



HAL
open science

Méthode utilisée pour redéfinir les seuils de positivité du test Interféron Gamma utilisé dans le cadre du programme de surveillance de la tuberculose bovine

T. Lurier, Camille Delavenne, Maria Laura Boschioli, Fabrice Chevalier,
Sophie Carles, Céline Dupuy

► To cite this version:

T. Lurier, Camille Delavenne, Maria Laura Boschioli, Fabrice Chevalier, Sophie Carles, et al.. Méthode utilisée pour redéfinir les seuils de positivité du test Interféron Gamma utilisé dans le cadre du programme de surveillance de la tuberculose bovine. 18ème Rencontre des Microbiologistes du Pôle Clermontois, Apr 2022, Clermont-Ferrand, France. hal-03655016

HAL Id: hal-03655016

<https://hal.inrae.fr/hal-03655016>

Submitted on 29 Apr 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Méthode utilisée pour redéfinir les seuils de positivité du test Interféron Gamma utilisé dans le cadre du programme de surveillance de la tuberculose bovine

Thibaut Lurier¹, Camille Delavenne¹, María Laura Boschioli², Fabrice Chevalier^{3*}, Sophie Carles^{1*}, Celine Dupuy^{4*}

18^{ème} Rencontre des Microbiologistes du Pôle Clermontois

1-UMR EPIA (INRAE, VetAgro Sup), 2-LNR tuberculose (Anses), 3-DGAL Bureau de la Santé animale, 4-Unité EAS (Anses), *Plateforme ESA

