin, concernant la race des bovins, tous les bovins positifs sont de race camarguaise (Raço di Biòu). Les effectifs des autres races étant très faibles, nous avons choisi de ne pas interpréter cette donnée.

Tableau X : Résumé des conclusions tirées dans la partie I-1) sur la caractérisation de la problématique rencontrée en Camargue

Échelle	Conclusions
Échelle de l'élevage	• 50 % des élevages contiennent au moins un animal testé positif • Proportion plus élevée de positifs dans les élevages avec plus de 50 animaux en comparaison avec les élevages de moins de 50 animaux • Pas de lien entre l'effectif total au sein d'un élevage et la proportion d'animaux positifs • 62 % des élevages avec des bovins testés positifs entre octobre et février (82 % entre octobre et novembre 2023) • Petits élevages de moins de 25 animaux contiennent plutôt des mâles, avec un statut de l'élevage négatif • Élevages de plus de 50 animaux contiennent plutôt 50 % de mâles et de femelles, avec un statut de l'élevage plus souvent positif
Échelle de la session de prophylaxie	• Les élevages qui réalisent toute leur prophylaxie en une seule session sont moins positifs que les élevages qui ont besoin de 2 sessions ou plus pour réaliser leur prophylaxie • 35 % des sessions de prophylaxie contiennent au moins un animal testé positif • Il y a moins de sessions de prophylaxie touchées par des résultats positifs (35 %) que d'élevages (50 %) mais la proportion de positifs au sein des sessions est plus élevée (27 % maximum) que la proportion de positifs au sein des élevages (18 % maximum) • Sessions de prophylaxie les plus à risque de voir un résultat positif : sessions avec plus de 25 animaux testés • Pas de lien entre l'effectif de la session de prophylaxie et la proportion de bovins testés positifs
Échelle individuelle	• Pas d'influence entre le sexe et le résultat du test • Mâles « jeunes » plus nombreux que les femelles « jeunes », et femelles « vieilles » plus nombreuses que mâles « jeunes »

	• Animaux testés positifs plus jeunes que les négatifs
Modélisation	• Les modèles qui décrivent le mieux les données sont ceux qui supposent que la spécificité est variable d'une session de prophylaxie à l'autre avec une moyenne autour de 98 % et une fluctuation de 86 à 99 % pour 95 % des sessions de prophylaxie

c) Discussion

Les 82 bovins positifs représentent 2,8 % des bovins testés lors de cette campagne de prophylaxie, soit une spécificité de 97,2 % pour test IFNg en Camargue en 2022-2023. Ce résultat est proche de ce que l'ANSES estimait en 2012, soit une spécificité de 98,21 % en Camargue (cf. partie 1, III). Ainsi, ce nombre de positifs qualifié « d'anormalement élevé » n'apparaît finalement pas si exceptionnel : avec une spécificité de 98,21 %, il faut s'attendre, sur les 2908 bovins testés, à avoir environ 52 résultats faux positifs. Ce qui a alerté la DDPP lors de cette campagne n'est donc pas tant le nombre de positifs que leur répartition, certaines sessions de prophylaxie ou certains élevages comprenaient jusqu'à 27 % d'animaux positifs, tandis que d'autres n'en comptaient aucun.

- Variabilité de la spécificité

Les résultats positifs sont répartis dans 50 % des élevages concernés par la prophylaxie. Seulement 35 % des sessions de prophylaxie ont eu vu des bovins testés positifs. La proportion de cas positifs est répartie de façon variable d'un élevage à l'autre ou d'une session de prophylaxie à l'autre : les 18 % de bovins positifs sont atteints dans certains élevages, quand de nombreux autres n'ont aucun cas positif. Tout ceci tend vers l'hypothèse que la spécificité du test IFNg varie d'un élevage à l'autre. D'autres arguments vont dans ce sens : la grande variabilité de la proportion de bovins testés positifs entre les sessions de prophylaxie, avec certaines sessions qui atteignent les 27 % de cas positifs, et la majorité des sessions de prophylaxie sans aucun résultat positif, le fait que certains élevages comportent des sessions de prophylaxie avec des positifs et des sessions avec uniquement des négatifs.

Cette hypothèse est confirmée par la modélisation étant donné que les deux modèles qui permettent le mieux de simuler les données sont ceux qui supposent que la spécificité du test est variable d'une session de prophylaxie à l'autre (figure 11). Parmi ces deux modèles, la

qualité de l'ajustement est identique, ce qui nous invite à favoriser le modèle le plus parcimonieux (Delta_Sp) qui ne suppose pas que la spécificité du test soit égale à 100 % lors de certaines sessions. Ainsi, à partir des données de prophylaxie récupérées dans le Gard pendant la saison 2022-2023, la spécificité du test IFNg est estimée à 98,5 % [97,7 ; 99,2] avec une fluctuation de 86,4 à 99,8 % pour 95 % des sessions. La spécificité moyenne du test IFNg est donc assez similaire de celle estimée préalablement en Camargue (98,21 %), en revanche, la variabilité de celle-ci d'un élevage ou d'une session de prophylaxie à l'autre, n'avait, à notre connaissance jamais été évaluée. Une hypothèse possible pour expliquer le défaut de spécificité rapporté par la DDPP lors de la campagne 2022-2023 pourrait être une variabilité plus importante de la spécificité d'une session de prophylaxie à l'autre par rapport aux années précédentes.

La modélisation de la variabilité de la spécificité du test a été réalisée à l'échelle des sessions plutôt que des élevages, car les données suggéraient une variation plus importante à l'échelle des sessions que des élevages. L'effet des élevages n'a cependant pas été évalué dans le modèle et la réalisation d'un modèle hiérarchique comprenant un effet aléatoire au niveau de l'élevage aurait permis d'évaluer si la variabilité de la spécificité pouvait être reliée à des caractéristiques spécifiques de certains élevages en plus de celles liées aux sessions de prophylaxie.

- Effet de la taille des élevages

Parmi les élevages avec 50 animaux ou plus testés, 75 % d'entre eux contiennent des faux positifs alors que c'est le cas pour seulement 12 % des élevages de moins de 50 animaux. Il est logique que le risque d'observer un faux positif augmente avec la taille des élevages : plus le nombre d'animaux testé est grand (que ce soit par élevage ou par session de prophylaxie), plus il est probable de trouver au moins un faux positif. Toutefois, deux élevages de plus de 150 animaux et une session avec plus de 150 animaux prélevés n'ont montré aucun faux positif, ce qui est rendu plausible par la variabilité de la spécificité.

Des proportions élevées d'animaux testés positifs ont été observées dans des élevages de tailles très variables. Ainsi, un élevage de 104 bovins présentait 17 animaux positifs (18 %), tandis qu'un élevage de 7 bovins comptait 1 positif (14 %). Dans les petits élevages, une telle proportion de positif peut être fortement influencée par la fluctuation d'échantillonnage. Mais de façon globale, la proportion d'animaux positifs n'est pas corrélée à la taille de l'élevage : la survenue de proportions élevées peut concerner aussi bien des petits que des grands effectifs.

Les proportions d'animaux positifs au sein des sessions de prophylaxie apparaissent également très variables selon la taille des sessions. En dehors d'une session ne comportant qu'un seul animal positif (100 %), la proportion maximale observée est de 27 % (17 positifs sur 63 animaux). La session suivante, avec 14 % de positifs, ne concernait toutefois qu'un petit effectif (1 positif sur 7 animaux), tandis que la troisième plus élevée comptait 10 % de positifs (7 sur 71). Globalement, parmi les 33 sessions comprenant au moins un animal positif, la grande majorité présente moins de 10 % de bovins positifs. Le seul élément récurrent est la taille des sessions : les proportions élevées sont observées plutôt dans celles dépassant 25 animaux. Cela interroge à nouveau sur un éventuel biais lié aux faibles effectifs dans certaines sessions de prophylaxie.

- Facteur lié à l'organisation de la campagne de prophylaxie

Sur les 20 élevages ayant eu des bovins positifs au test, seuls deux avaient réalisé leur prophylaxie en une seule session, les 18 autres élevages ont nécessité deux visites ou plus. Même si l'on pourrait supposer que le nombre de sessions de prophylaxie augmente le risque d'obtenir des résultats positifs au test IFNg, cette association est vraisemblablement confondue par la taille de l'élevage : les troupeaux de petite taille (qui ont donc moins de chance de voir apparaître un faux positif de par leur effectif) réalisent généralement leur prophylaxie en une seule session, alors que les plus grands nécessitent plusieurs sessions. De plus, les petits élevages réalisent plus facilement leur prophylaxie en une seule session, car l'organisation est plus simple à gérer malgré les contraintes propres aux bovins camarguais (cage de contention obligatoire, plus facile pour un élevage à faible effectif, moins chronophage). En parallèle, leur faible effectif réduit naturellement la probabilité d'observer un bovin positif. Il s'agit donc probablement d'un biais et non d'un véritable effet du nombre de sessions sur les résultats du test IFNg.

Entre les mois d'octobre et février ; la proportion d'élevages positifs est plus grande que sur le reste de l'année, mais cette observation concorde avec le fait que la majorité de la prophylaxie est réalisée durant cette période, il est donc normal que les résultats positifs se concentrent sur ces mois-ci. Un biais de cette observation est que la figure 8 ne montre qu'un point par élevage, correspondant à la date de la première analyse. Ainsi, les sessions réalisées ultérieurement dans le même élevage ne sont pas représentées.

- Effet de l'âge et du sexe des bovins

Les bovins positifs au test IFNg sont plus jeunes (3,5 ans) que les bovins négatifs (4,4 ans). Par contre, même s'il semble y avoir une différence entre les femelles positives (2,6 %) et les mâles positifs (3,3 %), nous n'avons pas pu mettre en évidence d'influence du sexe des bovins sur le résultat du test IFNg (test du χ^2 d'indépendance : $p = 0,13$).

Il aurait été plus complet de pouvoir interpréter la figure 14 en connaissant le sexe des sept bovins provenant des cinq élevages pour lesquels cette information manquait. Toutefois, les effectifs de ces élevages (d'un à trois animaux) sont faibles et nous pouvons supposer que leur influence sur un effectif total de 2741 bovins est négligeable.

Pour les petits élevages de moins de 25 animaux contenant uniquement des mâles, ces élevages peuvent être négatifs, non pas à cause du fait qu'ils soient composés uniquement de mâles, mais plutôt à cause du faible effectif dans l'élevage. Les élevages entre 50 et 150 animaux, composés de 50 % de mâles et de femelles, sont ceux qui contiennent la majorité des cas positifs, ce qui s'explique avant tout par leur effectif élevé plutôt que de leur proportion entre les deux sexes.

Pour conclure cette partie, il nous semblait important de rappeler que la spécificité du test IFNg en Camargue n'étant pas parfaite, il est normal d'avoir une certaine proportion de bovins positifs sur une campagne de prophylaxie donnée : les 2,8 % de bovins positifs obtenus en 2022-2023 concordent avec les données de la littérature (spécificité de 98,21 % en Camargue (ANSES, 2012)). Néanmoins, la forte différence de proportion d'animaux positifs entre les élevages et les sessions de prophylaxie a été l'élément qui a alerté la DDPP. Cette variabilité de la spécificité du test implique que certains élevages ne sont pas impactés par le phénomène de résultats faux positifs, et d'autres sont touchés à différents niveaux. Il est important d'essayer de comprendre au mieux les causes de la variabilité de la spécificité du test IFNg. Pour tenter de les identifier, nous avons exploré des pistes comme les facteurs de risques géographiques, météorologiques, et ceux liés aux pratiques d'élevage des bovins camarguais.

2) Analyse des données géographiques des élevages de la campagne de prophylaxie 2022-2023

Un des facteurs de risque important de variabilité de la spécificité d'un élevage à l'autre concerne sa localisation géographique : elle influe sur l'environnement de l'élevage et les contacts que peuvent avoir les bovins avec des MNT ou la faune sauvage. Ainsi, certains élevages proches géographiquement pourraient être exposés à des facteurs de risque communs. L'objectif de cette partie est d'évaluer si les élevages positifs sont regroupés ensemble ou autour d'une zone géographique ou d'éléments environnementaux particuliers.

a) Matériel et méthodes

En complément des résultats de prophylaxie, la DDPP nous a fourni le code postal de l'adresse administrative de chaque élevage (données manquantes pour 3 élevages). Les longitudes et latitudes des communes ont été récupérées sur le site coordonnees-gps.fr. La carte a été réalisée avec le logiciel QGIS (QGIS Development Team, 2025). Les fonds de cartes et les différentes données utilisées ont été récupérés sur le site data.gouv.fr (pour le fond de carte des départements français) et sur le site goeservices.ign.fr (pour la base de données contenant les différentes couches : cours d'eau et plan d'eau). La localisation des différents foyers en relation avec les autres informations cartographiques a été analysée de façon descriptive.

b) Résultats

- Répartition des foyers

En traçant l'axe noir nord/sud sur la carte du Gard (figure 15), nous voyons que la plupart des élevages contenant des positifs sont situés au sud de cet axe. Au nord de l'axe, il reste tout de même des élevages avec des positifs, mais ce sont des élevages avec des plus petits effectifs, contenant un faible nombre de positifs. Nous pouvons dénombrer 6 élevages positifs sur 11 au nord de l'axe, et 14 élevages sur 26 au sud. Mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 1$ pour un test du χ^2 d'indépendance).

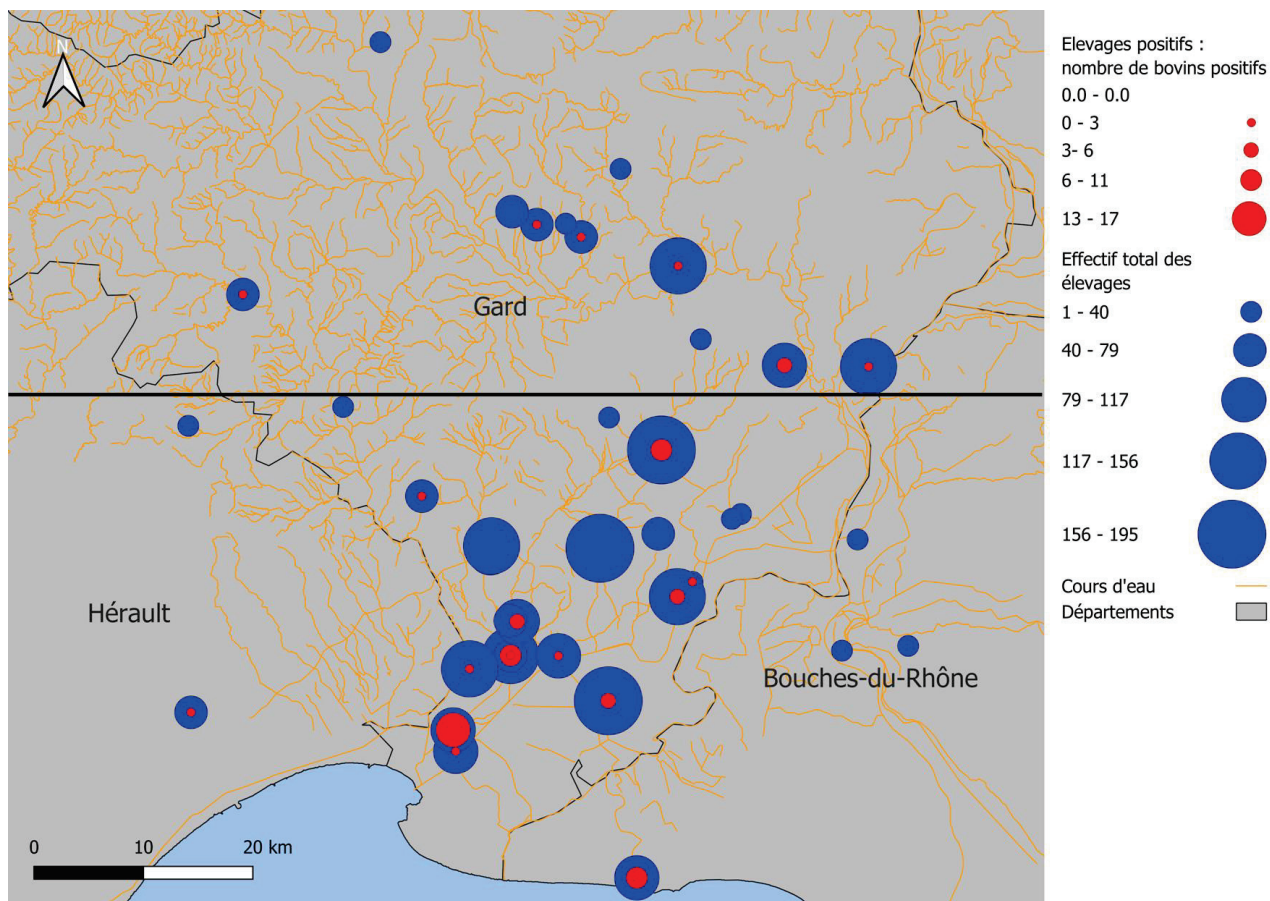


Figure 15 : Carte représentant le nombre d’animaux positifs au test IFNg et l’effectif total des élevages dans le Gard, l’Hérault et les Bouches-du-Rhône, avec les cours d’eau (sous QGIS)

(Les points rouges représentent les élevages contenant des bovins positifs, le diamètre du point représente le nombre de positifs par élevage ; les points bleus représentent tous les élevages, le diamètre du point représente la taille de l’élevage ; les cours d’eau sont représentés en orange ; axe noir : délimitation nord/sud du département)

- Relation avec les cours d’eau ou étendues d’eau

Les cours d’eau, en orange, sont présents sur la majeure partie du département (figure 15). Leur maillage dense fait que la quasi-totalité des élevages se situe à proximité immédiate d’un cours d’eau, sans distinction particulière de zone.

Nous avons aussi fait figurer sur la carte les surfaces hydrographiques qui correspondent aux plans d’eau (figure 16). Les plans d’eau sont majoritairement répartis dans le sud du département, et tous les élevages à proximité de ces plans d’eau sont des élevages qui contiennent des bovins positifs. De nombreux élevages négatifs restent éloignés de ces grandes étendues d’eau.

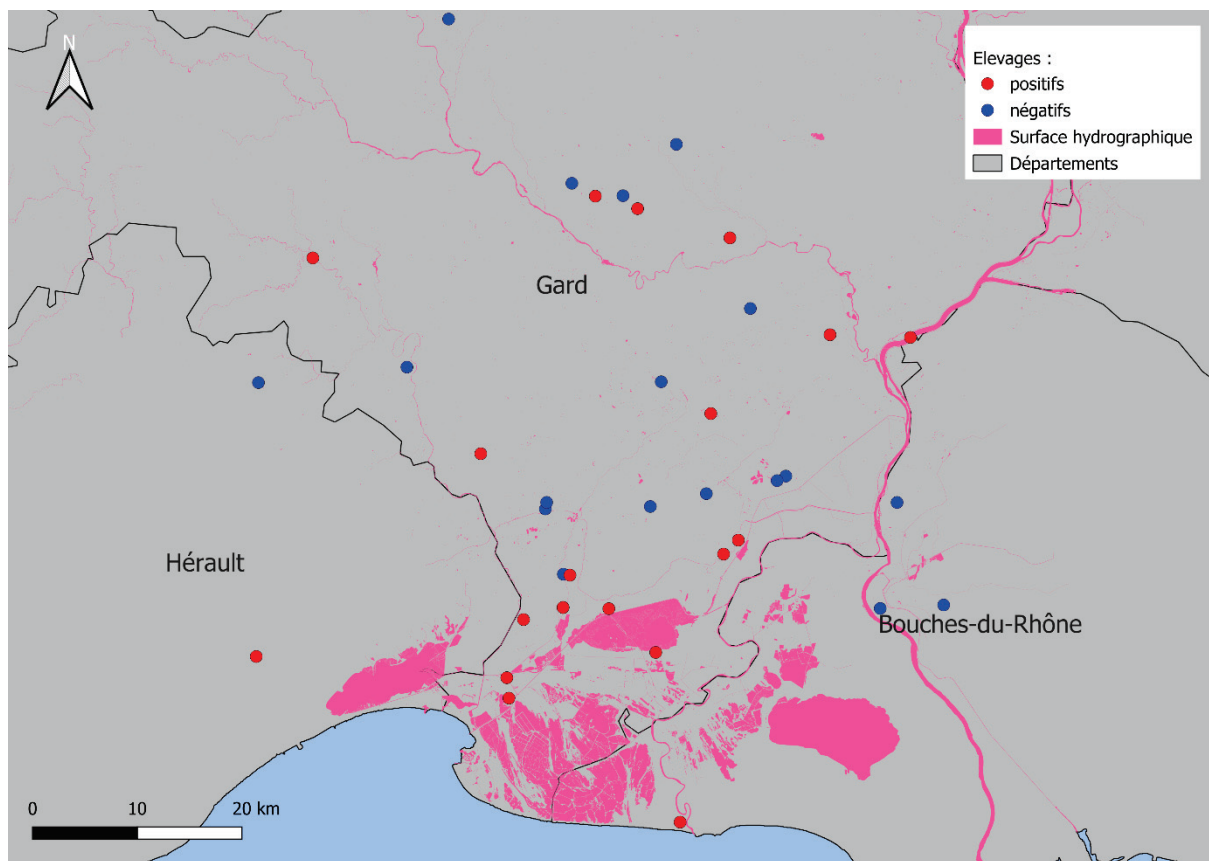


Figure 16 : Carte représentant le nombre d'animaux positifs au test IFNg et l'effectif total des élevages dans le Gard, l'Hérault et les Bouches-du-Rhône, avec les surfaces hydrographiques (sous QGIS)

(Les points rouges représentent les élevages contenant des bovins positifs, le diamètre du point représente le nombre de positifs par élevage ; les points bleus représentent tous les élevages, le diamètre du point représente la taille de l'élevage ; les surfaces hydrographiques sont représentées en rose)

c) Discussion

Un point essentiel qu'il ne faut pas oublier en regardant ces cartes est le fait que les codes postaux utilisés sont ceux des adresses administratives des élevages. De nombreux points ne sont pas situés au bon endroit, sans que l'on puisse pour autant tous les identifier. Le point situé dans l'Hérault est positionné exactement sur la ville de Montpellier, il est très improbable que les bovins soient en pleine ville. Il en est de même pour trois points dans les Bouches-du-Rhône, situés à Arles.

