

Maisons-Alfort, le 4 décembre 2012

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à l'utilisation de certains tests de diagnostic de la tuberculose bovine

Deuxième partie : proposition d'un protocole décisionnel simplifié et utilisable sur l'ensemble du territoire français métropolitain

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le vendredi 13 janvier 2012 par la Direction générale de l'alimentation d'une demande d'avis relatif à l'utilisation de certains tests de diagnostic de la tuberculose.

CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les tests de dosage de l'interféron gamma (IFN γ), ci-après désignés « tests IFN γ », sont utilisés en France depuis 2008 pour certaines opérations de dépistage de la tuberculose bovine dans des zones à risque. Ils mesurent la réponse de certains lymphocytes sanguins à une stimulation par des antigènes. Deux types d'antigènes de mycobactéries peuvent être utilisés pour le diagnostic de la tuberculose bovine avec cette méthode : les dérivés protéiques purifiés (PPD, Protein purified derivative, notamment le test BovigamND) constituant un mélange antigénique complexe, et des antigènes définis, spécifiques du complexe *M. tuberculosis* (tests utilisant les antigènes ESAT-6 et/ou CFP10) et produits sous forme recombinante.

Selon les conclusions de l'audit de l'Office alimentaire et vétérinaire (OAV) réalisé en septembre 2011, certaines modalités d'utilisation de ces tests en France constituent un écart majeur au regard des dispositions réglementaires communautaires actuelles (Directive CE/64/432).

Les protocoles d'utilisation du test IFN γ ont donc été révisés par les Autorités françaises par la note de service DGAL/SDSPA/N2011-8257 du 1^{er} décembre 2011 en vue de se rapprocher des exigences réglementaires définies par les annexes A et B de la Directive CE/64/432.

La DGAL souhaite l'avis de l'Anses sur l'utilisation qui a été faite en France dans certains départements des tests IFN γ , et sur l'utilisation qui pourrait en être faite.

La saisine pose :

- des questions techniques relatives aux performances des tests IFN γ :
 - quelles combinaisons d'antigènes sont les plus adaptées aux différentes situations épidémiologiques (usage « en série », usage « en parallèle » dans le cadre de protocoles d'assainissement par abattage partiel) ?
 - quels seuils d'interprétation devraient être prescrits, d'une part, pour une utilisation des tests IFN γ « en série » dans les zones à risque où s'applique actuellement le protocole, et d'autre part, en perspective d'utilisation sur l'ensemble du territoire ?
- des questions d'évaluation de risque :
 - évaluation du risque de diffusion de la maladie à partir de cheptels soumis aux procédures françaises comparativement à une situation où les procédures européennes seraient appliquées.
 - propositions d'évolutions du protocole français précisant les conditions d'utilisation des tests IFN γ (combinaisons d'antigènes et seuils d'interprétation) qui devraient être appliquées.

PERIMETRE ET LIMITATIONS DU CHAMP D'EXPERTISE

Les questions soulevées par la saisine ont été reformulées en accord avec le demandeur (DGA) (*cf.* auditions du 05/06/2012 et du 27.09.2012) précisées dans le chapitre « organisation de l'expertise » ci-dessous. Un avis de l'Anses (2012-SA-0011) composé de deux parties successives, répond à ces questions.

La première partie de l'avis a répondu à trois questions jugées prioritaires par le demandeur :

- 1) Quelles sont les caractéristiques intrinsèques des tests IFN γ (global/ BovigamND/ Recombinant) actuellement utilisés en France ?
- 2) Quels sont les tests IFN γ et leurs seuils de positivité qui devraient être recommandés dans les départements où persiste la tuberculose en France ?
- 3) Dans le cadre du dépistage de la tuberculose bovine en France, quelle est l'importance du risque lié à l'utilisation « en série » des tests IFN γ (après une ID) par rapport au risque lié à l'utilisation de deux ID « en série » (tel que préconisé par la réglementation européenne) ?