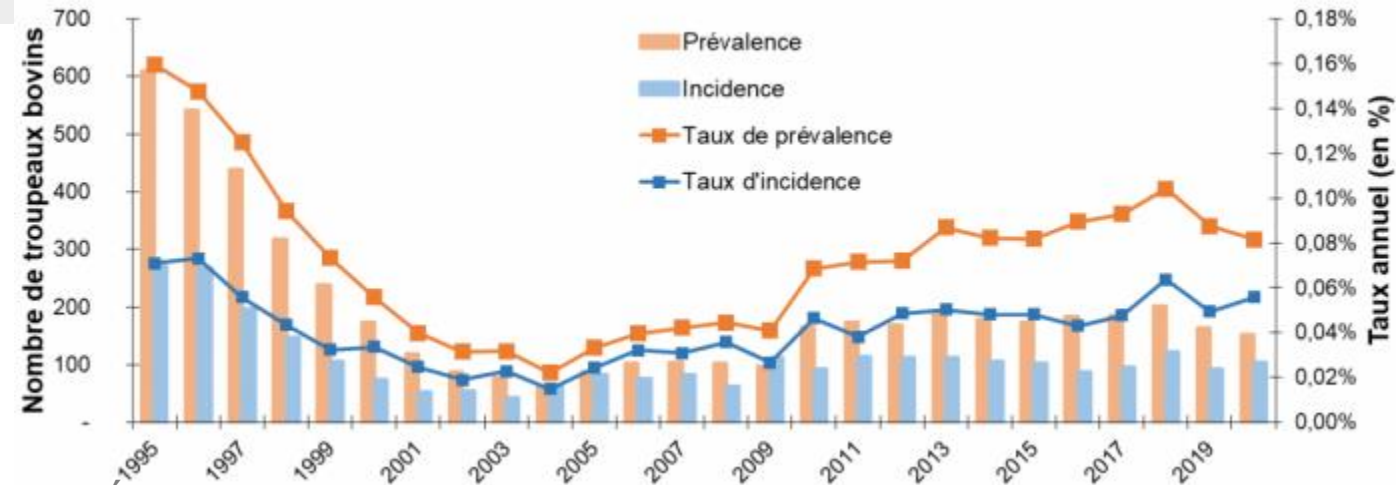


CONTEXTE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE

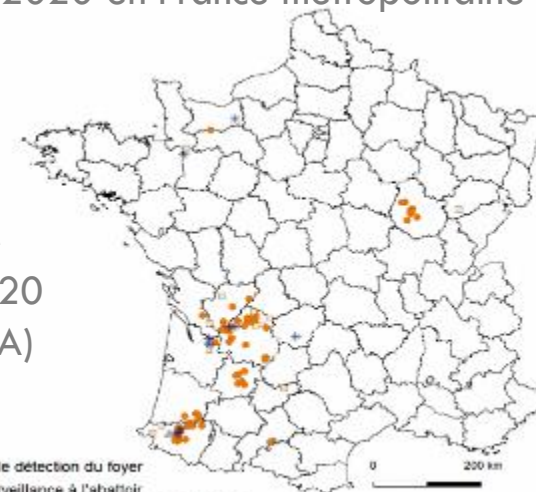


TUBERCULOSE BOVINE : SITUATION SANITAIRE EN FRANCE

- Tuberculose bovine
 - *Mycobacterium bovis*
 - Zoonose transmissible des bovins à l'humain
- Statut indemne depuis 2001, mais
 - Environ 100 foyers bovins incidents par an
 - Répartis dans quelques zones géographiques (Sud-Ouest, Côte d'Or, Normandie et Corse)
- Impact économique important pour la filière
 - En cas d'infection dans un élevage
 - Si perte du statut indemne



Évolution de la prévalence et de l'incidence de la tuberculose bovine de 1995 à 2020 en France métropolitaine (Plateforme ESA)



Mode de détection du foyer

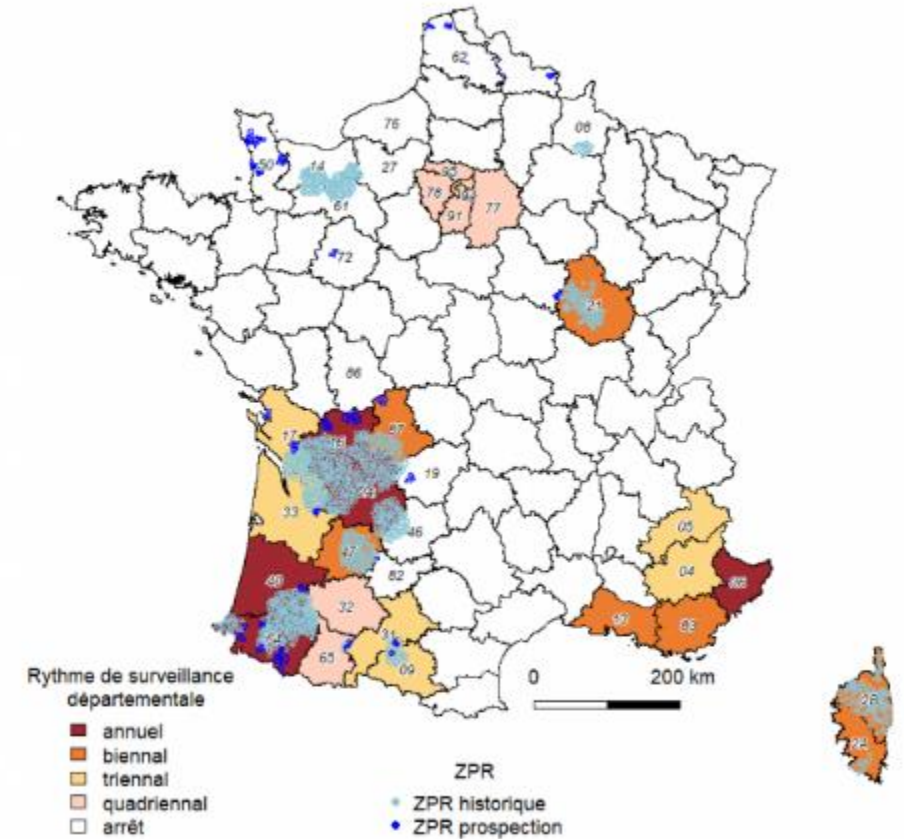
- Surveillance à l'abattoir
- Surveillance programmée en élevage
- ▲ Contrôle d'introduction
- ✦ Suite à une enquête épidémiologique



SURVEILLANCE DE LA TUBERCULOSE BOVINE EN ÉLEVAGE

Rythmes de prophylaxie et communes en zone à prophylaxie renforcée (ZPR) pour la campagne de dépistage d'octobre 2019 à mai 2020 en France métropolitaine (plateforme ESA)

- Surveillance programmée en élevage
 - Dépistage annuel (ou tous 2-3-4 ans) des bovins avec le test d'intradermotuberculation comparative (IDC)
- Si un bovin est « non négatif » en IDC
 - Abattage diagnostic (avec PCR et histologie) de l'animal non négatif
- OU**
- recontrôle à l'aide du test interféron Gama (INFg)
- Si le test INFg est positif : Abattage diagnostic de l'animal
- Si le test INFg est négatif : Infirmation de la suspicion