Pour les points qui désigneraient, eux, les adresses des élevages où se trouvent réellement les bovins, il faut à nouveau préciser que les animaux sont en pâture toute l'année. Ils ne

pâturent pas dans les mêmes milieux l'été ou l'hiver, les animaux ne sont donc pas forcément présents au niveau de l'adresse administrative. Souvent, les animaux sont amenés dans les terres, plus loin du littoral, pendant la période hivernale, avant d'être ramenés vers la côte sur la période d'été. Cette conduite d'élevage dépend évidemment des éleveurs, de la localisation de leur élevage, et des terres qu'ils possèdent ou qu'ils louent.

De plus, les coordonnées donnant l'emplacement des communes indiquent généralement la mairie, une place ou une gare. Les communes sont parfois vastes, donc l'emplacement des points ici est purement indicatif.

Même si le nombre d'élevages positifs au nord et sud de notre axe (figure 15) n'est pas significativement différent, il y a de nombreux élevages contenant des bovins positifs situés au sud du Gard. Un biais à cette observation est que la majorité des gros élevages sont situés dans la partie sud du département, et les élevages avec de grands effectifs ont plus de risque d'avoir un résultat positif au test IFNg.

D'autres fonds de carte ont également été étudiés, mais nous avons choisi de ne conserver que les cours d'eau et les plans d'eau. La salinité des surfaces hydrographiques n'a pas été retenue, car elle concernait uniquement une petite zone au sud du département, proche de la mer, où peu d'élevages sont présents. Les bassins versants n'ont pas été sélectionnés non plus, car le Gard constitue un vaste bassin versant à cause des nombreux cours d'eau et de la présence du Rhône à proximité, mais aussi car il y a peu de reliefs sur la partie sud du département.

Concernant les cours d'eau, cette configuration où chaque élevage se situe proche d'un cours d'eau, traduit une forte disponibilité des ressources hydriques pour les troupeaux, mais suggère également que la proximité aux cours d'eau n'est probablement pas un facteur différentiel pertinent pour expliquer l'apparition de bovins positifs au test. La proximité avec les cours d'eau est d'ailleurs nécessaire pour les bovins camarguais, qui pâturent toute l'année : ils s'abreuvent principalement dans des cours d'eau, des fossés naturels ou des étangs, et dans des abreuvoirs l'été quand il fait plus sec.

Néanmoins, il y a de nombreux élevages positifs proches des plans d'eau. Le fait que les plans d'eau soient plus présents dans le sud plutôt que sur le reste du département, et que les élevages situés à proximité soient plutôt positifs suggère une relation possible entre la présence d'étendues d'eau et la survenue de résultats positifs au test IFNg.

Même si, à notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le lien entre l'hydrographie et le risque d'observer des résultats faussement positifs avec le test IFNg, plusieurs études ont été publiées sur le lien entre tuberculose bovine et hydrographie. Si nous supposons que le défaut de spécificité du test peut être lié à une exposition à des MNT, alors il est possible que leur survie soit favorisée par les mêmes conditions que *M. bovis*, responsable de la tuberculose bovine. Ainsi, nos résultats sont en accord avec une étude de 2002, réalisée en Grande-Bretagne et basée sur des données satellites pour cartographier la distribution de tuberculose bovine dans le pays (Wint et al., 2002). Des données environnementales ont été étudiées, comme le type de sol, l'utilisation des terres, ainsi que des données météorologiques. Le but de ce modèle était d'identifier les zones les plus à risque d'infection par la maladie. Les résultats ont montré que les zones les plus à risque étaient celles avec une forte humidité, des précipitations fréquentes et des températures plutôt modérées. La proximité avec des zones boisées était aussi un facteur de risque.

De même, une étude plus récente de 2023 s'est penchée sur l'influence des interactions environnementales sur la transmission de la maladie (Chang et al., 2023). Grâce à un modèle mathématique et des données topographiques et météorologiques, il a été mis en évidence que les zones les plus à risque de transmission étaient les zones avec des populations denses de bovin, des sols humides et la proximité avec des terriers de blaireaux.

À notre connaissance, les seules études « cartographiques » portant directement sur la spécificité du test IFNg montrent que la région dans laquelle vivent les bovins est un facteur de risque de résultats faux positifs au test IFNg (Gormley et al., 2013; Lahuerta-Marin et al., 2016). Dans notre étude, au-delà de la particularité du Gard par rapport aux deux départements voisins, nous observons aussi une concentration des élevages positifs au niveau des étendues d'eau, dans une zone géographique délimitée.

La cartographie s'est déjà avérée prometteuse dans l'identification de facteurs de risque d'infection de tuberculose bovine. Elle pourrait également expliquer la variabilité de spécificité du test IFNg dans les élevages. Il paraît primordial d'associer des données spatiales avec des données météorologiques, afin de mieux comprendre les variations régionales des performances du test IFNg et afin d'identifier des conditions susceptibles d'influencer ses résultats. C'est pour cette raison que nous avons consacré une partie de ce travail à l'étude des données météorologiques dans le Gard, au moment de la campagne de prophylaxie.

II- Analyse des données météorologiques dans le Gard durant la campagne de prophylaxie 2022-2023

D'un point de vue géographique, nous avons mis en évidence une répartition des élevages contenant des positifs proches des plans d'eau dans le sud du Gard. Par ailleurs, dans la littérature, les conditions plus humides sont associées à une transmission plus élevée de la tuberculose bovine. Nous avons également observé une plus grande proportion de positifs certains mois de l'année et certaines conditions météorologiques pourraient favoriser ou non l'exposition des bovins aux MNT. L'objectif de cette partie est d'explorer si les conditions météorologiques qui précèdent la date de réalisation de chacune des sessions de prophylaxie sont associées à une augmentation ou diminution du risque d'observer des faux positifs.

1) Matériel et méthodes

Grâce aux données comprenant les résultats qualitatifs IFNg de chaque bovin ($n = 2\,908$) (dates de prélèvement des échantillons sanguins et communes des élevages prélevés) transmises par la DDPP du Gard, nous avons identifié deux stations météorologiques situées dans la même zone géographique que les élevages inclus (Garons et Courbessac, figure 17).

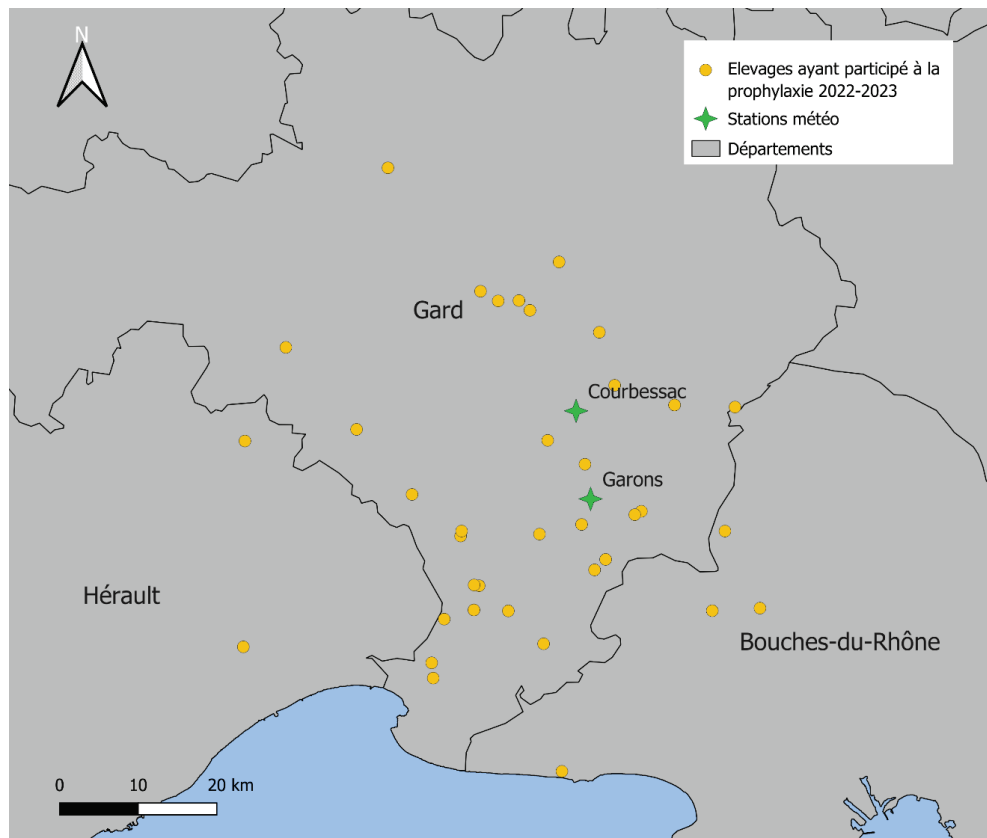


Figure 17 : Carte du Gard présentant la localisation des deux stations météorologiques dont les données météorologiques ont été issues (sous QGIS)

(Croix vertes : localisation des deux stations météo, points jaunes : localisation des élevages ayant participé à la campagne de prophylaxie 2022-2023)

Les données météorologiques des deux stations ont été récupérées sur le site meteo.data.gouv.fr (données climatologiques de base quotidiennes). Seules ces deux stations ont été choisies car elles semblent être « l'épicentre » de tous les élevages. Les résultats obtenus entre ces 2 stations météorologiques étant strictement identique, nous avons choisi de ne présenter que ceux issus des données provenant de la station de Garons. Les différents paramètres météorologiques dont nous nous sommes servis sont les suivants :

- **Les précipitations** : RR = « Quantité de précipitation tombée en 24 heures (de 06h le jour J à 06h le jour J+1). La valeur relevée à J+1 est affectée au jour J (en mm). »
- **La force du vent** : FFM = « Moyenne quotidienne de la force du vent moyenné sur 10 mn, à 10 m (en m/s) »

- **L'humidité :**
 - $UM = \text{« Moyenne quotidienne des humidités relatives horaires (en \%) »}$
 - $DHUMI40 = \text{« Durée humidité avec } U \leq 40 \% \text{ (en mn) »}$
 - $DHUMI80 = \text{« Durée humidité avec } U \geq 80 \% \text{ (en mn) »}$
- **L'amplitude thermique moyenne :** $TAMPLI = \text{« Amplitude thermique quotidienne : écart entre TX (température maximale sous abris) et TN (température minimale sous abris) quotidiens (TX-TN) (en °C) »}$
- **Les températures :**
 - $TN = \text{« Température minimale sous abri (en °C) »}$
 - $TX = \text{« Température maximale sous abri (en °C) »}$
 - $TNTXM = \text{« Moyenne quotidienne (TN+TX)/2 (en °C) »}$
- **La durée de gel sous abris :** $DG = \text{« Durée de gel sous abri (T ≤ 0°C) (en mn) »}$

Tous ces paramètres ont été récupérés les jours de prélèvement des bovins. Grâce à ces paramètres météorologiques de base, nous avons ensuite nous-même calculé :

- **Les cumuls de pluie** sur 2 jours, 3 jours ... jusqu'à 14 jours :

*Cumuls à Jx = précipitations tombées à J1 + précipitations tombées à J2 + ...
+ précipitations tombées à Jx*

- **Les THI (Temperature Humidity Index) :** THI minimum, THI moyen, THI maximum :

$$THI = Tx - (0,55 - 0,0055 * UM) * (T - 14,5)$$

Avec **Tx** : température de l'air en °C

- Si $Tx = TX$ (température maximale) : le calcul donne le **THI maximal**
- Si $Tx = TN$ (température minimale) : le calcul donne le **THI minimal**
- Si $Tx = TNTXM$ (température moyenne) : le calcul donne le **THI moyen**

Et **UM** : moyenne quotidienne des humidités relatives horaires (en %)

- **La durée d'ensoleillement (INST) :** durée d'insolation quotidienne (en mn)

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec R, avec le package ggplot2 pour la création des graphiques. Nous avons comparé chaque paramètre météorologique en fonction des résultats des bovins : ininterprétable, négatif, positif (groupes indépendants). La variable

qualitative « résultat au test IFNg » était comparée à une variable quantitative qui correspond à un paramètre météorologique. Un test de Shapiro et un QQ-plot étaient réalisés pour chaque variable quantitative afin de vérifier si ces données suivent une distribution normale ou non. Étant donné qu'aucune des variables testées ne suivait une distribution normale, des tests de Kruskal-Wallis ont donc été utilisés afin de comparer les groupes (seuil : $p < 0,05$). Un test de Dunn avec correction de Bonferroni a ensuite été utilisé pour comparer deux à deux les groupes de la variable qualitative afin de voir ceux qui différaient significativement (seuil : $p < 0,025$). Une fois le test de Dunn réalisé, seules les comparaisons entre les positifs et les négatifs ont été réalisées, à cause du faible effectif du groupe ininterprétable.

2) Résultats

Pour tous les paramètres listés dans le tableau XI, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes positif et négatif le jour du prélèvement.

Tableau XI : Médiane, 1^{er} quartile et 3^{ème} quartile pour chaque paramètre météorologique testé pour le groupe des positifs et des négatifs, avec la *p-value* associée après un test de Kruskal-Wallis ($p > 0,05$)

Les résultats sont présentés sous la forme : médiane (1^{er} quartile ; 3^{ème} quartile)

Paramètres météorologiques	Positifs	Négatifs	<i>p-value</i> (test de Kruskal-Wallis)
Précipitations (RR, en mm)	0,2 (0 ; 2,0)	0,4 (0 ; 3,4)	0,23
Force du vent (FFM, en m/s)	3,0 (2,1 ; 5,1)	3,0 (2,1 ; 4,3)	0,19
Durée de gel sous abris (DG, en mn)	0 (0 ; 0)	0 (0 ; 0)	0,93
Moyenne quotidienne des humidités relatives horaires (UM, en %)	79 (62 ; 89)	80 (71 ; 87)	0,76
Durée humidité avec $U \geq 80$ % (DHUMI80, en mn)	765 (165 ; 1440)	781 (390 ; 1041)	0,36
Températures minimales (TN, en °C)	11,4 (10,5 ; 14,2)	12,2 (6,9 ; 14,8)	0,99
Températures maximales (TX, en °C)	21,8 (16,1 ; 26,3)	20,3 (16,1 ; 24,0)	0,1
Températures moyennes (TNTXM, en °C)	17,8 (13,8 ; 19,6)	16,9 (11,1 ; 19,6)	0,22
THI minimum	53,7 (51,6 ; 57,6)	54,1 (46,5 ; 58,6)	0,97
THI maximal	69,3 (60,8 ; 73,7)	67,9 (60,6 ; 73,5)	0,15
THI moyen	63,3 (56,1 ; 64,4)	61,1 (51,1 ; 65,5)0,	0,31

Pour des cumuls de précipitation de 2 à 5 jours avant la date de prélèvement, aucune différence n'a été mise en évidence entre les trois catégories de résultats (médiane similaire, figure 18a, $p > 0,05$ pour un test de Kruskal-Wallis, tableau XII).

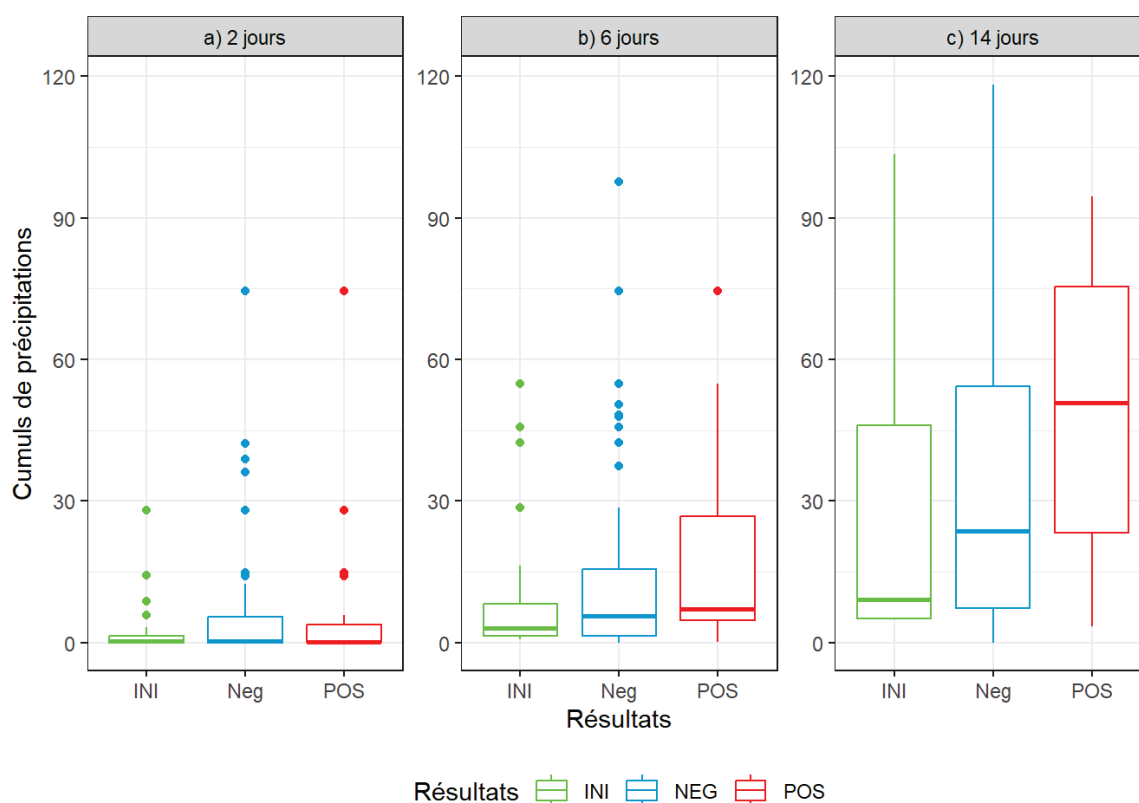


Figure 18 : Diagrammes en boîte des cumuls de précipitation sur 2 jours (a), 6 jours (b) et 14 jours (c) avant la date de prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

À partir de 6 jours de pluie cumulée avant la date de prélèvement, les médianes des 3 groupes semblent légèrement différer. De plus, le troisième quartile du groupe positif est nettement supérieur à celui des groupes ininterprétables et négatifs ($p = 0,016$ pour le test de Kruskal-Wallis, $p = 0,0074$ pour le test de Dunn avec correction de Bonferroni entre les positifs et négatifs). Graphiquement, la différence de distribution des cumuls de pluie s'accroît de plus en plus en augmentant le temps de cumul, jusqu'à 14 jours avant la date de prélèvement (figure 18b et 18c). Les résultats des tests de Kruskal-Wallis et de Dunn avec correction de Bonferroni sont résumés dans le tableau XII. Ainsi, les cumuls de précipitation de 6 à 14 jours précédant la date de prélèvement étaient plus élevés pour les bovins positifs que pour les bovins testés négatifs.

Tableau XII : Résumé des *p-values* obtenues avec les tests de Kruskal-Wallis et Dunn avec correction de Bonferroni (tests utilisés pour comparer les résultats du test et les cumuls de précipitation précédant la date de prélèvement (sur 2 jours jusqu'à 14 jours))

(Fond gris : test non effectué car $p > 0,05$ après test de Kruskal-Wallis ; fond vert : $p < 0,05$ pour le test de Kruskal-Wallis et $p < 0,025$ pour le test de Dunn avec correction de Bonferroni)

	<i>p-value</i> (test de Kruskal-Wallis)	<i>p-value</i> test de Dunn avec correction de Bonferroni		
		POS/NEG	NEG/INI (non interprété)	POS/INI (non interprété)
Cumuls sur 2 jours	0,120			
Cumuls sur 3 jours	0,182			
Cumuls sur 4 jours	0,089			
Cumuls sur 5 jours	0,094			
Cumuls sur 6 jours	0,016	$7,4 \times 10^{-3}$	0,88	0,050
Cumuls sur 7 jours	$1,7 \times 10^{-4}$	$1,5 \times 10^{-5}$	1	0,036
Cumuls sur 8 jours	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-5}$	1	$6,8 \times 10^{-3}^*$
Cumuls sur 9 jours	$1,7 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-4}$	1	0,069
Cumuls sur 10 jours	$3,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	1	0,071
Cumuls sur 11 jours	0,014	$6,8 \times 10^{-3}$	0,77	0,038
Cumuls sur 12 jours	$3,2 \times 10^{-3}$	$3,1 \times 10^{-3}$	0,27	$4,9 \times 10^{-3}^*$
Cumuls sur 13 jours	$1,9 \times 10^{-3}$	$3,2 \times 10^{-3}$	0,13	$1,8 \times 10^{-3}^*$
Cumuls sur 14 jours	$1,1 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-3}$	0,093	$1,0 \times 10^{-3}^*$

* Les *p-values* entre les groupes positif et ininterprétable, bien que parfois inférieure à 0,025, ne sont pas interprétées en raison du trop faible effectif du groupe ininterprétable.