La présente seconde partie de l'avis répond à la question suivante :

- En tenant compte :
 - des réponses apportées dans la première partie de l'avis 2012-SA-0011,
 - de l'analyse des protocoles décisionnels utilisés dans les départements de la Côte-d'Or et de la Dordogne,
 - du protocole décisionnel appliqué *via* la note de service 2011-8257 du 1^{er} décembre 2011,

quelles simplifications pourraient être proposées pour un protocole applicable à l'ensemble du territoire français ?

ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Santé animale » (CES SANT). L'Anses a confié l'expertise au GT « Tuberculose-test interféron gamma » dont les travaux ont été présentés au CES « SANT ».

La première partie des travaux a été adoptée par le CES lors de sa séance du 19 septembre 2012. La seconde partie des travaux du GT qui fait l'objet de cet avis a été présentée au CES réuni le 7 novembre 2012 et adoptée par voie télématique le 21/11/2012.

L'expertise s'est appuyée sur les éléments suivants :

- La lettre de saisine.
- Les textes réglementaires suivants :
 - o Directive du conseil du 26 juin 1964 relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intracommunautaires d'animaux des espèces bovine et porcine (CE/64/432) ;
 - o Arrêté du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins (JORF du 30.09.2033) ;
 - o Lettre à diffusion limitée du 10 juin 2008 : DGAL/SDSPA/N2008-1152 « Rapport d'appui scientifique et technique de l'Afssa en vue de l'évaluation d'un protocole interféron gamma mis en œuvre en Dordogne » ;
 - o Lettre à diffusion limitée du 06 mai 2010 : DGAL/SPRSPP/SDSPA/N2010-0798 « Dérogation à l'abattage total à titre expérimental de certains troupeaux bovins infectés de tuberculose dans les départements 21 et 24-critères d'éligibilité et protocole applicable » ;
 - o Note de service du 08 novembre 2010 : DGAL/SDSPA/N2010-8305 « Tuberculose bovine : Dispositions techniques en application de l'arrêté du 15 septembre 2003 modifié » ;
 - o Note de service du 01 décembre 2011 : DGAL/SDSPA/N2011-8257 « Recours au dosage de l'interféron gamma pour un usage « en série » dans le cadre du dépistage de la tuberculose bovine » ;
 - o Projet de note de service : DGAI/SDSPA/N2012-XXXX « Tuberculose bovine - Modalités techniques de gestion des suspicions en élevages bovin ».
- Les rapports d'expertise et autres notes techniques suivants :
 - o Rapport d'expertise sur la tuberculose bovine en Côte-d'Or, septembre 2009 ;
 - o Rapport d'expertise sur la tuberculose bovine en Dordogne, 5-6 juillet 2010 ;
 - o Rapport de synthèse sur les recommandations en matière de tuberculose bovine en Côte-d'Or (mission d'expertise 6-7 septembre 2010) ;
 - o Note du Conseil général de Dordogne, Laboratoire Départemental d'Analyse et de Recherche : « Proposition d'adaptation des conclusions des tests interféron gamma dans le cas de l'utilisation de deux tests différents : PPD et Ag spécifiques », Janvier 2012.
- Les avis ou rapport d'appui scientifique et technique de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) suivants :
 - o 2007-SA-0351 « Rapport d'appui scientifique et technique de l'Afssa en vue de l'évaluation d'un protocole interféron gamma mis en œuvre en Dordogne » ;
 - o 2008-SA-0167 « Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'élaboration d'un protocole pour le suivi d'un troupeau bovin infecté de tuberculose abattu partiellement en vue de sa requalification » ;
 - o 2008-SA-0263 « Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins » ;
 - o 2009-SA-0280 « Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux mesures visant à renforcer la lutte contre la tuberculose bovine en Côte-d'Or » ;
 - o 2012-SA-0011 en date du 5 octobre 2012 : « Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'utilisation de certains tests de diagnostic de la tuberculose bovine. Première partie : caractéristiques intrinsèques et performances du test interféron gamma ».
- L'audition du responsable du dossier de saisine à la DGAI au cours de la réunion du GT le 5 juin 2012.
- L'audition des responsables du dossier de saisine à la DGAI au cours de la réunion du GT le 27 septembre 2012.