LE TEST INTERFÉRON GAMMA ET SON INTERPRÉTATION (NS 2019-581)

- Mesure de la quantité d'INFg produite par les GB après stimulation antigénique
- 2 façons de réaliser la stimulation
 - « PPD » : rapport des INFg produites après stimulation par des AG purifiés à partir de *Mycobacterium bovis* et d'une mycobactérie environnementale (*Mycobacterium avium*)
 - « MIX » : INFg après stimulation avec des antigènes spécifiques ESAT6-CFP 10 de *Mycobacterium bovis* produits de façon synthétique
- **Interprétation combinée des deux mesures pour réaliser le test INFg**

		PPD		
		<0,05	≥ 0,05	≥ 0,3
MIX	<0,03	NEGATIF	NC	POSITIF
	≥0,03	NC POSITIF si PPD BOV > 0,7	POSITIF	POSITIF
	>0,1	POSITIF	POSITIF	POSITIF

Tableau d'interprétation actuel du test INFg



PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS

- Aucun des tests utilisés/utilisables n'est parfait
 - IDC : Se > 80% et Sp > 99% (de la Rua-Domenech et al. 2006, Nunez Garcia 2018)
 - INFg : Se > 80% et Sp > 90% (de la Rua-Domenech et al. 2006, Nunez Garcia 2018)
 - Abattage diagnostic : Se = 90,4% Sp = 100% (Courcoul et al 2014)
 - Contexte de faible prévalence (<0,1%)
- ⇒ La plupart des individus testés positifs ne sont pas confirmés infectés après l'abattage diagnostic
- ⇒ Problématique éthique et d'acceptabilité du plan de surveillance par les éleveurs
- Volonté de détecter précocement les foyers tuberculose pour maintenir le statut indemne et éradiquer la tuberculose bovine

Proposer une interprétation du test INFg **plus spécifique sans être moins sensible**

Ré-évaluer les Se et Sp du test interféron à différent seuils de positivité

Minimiser dans la mesure du possible le nombre d'animaux classés comme douteux



INTERPRÉTATIONS COMBINÉES

		PPD		
		<0,05	≥ 0,05	≥ 0,3
MIX	<0,03	NEGATIF	POSITIF	POSITIF
	≥ 0,03	POSITIF	POSITIF	POSITIF
	>0,1	POSITIF	POSITIF	POSITIF

Interprétation sévère :
“OU”
(prophylaxie scénario 1)

		PPD		
		<0,05	≥ 0,05	≥ 0,3
MIX	<0,03	NEGATIF	NEGATIF	POSITIF
	≥0,03	NEGATIF	POSITIF	POSITIF
	>0,1	POSITIF	POSITIF	POSITIF

Interprétation intermédiaire
(prophylaxie scénario 2)

		PPD		
		<0,05	≥ 0,05	≥ 0,3
MIX	<0,03	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
	≥0,03	NEGATIF	POSITIF	POSITIF
	>0,1	NEGATIF	POSITIF	POSITIF

Interprétation non sévère : “ET”



Est-ce qu'en combinant les tests on peut améliorer les performances globales du plan de dépistage, et plus particulièrement de la prophylaxie ?



MATÉRIEL

DONNÉES LIÉES AUX ANALYSES INF PROVENANT DE DEUX LVD (21 ET 24)