Concernant la durée où l'humidité est inférieure ou égale à 40 % (DHUMI40), c'est-à-dire, les durées où il fait plus sec dans une journée (figure 19), nous voyons que les jours où les bovins négatifs ont été prélevés, la durée où l'humidité est basse est égale à zéro pour la majorité des bovins. Seuls quelques points sont représentés comme étant des valeurs extrêmes, le reste du diagramme en boîte est plat. Nous pouvons en déduire qu'il ne faisait pas sec les jours où la quasi-totalité des bovins négatifs a été prélevée. Pour les bovins positifs, la médiane est égale à zéro, mais le troisième quartile est égal à 200 minutes, avec une valeur maximale à 250 minutes environ : 50 % des bovins testés positifs ont été prélevés des jours où l'humidité est descendue sous le seuil de 40 %. Cette différence est significative ($p = 0,0048$ pour le test de Kruskal-Wallis, $p = 0,0023$ pour le test de Dunn avec correction de Bonferroni entre le groupe positif et négatif).

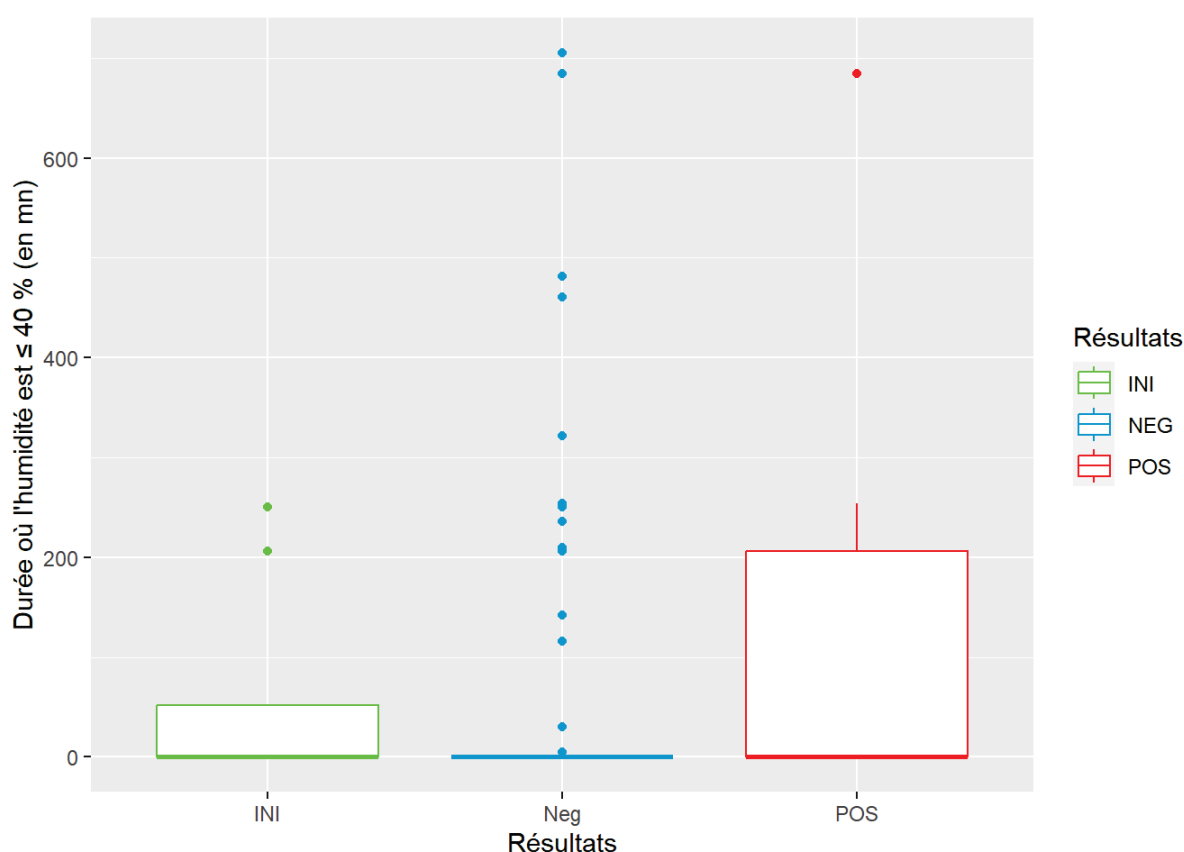


Figure 19 : Diagrammes en boîte des durées où l'humidité est inférieure ou égale à 40 % le jour du prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

La médiane de l'amplitude thermique (TAMPLI) le jour du prélèvement des bovins testés positifs est similaire à celle des bovins testés négatifs (figure 20). En revanche, la médiane des bovins testés ininterprétable est supérieure aux deux autres valeurs médianes et le troisième quartile de l'amplitude thermique du jour où des bovins positifs sont prélevés est bien supérieur (16°C) au troisième quartile du groupe des négatifs (11°C). Bien que la p-value du test de Kruskal-Wallis soit inférieure à 0,05 ($p = 0,041$) celle du test de Dunn avec correction de Bonferroni n'est inférieure à 0,025 qu'entre les groupes ininterprétable et négatif (celle entre les groupes positif et négatif est égale à 0,79). Ainsi, nous pouvons uniquement conclure que les différences entre les groupes positif et négatif en termes d'amplitude thermique ne sont pas significatives.

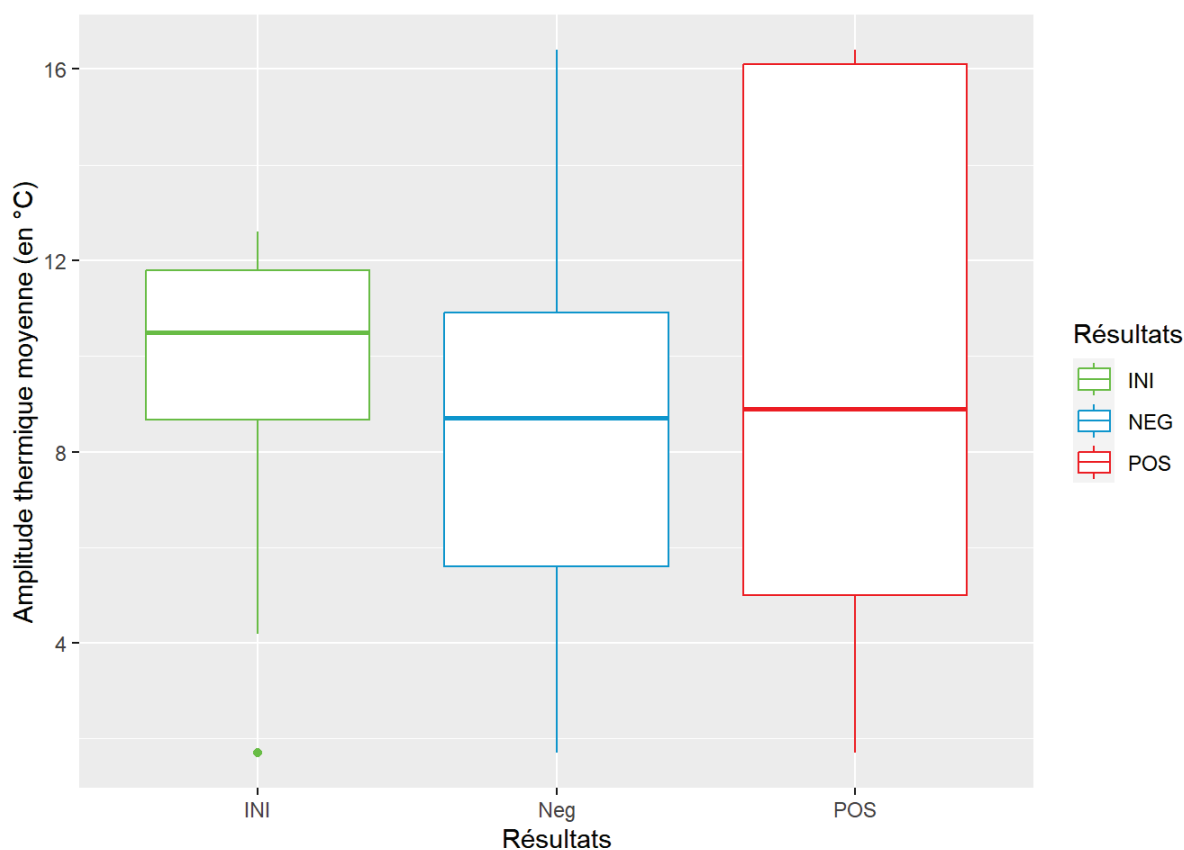


Figure 20 : Diagrammes en boîte de l'amplitude thermique moyenne le jour du prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

Nous sommes dans le même cas de figure pour la durée d'ensoleillement quotidienne (figure 21) que pour l'amplitude thermique avec une durée d'ensoleillement significativement plus élevée entre les ininterprétables et les négatifs ($p = 0,025$ pour le test de Kruskal-Wallis, $p = 0,92$ pour le test de Dunn avec correction de Bonferroni entre le groupe positif et négatif, $p = 0,011$ entre les négatifs et ininterprétables).

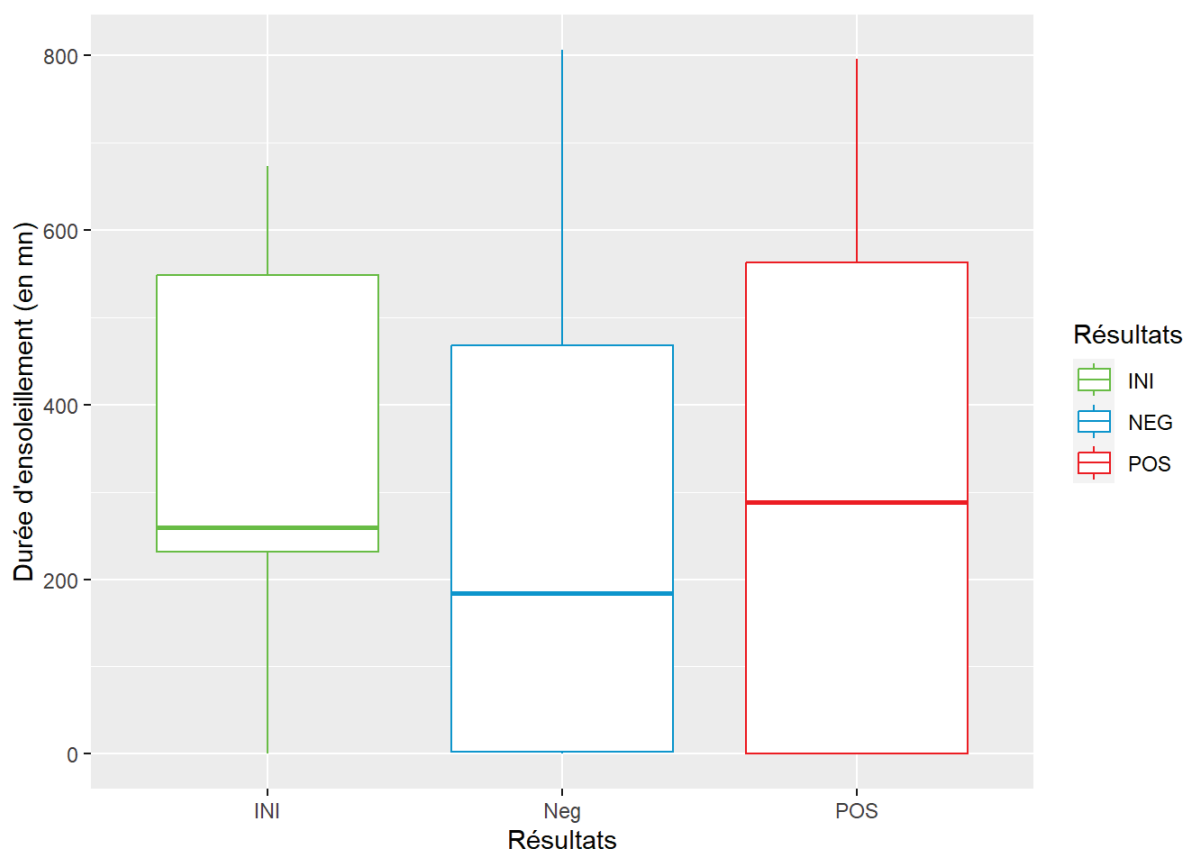


Figure 21 : Diagrammes en boîte de la durée d'ensoleillement le jour du prélèvement des bovins en fonction des résultats au test IFNg

(INI : interprétables (vert), NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

3) Discussion

- Influence des conditions météorologiques sur le test IFNg

Nous avons mis en évidence que les cumuls de pluie importants sur plus de 6 jours (jusqu'à 14 jours) étaient en lien avec des résultats positifs au test IFNg. Nous avons également réussi à mettre en évidence que les jours où les durées d'humidité étaient inférieures à 40 %, il y avait de nombreux bovins positifs prélevés. Ces résultats peuvent sembler quelque peu contradictoires : en effet, l'humidité est plus élevée les jours de précipitations. Cependant, le fait d'avoir travaillé sur des cumuls de précipitation permet d'envisager un scénario cohérent, où une succession de jours de pluie suivie d'une période sèche crée des conditions favorables à l'apparition de faux positifs. Ainsi, les cumuls de précipitation deviennent significatifs à partir de six jours, ce qui correspondrait à une situation où plusieurs jours pluvieux sont suivis d'un retour du beau temps et donc d'un air plus sec.

Pour information, l'humidité en France de l'air ambiant dépend des régions et des saisons, mais à Nîmes (chef-lieu du Gard), les valeurs moyennes d'humidité enregistrées de 1950 à 2023 sont de 68% (Météo-France, 2025). Les bovins positifs ont donc été prélevés des jours particulièrement secs avec une humidité relative inférieure ou égale à 40 %.

Nous avons choisi de calculer les index de température-humidité (THI). Cet index est utilisé depuis de nombreuses années lorsqu'il est question de stress thermique chez les bovins. Il a été décrit précisément pour la première fois en 1994 (Armstrong, 1994). Cet indice est très utilisé sur des races laitières, une revue de la littérature relate d'ailleurs les résultats de plusieurs études concernant l'impact du THI sur la production laitière, la reproduction, la santé de la mamelle et le comportement (West, 2003). Une récente étude s'est penchée sur les modifications du budget temps induites par le stress thermique chez des bovins de race allaitante, en utilisant le THI pour quantifier ce stress thermique (Oloyede et al., 2025). Les résultats ont montré une diminution du temps de broutage, une augmentation du temps de repos, une modification des périodes d'activité, une diminution des déplacements dans les pâtures, le tout variable selon la durée et l'intensité du stress thermique. Nous avons pensé qu'un lien pouvait exister entre le THI et les résultats au test IFNg, en partie à cause du changement de comportement induit par une augmentation du THI, mais les résultats obtenus n'ont pas permis de confirmer une association entre THI et résultats positifs.

- Comparaison avec des travaux existants dans la littérature

Même si nos résultats sont minces et que leur interprétation est à faire avec précautions, d'autres études ont montré un lien entre les conditions météorologiques et les résultats au test IFNg. Un lien a été mis en évidence entre la température ambiante le jour du prélèvement et le résultat au test IFNg (Bisschop et al., 2023). Dans cette étude, les températures maximales et minimales ont été mises en lien avec les résultats du test. La probabilité la plus élevée de résultats positifs au test IFNg a été observée les jours où les températures maximales variaient entre 6 et 16 °C, et les températures minimales entre 4 et 7 °C. Les valeurs de DO après stimulation par le PPDB et le PPDA étaient plus faibles aux températures minimales et maximales les plus extrêmes enregistrées. Cette étude a été réalisée en Irlande du Nord, et il est rare que les températures dépassent les 20°C. Dans notre cas, la valeur médiane des températures minimales était autour de 12°C, de 22°C pour les températures maximales et de 16°C pour les températures moyennes. Les valeurs extrêmes de température dont il est question en Irlande du Nord ne sont pas les mêmes que dans le Gard (sans pour autant que les températures minimales, maximales et moyennes aient un impact sur le test IFNg en Camargue). Même si la majorité des prélèvements ont eu lieu entre les mois d'octobre et février dans notre cas, de nombreuses valeurs de température peuvent se rapprocher des « extrêmes » de l'Irlande du Nord. Il faut aussi garder en tête que l'Irlande du Nord a une incidence de tuberculose de presque 10 % et que l'interprétation des résultats du test ne se fait pas de la même manière qu'en Camargue (test positif si la différence entre les valeurs de DO en PPDB et PPDA est supérieure à 0,05). Pour autant, les données brutes de PPDB et PPDA sont indépendantes de la méthode de calcul et du seuil d'interprétation choisi pour le test IFNg.

D'autres chercheurs ont réussi noter une corrélation entre l'incidence de tuberculose bovine et les précipitations : dans les troupeaux bovins provenant de zones avec plus de précipitations, l'incidence de tuberculose bovine était plus élevée (Jin et al., 2013). Les auteurs expliquent cependant que les fortes précipitations peuvent réduire la durée des bovins en pâturage, qui se retrouvent plutôt en stabulation : les contacts étroits en stabulation pourraient alors favoriser la transmission de tuberculose bovine. Les blaireaux adaptent également leur mode de vie dans des conditions très humides et pourraient être à l'origine de la contamination de troupeaux bovins. Même si nous savons que la campagne de prophylaxie en Camargue en 2022-2023 n'a pas permis de détecter de bovins positifs à la tuberculose bovine, les réactions positives au test IFNg pourraient être en lien avec des contaminations croisées par d'autres MNT (Biet & Boschioli, 2014).

- Interactions avec les techniques d'élevage et la faune sauvage

Les cumuls de précipitation peuvent refléter les niveaux des cours d'eau, en lien direct avec l'abreuvement des bovins camarguais, qui, comme nous le disions dans la partie I-2) sur l'étude cartographique, s'abreuvent dans les cours d'eau, fossés ou étendues d'eau. La méthode d'abreuvement peut différer selon les niveaux des cours d'eau et le risque de contamination croisé avec des MNT peut varier également.

Les cumuls de précipitation peuvent aussi être un facteur en faveur d'une circulation plus intense de la faune sauvage. Il faut garder ces points en tête car ils pourraient avoir un impact sur le test, mais ne connaissant ni les mécanismes ni les pratiques d'élevages des élevages concernés par cette campagne de prophylaxie, nous ne pouvons rien en conclure.

- Limites et perspectives de cette analyse

L'effectif très faible du groupe ininterprétable (pour rappel : ininterprétables (n = 14), positifs (n = 82) et négatif (n = 2812)) peut limiter la puissance statistique du test de Dunn, et donc limiter sa capacité à détecter des différences significatives impliquant ce groupe. Bien que l'effectif du groupe des positifs soit suffisant pour que le test de Dunn reste valide, la différence d'effectif entre ce groupe et le groupe des négatifs peut influencer la sensibilité du test. De faibles écarts peuvent alors être perçus comme significatifs alors qu'ils ne le sont pas en réalité. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence, notamment concernant le groupe des ininterprétables. C'est pour cette raison que nous avons choisi de ne pas mentionner toutes les comparaisons entre les groupes négatifs et ininterprétables, et positifs et ininterprétables dans cette partie.

Le fait d'avoir réalisé l'analyse à l'échelle des bovins plutôt qu'à celle des sessions peut introduire un biais : les animaux négatifs et positifs étant prélevés les mêmes jours, les conditions météorologiques associées aux jours de prélèvement sont partagées par tous, ce qui rend plus difficile la mise en évidence d'un effet proprement associé aux animaux positifs. De plus, cette approche ne tient pas compte de la taille des élevages ; si les grands élevages effectuent leurs prélèvements dans des conditions météorologiques particulières, cela peut influencer les résultats. Travailler à l'échelle des sessions aurait permis de limiter ce biais, mais aurait fait perdre l'information sur le nombre de bovins prélevés et donc sur le risque accru de détecter des positifs dans les grandes sessions.

Un point essentiel pour aller plus loin dans cette partie serait de pouvoir réaliser une analyse multivariée qui tient compte du nombre d'animaux prélevés lors de chaque session, afin de confronter toutes les conditions météorologiques entre elles. En effet, les différentes variables météorologiques peuvent être partiellement corrélées (par exemple, température haute et pluviométrie basse) ce qui peut entraîner des biais des confusions. La confrontation de l'ensemble des données météorologiques dans un même modèle pourrait donner des indications plus précises sur les conditions dans lesquelles les résultats positifs ont été obtenus.

III- Résultats de laboratoire du test IFNg de la campagne de prophylaxie 2022-2023

Une des premières pistes explorées par la DDPP et le LDA du Gard lors de l'observation du nombre anormalement élevé de positifs lors de la campagne de prophylaxie 2022-2023 a été celle d'une anomalie lors de la réalisation du test IFNg. Les premières hypothèses se sont tournées vers les méthodes de stimulation antigéniques, au matériel utilisé (tests ELISA, tubes utilisés, réactifs : PPDB, PPDA), ou encore les méthodes de conservation et de transport des échantillons. Cependant, les comparaisons entre les LDA du Gard, de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône n'ont révélé aucune différence dans les procédures analytiques ou dans le matériel utilisé. De plus, les échantillons positifs au LDA du Gard, retestés dans les deux autres laboratoires, se sont de nouveau révélés positifs. Une des limites des procédures analytiques des échantillons de prophylaxie, en particulier celles sur l'analyse des résultats positifs, est qu'elles ont été faites au fil de l'eau sans une analyse globale de l'ensemble des résultats analytiques de la campagne.