- Le rapport l'audit de l'Office alimentaire et vétérinaire (OAV) réalisé du 20 au 29 septembre 2011 http://ec.europa.eu/food/fvo/rep_details_en.cfm?rep_id=2844.

ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES SANTE ANIMALE

L'argumentaire de l'Anses est fondé sur l'avis du CES SANT, dont les éléments sont présentés ci-dessous :

1. Éléments de contexte et d'analyse épidémiologiques pris en compte

« Compte tenu des principaux éléments présentés dans la première partie de l'avis de l'Anses 2012-SA-0011 et d'une nouvelle audition du responsable du dossier de saisine, l'expertise collective pour cette seconde partie des travaux du GT a consisté en :

- Une analyse des protocoles décisionnels proposés pour les campagnes de prophylaxie de la tuberculose bovine en France de 2009-2010, 2010-2011, 2011-2012 et 2012-2013 au regard de la Directive européenne CE/64/432.
- La proposition, indépendamment de tout cadre réglementaire (notamment européen), d'un schéma de protocole décisionnel simplifié et applicable dans tous les départements français.

La conduite de l'expertise pour répondre à ces questions s'est appuyée sur les éléments de bilan et conclusions de la première partie d'avis 2012-SA-0011 émis le 5 octobre 2012.

1.1 Rappel des points clés de la première partie de l'avis 2012-SA-0011 sur lesquels s'est appuyée la présente expertise

La proposition d'un protocole décisionnel simple telle que demandée par le pétitionnaire et réalisée ci-après (cf. chapitre 2) s'appuie sur les éléments scientifiques et techniques de l'expertise conduite pour la première partie de l'avis 2012-SA-0011, dont les principaux sont repris dans ce chapitre :

- **Le bilan de la revue bibliographique** permet de retenir (cf. première partie d'avis 2012-SA-0011 chapitre 2-1-4) que :
 - « L'usage en "parallèle" du test IFN γ et d'une ID permet d'augmenter la sensibilité du dispositif de dépistage » ;
 - « L'usage "en série" du test IFN γ après une ID permet d'augmenter la spécificité de ce dispositif en ne considérant comme possiblement infecté qu'un animal à résultat positif à l'IFN γ ayant au préalable présenté un résultat non négatif en ID ».
- **Les conclusions de la première partie de l'avis 2012-SA-0011** indiquent que : « Le risque estimé lors de l'utilisation du test IFN γ "en série" pour restituer une qualification dans les cheptels où des réactions non négatives en ID ont été observées apparaît équivalent à celui généré par l'application du protocole préconisé par la réglementation européenne. En revanche, l'utilisation du test IFN γ présente certains avantages en termes d'acceptabilité et de standardisation. »

1.2 Rappel des éléments de contexte épidémiologique

Les éléments de réponse fournis dans ces deux parties d'avis reposent sur un contexte épidémiologique dont un rappel synthétique paraît nécessaire pour la compréhension du chapitre qui suit.

La situation épidémiologique de la France au regard de la tuberculose bovine est globalement favorable et lui permet de bénéficier du statut européen « officiellement indemne de tuberculose bovine » depuis décembre 2000 (décision CE/2001/26) (la situation épidémiologique française pour la tuberculose bovine a été décrite en détail dans la partie « 1. Contexte » de la première partie de l'avis 2012-SA-0011). Cependant, cette situation épidémiologique globale cache une hétérogénéité entre zones du territoire métropolitain (existence de zones d'infection résiduelle) (cf. figure 1). Dans les départements où l'infection résiduelle est bien identifiée comme

en Côte-d'Or ou en Dordogne, les taux d'infection restent cependant bas (prévalence de l'ordre de 1% à 3% de cheptels infectés). Mais cette apparente stabilité de la situation doit être nuancée par le fait que des cheptels infectés ont aussi été détectés dans les départements voisins de ceux où l'infection résiduelle a été identifiée et par la découverte régulière depuis quelques années d'animaux sauvages (principalement sangliers et blaireaux) infectés de tuberculose bovine, ce qui constitue une difficulté supplémentaire pour l'éradication de l'infection dans ces zones.