1

Bovin en
assainissement
sélectif

N FINAL = 36 665

2

Bovins en
surveillance
renforcé

N FINAL = 39 193

3

Bovin en
prophylaxie

N FINAL = 16 128

Et, du résultat du test de confirmation si réalisé... N= 8 016



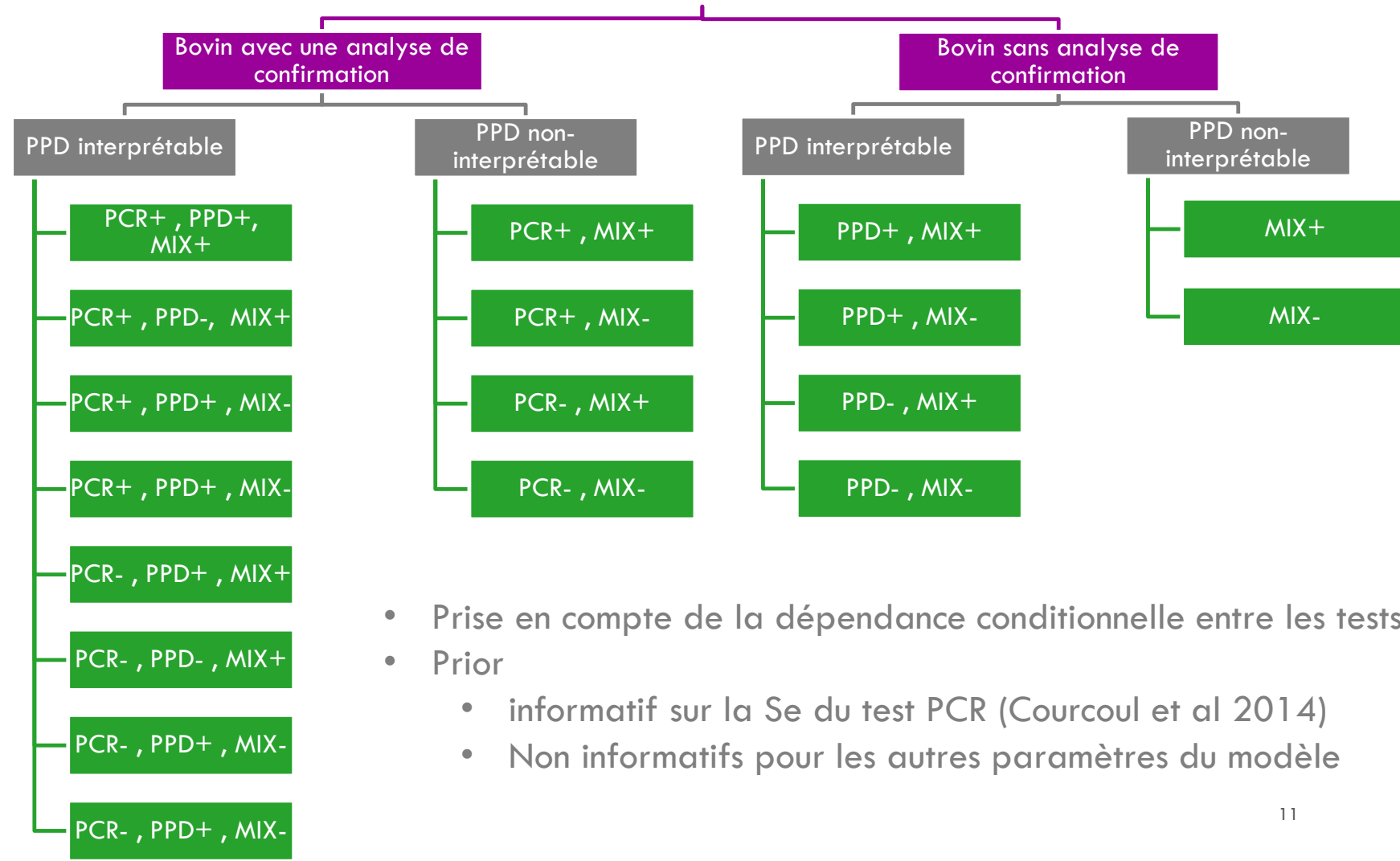
METHODE



MODÈLE À CLASSES LATENTES

- Dans chaque population, récupération du nombre d'individus pour chaque combinaison de résultats des trois tests
 - Certains bovins ne sont pas testés en PCR
 - Certains résultats de test INFg PPD sont interprétables

- ⇒ 8 combinaisons de résultats si les trois tests sont réalisés et interprétables
- ⇒ 4 s'il y a juste deux des trois tests
- ⇒ 2 s'il y a juste les mix



- Prise en compte de la dépendance conditionnelle entre les tests
- Prior
 - informatif sur la Se du test PCR (Courcoul et al 2014)
 - Non informatifs pour les autres paramètres du modèle