Le principe du test IFNg a été présenté en partie bibliographique (partie II-1). Pour rappel, il repose sur la stimulation des lymphocytes contenus dans le sang total par des réactifs. Le produit de stimulation est ensuite analysé par un test ELISA permettant d'obtenir une densité optique (DO), reflétant les quantités d'IFNg produites après diverses stimulations antigéniques. Les réactifs utilisés sont soit des antigènes d'intérêt (PPDB : protéine purifiée de *M. bovis* et PPDA : Protéine purifiée de *M. avium subsp. avium*), soit des réactifs permettant de vérifier la validité de la mesure (mitogène : permet de vérifier la vitalité des lymphocytes, PBS : permet de vérifier la quantité d'interféron basale de l'échantillon). Enfin, pour limiter l'impact potentiel de la variabilité de mesure, chaque stimulation est réalisée en duplicata dans deux puits différents. Le ratio S/P a été calculé d'après la formule suivante :

$$S/P = \frac{DO_{BOVm} - DO_{AVm}}{DO_{TPm} - DO_{TNm}} \times 100$$

Avec DO_{BOVm} = Moyenne des DO après stimulation par PPDB ; DO_{AVm} = Moyenne des DO après stimulation par PPDA ; DO_{TPm} = Moyenne des DO témoin positif de la plaque ; DO_{TNm} = Moyenne des DO témoin négatif de la plaque

La description de l'ensemble des mesures faites pour chaque analyse et la comparaison des mesures obtenues pour des bovins positifs ou négatifs pourrait permettre de mieux caractériser

les résultats des individus faussement positifs en cherchant notamment s'ils présentent un profil particulier par rapport à des résultats attendus en présence de bovins réellement infectés par *M. bovis*. Même si l'analyse de l'intégralité des résultats quantitatifs issus des 2908 bovins testés aurait été préférable, ces résultats ne sont pas numérisés au LDA du Gard et seuls les résultats qualitatifs ont été transmis à la DDPP.

Cette partie consiste donc en une étude cas témoins visant à :

- décrire les mesures réalisées sur les bovins testés positifs et à les comparer à celles réalisées sur bovins testés négatifs et tiré au sort sur la même plaque et issu des mêmes élevages
- décrire la variabilité de mesure entre les deux répliqués de chaque échantillon pour investiguer l'impact potentiel de la variabilité de mesure des résultats quantitatifs sur les résultats qualitatifs

Notre hypothèse est que les bovins testés faussement positifs ont un profil analytique particulier qui pourrait permettre de mieux comprendre leur survenue et d'éventuellement les détecter avant de lancer une procédure d'abattage diagnostique.

1) Matériel et méthodes

a) Données

A partir des rapports d'analyses papier fournis par le LDA du Gard, nous avons récupéré les résultats de densité optique (DO) de chaque stimulation pour tous les bovins positifs de la campagne de prophylaxie 2022-2023 ($n = 82$), ainsi que ceux d'un nombre équivalent de bovins négatifs ($n = 82$).

Les rapports d'analyses sont sous forme de tableaux qui correspondent à chaque plaque 96 puits utilisée pour réaliser le dosage ELISA du test IFNg en laboratoire (figure 22). Chaque plaque contient :

- Deux valeurs de DO des témoins positifs et négatifs (communes à l'ensemble de la plaque, en haut à gauche de la plaque),
- Pour chacun des 11 bovins de la plaque, deux valeurs de DO obtenues après stimulation par le PBS, PPDA, PPDB et le mitogène.

DO témoin +	DO PPDA
DO témoin -	DO PPDB
DO PBS	DO mitogène
Ratio S/P	

TUBERCULOSE IFN IDVET (IDV) /
Moyenne Do TP (N > 0.5) : +1.486
Do TP / Do TN (N > 3) : +16.330
Moyenne Do TN : +0.091

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	+1.469 T.POS 1 T.POS	+1.503 T.POS 2 T.POS	+0.578 T.WKS 1 T.WKS 0.5835 +35.305	+0.071 T.WKS 3	+0.111 445001-1 450011:4 Neg 0.0975 -2.473	+0.243 445001-1 450011:4 0.2345	+0.198 445001-1 450011:4 0.2	+3.633 445001-1 450011:4 3.539	+0.078 445001-1 450011:8 Neg 0.0765 -15.556	+0.270 445001-1 450011:8 0.3225	+0.106 445001-1 450011:8 0.1055	+3.082 445001-1 450011:8 2.9565
B	+0.099 T.NEG 1 T.NEG	+0.083 T.NEG 2 T.NEG	+0.589 T.WKS 2 T.WKS	+0.057 T.WKS 4	+0.084 445001-1 450011:4	+0.226 445001-1 450011:4	+0.202 445001-1 450011:4	+3.445 445001-1 450011:4	+0.075 445001-1 450011:8	+0.375 445001-1 450011:8	+0.105 445001-1 450011:8	+2.831 445001-1 450011:8
C	0.087 445001-1 450011:1 Neg 0.0835 -1.720	+0.128 445001-1 450011:1 0.122	+0.102 445001-1 450011:1 0.098	+3.093 445001-1 450011:1 3.2575	+0.064 445001-1 450011:5 Neg 0.0625 +0.143	+0.067 445001-1 450011:5 0.064	+0.069 445001-1 450011:5 0.066	+0.829 445001-1 450011:5 0.832	+0.072 445001-1 450011:9 Neg 0.0685 +26.237	+0.122 445001-1 450011:9 0.118	+0.477 445001-1 450011:9 0.484	+4.199 445001-1 450011:9 4.371
D	+0.080 445001-1 450011:1	+0.116 445001-1 450011:1	+0.094 445001-1 450011:1	+3.422 445001-1 450011:1	+0.061 445001-1 450011:5	+0.061 445001-1 450011:5	+0.063 445001-1 450011:5	+0.835 445001-1 450011:5	+0.065 445001-1 450011:9	+0.114 445001-1 450011:9	+0.491 445001-1 450011:9	+4.543 445001-1 450011:9
E	+0.069 445001-1 450011:2 Neg 0.07 -2.222	+0.107 445001-1 450011:2 0.0995	+0.068 445001-1 450011:2 0.0685	+2.742 445001-1 450011:2 2.683	+0.064 445001-1 450011:6 Neg 0.0645 +2.581	+0.062 445001-1 450011:6 0.063	+0.127 445001-1 450011:6 0.099	+1.660 445001-1 450011:6 1.6065	+0.058 445001-1 450011:10450011:10450011:10 Neg 0.061 +3.656	+0.066 445001-1 450011:10450011:10450011:10 0.0645	+0.116 445001-1 450011:10450011:10450011:10 0.1155	+1.324 445001-1 450011:10450011:10450011:10 1.342
F	+0.071 445001-1 450011:2	+0.092 445001-1 450011:2	+0.069 445001-1 450011:2	+2.624 445001-1 450011:2	+0.065 445001-1 450011:6	+0.064 445001-1 450011:6	+0.071 445001-1 450011:6	+1.553 445001-1 450011:6	+0.064 445001-1 450011:10450011:10450011:10450011:10	+0.063 445001-1 450011:10450011:10450011:10450011:10	+0.115 445001-1 450011:10450011:10450011:10450011:10	+1.360 445001-1 450011:10450011:10450011:10450011:10
G	+0.090 445001-1 450011:3 Neg 0.0865 +2.151	+0.121 445001-1 450011:3 0.1465	+0.174 445001-1 450011:3 0.1765	+3.066 445001-1 450011:3 3.0675	+0.069 445001-1 450011:7 Neg 0.0665 +0.932	+0.079 445001-1 450011:7 0.084	+0.095 445001-1 450011:7 0.097	+2.307 445001-1 450011:7 2.3115	+0.083 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11 POS 0.0925 +43.262	+0.226 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11 0.2175	+0.823 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11 0.821	+4.274 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11 4.244
H	+0.083 445001-1 450011:3	+0.172 445001-1 450011:3	+0.179 445001-1 450011:3	+3.069 445001-1 450011:3	+0.064 445001-1 450011:7	+0.089 445001-1 450011:7	+0.099 445001-1 450011:7	+2.316 445001-1 450011:7	+0.102 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11	+0.209 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11	+0.819 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11	+4.214 445001-1 450011:11450011:11450011:11450011:11

(Bleu : valeurs de DO du témoin positif ; violet : valeurs de DO du témoin négatif ; jaune : valeurs de DO du PBS ; orange : valeurs de DO du PPDA ; rouge : valeurs de DO du PPDB ; vert : valeurs de DO du mitogène ; cadre rouge : valeur calculée du ratio S/P ; chiffres orange et quadrillage : emplacement des 11 bovins testés)

Les bovins positifs ont été identifiés grâce à la valeur du ratio S/P (encadré en rouge sur la figure 22) et grâce à des repères fluorescents (par exemple, bovin 11 sur la figure 22). Pour obtenir un échantillon comparable de bovins négatifs, l'objectif était de sélectionner de façon aléatoire des bovins négatifs mais testés sur la même plaque ELISA et si possible issus du même élevage. Ainsi, pour chaque bovin positif, un chiffre entre 1 et 11 a été tiré au sort à l'aide de la fonction « sample » du logiciel R, pour désigner un des bovins de la plaque :

- Si le chiffre tiré au sort correspondait à un bovin positif ou ininterprétable, un nouveau tirage était effectué pour sélectionner un autre bovin sur la même plaque.
- Si le chiffre tiré au sort correspondait à un bovin négatif, il fallait alors vérifier que le numéro d'élevage anonymisé correspondait à celui du bovin positif de la plaque.
- S'il était issu d'un autre élevage, alors un nouveau tirage était réalisé jusqu'à ce que les deux conditions soient réunies : dans la totalité des cas, un seul tirage supplémentaire a suffi.

En plus des valeurs de DO des témoins positifs et négatifs de chaque plaque ELISA, les DO de chacun des duplicatas des 164 bovins (82 positifs et 82 négatifs), obtenues après stimulation par le PPDB, le PPDA, le PBS et un mitogène ont ainsi été récupérés.

En parallèle, les données d'âge des bovins au moment du prélèvement et de sexe ont été récupérées à partir de la BDNI et des données transmises par la DDPP de la même manière que dans la partie I-1).

b) Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec R, avec le package ggplot2 pour la création des graphiques. Nous avons comparé chaque résultat de laboratoire en fonction des résultats des bovins : négatif ou positif (groupes indépendants).

- Entre une variable qualitative à deux niveaux et une variable quantitative, un test de Shapiro et des QQ-plots étaient réalisés afin de contrôler la normalité ou non des données.
 - Si les données de la variable quantitative étaient normalement distribuées au sein des niveaux, un test de Fisher d'égalité des variances (F-test) était réalisé.
 - Si les variances étaient égales, un test T de Student était réalisé (seuil : $p < 0,05$).
 - Sinon, un test T de Welsh était effectué (seuil : $p < 0,05$).
 - Si les données de la variable quantitative n'étaient pas normalement distribuées au sein des niveaux, un test de Wilcoxon-Mann-Whitney était effectué (seuil : $p < 0,05$).
- Entre une variable qualitative à trois niveaux et une variable quantitative, un test de Shapiro et des QQ-plots étaient réalisés afin de contrôler la normalité ou non des données.
 - Si les données de la variable quantitative n'étaient pas normalement distribuées au sein des niveaux, un test de Kruskal-Wallis était effectué (seuil : $p < 0,05$).
- Entre deux variables quantitatives, un test de Shapiro et des QQ-plots étaient réalisés afin de contrôler la normalité ou non des données.
 - Lorsque les deux ou une des deux variables n'était pas normalement distribuée, un test de Spearman était effectué (seuil : $p < 0,05$).
- Entre deux variables qualitatives, si l'effectif dans tous les groupes était supérieur ou égal à 5, un test du χ^2 d'indépendance était effectué (seuil : $p < 0,05$).

2) Résultats

a) Résultats ratio S/P et variabilité de mesure

Comme attendu, les bovins négatifs ont des DO en PPDB plutôt basses alors que les positifs ont des de DO en PPDB qui augmentent graduellement en fonction de la valeur de S/P (figure 23).

Parmi les 82 bovins positifs, seuls 5 bovins ont des valeurs de ratio S/P supérieures ou égales à 150 % (6 % des bovins positifs testés fort positifs). Ces fort positifs ont des valeurs très élevées de DO en PPDB : c'est donc bien la réponse à la stimulation avec du PPDB qui classe ces

bovins en positifs, et pas la réponse à la stimulation avec du PPDA (d'après la formule du calcul du ratio S/P). La majorité des bovins positifs ont tout de même des valeurs de ratio S/P comprises entre 35 et 100 %. Seuls quelques bovins avec des valeurs très élevées en PPDA ont aussi des valeurs très élevées en PPDB : c'est pour cela qu'ils sont classés positifs, au-dessus de la courbe seuil rouge qui représente une valeur de S/P de 35 % (figure 24).

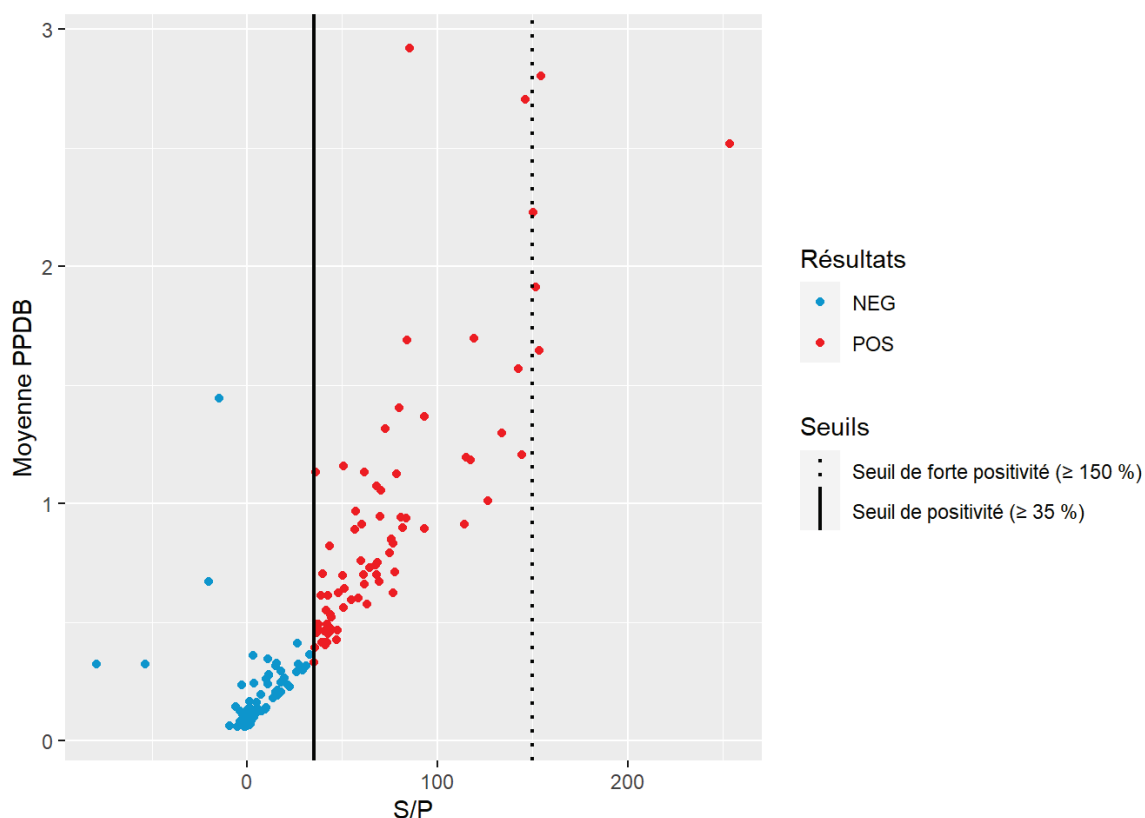


Figure 23 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes des DO après stimulation par le PPDB en fonction du ratio S/P, coloré selon les résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; seuil de forte positivité : lorsque $S/P \geq 150\%$ (pointillé), seuil de positivité : lorsque $S/P \geq 35\%$)

Les écarts entre les valeurs minimales et maximales de DO en PPDB et PPDA sont relativement faibles et aucun bovin placé au-dessus seuil de positivité rouge ne semble l'avoir été en raison d'une dispersion importante entre les valeurs minimales et maximales de PPDA ou PPDB (figure 24). La plupart des points avec la dispersion la plus grande sont situés assez loin de la courbe de positivité.

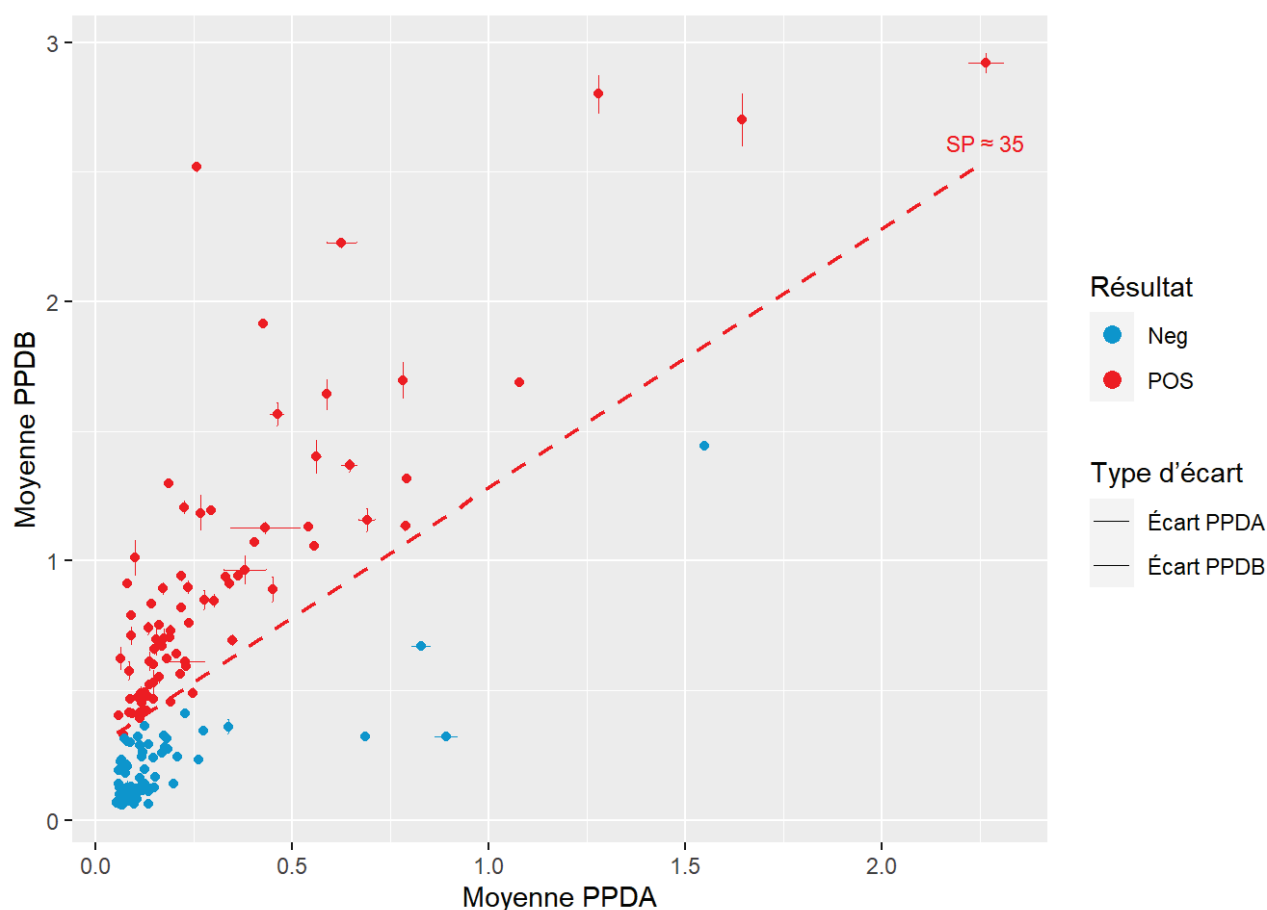


Figure 24 : Nuage de point représentant les DO moyennes après stimulation par le PPDB en fonction des DO moyennes après stimulation par le PPDA, coloré en fonction des résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; écarts horizontaux : valeurs minimales et maximales des DO après stimulation par le PPDA, écarts verticaux : valeurs minimales et maximales des DO après stimulation par le PPDB ; seuil rouge en pointillé : seuil de positivité des bovins correspondant à un ratio S/P ≥ 35 %, les points situés sous le seuil sont des bovins négatifs, les points situés au-dessus du seuil sont des bovins positifs)

b) Comparaison entre les positifs et les négatifs

Les valeurs de DO obtenues après stimulation par le PPDB, PPDA, PBS et mitogène ont été comparées en fonction du résultat du test.

Comme attendu, les bovins positifs ont des valeurs de DO en PPDB significativement supérieure aux bovins négatifs (figure 25, test de Wilcoxon-Mann-Whitney : $p = 2,2 \times 10^{-16}$).