La situation épidémiologique, dans les départements en bordure des zones où l'infection est bien identifiée, est moins bien connue malgré quelques signaux inquiétants (découvertes fortuites de l'infection à l'abattoir, proximité géographique avec des zones d'infection identifiées...). Il est à craindre que le dépistage tuberculique n'y soit pas réalisé avec toute la rigueur nécessaire compte tenu, notamment, de difficultés évoquées ci-après.

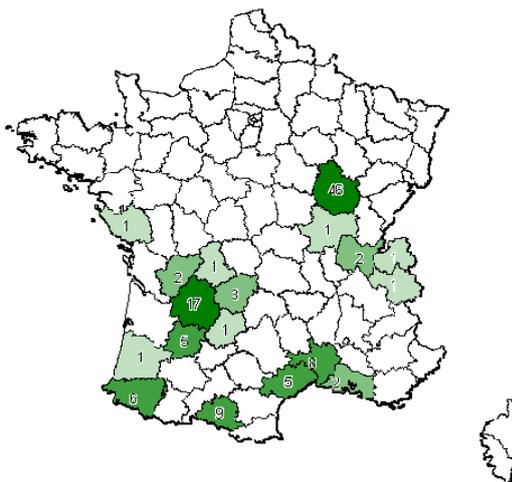


Figure 1 : Représentation de l'incidence départementale des foyers de tuberculose bovine en France en 2010

Au cours des cinq dernières années, la situation épidémiologique de la tuberculose bovine a peu évolué dans les départements identifiés comme infectés (Dordogne et Côte-d'Or).

La non diminution de l'incidence apparente est à mettre en relation avec une pression de surveillance plus forte et une détection des cas plus précoce (augmentation globale de la proportion de nouveaux cas détectés au cours du dépistage par rapport à une détection plus tardive à l'abattoir).

Le perfectionnement de la détection des cas de tuberculose a été permis par une nette amélioration de la sensibilisation des acteurs de terrain corrélée à une meilleure application des protocoles de dépistage.

Les protocoles décisionnels particuliers proposés pour chacun de ces deux départements, bien que complexes et présentant un certain nombre d'écarts avec la réglementation européenne, ont été bien acceptés sur le terrain et appliqués car ils apportaient une réponse à deux difficultés majeures du dépistage de la tuberculose bovine dans le contexte français :

- Le recours à des tests IFN γ « en série » a permis une relance du dépistage généralisé dans ces départements en évitant au vétérinaire sanitaire d'endosser seul la responsabilité d'un diagnostic non négatif, toujours pénalisant pour l'éleveur, et le plus souvent non confirmé par la suite, compte tenu de la valeur prédictive positive très faible du dépistage aujourd'hui en France, y compris dans ces départements où l'infection persiste avec une faible prévalence.
- Pratikés le jour de la lecture de l'ID de dépistage, les tests IFN γ permettaient de raccourcir notablement les délais de blocage des exploitations dans lesquelles des réactions non négatives étaient observées, de 24 à 48 heures *versus* 6 semaines au minimum.

Cette durée de blocage minimale de 6 semaines dans l'attente d'une nouvelle tuberculination est particulièrement pénalisante sur le plan économique pour les élevages allaitants naisseurs (et donc vendeurs de jeunes animaux ou « broutards ») qui représentent 95% des élevages dans le département de la Côte-d'Or et environ 50% en Dordogne.

Ces protocoles ont été élaborés de manière dérogatoire et expérimentale en visant la résolution des difficultés contextuelles locales (notamment, test utilisé en première intention : IDC en Côte-d'Or et IDS en Dordogne). Ils ont été modifiés et actualisés en tenant compte de l'évolution des résultats observés ainsi que des tests IFN γ

utilisés et au fil des années, se sont complexifiés (variation notamment en fonction de la situation épidémiologique de la zone au sein d'un même département) et différenciés entre les régions. Cette situation a rendu délicate leur application dans d'autres régions et difficile l'utilisation des résultats produits à des fins d'analyse épidémiologique.