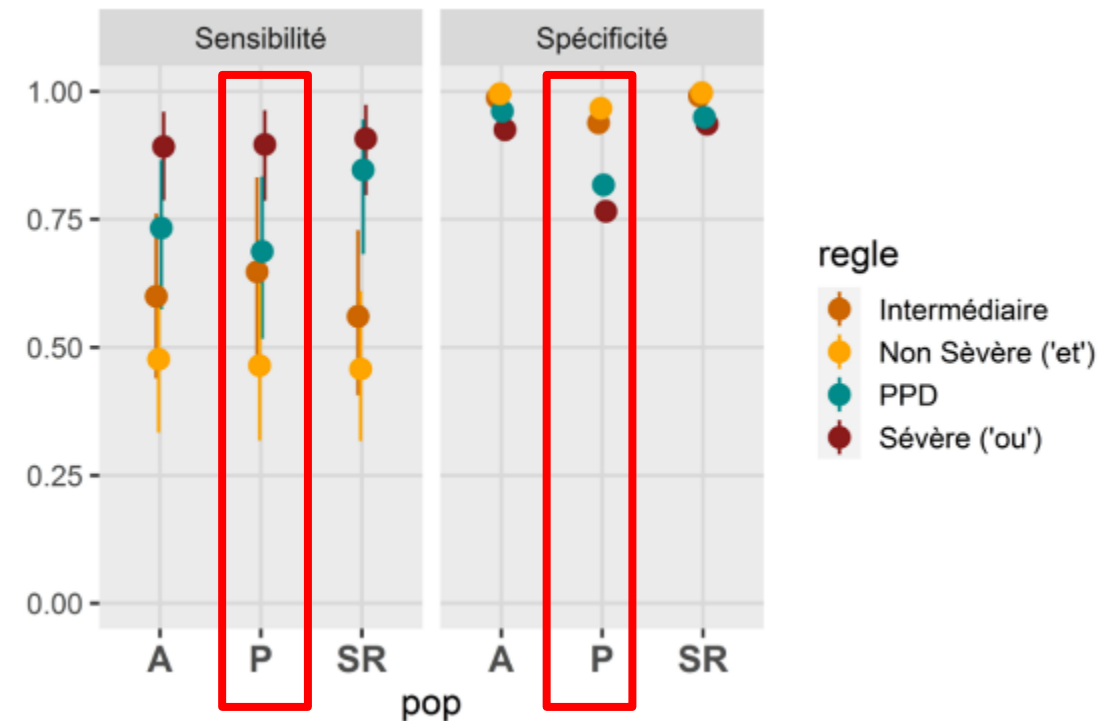


RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES



ESTIMATION DES VALEURS DE SE ET SP AUX SEUILS ACTUELS EN FONCTION DE LA MODALITÉ D'INTERPRÉTATION COMBINÉE DES TESTS

- Interprétation non sévère et intermédiaire plus spécifique, mais beaucoup moins sensible
 - => ne répondent pas aux objectifs
- Interprétation sévère plus sensible, mais encore moins spécifique
 - Dans un contexte de prophylaxie la baisse de Sp est plus marquée et plus impactante





AUTRE INTERPRÉTATION COMBINÉE INTERMÉDIAIRE

		PPD		
		<0,05	≥ 0,05	≥ 0,3
MIX	<0,03	NEGATIF	NEGATIF	POSITIF
	≥0,03	NEGATIF	POSITIF	POSITIF
	>0,1	POSITIF	POSITIF	POSITIF

Interprétation intermédiaire

		PPD		
		<0,05	≥ 0,05	≥ 0,3
MIX	<0,03	NEGATIF	NEGATIF	POSITIF
	≥0,03	POSITIF	POSITIF	POSITIF
	>0,1	POSITIF	POSITIF	POSITIF

Interprétation intermédiaire bis



ESTIMATION DES VALEURS DE SE ET SP AUX SEUILS ACTUELS EN FONCTION DE LA MODALITÉ D'INTERPRÉTATION COMBINÉE DES TESTS

- En prophylaxie
 - **Interprétation sévère**
 - Se : 89,6 [78,6 ; 96,3]
 - Sp : 76,6 [75,9 ; 77,3]
 - **Interprétation intermédiaire bis**
 - Se : 75,1 [58,6 ; 90,2]
 - Sp : 90 [89,4 ; 90,4]
- Hypothèse de travail : Si 3 226 bovins testés \approx 32 foyers