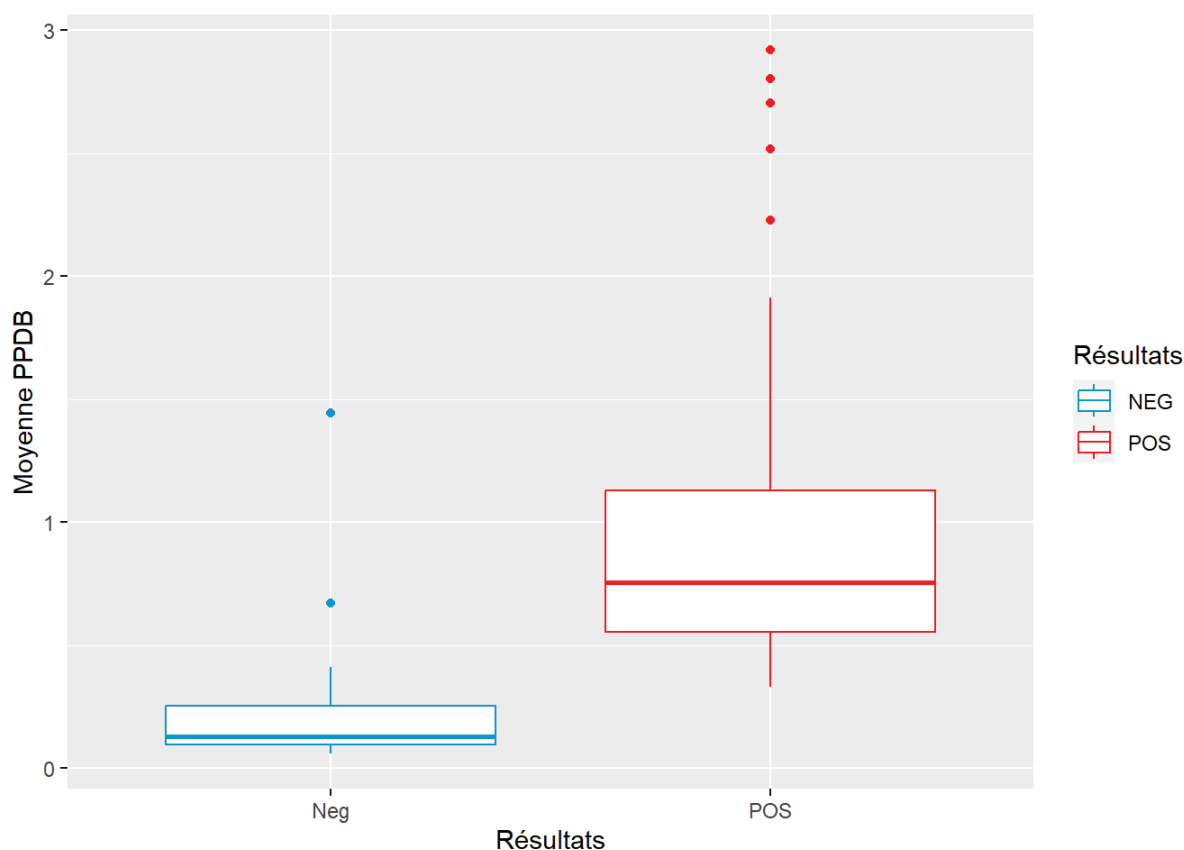


Figure 25 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le PPDB en fonction des résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

Les bovins positifs ont des valeurs de DO en PPDA supérieures aux bovins négatifs (figure 26). Cette différence est significative ($p = 1,2 \times 10^{-10}$ pour un test de Wilcoxon-Mann-Whitney). Quelques bovins, qu'ils soient positifs ou négatifs, présentent des valeurs de DO en PPDA plus élevées que la majorité des autres bovins.

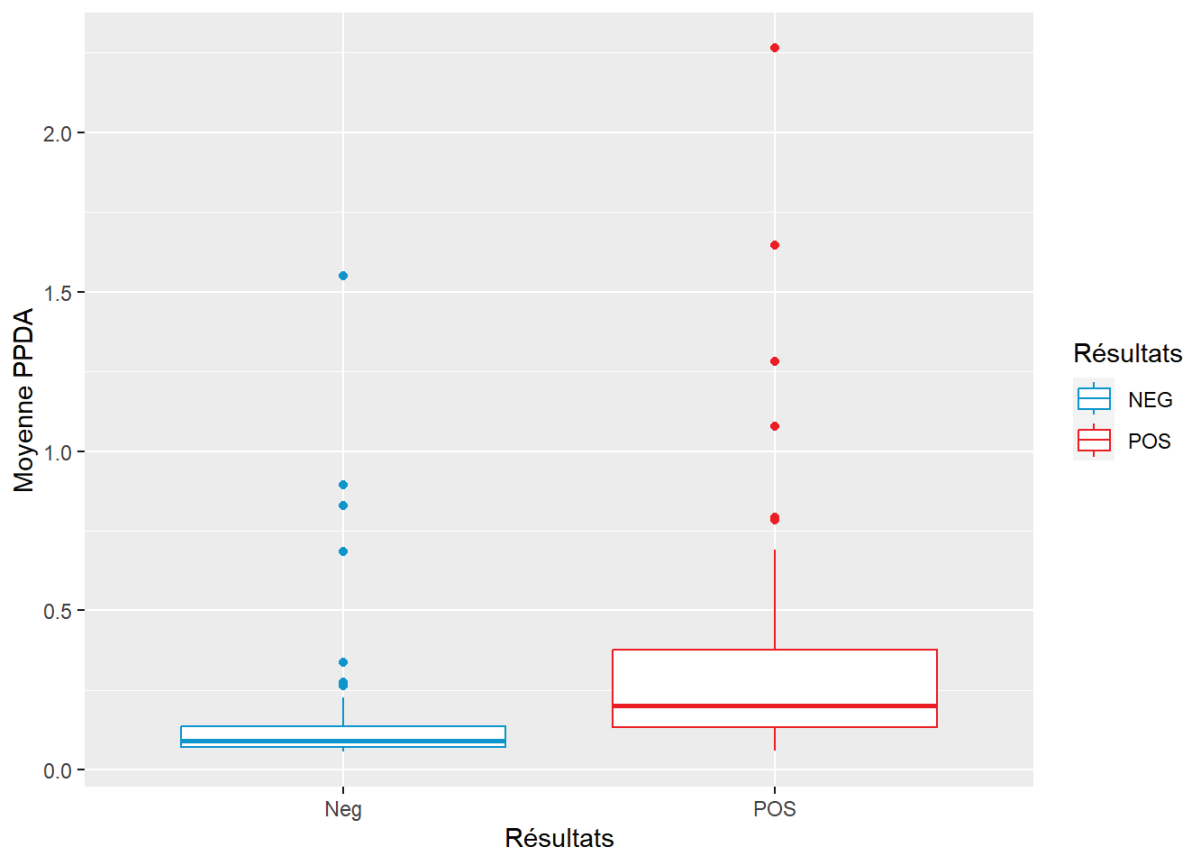


Figure 26 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le PPDA en fonction des résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

Les valeurs de DO en PBS ne semblent pas être corrélées aux valeurs du ratio S/P (figure 27) : les valeurs de DO en PBS sont plutôt basses, et peuvent être plus élevées chez les positifs que chez les négatifs (même si ces valeurs semblent plus souvent élevées chez les positifs que chez les négatifs).

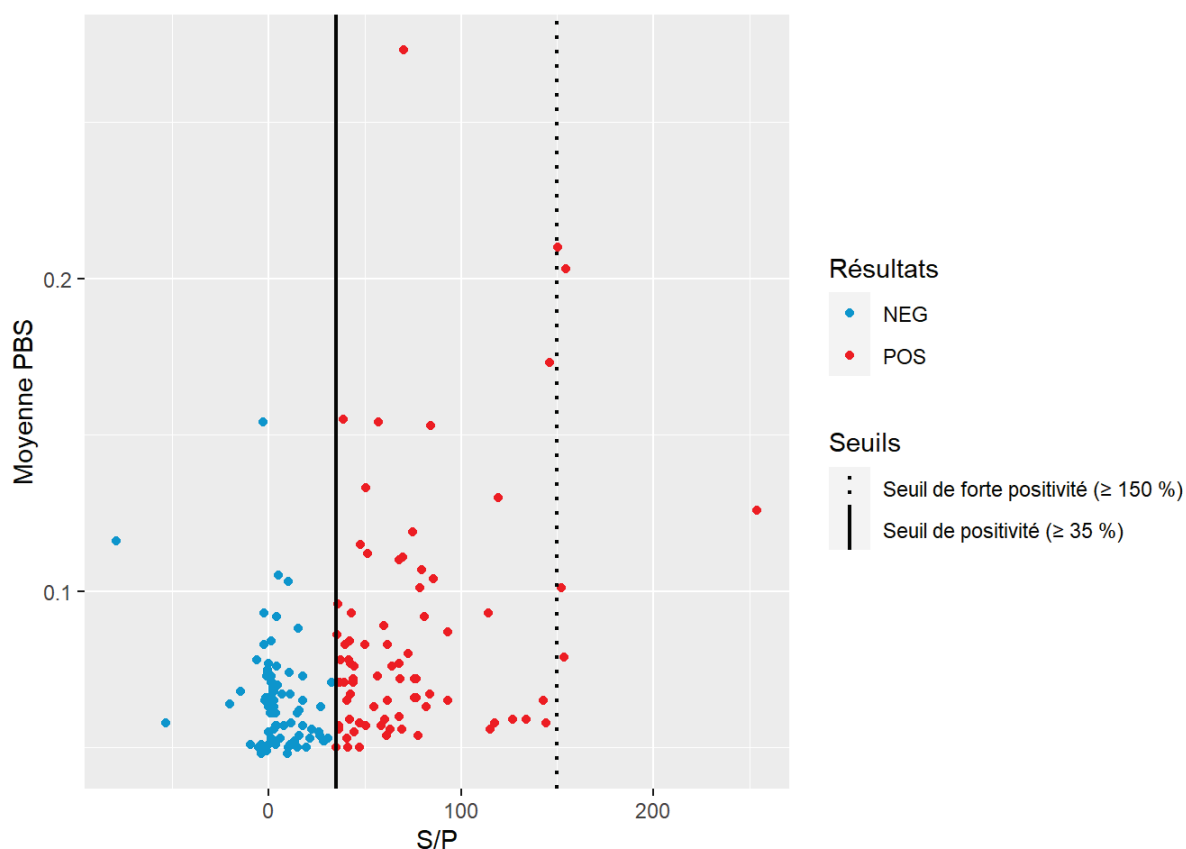


Figure 27 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes des DO après stimulation par le PBS en fonction du ratio S/P, coloré selon les résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; seuil de forte positivité : lorsque $S/P \geq 150\%$ (pointillé), seuil de positivité : lorsque $S/P \geq 35\%$))

Les valeurs de DO en PBS sont plus élevées chez les bovins positifs que chez les négatifs (figure 28, $p = 2,9 \times 10^{-5}$ pour un test de Wilcoxon-Mann-Whitney).

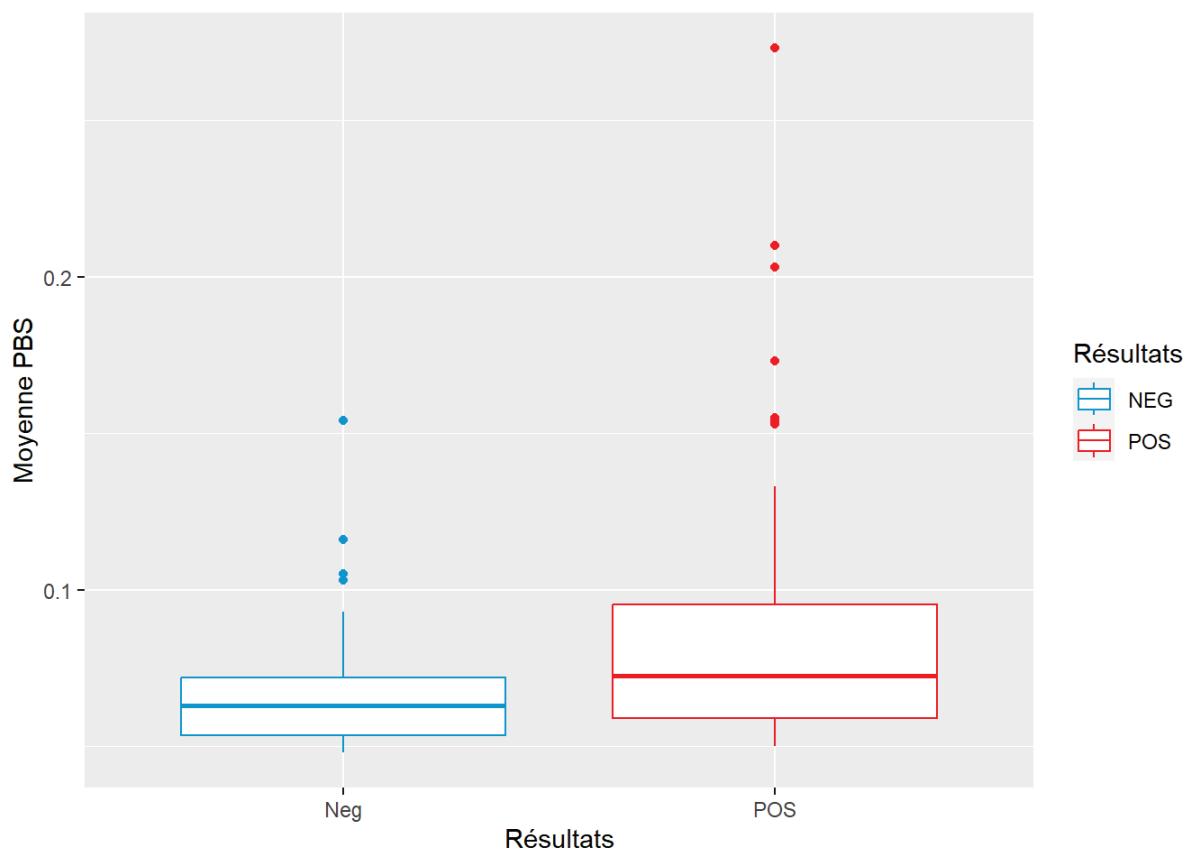


Figure 28 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le PBS en fonction des résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

Les bovins positifs ont également des valeurs de DO pour le mitogène supérieures aux bovins négatifs (figure 29) et cette différence est significative ($p = 8,0 \times 10^{-9}$ pour le test de T Student).

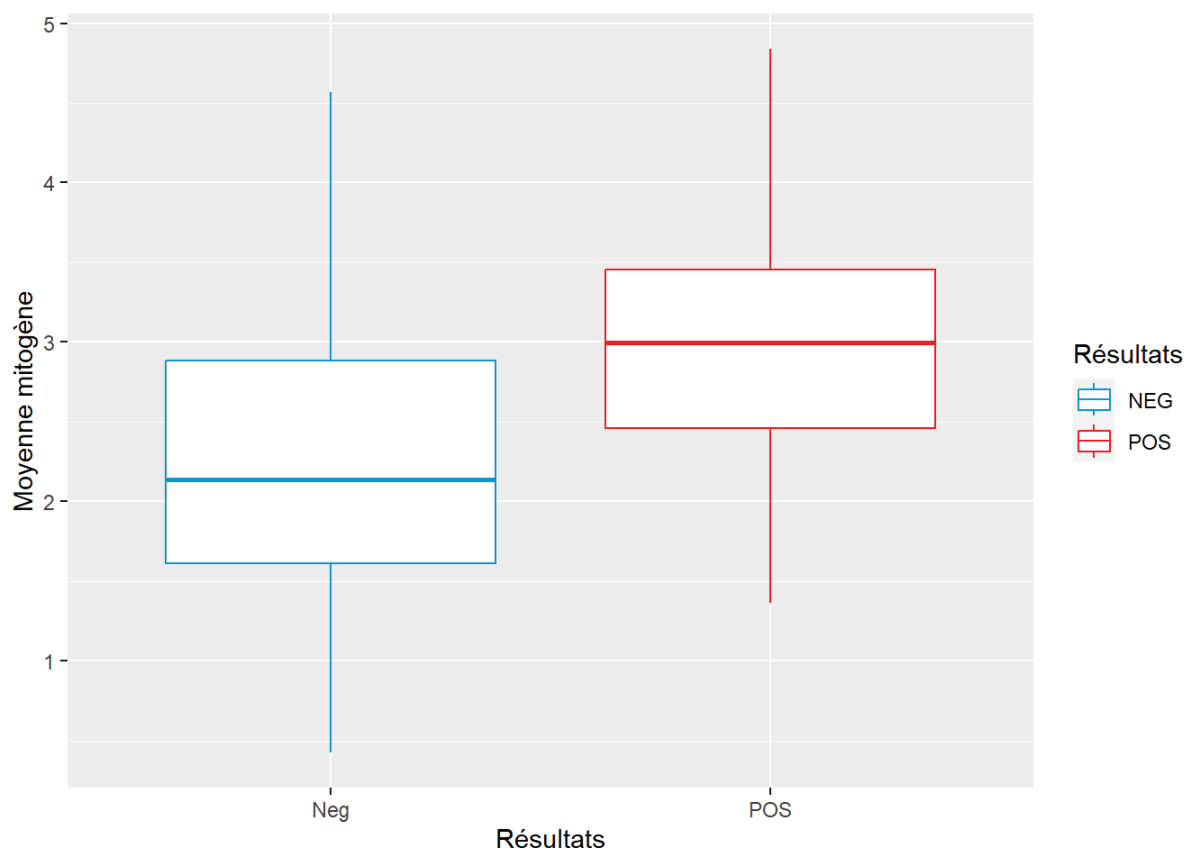


Figure 29 : Diagrammes en boîte des DO moyennes après stimulation par le mitogène en fonction des résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))

La figure 30 a été scindée en trois parties :

- Une partie avec des valeurs de DO en PBS et en mitogène faible : nous y retrouvons plutôt des bovins négatifs uniquement,
- Une partie avec des valeurs de DO en PBS faible et celles en mitogène élevé : nous y retrouvons des bovins négatifs et positifs,
- Une partie avec des valeurs de DO en PBS et en mitogène élevées, où nous trouvons plutôt des bovins positifs uniquement.

Certains bovins positifs ont donc des valeurs de DO en PBS et mitogène plus élevées que certains bovins négatifs. Le reste des bovins ont des valeurs globalement assez faibles de DO en PBS et assez élevée de DO en mitogène.

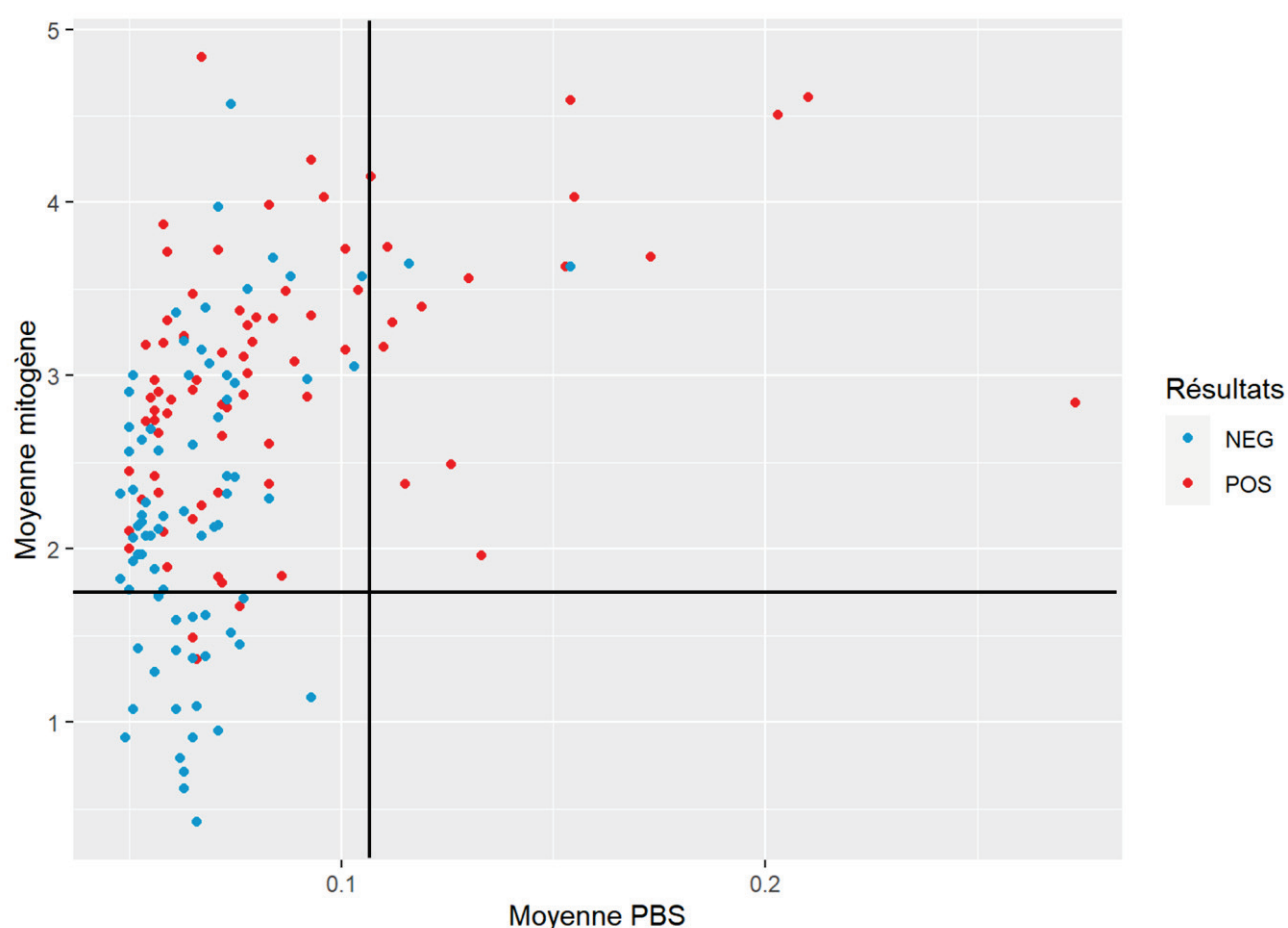


Figure 30 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes des DO après stimulation par le mitogène en fonction les valeurs moyennes des DO après stimulation par le PBS, coloré selon les résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; les deux traits noirs divisent le graphique en trois parties à titre indicatif)

c) Lien avec le sexe et l'âge des bovins

Les diagrammes en boîte réalisés pour les valeurs de DO en PPDB, PPDA, PBS, mitogène et le ratio S/P, selon le sexe des bovins (mâles ou femelles), montrent des distributions similaires. Il n'y a pas de différence significative entre le sexe des bovins testés, les valeurs de DO et les valeurs du ratio S/P ($p > 0,05$ pour tous les tests de Wilcoxon-Mann-Whitney réalisés, voir annexe 1).