2- Proposition de protocoles décisionnels

Deux protocoles décisionnels ont été élaborés en expertise collective et sont proposés successivement :

- un protocole réservé au dépistage de la tuberculose bovine dans les élevages indemnes de tuberculose ;
- un protocole proposé pour les élevages infectés et en cours d'assainissement par abattage sélectif dérogatoire et, possiblement, pour des élevages considérés comme « très à risque » (c'est-à-dire ayant un historique récent de tuberculose bovine ou un lien épidémiologique avéré avec un foyer de tuberculose) et pour certains élevages en voisinage étroit de foyer de tuberculose bovine.

2.1 Protocole réservé au dépistage de la tuberculose bovine dans les élevages indemnes

Le protocole décisionnel présenté dans cette partie (cf. figure 2) a été élaboré dans le souci de rendre possible son application, en cas de nécessité, sur l'ensemble du territoire français métropolitain en tant que de besoin (et non aux seuls départements de Côte-d'Or et de Dordogne) à l'exclusion toutefois des zones spécialisées dans la production de bovins de races de combat (notamment Camargue ou Landes) et avec une volonté de simplification pour garantir une bonne compréhension des acteurs de terrain et une meilleure application des mesures, tout en maintenant une sensibilité du dépistage équivalente aux mesures préconisées par l'UE.

Ce protocole décisionnel ne s'appliquerait qu'aux opérations de **dépistage** de la tuberculose bovine (prophylaxie) et donc aux animaux des élevages indemnes de la maladie.

Les points de simplification suggérés par ce nouveau protocole, en comparaison des protocoles expertisés, (notamment protocoles en vigueur pour les campagnes de prophylaxie 2010-2011 et 2011-2012) sont listés ci-après :

- Absence de distinction du test utilisé en première intention : quel que soit le test réalisé (IDS ou IDC) en première intention, le protocole suivi reste le même ;
- Absence de prise en compte du contexte épidémiologique de la zone, l'application de ce protocole étant réservée aux seuls élevages supposés indemnes, les élevages « très à risque » devant faire l'objet d'une gestion différente.

La mise en œuvre de ce protocole de dépistage devrait être tributaire de la fiabilité des tests IFN γ , d'une harmonisation de leur utilisation, et de seuils parfaitement établis et standardisés par un travail du Laboratoire National de Référence (LNR), comme indiqué dans la première partie de cet avis.

Les tests IFN γ utilisés dans ce protocole devraient être systématiquement réalisés avec les réactifs suivants : PPDs (BovigamND), d'une part ET antigènes recombinants (CFP10 et ESAT6)¹ d'autre part, selon des règles de réalisation et d'interprétation définies par le laboratoire national de référence. Compte tenu du caractère supposé indemne des élevages dépistés, l'interprétation des éventuelles réactions divergentes doit être faite dans le sens de la sévérité.

L'application de ce protocole sur le terrain nécessitera une réalisation la plus précise possible des ID. Il est donc recommandé que les ID (y compris l'IDS) comprennent toutes une lecture objective systématique du pli de peau à J0 et à J3.

Les mesures prévues dans ce protocole (cf. figure 2) s'appliquent à tous les animaux du troupeau sauf quand il est indiqué qu'elles ne s'appliquent qu'à un lot. Dans ce cas, le lot doit être constitué *a minima* de dix animaux

¹ Rappel de la première partie de l'avis 2012-SA-0011 : grâce à des améliorations apportées en 2012 par le fabricant du kit BovigamND, ce test présente actuellement une sensibilité et une reproductibilité meilleures que par le passé. Par ailleurs, une version commerciale du test IFN γ Rec utilisant les antigènes recombinants et associant ESAT-6 et CFP10 sera vraisemblablement disponible en 2013 et devrait permettre une utilisation standardisée de ces antigènes par tous les laboratoires.

(parce que l'interprétation du test IDC doit se faire à l'échelle d'un groupe) dont ceux ayant été en contact étroit avec les animaux ayant fait l'objet de l'abattage diagnostique.

La déclinaison de ce protocole repose sur le résultat **du troupeau** au premier test de dépistage.