Sévère

777.1 testés positifs

28.8 vrais positifs

3.3 faux négatifs

748 faux positifs

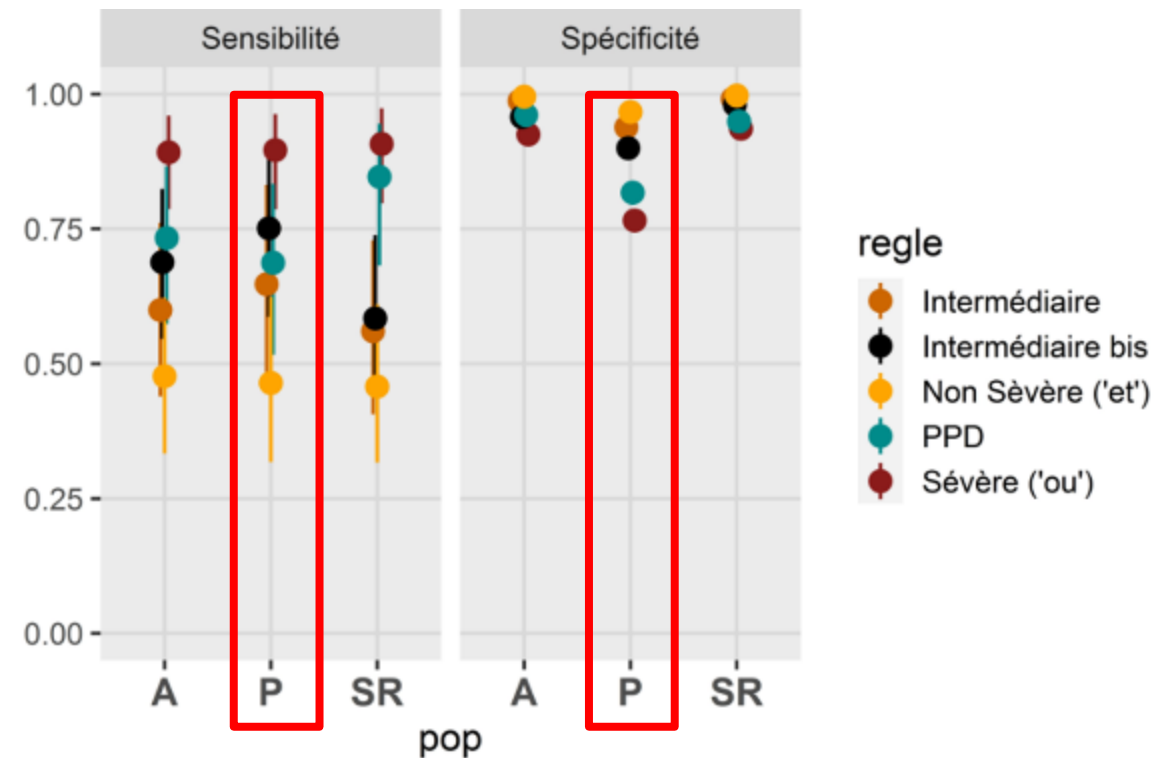
Intermédiaire bis

345 testés positifs

24.1 vrais positifs

8 faux négatifs

320 faux positifs





CONCLUSION

- Évaluation précise de la Se et Sp des tests INFg et des interprétations combinées dans différents contextes d'utilisation
 - Important pour améliorer la communication et l'acceptabilité du test
- En **prophylaxie** (INFg après réaction à l'IDT), Sp basse du test PPD
 - Arbitrage à réaliser entre deux interprétations du test
 - Passage de l'interprétation sévère à intermédiaire bis :
 - 428 bovins faussement positifs par an en moins
 - 5 bovins infectés non détectés par an



REMERCIEMENTS

- Les acteurs impliqués dans la surveillance de la tuberculose bovine en élevage en France
- Les experts techniques du groupe de suivi tuberculose de la Plateforme ESA





BILAN DES FOYERS DE TUBERCULOSE BOVINE DECLARES EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2020 | Plateforme d'épidémiologie en santé animale [WWW Document], n.d. URL <https://www.plateforme-esa.fr/article/bilan-des-foyers-de-tuberculose-bovine-declares-en-france-metropolitaine-en-2020> (accessed 3.31.22).

Courcoul, A., Moyen, J.-L., Brugère, L., Faye, S., Hénault, S., Gares, H., Boschioli, M.-L., 2014. **Estimation of Sensitivity and Specificity of Bacteriology, Histopathology and PCR for the Confirmatory Diagnosis of Bovine Tuberculosis Using Latent Class Analysis.** PLOS ONE 9, e90334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090334>

de la Rua-Domenech, R., Goodchild, A.T., Vordermeier, H.M., Hewinson, R.G., Christiansen, K.H., Clifton-Hadley, R.S., 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, 190–210. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.11.005>

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., Woolliams, J.A., Clifton-Hadley, R.S., 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>