Pour l'âge, la médiane d'âge des bovins positifs est inférieure à la médiane d'âge des bovins négatifs (tableau XIII) : c'est aussi le cas pour le 1^{er} et le 3^{ème} quartile. Les bovins positifs sont plus jeunes que les bovins négatifs (cf. partie 2, I-1).

Tableau XIII : Distribution des âges des bovins négatifs, des positifs et de tous les bovins avec des valeurs de ratio S/P calculées

	Négatifs (n = 82)	Positifs (n = 82)	Tous les bovins avec valeurs de ratio S/P calculées (n = 164)
Minimum	2,3	2,1	2,1
1^{er} quartile	3,2	2,9	3,0
Médiane	4,4	3,5	3,7
3^{ème} quartile	8,4	6,2	6,5
Maximum	15,6	16,7	16,7

La relation entre l'âge des bovins et les valeurs de DO a ensuite été étudiée, et aucune différence significative n'a été observée avec les valeurs de DO en PPDB, PPDA et mitogène ($p = 0,29$; $p = 0,07$ et $p = 0,07$ respectivement, test de Spearman ; voir annexe 2).

Les deux seuls paramètres corrélés à l'âge des bovins sont la valeur du ratio S/P et les valeurs de DO en PBS (tests de Spearman : $p = 0,043$ et $p = 0,045$ respectivement). Sur la figure 31, nous voyons que les positifs ont des valeurs de ratio S/P supérieures aux négatifs, ce qui est normal car c'est le ratio qui définit le résultat du test IFNg. Au sein des négatifs, la courbe de tendance semble ne pas varier selon l'âge des bovins alors, chez les positifs, les valeurs de ratio S/P sont plus élevées chez les bovins jusqu'à 7,5 ans, puis diminuent avec l'âge. À part cette légère augmentation chez les bovins de moins de 7,5 ans, l'âge ne semble pas influencer fortement les valeurs de ratio S/P chez les positifs et chez les négatifs.

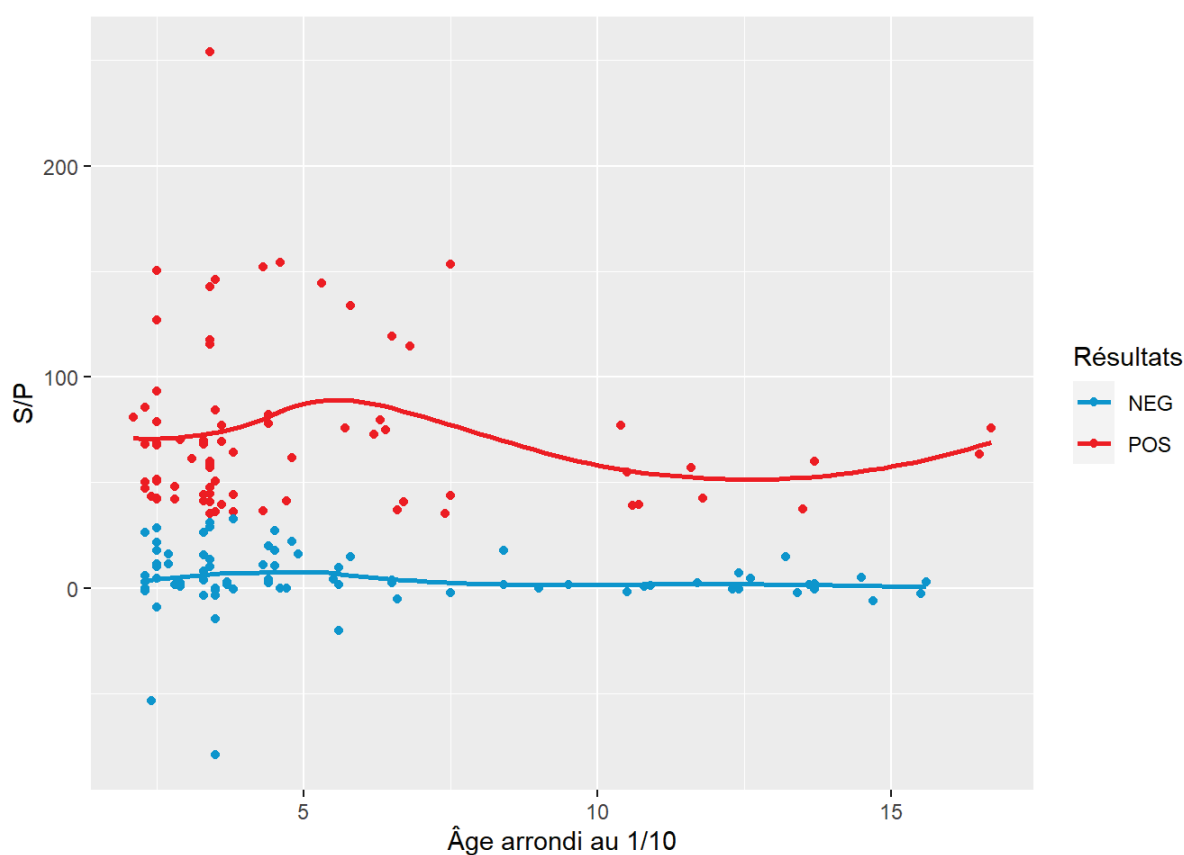


Figure 31 : Nuage de points représentant les valeurs moyennes du ratio S/P en fonction de l'âge des bovins arrondi au dixième, coloré selon les résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge) ; les courbes représentent les courbes de tendance pour chaque groupe de la variable résultat : négatifs (bleu) et positifs (rouges))

Sur la figure 32, hormis le fait que les valeurs de DO en PBS des positifs soient supérieures à celles des négatifs et la présence que quelques bovins positifs jeunes et avec des fortes valeurs de PBS, la courbe des tendances moyennées ne met pas en évidence un effet marqué de l'âge sur les résultats du PBS.

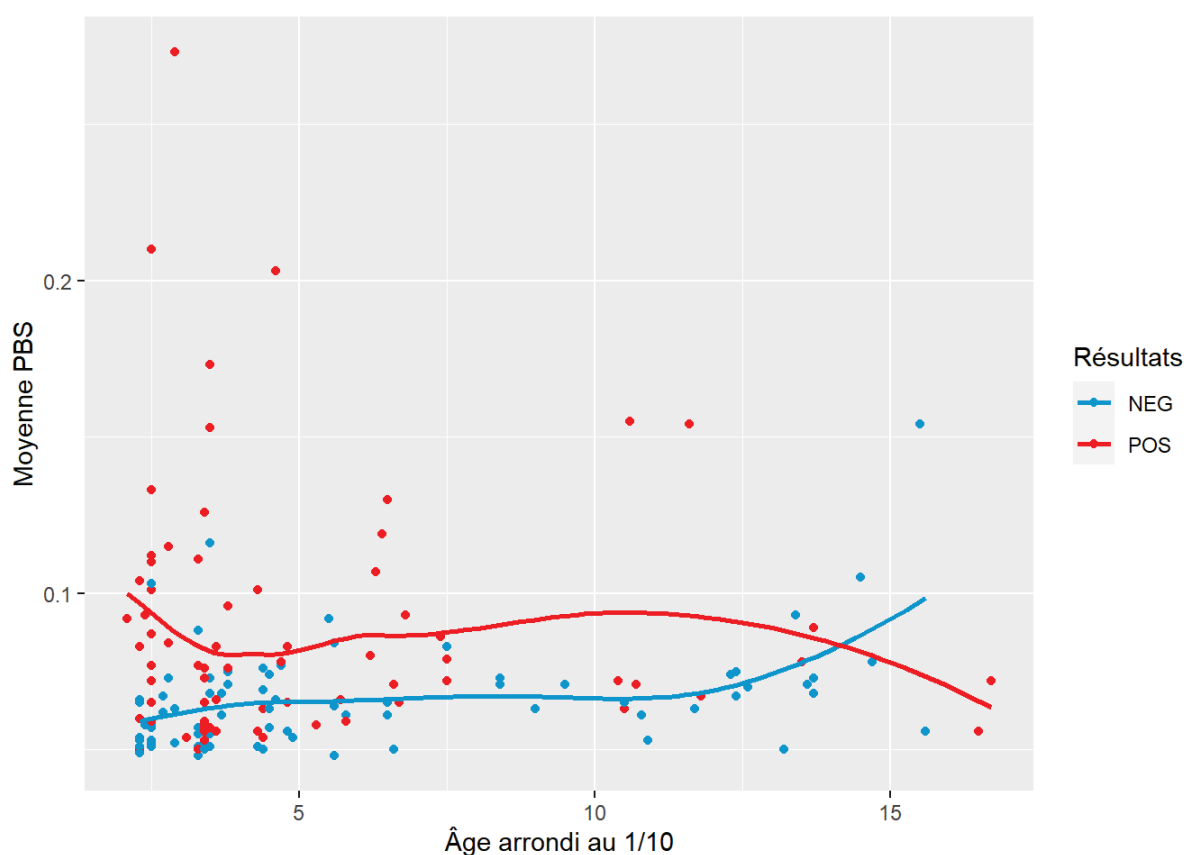


Figure 32 : Nuage de points représentant les DO moyennes après stimulation par le PBS en fonction de l'âge des bovins arrondi au dixième, coloré selon les résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge)) ; les courbes représentent les courbes de tendance pour chaque groupe de la variable résultat : négatifs (bleu) et positifs (rouges))

Tableau XIV : Résumé des résultats obtenus dans la partie sur les résultats de laboratoire

	Résultats
Lien mis en évidence	• Augmentation chez les bovins positifs des valeurs en PPDB et PPDA • Peu de dispersion entre les valeurs minimales et maximales de DO en PPDB et PPDA • Augmentation chez les bovins positifs des valeurs en PBS et mitogène • Bovins négatifs avec des valeurs plutôt basses en PBS et mitogène

	• Bovins positifs avec des valeurs plutôt hautes en PBS et mitogène • Corrélation entre l'âge et les valeurs de DO en PBS et le ratio S/P
Absence de lien mis en évidence	• Pas d'effet du sexe des bovins sur les valeurs de DO en PPDB, PPDA, PBS, mitogène et sur le ratio S/P • Pas d'effet de l'âge sur les valeurs de DO en PPDB, PPDA, et mitogène

3) Discussion

En partant du constat que tous les bovins testés positifs sont des faux positifs (tous sont indemnes de tuberculose bovine), nous avons voulu chercher des caractéristiques de laboratoire, qui pourraient caractériser ces faux positifs, en comparaison des bovins négatifs. L'idéal aurait été de pouvoir comparer ces résultats avec des bovins vrais positifs, pour voir s'il existe des différences entre ces deux groupes sur leurs résultats de laboratoire. Nous avons commencé à réaliser cette comparaison, grâce aux résultats publiés sur des bovins vrais positifs camarguais (Keck et al., 2018) mais le test utilisé dans le cadre de cette étude était le test Bovigam® et c'est maintenant le test ID Screen ® Ruminant IFN-g qui est utilisé en Camargue. Comme les tests diffèrent, les comparaisons entre les valeurs de DO obtenues n'ont pas pu être réalisées.

Nous avons détecté, chez le groupe des positifs, une production plus importante d'IFNg après stimulation par le PPDB et le PPDA. Une étude de 2018 a comparé les réponses après stimulation par plusieurs antigènes de deux groupes de bovins : un groupe infecté par la tuberculose bovine et un non infecté exposé aux MNT (Jenkins et al., 2018). Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les réponses en PPDB et PPDA entre le groupe infecté et le groupe non infecté exposé au MNT. D'autres antigènes spécifiques des MNT ont été utilisés : aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes. Même si l'effectif dans les deux groupes de cette étude était faible (n =10 dans chaque groupe), cette observation permet de suggérer qu'il est possible que les bovins camarguais soient exposés aux MNT, ce qui engendrerait des résultats faussement positifs. Un biais de sélection dans l'étude de Jenkins est que les bovins exposés au MNT ont été sélectionnés comme ayant des réponses en PPDA supérieures aux réponses en PPDB. Sur notre échantillon de bovins camarguais, la différence de valeurs de DO en PPDB et de DO en PPDA est toujours positive pour le groupe

des positifs, ce qui ne correspond pas totalement à des bovins qui seraient seulement exposés à des MNT selon les définitions classiques.

En 2009, Alvarez et ses collaborateurs ont montré que la co-infection entre la tuberculose bovine et la paratuberculose diminuait la sensibilité du test IFNg, mais pas sa spécificité (Álvarez et al., 2009). Une autre étude a montré que l'infection expérimentale par l'agent de la paratuberculose (*M. avium subsp paratuberculosis*) pouvait également provoquer une réponse en PPDB plus importante que la réponse en PPDA (Barry et al., 2011). Ces résultats proviennent d'un faible effectif (n = 12, 6 animaux ont montré ces résultats atypiques), et suggèrent que plusieurs profils, selon la réponse en PPDB et PPDA, sont possibles après exposition à des MNT.

La faible dispersion entre les valeurs de DO en PPDB et PPDA indique que le test IFNg a une bonne répétabilité : les deux réplicats étant sur la même plaque, cela signifie que dans les mêmes conditions (opérateur, manipulation, environnement, matériel), la réalisation du test IFNg permet l'obtention de résultats similaires. Cet élément et le fait que les laboratoires de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône ont mesurés des valeurs similaires lors du retestage de bovins faussement positifs, est en faveur du fait que ce ne soit pas le test en lui-même qui donne des valeurs anormalement élevées, mais que c'est plutôt un problème en amont du test qui a lieu : soit *in vivo* avant ou au moment du prélèvement, soit *ex vivo*, au moment de l'acheminement des tubes vers le LDA.

Pour ce qui est du transport, aucune anomalie n'a été détectée au cours de cette campagne de prophylaxie dans le Gard : les prélèvements doivent être acheminés au laboratoire et stimulés dans un délai de huit heures, à température ambiante (22°C +/- 5°C), pour garantir la viabilité des lymphocytes (ANSES, 2019a). Agissant sur la viabilité des lymphocytes, un non-respect des conditions de transport ou de température aurait plutôt tendance à agir sur la sensibilité du test plutôt que sur sa spécificité (la mortalité des lymphocytes durant le transport induirait une diminution de production d'IFNg et des résultats plutôt faussement négatifs au test).

Initialement, voyant le nombre de bovins positifs augmenter, les LDA du Gard et le LDA de l'Hérault (qui n'a pas eu la problématique de bovins faux positifs au test IFNg en 2022-2023), ont comparé leur matériel (réactifs utilisés notamment, tubes) et leurs conditions de réalisation du test (température notamment). Aucune différence n'a été trouvée entre les deux laboratoires. Les tests de certains animaux positifs ont été réitérés au LDA de l'Hérault dans leurs conditions classiques : les résultats étaient reproductibles entre les deux laboratoires. Cela laisserait donc

suggérer qu'un phénomène *in vivo* est à l'origine de ces réponses faussement positives au test IFNg.

Concernant la récolte des données et la sélection des bovins négatifs, nous avons sélectionné des bovins négatifs issus des mêmes élevages que les bovins positifs, ce qui a permis de limiter l'influence des facteurs d'élevage et de se focaliser sur les caractéristiques individuelles des bovins. Chaque dosage d'IFNg a été réalisé deux fois, après deux stimulations antigéniques, sur la même plaque 96 puits : l'effet potentiel de variabilité entre plaques a donc pu être limité. Cet effet n'a toutefois pas été évalué directement dans cette étude.

Les résultats obtenus ci-dessus qui vont également dans ce sens sont des valeurs de DO en PBS et mitogène élevées pour les positifs. Une explication plausible serait que les lymphocytes des bovins faussement positifs sont déjà stimulés (*in vivo*), d'où une grande quantité d'IFNg basale (valeurs de DO après stimulation par le PBS assez élevées), et d'où une forte réponse après stimulation par le mitogène (les lymphocytes sont « prêts » à répondre à une stimulation). Ces observations restent compatibles sans que le résultat ne soit considéré comme ininterprétable : valeur de DO en PBS relativement faible (bien que dans la tranche haute) et valeur de DO en mitogène suffisamment élevée pour vérifier la viabilité des lymphocytes.

Les phénomènes *in vivo* qui pourraient induire une production d'IFNg avant le prélèvement sont :

- Une activation non spécifique des lymphocytes, liée à un état inflammatoire/une orientation de la réponse immunitaire vers une réponse de type Th1 : infection aiguë ou chronique non liée à *M. bovis* :
 - MNT : *Mycobacterium avium complex*, *M. intracellulare* (ANSES, 2013)
 - Virus : virus de la Diarrhée Virale Bovine (BVDV), virus de la Rhinotrachéite Infectieuse Bovine (BoHV-1) (ANSES, 2013)
 - Bactéries intracellulaires : *Brucella abortus*, *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae* (Abbas et al., 2012)
 - Parasites intracellulaires
- Une sensibilité accrue des lymphocytes à produire de l'IFNg (hyperactivité des lymphocytes, abaissement du seuil de sensibilité, infection récente qui a « activé » les lymphocytes) ? Exposition fréquente à des antigènes (environnement riche en stimulations immunitaires : parasites, bactéries environnementales...) ?

- Un nombre plus important de lymphocytes (moins de lyse cellulaire pendant le transport, animal jeune en meilleur état immunitaire, moins de stress donc pas de lymphopénie induite par le cortisol) ?
- Une production plus importante d'IFN γ pour un nombre de lymphocytes donné ? Lien avec des facteurs génétiques ou avec le statut immunitaire général (animaux vaccinés, immunisés, ou ayant eu une infection chronique antérieure) ? Lien avec l'âge des animaux ou leur stade physiologique ?

Au moment du prélèvement, l'impact du stress provoqué par la contention (nécessaire chez les bovins camarguais) sur la production d'IFN γ n'a pas été évalué. Même si le stress induit plutôt une immunosuppression et une baisse de production d'IFN γ (Curtin et al., 2009), si le prélèvement est effectué rapidement, il est probable que le temps de stress ne soit pas assez long pour induire un changement dans la production d'IFN γ . Mais cela reste à prouver.

Un point important qu'il faut garder en tête est que les bovins camarguais produiraient moins d'IFN γ que les autres races plus conventionnelles, à cause du fait que sont des races plutôt sauvages, et donc plus sensibles au stress. Comme expliqué dans la partie bibliographique de cette thèse, il serait possible que ce soit le stress qui diminue cette capacité à produire de l'IFN γ . Mais il est aussi possible que les bovins camarguais aient un nombre de lymphocytes T plus bas que certaines autres races conventionnelles (Schiller et al., 2009). Des changements dans les pratiques d'élevage de ces animaux ou leurs habituations aux différentes campagnes de prophylaxie réalisées pourraient réduire le stress des bovins, et donc provoquer chez eux une plus forte production d'IFN γ . Le questionnaire que nous avons voulu développer avait aussi pour rôle de tenter de voir si certaines pratiques d'élevage des éleveurs avaient changé récemment, mais n'ayant pas pu le développer, cette hypothèse reste à investiguer.

IV- Questionnaire à destination des éleveurs concernés par la campagne de prophylaxie 2022-2023

Afin d'identifier des facteurs de risque de positivité à l'échelle de l'élevage, nous avons réalisé un questionnaire à destination des éleveurs ayant participé à la campagne de prophylaxie en 2022-2023 (n = 40). Nous avons obtenu l'aval du comité d'éthique et avons commencé à récupérer quelques données. Malheureusement, peu d'éleveurs ont répondu malgré de nombreuses relances. Nous avons donc stoppé la récolte de données et décidé de ne pas inclure ce questionnaire dans cette thèse, à cause du trop faible nombre de réponses et de la difficulté que l'on aurait eue à interpréter ces résultats.

Le questionnaire est présent en annexe 3. Il parcourait sept parties avec des questions sur :

- L'élevage, le nombre de bovins, la répartition mâle/femelle, l'âge des animaux, la cohabitation avec d'autres espèces, les types de milieux pâturés, la densité d'animaux,
- L'alimentation selon la saison notamment,
- L'abreuvement : origine de l'eau et contenants,
- Le passage de la faune sauvage à proximité des pâturages, les espèces observées,
- La gestion sanitaire de l'élevage : sur la présence de maladies réglementées (ou non), sur la mortalité, les traitements antiparasitaires,
- L'historique de tuberculose dans l'élevage : est-ce que la tuberculose a déjà circulé dans l'élevage, il y a combien de temps, les méthodes d'assainissements, les modes de détection de la maladie (prophylaxie, abattoir),
- La présence de chevaux : si des chevaux étaient présents (ce qui arrive quasiment dans tous les cas en Camargue), quelle était leur race, la fréquence de leur contact avec les bovins, le mélange des chevaux avec les bovins d'autres élevages, leur traitement antiparasitaire...

L'idée à travers ce questionnaire était de mettre en évidence d'identifier des facteurs de risques de positivité à l'échelle de l'élevage. Il aurait été intéressant de pouvoir confronter ces résultats avec les résultats des bovins au test IFN_g, mais aussi avec les données météorologiques pour trouver un lien potentiel entre toutes ces données.

V- Discussion générale

La figure 33 reprend toutes les sources de données utilisées ainsi que les différents objectifs et les résultats obtenus pour chaque partie.