L'interprétation du résultat « troupeau » doit être conforme à la réglementation, c'est-à-dire que le résultat individuel le plus défavorable détermine le résultat du troupeau. Ainsi, par exemple, si un seul animal présente un résultat positif, le résultat du troupeau doit être considéré comme positif.

- Les élevages comprenant un (ou plusieurs) animal(aux) présentant un **résultat positif à la tuberculination bovine (J3B-J0B > 4 mm)** sont déclarés « suspects » et leur qualification est suspendue.

Il s'agit des élevages comprenant un ou des animaux présentant un résultat positif à l'IDS ou à l'IDC, ou de ceux dont les résultats étaient considérés jusqu'ici comme « grand douteux » à l'IDC (pour rappel, les « grands douteux » tels que définis dans la note de service DGAL/SDSPA/N2010-8305 correspondent aux animaux dont la réaction à la tuberculine bovine est supérieure à 4 mm et la différence entre la réaction à la PPD bovine et celle à la PPD aviaire se situe entre 1 et 4 mm).

Un abattage diagnostique des animaux réagissants est pratiqué et, dans le cas où tous les examens de laboratoire (histologie, PCR, culture) mis en œuvre fournissent un résultat négatif, une série d'IDC doit être pratiquée dans l'élevage sur *a minima* un lot des animaux ayant été en contact avec les animaux ayant antérieurement réagi (cf. la définition du lot d'animaux ci-dessus). Tous les résultats de ces IDC doivent être négatifs pour pouvoir lever la suspicion (et rétablir la qualification de l'élevage). En cas de résultats positifs ou douteux, pour un ou des animaux, lors de ce nouveau contrôle, un nouvel abattage diagnostique doit être entrepris.

- les élevages où, en l'absence de résultat positif ou « grand douteux », un (ou plusieurs) animal(aux) a(ont) fourni un **résultat douteux à la tuberculine bovine (J3B-J0B= [2- 4mm])**, sont momentanément bloqués et les animaux de l'élevage ne peuvent être vendus, dans l'attente des résultats des tests complémentaires pratiqués.

Il s'agit donc des élevages comprenant un ou des animaux présentant un résultat douteux à l'IDS, ou « petit douteux » à l'IDC (pour rappel, les « petits douteux » définis par la note de service DGAL/SDSPA/N2010-8305 correspondent aux animaux dont la réaction à la tuberculine bovine est comprise entre 2 et 4 mm et pour lesquels la différence entre la réaction à la PPD bovine et celle à la PPD aviaire se situe entre 1 et 4 mm).

Une prise de sang est réalisée le jour de la lecture de l'ID sur tous les animaux ayant présenté ces réactions, en vue de la réalisation de tests IFN γ (le protocole d'utilisation du test IFN γ correspond à un usage « en série », visant l'amélioration de la spécificité globale du dépistage en milieu supposé indemne). Si les résultats de tous les tests IFN γ réalisés sont négatifs, l'élevage est « libéré » et voit sa qualification « indemne de tuberculose » maintenue. Si un ou des résultats positifs ou divergents sont enregistrés, la suspension de qualification de l'élevage devient effective et les animaux réagissants subissent un abattage diagnostique. La suite des événements est alors similaire à la situation des élevages dans lesquels des résultats positifs ont été enregistrés.

Afin de pouvoir distinguer sans ambiguïté les animaux présentant un résultat positif de ceux présentant un résultat douteux, les experts rappellent et recommandent qu'une **lecture objective des IDS** (par mensuration du pli de peau à l'aide d'un cutimètre) soit pratiquée dans ce schéma décisionnel.

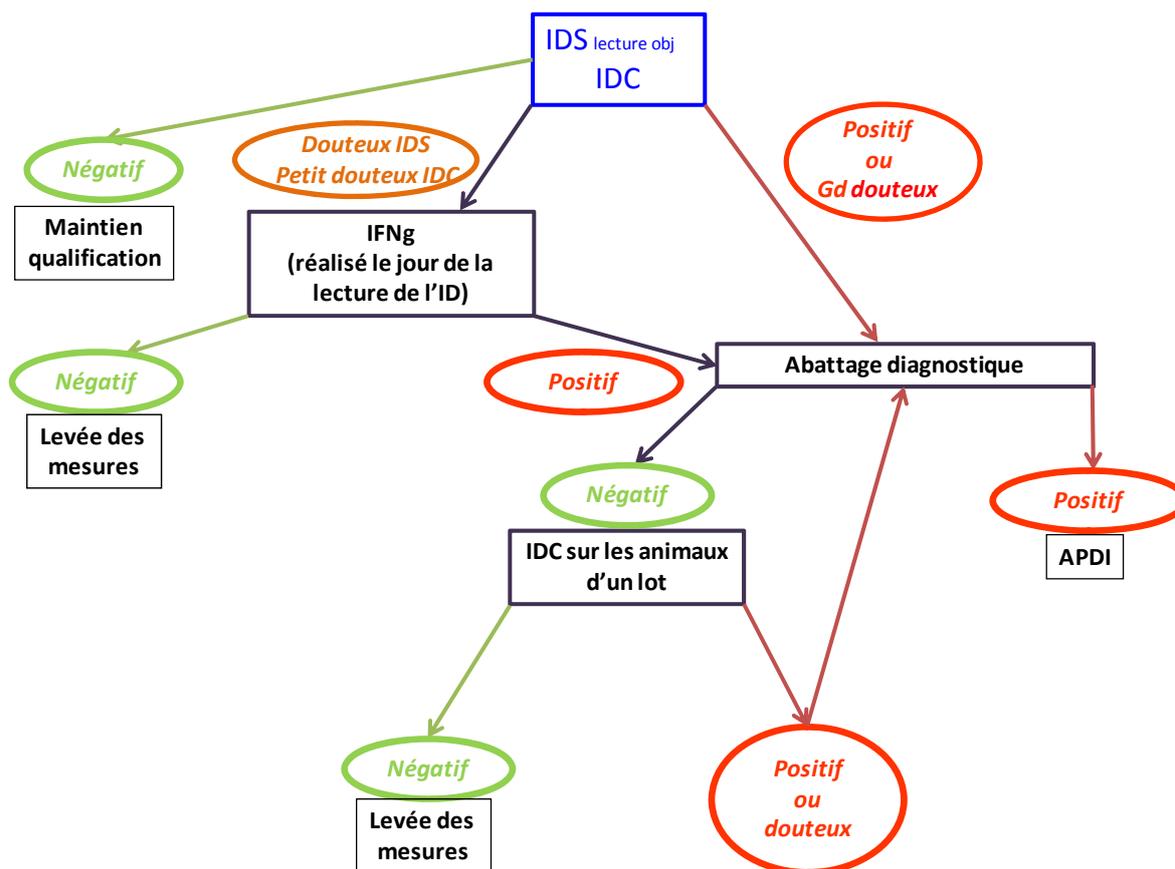


Figure 2 : Schéma du protocole décisionnel proposé pour le dépistage des animaux dans les élevages indemnes de tuberculose en France (résultats pris en compte au plan du troupeau)

2.2 Protocole proposé pour les élevages infectés et en cours d'assainissement par abattage sélectif dérogatoire et, possiblement, pour les élevages considérés comme « très à risque » et pour certains élevages en voisinage étroit de foyer de tuberculose bovine

2.2.1 Élevages infectés bénéficiant d'un assainissement progressif

Compte tenu des éléments bibliographiques présentés dans la première partie de l'avis de l'Anses (2012-SA-0011) qui concluent que l'utilisation des tests IFN γ « en parallèle » des IDS améliore la sensibilité du dépistage, les experts recommandent la mise en œuvre d'un tel protocole d'utilisation pour les élevages bénéficiant de manière dérogatoire d'un assainissement par abattage sélectif dans lesquels il est particulièrement important d'identifier de manière à la fois rapide et exhaustive tous les animaux infectés. Cette utilisation « en parallèle » des tests IFN γ devrait continuer (comme le préconise la lettre à diffusion limitée DGAL/SPRSPP/SDSPA/N00798 du 6 mai 2010) à être pratiquée dans ces élevages jusqu'à la phase d'assainissement (obtention d'au moins un résultat entièrement négatif sur tous les animaux soumis au dépistage).