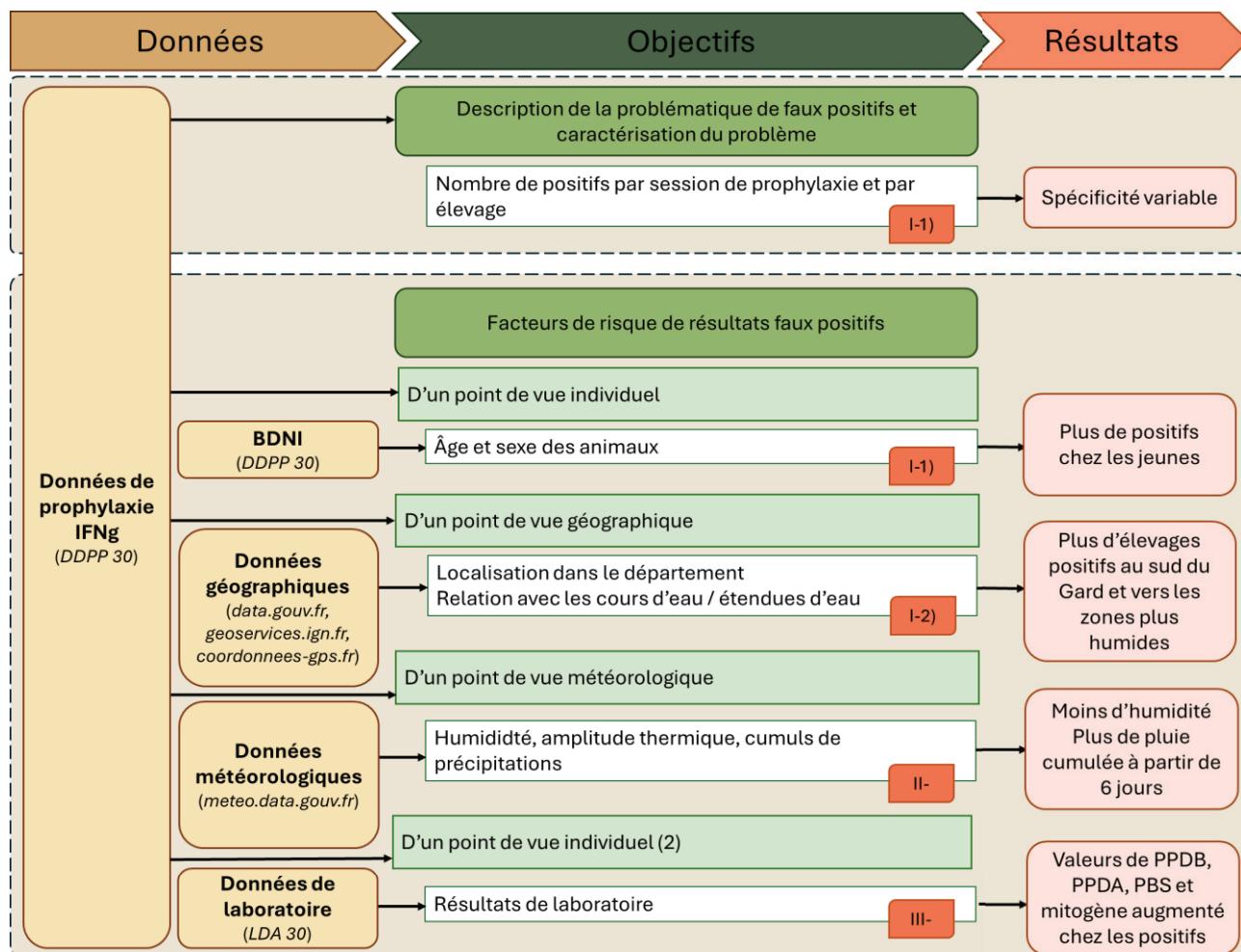


Figure 33 : Organisation générale des données, objectifs et résultats obtenus

C'est à la suite de la campagne de prophylaxie 2022-2023, qui a mis en évidence un nombre anormalement élevé de résultats faux positifs au test IFNg, que cette étude a été réalisée.

Dans nos travaux, nous avons mis en évidence que la spécificité individuelle observée est de 97,2 % (82 bovins positifs, sur 2908 testés), ce qui reste cohérent avec les chiffres publiés par différents auteurs (Nuñez-Garcia et al., 2018), notamment en Camargue, où la spécificité individuelle était estimée à 98,21 % (ANSES, 2012). Toutefois, d'après les deux modèles qui prédisent le mieux les données, la spécificité du test varie considérablement (comprise entre

97,7 et 99 % pour 95 % des sessions de prophylaxie) au cours de chaque session. C'est cette variation de spécificité au cours des sessions de prophylaxie qui pourrait être à l'origine du grand nombre de résultats faux positifs. Plusieurs pistes ont été explorées pour expliquer cette variabilité de spécificité d'un élevage à l'autre.

L'analyse des résultats de laboratoire nous a permis d'obtenir des résultats intéressants sur les bovins faux positifs. Leur réponse plus marquée après stimulation par le PPDB que par le PPDA explique que le test soit positif, mais la forte réponse après stimulation par le PPDA nous laisse suggérer qu'une stimulation *in vivo* est possible, induisant une surréactivité des échantillons (infection intercurrente, exposition au MNT, état inflammatoire, lymphocytes plus nombreux, plus sensibles ?). Les faux positifs surréagissent d'ailleurs à la stimulation par tous les antigènes du test IFNg, et c'est ce point qui va dans le sens d'une potentielle réaction croisée avec un autre agent.

Des résultats de bovins vrais positifs, testés avec le test ID Screen® Ruminant IFN-g, nous auraient permis de comparer l'entièreté de nos résultats avec une population infectée par la tuberculose bovine. Cela serait pertinent afin de voir si les bovins faux positifs sont réellement une population à part, ou si leurs résultats sont similaires à ceux des vrais positifs.

Même si le sexe des bovins testés n'était pas en lien avec les résultats du test IFNg, cette piste se devait d'être explorée car c'est une particularité en Camargue d'avoir une proportion de mâles aussi élevée dans les élevages. Les positifs sont plus jeunes que les négatifs, sans que l'âge ne soit corrélé aux valeurs obtenues lors du test IFNg. Les jeunes peuvent avoir un système immunitaire plus actif, ce qui les prédispose à des réactions croisées (avec des MNT par exemple).

Certaines données individuelles obtenues concordent avec celles décrites dans la littérature, comme l'âge des bovins qui a une influence sur le test IFNg. Keck et ses collaborateurs ont montré que la proportion de résultats faux positifs diminue avec l'âge des bovins (Keck et al., 2018). Nous avons montré que les faux positifs étaient plus jeunes que les négatifs. Par contre, certains éléments comme le sexe ne sont pas ressortis comme significativement différents entre les groupes positifs et négatifs, alors que ce même auteur a montré que les mâles étaient plus touchés par des réactions faussement positives que les femelles (Keck et al., 2018).

La cartographie nous a permis de faire l'hypothèse que les élevages positifs sont plutôt proches de plans d'eau. Les zones humides seraient donc potentiellement des zones à risque. L'analyse météorologique va également dans ce sens avec des cumuls de précipitation plus

élevés au cours de six à 15 jours précédents le test IFNg. Ce qui pourrait, de premier abord, sembler contradictoire est l'absence d'humidité les jours où les bovins positifs sont prélevés. L'hypothèse formulée est qu'une succession de jours pluvieux suivie d'un climat plus sec le jour du prélèvement pourrait favoriser l'apparition de cas faussement positifs. Les cumuls de pluie feraient monter le niveau d'eau des plans d'eau et des cours d'eau, et les contacts avec les MNT seraient plus importants, d'où une exposition plus importante aux MNT et des réactions croisées possibles avec le test IFNg. Mais il y a de grandes limites à l'interprétation de nos données cartographiques, notamment à cause de l'adresse utilisée qui est l'adresse administrative. Pour les données météorologiques, c'est une analyse multivariée qui nous manque pour interpréter plus finement les conditions climatiques, les jours des prélèvements mais également les jours les précédant.

À l'échelle des troupeaux, un facteur important qui s'est avéré être un facteur de risque est la taille des troupeaux. Plus il y a de bovins testés, plus il y a de chance d'en tester un positif. Le troupeau devient alors positif à partir du moment où un seul bovin est testé positif d'où une spécificité troupeau qui diminue fortement avec le nombre d'animaux testés. La spécificité troupeau était évaluée à 60,89 % (ANSES, 2012). Une augmentation de la taille des élevages pourrait partiellement expliquer une augmentation du nombre d'élevages avec au moins un bovin positif. Dans tous les cas, cette augmentation ne suffirait pas à expliquer les variations importantes de la spécificité d'un élevage à l'autre.

La nature sauvage de ces bovins influence également les résultats au test IFNg : il existe un lien fort entre le système immunitaire et le stress. Il faudrait tenter de relier le niveau de stress causé par les prélèvements sanguins pour la réalisation du test IFNg et les résultats au test. Mais encore une fois, la race camarguaise ne répond pas nécessairement aux critères classiquement utilisés pour étudier le niveau de stress des races bovines plus conventionnelles.

Il faut aussi garder en tête que le mode d'élevage des bovins camarguais est bien différent d'autres races bovines plus conventionnelles, et cela peut aussi fortement influencer le test IFNg. Le questionnaire que nous avons commencé à déployer aurait pu nous apporter de nombreuses réponses sur les pratiques zootechniques précises de chaque éleveur, dans le but de les mettre en lien avec les résultats du test.

Le contact entre les bovins camarguais et la faune sauvage est important du fait de leur mode de vie. Cette piste a été évoquée et pourrait être explorée, notamment en raison du facteur de

risque lié à l'étendue d'eau. Cependant, à notre connaissance, aucune donnée disponible dans la littérature ne suggère un portage de MNT par l'avifaune sauvage.

Ainsi, les faux positifs sont des bovins plutôt jeunes, provenant de grands élevages, avec une forte production d'IFNg après stimulation par le PBS et le mitogène (en plus de la réponse forte en PPDB et PPDA). Les prélèvements ont lieu des jours plutôt secs, après une période de précipitation importante. Il est important pour la DDPP de pouvoir identifier ces bovins précocement afin de mettre en place une procédure de retestage pour éviter les abattages diagnostiques.

Pour terminer sur les perspectives de ce travail, il faudrait inclure les différents facteurs de risques évalués dans une modélisation en tenant compte de l'effet de la taille de l'élevage, pour mieux prendre en compte les potentiels facteurs de confusions. De plus, l'identification d'autres interleukines que l'IFNg qui pourraient être plus spécifiques, permettrait une meilleure interprétation du test, dans le but d'augmenter la spécificité du test. Mais cela nécessite la mise en place d'une procédure de stockage systématique de plasma stimulé en vue de leur réanalyse.

Conclusion

La surveillance de la tuberculose bovine en Camargue est essentielle pour maintenir la qualification des élevages et éviter la survenue de nouveaux cas. Pour cela, le test IFNg est un outil primordial pour les éleveurs, les vétérinaires et les autorités sanitaires de la région. La survenue inhabituelle de faux positifs au test IFNg en 2022–2023 durant la campagne de prophylaxie a justifié cette étude. Cette baisse de spécificité du test, bien que modérée en moyenne (estimée à 97,2 %) comparativement aux données de la littérature scientifique, se traduit surtout par une variabilité de la spécificité du test d'une session de prophylaxie à l'autre, fluctuant de 86,4 % à 99,8 % pour 95 % des sessions. L'étude des facteurs de risque a permis de mettre en évidence que les élevages les plus à risque étaient ceux avec des effectifs élevés, proches de zones humides telles que des étendues d'eau. Les animaux les plus à risque étaient jeunes, sans distinction de sexe, et présentaient des productions d'IFNg plus élevées que les bovins négatifs, même en l'absence de stimulation par des antigènes spécifiques de *Mycobacterium bovis*. Cela suggérerait un état « préalablement sensibilisé » des bovins concernés et une tendance à surréagir via la production d'IFNg, quelle que soit la stimulation réalisée *in vitro*. Des conditions climatiques particulières, notamment un temps sec précédé de fortes pluies, semblaient également associées à l'apparition de ces résultats. Même si aucune relation causale entre les facteurs de risques mentionnés et la survenue de faux positifs ne peut être mise en évidence dans cette étude, des hypothèses ont été mentionnées pour tenter d'expliquer ces observations. Ces résultats pourront, à terme, aider à mieux distinguer un véritable cas positif d'un faux positif lors de l'interprétation du test, en tenant compte notamment du niveau de production basal d'IFNg ou des conditions climatiques au cours des 14 jours précédant la réalisation des prélèvements. Il aurait toutefois été nécessaire d'inclure des données de laboratoire issues d'animaux réellement infectés afin de garantir le maintien d'une bonne sensibilité du test, après invalidation des résultats issus des bovins identifiés comme à risque d'être faussement positifs. Par ailleurs, la réalisation d'une analyse multivariée intégrant l'ensemble des paramètres météorologiques ainsi qu'une localisation plus précise des zones de pâturage estivales et hivernales permettrait d'approfondir ce travail, en explorant de possibles facteurs de confusions entre les différents facteurs de risques individuels, géographiques et météorologiques identifiés.

Bibliographie

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Cellular and Molecular Immunology E-Book* (7ème édition). Saunders.
<https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=75739764-7ae6-3ae3-81d7-d2a82dd7df11>
- Álvarez, J., de Juan, L., Bezos, J., Romero, B., Sáez, J. L., Marqués, S., Domínguez, C., Mínguez, O., Fernández-Mardomingo, B., Mateos, A., Domínguez, L., & Aranaz, A. (2009). Effect of paratuberculosis on the diagnosis of bovine tuberculosis in a cattle herd with a mixed infection using interferon-gamma detection assay. *Veterinary Microbiology*, 135(3), 389-393. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.09.060>
- ANSES, (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (2012). *Avis de l'ANSES relatif à l'utilisation de certains tests de diagnostic de la tuberculose bovine* (No. Saisine n°2012-SA-0011; p. 83). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2012sa0011a.pdf>
- ANSES, (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (2013). *Avis de l'ANSES relatif aux agents interférant avec le dépistage de la tuberculose bovine* (No. Saisine n°2012-SA-0208; p. 40). <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2012sa0208.pdf>
- ANSES, (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (2019a). *Dépistage de la tuberculose bovine par le test interféron* (No. Saisine n°2017-SA-0121; p. 124). <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-au-recours-au-test-de-dosage-de-linterferon-gamma-pour>
- ANSES, (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). (2019b, octobre 1). *Tuberculose bovine : L'Anses fait le point des mesures de*

- lutte dans la faune sauvage*. ANSES. <https://www.anses.fr/fr/content/tuberculose-bovine-lances-fait-le-point-des-mesures-de-lutte-dans-la-faune-sauvage>
- Armstrong, D. V. (1994). Heat Stress Interaction with Shade and Cooling. *Journal of Dairy Science*, 77(7), 2044-2050. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)77149-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)77149-6)
- Barry, C., Corbett, D., Bakker, D., Andersen, P., McNair, J., & Strain, S. (2011). The Effect of Mycobacterium avium Complex Infections on Routine Mycobacterium bovis Diagnostic Tests. *Veterinary Medicine International*, 2011, 145092. <https://doi.org/10.4061/2011/145092>
- Biet, F., & Boschioli, M. L. (2014). Non-tuberculous mycobacterial infections of veterinary relevance. *Research in Veterinary Science*, 97, 69-77. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.08.007>
- Bisschop, P. I. H., Frankena, K., Milne, G. M., Ford, T., McCallan, L., Young, F. J., & Byrne, A. W. (2023). Relationship between ambient temperature at sampling and the interferon gamma test result for bovine tuberculosis in cattle. *Veterinary Microbiology*, 283, 109778. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023.109778>
- Cagiola, M., Feliziani, F., Severi, G., Pasquali, P., & Rutili, D. (2004). Analysis of Possible Factors Affecting the Specificity of the Gamma Interferon Test in Tuberculosis-Free Cattle Herds. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 11(5), 952-956. <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.5.952-956.2004>
- Chang, Y., Hartemink, N., Byrne, A. W., Gormley, E., McGrath, G., Tratalos, J. A., Breslin, P., More, S. J., & de Jong, M. C. M. (2023). Inferring bovine tuberculosis transmission between cattle and badgers via the environment and risk mapping. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1233173. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1233173>
- Curtin, N. M., Boyle, N. T., Mills, K. H. G., & Connor, T. J. (2009). Psychological stress suppresses innate IFN- γ production via glucocorticoid receptor activation : Reversal by

- the anxiolytic chlordiazepoxide. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(4), 535-547.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.003>
- de la Rua-Domenech, R., Goodchild, A. T., Vordermeier, H. M., Hewinson, R. G., Christiansen, K. H., & Clifton-Hadley, R. S. (2006). Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle : A review of the tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Research in Veterinary Science*, 81(2), 190-210.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.11.005>
- Desvaux, S. (2014, juin). *Tuberculose bovine en Camargue : Des années 2000 à nos jours*. Plateforme ESA. <https://www.plateforme-esa.fr/sites/default/files/2021-11/bilan%20camargue%20juin%202014.pdf>
- Desvaux, S., Girard, S., Réveillaud, E., Jachacz, J., & Ruger, C. (2023). *Bilan synthétique des actions du programme Sylvatub*.
- DGAL, (Direction générale de l'alimentation). (2014). *Dérogation à l'abattage total de certains troupeaux de bovins infectés de tuberculose – Critères d'éligibilité et protocole applicable* (No. DGAL/SDSPA/2014-541; p. 25).
<https://info.agriculture.gouv.fr/boagri/instruction-2014-541>
- DGAL, (Direction générale de l'alimentation). (2023). *Assainissement des troupeaux bovins infectés de tuberculose* (No. DGAL/SDSBEA/2023-52; p. 10).
<https://info.agriculture.gouv.fr/boagri/instruction-2023-52>
- DGAL, (Direction générale de l'alimentation). (2024a). *Prophylaxie tuberculose : Précisions sur les modalités techniques de mise en œuvre de la campagne de surveillance de la tuberculose bovine 2024-2025* (No. DGAL/SDSBEA/2024-613; p. 26).
<https://info.agriculture.gouv.fr/boagri/instruction-2024-613>
- DGAL, (Direction générale de l'alimentation). (2024b). *Tuberculose bovine : Dispositions techniques au dépistage sur animaux vivants, modification des modalités*

d'interprétation des résultats dosage de l'interféron gamma (No. DGAL/SDSBEA/2024-612; p. 26). <https://info.agriculture.gouv.fr/boagri/instruction-2024-612>

DRAAF Occitanie, DRAAF PACA, DDPP13, 30 et 34, (Direction régionale de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt d'Occitanie et de Provence-Alpes-Côte-d'Azur, Directions départementales de la protection des populations des Bouches-du-Rhône, du Gard et de l'Hérault). (2021). *Feuille de route 2021-2026 sur la surveillance et la lutte contre la tuberculose bovine sur les manades et ganaderias des départements 13,30 et 34 (zone Camargue)*.

https://gtvoccitanie.fr/IMG/pdf/feuille_route_tuberculose_camargue_2021_2026_valide.pdf

Elenkov, I. J., & Chrousos, G. P. (1999). Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 10(9), 359-368. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(99\)00188-5](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(99)00188-5)

Forfait, C., Boschioli, M.-L., Girard, S., & Carles, S. (2023). *Surveillance de la tuberculose due à Mycobacterium bovis en France métropolitaine pour la campagne 2020-2021 : Résultats et indicateurs de fonctionnement*. <https://www.plateforme-esa.fr/fr/tuberculose-bovine-resultats-de-surveillance-2020-2021>

Gomez-Buendía, A., Romero, B., Bezos, J., Saez, J. L., Archetti, I., Pacciarini, M. L., Boschioli, M. L., Girard, S., Gutu, E., Barbuceanu, F., Karaoulani, O., Stournara, A., de Juan, L., & Alvarez, J. (2023). Evaluation of the performance of the IFN- γ release assay in bovine tuberculosis free herds from five European countries. *Veterinary Research*, 54(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s13567-023-01187-5>

Gormley, E., Doyle, M., Duignan, A., Good, M., More, S. J., & Clegg, T. A. (2013). Identification of risk factors associated with disclosure of false positive bovine

- tuberculosis reactors using the gamma-interferon (IFN γ) assay. *Veterinary Research*, 44(1), 117. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-117>
- Guétin-Poirier, V. (2024). *La tuberculose animale. Polycopié des Unités de maladies réglementées des Ecoles Nationales Vétérinaires françaises*. 114p.
- Hamza, T., Barnett, J. B., & Li, B. (2010). Interleukin 12 a Key Immunoregulatory Cytokine in Infection Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(3), 789-806. <https://doi.org/10.3390/ijms11030789>
- Hars, J., Richomme, C., & Boschioli, M.-L. (2010). *La tuberculose bovine dans la faune sauvage en France* (p. 28-32). <https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE38.pdf>
- INRS. (2018, décembre). *Mycobacterium bovis*. INRS. https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Mycobacterium%20bovis
- Jenkins, A. O., Gormley, E., Gcebe, N., Fosgate, G. T., Conan, A., Aagaard, C., Michel, A. L., & Rutten, V. P. M. G. (2018). Cross reactive immune responses in cattle arising from exposure to *Mycobacterium bovis* and non-tuberculous mycobacteria. *Preventive Veterinary Medicine*, 152, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.02.003>
- Jin, R., Good, M., More, S. J., Sweeney, C., McGrath, G., & Kelly, G. E. (2013). An association between rainfall and bovine TB in Wicklow, Ireland. *Veterinary Record*, 173(18), 452-452. <https://doi.org/10.1136/vr.101777>
- Keck, N., Boschioli, M.-L., Smyej, F., Vogler, V., Moyen, J.-L., & Desvaux, S. (2018). Successful Application of the Gamma-Interferon Assay in a Bovine Tuberculosis Eradication Program: The French Bullfighting Herd Experience. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 27. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00027>
- Lahuerta-Marin, A., McNair, J., Skuce, R., McBride, S., Allen, M., Strain, S. A. J., Menzies, F. D., McDowell, S. J. W., & Byrne, A. W. (2016). Risk factors for failure to detect bovine

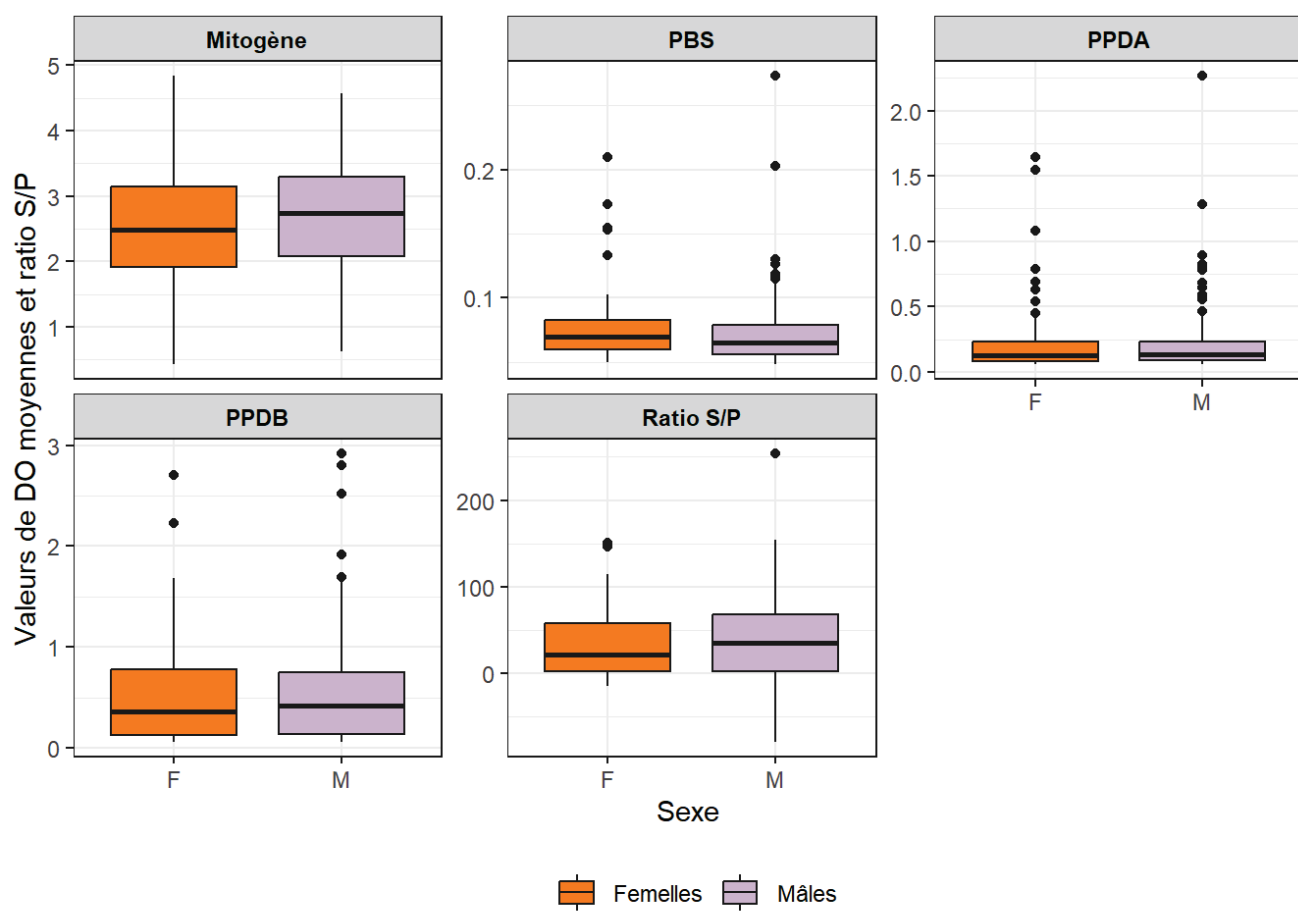
- tuberculosis in cattle from infected herds across Northern Ireland (2004-2010). *Research in Veterinary Science*, 107, 233-239. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.06.014>
- Li, L., Katani, R., Schilling, M., & Kapur, V. (2016). Molecular Epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis on Dairy Farms. *Annual Review of Animal Biosciences*, 4, 155-176. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111304>
- Météo-France. (2025, mai 26). *Données climatologiques de base décennales*. [meteo.data.gouv.fr. https://meteo.data.gouv.fr/datasets/donnees-climatologiques-de-base-decennales/](https://meteo.data.gouv.fr/datasets/donnees-climatologiques-de-base-decennales/)
- Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. (2024, mai 21). *Les enjeux de la lutte contre la tuberculose bovine*. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. <https://agriculture.gouv.fr/les-enjeux-de-la-lutte-contre-la-tuberculose-bovine>
- Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. (2025, avril 23). *Tuberculose bovine : La situation en France*. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. <https://agriculture.gouv.fr/tuberculose-bovine-la-situation-en-france>
- Núñez-García, J., Downs, S. H., Parry, J. E., Abernethy, D. A., Broughan, J. M., Cameron, A. R., Cook, A. J., De La Rua-Domenech, R., Goodchild, A. V., Gunn, J., More, S. J., Rhodes, S., Rolfe, S., Sharp, M., Upton, P. A., Vordermeier, H. M., Watson, E., Welsh, M., Whelan, A. O., ... Greiner, M. (2018). Meta-analyses of the sensitivity and specificity of ante-mortem and post-mortem diagnostic tests for bovine tuberculosis in the UK and Ireland. *Preventive Veterinary Medicine*, 153, 94-107. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.02.017>

- Oloyede, T. O., Novais, F. J., Fitzsimmons, C. J., Church, J. S., Carlyle, C. N., Li, C., & Bork, E. W. (2025). Effects of heat load on beef cattle activity budgets in a northern temperate grazing system. *International Journal of Biometeorology*, 69(5), 1111-1125. <https://doi.org/10.1007/s00484-025-02882-y>
- Plateforme ESA, (Epidémiosurveillance en santé animale). (2020). *Bilan des foyers de tuberculose bovine déclarés en France métropolitaine en 2020*. Plateforme ESA. <https://www.plateforme-esa.fr/fr/bilan-des-foyers-de-tuberculose-bovine-declares-en-france-metropolitaine-en-2020>
- QGIS Development Team. (2025). *QGIS Geographic Information System* (Version QGIS 3.34) [Logiciel]. QGIS Development Team. <https://qgis.org>
- R Core Team. (2024). *R: A language and environment for statistical computing* (Version 4.3.2) [Logiciel]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Roupie, V., Alonso-Velasco, E., Van Der Heyden, S., Holbert, S., Duytschaever, L., Berthon, P., Van Dosselaer, I., Van Campe, W., Mostin, L., Biet, F., Roels, S., Huygen, K., & Fretin, D. (2018). Evaluation of mycobacteria-specific gamma interferon and antibody responses before and after a single intradermal skin test in cattle naturally exposed to *M. avium* subsp. *Paratuberculosis* and experimentally infected with *M. bovis*. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 196, 35-47. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.12.007>
- Schiller, I., Waters, W. R., Vordermeier, H. M., Nonnecke, B., Welsh, M., Keck, N., Whelan, A., Sigafosse, T., Stamm, C., Palmer, M., Thacker, T., Hardegger, R., Marg-Haufe, B., Raeber, A., & Oesch, B. (2009). Optimization of a Whole-Blood Gamma Interferon Assay for Detection of Mycobacterium bovis-Infected Cattle. *Clinical and Vaccine Immunology*, 16(8), 1196-1202. <https://doi.org/10.1128/CVI.00150-09>

- Sohn, E. J., Paape, M. J., Connor, E. E., Bannerman, D. D., Fetterer, R. H., & Peters, R. R. (2007). Bacterial lipopolysaccharide stimulates bovine neutrophil production of TNF-alpha, IL-1beta, IL-12 and IFN-gamma. *Veterinary Research*, 38(6), 809-818. <https://doi.org/10.1051/vetres:2007033>
- West, J. W. (2003). Effects of Heat-Stress on Production in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 86(6), 2131-2144. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73803-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73803-X)
- Wickham, H. (2016). *ggplot2: Elegant graphics for data analysis* [Package R]. Springer-Verlag New York. <https://ggplot2.tidyverse.org>
- Wint, G. R. W., Robinson, T. P., Bourn, D. M., Durr, P. A., Hay, S. I., Randolph, S. E., & Rogers, D. J. (2002). Mapping bovine tuberculosis in Great Britain using environmental data. *Trends in microbiology*, 10(10), 441-444. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(02\)02444-7](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(02)02444-7)
- Wood, P. R., & Jones, S. L. (2001). BOVIGAM: An in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 81(1-2), 147-155. <https://doi.org/10.1054/tube.2000.0272>

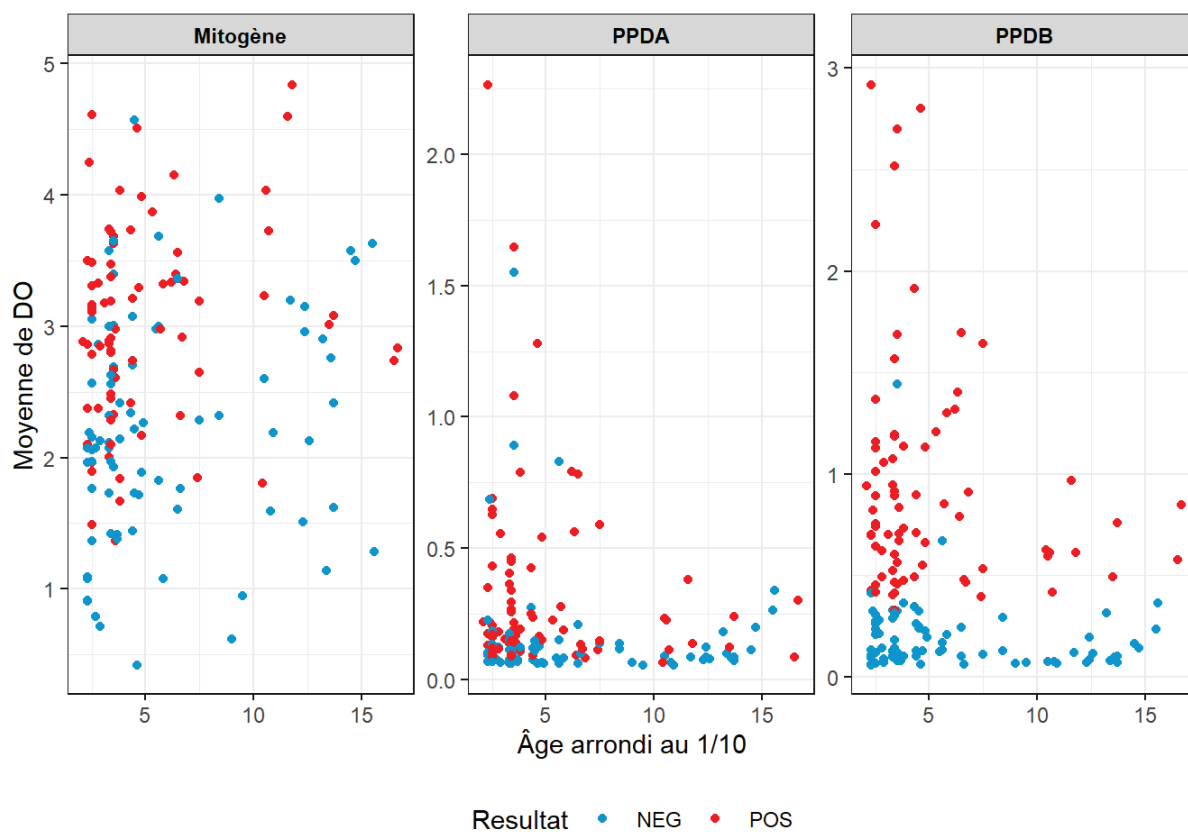
Annexes

Annexe 1 : Diagrammes en boîte des valeurs de DO moyennes en PPDB, PPDA, PBS
mitogène et valeur du ratio S/P, en fonction du sexe des bovins testés
(Orange : femelles ; violet : mâles)



Annexe 2 : Nuages de points représentant les valeurs moyennes de DO en Mitogène, PPDB et PPDA en fonction de l'âge des bovins arrondi au dixième, coloré selon les résultats au test IFNg

(NEG : négatifs (bleu), POS : positifs (rouge))



Annexe 3 : Questionnaire à destination des éleveurs concernés par la campagne de prophylaxie 2022-2023

I- Questions générales / conduite d'élevage

Race des bovins présents sur l'élevage

- Camargue (Raço di Biou, 37)
- Espagnole brava (De combat, 51)
- Les deux
- Croisement des deux
- Autre :

Nombre total d'animaux adultes (+ de 1 an)

- Nombre de mâles :
- Nombre de femelles :
- Autres catégories d'animaux ?

Âge moyen des animaux avant la réforme : mâles / femelles

Cohabitation avec d'autres espèces domestiques : oui/non

- Caprins : oui / non
- Ovins : oui / non
- Chevaux : oui / non
- Bovins laitiers : oui / non
- Bovins allaitants : oui / non
- Porcs : oui / non
- Volailles : oui / non
- Autres ?
- Si oui quelque part, nombre d'animaux par espèce :
- Contact direct avec les bovins : oui/non

Activités principales : course camarguaise / festivités traditionnelles (abrivades, ancierro etc.)/ viande

Conduite du troupeau :

- Identique pour tous les lots ? (si oui, 1 seule série de questions, si non, 1 série de questions par lots)
- Différences dans la gestion de lots mâles et femelles ?
- Mois passés en pâturage :
- Type de milieux pâturés : (à décliner par saison été / hiver)
 - Bois dense avec sous-bois épais
 - Bois dense avec sous-bois clair
 - Bois peu dense avec sous-bois épais
 - Bois peu dense avec sous-bois clair

- Lande arbustive dense sans arbre
- Lande herbacée avec un couvert arbustif peu dense et sans arbre
- Vigne
- Verger
- Oliverai
- Marais

Présence d'autre activité sur les milieux pâturés :

- Chasse : oui / non
- Culture : oui / non
- Randonnée : oui / non
- Autres :

Nombre d'UGB (Unité Gros Bovin) par hectare pâturés chez les adultes :

Inondations en 2022-2023 sur les prairies pâturées par les vaches ? oui hiver/oui printemps/non/nsp/ mois ?

II- Alimentation

En été :

- Pâturage : milieu naturel / prairies permanentes / prairies semées / sans objet
- Foin en été : oui/non
- Distribué au sol / en râtelier

En hiver :

- Pâturage : milieu naturel / prairies permanentes / prairies semées / sans objet
- Foin en hiver : oui/non
- Distribué au sol / en râtelier

Type de foin :

- Origine : foin acheté / foin produit
- Foin produit : sur prairies permanentes fauchées / prairies temporaires fauchées
- Foin produit : département de production →
- Foin acheté : département de production →

Enrubannage : oui/non

Concentrés et céréales : oui/non pour chacune

- Blé, orge, triticales, colza, soja, pois, féverole, autre

Minéraux, compléments : oui/non, quel type

III- Abreuvement

Eau du réseau / eau de pluie récupérée / eau de rivière / eau de marre ou étang (et autres étendues stagnantes) / fossés naturels (roubines)

Abreuvoirs (1) / bac (2) / buvette (3) / directement dans le milieu naturel

IV- Passage de faune sauvage

Présence d'enclos au pâturage : oui/non

Type de clôture) :

Contact entre les bovins et la faune sauvage : oui/non

Mammifères sauvages : pour chacune des espèces (sanglier / blaireau / ragondin / cerf / chevreuil) :

- Jamais en contact / Déjà vu - en contact / Régulièrement en contact / Toujours en contact

Oiseaux : citez les 5 espèces les plus fréquemment observées :

V- Gestion sanitaire de l'élevage

Paratuberculose : ne connaît pas le statut / dépistage et animaux négatifs / positifs en cours d'assainissement / positifs

BVD (Diarrhée Virale Bovine): ne connaît pas le statut / dépistage et animaux négatifs / positifs en cours d'assainissement / positifs

IBR (Rhinotrachéite Infectieuse Bovine) : ne connaît pas le statut / dépistage et animaux négatifs / positifs en cours d'assainissement / positifs

J'ai déjà eu des bovins atteints de listériose dans l'élevage : oui/non/bovins avec signes neuro (tourne en rond, hémiplégie faciale...)

J'ai déjà identifié de la cryptosporidiose dans l'élevage : oui/non/veaux avec de la diarrhée entre 7 et 15 jours de vie

J'ai déjà eu des bovins atteints de FCO (Fièvre Catarrhale Ovine) dans l'élevage : oui/non/bovins avec hyperthermie, atteinte EG, jetage, larmolement

Pourcentage d'avortements chez les vaches adultes :

Pourcentage de mortalité chez les adultes : chez les mâles / chez les femelles

J'ai déjà eu des animaux atteint de grande douve (fasciolose) dans l'élevage (saisie à l'abattoir / coproscopie)

J'ai déjà eu des animaux atteints de petite douve (dicrocoeliose) dans l'élevage (saisie à l'abattoir / coproscopie / sérologie / non / nsp)

Vermifugation des animaux adultes :

- Anthelminthiques : oui/non
- Fréquence : /an
- Produit utilisé : (Ex : Cydectine®, Eprinex®, Ivomec®, Virbamec®, Valbazen®...)
- Douvicides : oui/non
- Fréquence : /an
- Produit utilisé : (Ex : Fascinex®, Douvistome®, Valbazen®...)

Présence de parasites externes sur les bovins : poux/gale/tiques/mouches/aucun/ne sait pas

Antiparasitaires externes : oui/non

- Fréquence par an :
- Produit utilisé : Butox®, Vesatrine®(deltaméthrine), Sébacil®(phoxime), Bayticol (fluméthrine), Ivomec®, Virbamec® (ivermectine, endectocide), Eprinex®(éprinomectine, endectocide), Cydectine® (moxidectine) traitement « naturel »

J'ai déjà eu des animaux atteints de piroplasmose : oui/non/phase fébrile, hyperthermie, muq jaunes, urines foncées

VI- Historique tuberculose

Tuberculose déjà identifiée dans le cheptel : oui/non

- Si oui, il y a combien de temps :
- Si oui, quel mode d'assainissement :

Animaux déjà testés positifs IFNg au cours des 2 ou 3 dernières campagnes de prophylaxie :

- Jamais / occasionnellement / régulièrement
- Si occasionnellement ou régulièrement : abattage diagnostique positif / abattage diagnostique négatif / les deux
- Nombre d'animaux concernés : 1 bovin / quelques bovins / 5% des bovins / 10% des bovins

Tuberculose à l'abattoir : (pas de cas depuis 6 ans)

- Bovins avec lésions suspectes à l'abattoir (nœuds lymphatiques trachéobronchiques envoyés pour PCR) : oui/non
- Bovins envoyés pour abattage diagnostique : oui/non

VII- Facultatif - Si présence de chevaux dans l'élevage

Nombre :

Race :

- Camarguais :
- Autre :

Maladies les plus fréquentes sur vos chevaux : (West-Nile, Rhino, Gourme, autre)

Vivent avec les bovins : oui/non

Contacts réguliers entre bovins et chevaux : oui/non

Mélange des chevaux avec chevaux/bovins d'autres élevages : oui/non

Présence de parasites externes sur les chevaux : poux/gale/tiques/mouches/aucun/ne sait pas

Antiparasitaires externes : oui/non

- Fréquence :
- Produit utilisé : Tritec 14®, Butox®, Sébacyl®, Frontline®, Centaura®, Alverin® / Bimectine® / Divamectine® / Eqvalan® /Eraquell® / Furexel® / Nexmectine® / Noromectin® / Equest® / traitement « naturel »

J'ai déjà eu des chevaux atteints de piroplasmose : oui/non

J'ai déjà eu des chevaux avec phase fébrile, hyperthermie et muqueuses jaunes, urines foncées :
oui/non

ÉTUDE DE L'AUGMENTATION DU NOMBRE DE BOVINS TESTÉS POSITIFS AU TEST INTERFÉRON GAMMA DANS LE CADRE DE LA PROPHYLAXIE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN CAMARGUE EN 2022-2023

Auteur

MARTIN Pauline

Résumé

Au cours de la prophylaxie de la tuberculose bovine menée en Camargue entre 2022 et 2023, une proportion plus élevée de réactions faussement positives au test interféron gamma (IFNg) a été observée. Cette situation a soulevé la question d'une éventuelle diminution de la spécificité du test, préoccupante pour garantir une surveillance efficace de la tuberculose bovine en Camargue. L'objectif de ce travail a été d'explorer les facteurs susceptibles d'influencer la spécificité du test. L'analyse des données collectées concernant les élevages touchés et une modélisation statistique ont mis en évidence une spécificité globalement élevée, mais variable d'une session de prophylaxie à l'autre. Certains profils d'élevage, notamment les troupeaux de grande taille ou localisés à proximité de zones humides, semblaient plus exposés au risque de résultats faussement positifs. Les animaux plus jeunes présentaient également des réponses plus marquées au test. Enfin, des conditions météorologiques contrastées pourraient jouer un rôle dans cette variabilité. Ces éléments suggèrent que plusieurs facteurs, à la fois biologiques, environnementaux et climatiques, peuvent interagir et influencer la spécificité du test IFNg. Des études complémentaires intégrant des données issues d'animaux infectés et une approche multivariée seraient nécessaires pour confirmer ces observations.

Mots-clés

Tuberculose bovine , Test interféron-gamma, Spécificité

Jury

Président du jury	:	Pr	GILOT-FROMONT Emmanuelle
1er assesseur	:	Dr	LURIER Thibaut
2ème assesseur	:	Dr	AYRAL Florence
Membre invité	:	Dr	SMYEJ Florence