2.2.2 Élevages considérés comme « très à risque » et certains élevages en voisinage étroit de foyer de tuberculose bovine

Pour les élevages considérés comme « très à risque » en raison d'un historique récent de tuberculose ou ayant eu un lien avéré avec un foyer de tuberculose bovine ainsi que pour certains élevages en voisinage étroit de foyer de tuberculose bovine (choix de ces élevages par les gestionnaires de la lutte sur le terrain), le dépistage par une utilisation « en parallèle » des tests IFN γ des IDS pourrait également être envisagé :

- L'avantage de cette proposition serait d'améliorer la sensibilité globale du dépistage des élevages et donc de permettre une meilleure détection des élevages réellement infectés parmi ceux considérés comme « très à risque » de tuberculose.
- L'inconvénient serait, en diminuant la spécificité du dépistage global de générer un nombre élevé de faux positifs. Ainsi dans une étude conduite en Irlande (E. Gormley, communication personnelle), il

semble que l'application de cette stratégie ait conduit au blocage inutile de troupeaux finalement non infectés. L'utilisation « en parallèle » des tests IFN γ et de l'IDC dans ces troupeaux n'a donc pas été retenue en Irlande. Cependant, en France l'utilisation d'antigènes recombinants, éviterait un certain nombre des résultats faux positifs ; en effet, le protocole irlandais est fondé sur les tests IFN γ n'utilisant que les PPD.

2.3 Nécessité d'évaluation des protocoles mis en place

Compte tenu de la connaissance encore partielle de l'utilisation large des tests IFN γ et en particulier de leur emploi « en série » d'un test ID, il semble indispensable de pouvoir évaluer les protocoles les utilisant.

A cette fin, il convient de définir, en collaboration avec les acteurs de terrain, la liste des données pertinentes devant faire l'objet d'un enregistrement, de faire réaliser ces enregistrements de manière régulière et d'en prévoir une exploitation épidémiologique dans le but d'évaluer la performance des protocoles mis en place.

3- Conclusions du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Compte tenu de l'estimation des caractéristiques des tests IFN γ (première partie de l'avis) ainsi que des avantages liés à son utilisation, les conclusions suivantes peuvent être formulées :

- Dans les élevages indemnes

L'usage des tests IFN γ « en série » des ID (pour améliorer la spécificité globale du dépistage) est recommandé dans le cadre d'un protocole décisionnel (cf. figure 2) de dépistage des élevages *a priori* indemnes.

Cette utilisation devrait s'accompagner d'une réalisation de manière objective des IDC **ET** des IDS (mesure du pli de peau à J0 et à J3).

- Dans les élevages infectés bénéficiant d'un assainissement progressif

L'usage des tests IFN γ « en parallèle » de l'IDS améliorerait la détection des animaux infectés dans les troupeaux en assainissement progressif.

- Dans les élevages considérés comme « très à risque » et certains élevages en voisinage étroit de foyer de tuberculose bovine

L'usage des tests IFN γ « en parallèle » de l'IDS pourrait, éventuellement, être également envisagé pour détecter précocement les troupeaux infectés.

- Dans tous les cas

Compte tenu de la connaissance encore partielle de l'usage large de ces tests relativement nouveaux, les experts recommandent de prévoir la définition de la liste des données pertinentes devant faire l'objet d'un enregistrement, la réalisation d'un enregistrement standardisé et régulier ainsi qu'une exploitation épidémiologique des données générées par la mise en œuvre de ces dispositifs sur le terrain dans le but d'une évaluation régulière des performances des schémas décisionnels appliqués (surveillance et contrôle) ».

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Tels sont les éléments d'analyse que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est en mesure de fournir en réponse à la saisine de la Direction générale de l'alimentation sur une demande d'avis relatif à l'utilisation de certains tests de diagnostic de la tuberculose.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Tuberculose bovine, dépistage, test interféron gamma, IFN γ , en série, PPD, antigènes recombinants, ESAT-6, CFP-10, sensibilité, spécificité, seuil de positivité.