



HAL
open science

Impact de l'évolution du schéma de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur l'évolution de la tuberculose bovine en France entre les années 1965 et 2000 : modélisation de l'incidence cheptel et de la dynamique de transmission intra-élevage de l'infection

Mohammed El Amine Bekara

► To cite this version:

Mohammed El Amine Bekara. Impact de l'évolution du schéma de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur l'évolution de la tuberculose bovine en France entre les années 1965 et 2000 : modélisation de l'incidence cheptel et de la dynamique de transmission intra-élevage de l'infection. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA11T063 . tel-01127068

HAL Id: tel-01127068

<https://theses.hal.science/tel-01127068>

Submitted on 6 Mar 2015

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.

UNIVERSITE PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE : ED 420 – Santé Publique

Année 2014

Discipline : Santé publique
Spécialité : Epidémiologie

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue le 25/11/2014

par

Mohammed El Amine BEKARA

Impact de l'évolution du schéma de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur l'évolution de la tuberculose bovine en France entre les années 1965 et 2000 : modélisation de l'incidence cheptel et de la dynamique de transmission intra-élevage de l'infection.

Directeur de thèse : Dr. Benoit DURAND
Co-directeur de thèse : Pr. Jean-Jacques BÉNET

Jury :

Pr. Laurence MEYER	Président
Dr. Christian DUCROT	Rapporteur
Dr. Pauline EZANNO	Rapporteur
Dr. Véronique CHEVALIER	Examineur
Dr. Didier CALAVAS	Examineur



Bekara Mohammed El Amine
Anses Maisons-Alfort
Laboratoire de santé animale
Unité d'épidémiologie
23 avenue du Général de Gaulle
94706 Maisons-Alfort cedex

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
Unité des maladies contagieuses
7 avenue du Général de Gaulle
94704 Maisons-Alfort
bekara1985@yahoo.fr

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en tout premier lieu Benoit Durand pour m'avoir accordé ce sujet de thèse. Ses connaissances en modélisation mathématique des maladies infectieuses, ainsi que son aide et sa gentillesse ont été indispensables au bon déroulement et à l'aboutissement de cette thèse. Je n'oublierai jamais les trois ans passés sous votre direction. Le monde a besoin des chefs comme vous !!

Mes remerciements vont également à Lamiae Azizi pour son aide et ses conseils qui m'ont permis de réaliser l'analyse spatio-temporelle.

Aurélie Courcoul, je te remercie pour l'aide que tu m'as apportée dans la conception et l'exploitation du modèle dynamique, ainsi que pour la relecture et la correction des différents chapitres de thèse et articles.

Jean-Jacques Bénet a été à l'origine de la mise en place du projet de recherche sur la modélisation dynamique de la tuberculose bovine. Sans lui, ce sujet de thèse n'aurait pas eu lieu. Je lui en suis très reconnaissant.

Merci à toute l'équipe EPI pour leur accueil et leur soutien inconditionnel, pour m'avoir encouragé et aidé à surmonter les moments de difficultés : François Moutou « chef d'unité émérite », je vous remercie de m'avoir raconté les histoires de Tartarin de Tarascon et de La chèvre de monsieur Seguin ; Gina Zanella, je te remercie pour tes conseils concernant mon alimentation ; Maud Marsot, tu es l'une des rares personnes qui m'a marqué durant mon expérience en France, ta gentillesse et tes conseils sur le savoir vivre m'ont été utiles ; Aurore Palisson, tu étais mon Wikipédia parce que tu répondais toujours à mes questions concernant la culture générale, Aurore je n'oublierai jamais ta gentillesse.. ! ; Viviane Domarin, je te remercie de m'avoir aidé dans les différentes tâches administratives ; Asma, on s'est connu les 3 derniers mois de ma thèse, je te remercie pour tes encouragements.

Je voudrais également remercier Gaëlle Nicolas pour les bons moments que nous avons passés ensemble dans l'unité EPI, ainsi que pour son soutien et ses conseils pour la fin de thèse.

J'exprime également ma plus grande gratitude à Pauline Ezanno et à Christian Ducrot pour avoir pris en charge la difficile tâche d'être rapporteurs de ce travail.

Mes remerciements vont également à Didier Calavas et à Véronique Chevalier, qui ont accepté d'être examinateurs de ma thèse.

Je tiens à remercier Laurence Meyer d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

J'adresse mes remerciements aux membres de mon comité de suivi de thèse : Barbara Dufour, Maria-Laura Borschioli, François Courreau, Elisabeta Vergu, Aurélie Courcoul et Gina Zanella, ainsi que mes directeurs de thèse.

J'exprime ma profonde gratitude à la direction générale de l'Anses, et tout particulièrement à la direction scientifique pour m'avoir accordé toute leur confiance en finançant ma bourse de thèse.

Mes sincères remerciements vont également à toute l'équipe de l'unité EPIMAI de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

J'adresse mes remerciements à la DDCSPP 24 et à la DDPP 21 pour m'avoir accueilli pendant 2 semaines dans leurs locaux. Je remercie notamment Christophe Constant de la DDCSPP 24 et Fabrice Chevalier, coordinateur de la tuberculose bovine en région Bourgogne, pour leur aide dans la saisie des données nécessaires à la réalisation de ce travail.

Un grand merci aussi à l'Ecole Doctorale ED 420 pour ses bons conseils, ses formations proposées et les repas délicieux (surtout la tarte au thon) ! Merci à Audrey Bourgeois, la secrétaire de l'ED 420, pour son soutien et son aide dans les procédures de dépôt de manuscrit.

Ces années de travail ont été facilitées par le soutien et les encouragements de mes amis : Naouelle, Salim, Abdelkader, Abdelah et Abdelhaq. Aussi je n'oublie pas le soutien de ma famille.

RESUME

En France, la lutte collective contre la tuberculose bovine à partir de 1965 a permis d'obtenir en 2000 le statut officiellement indemne. En parallèle de cette évolution, plusieurs schémas de prophylaxie ont été appliqués et le cheptel bovin français a connu une évolution dans sa structure démographique et dans les pratiques de sa gestion. L'objectif principal de cette thèse était d'étudier la relation entre ces trois évolutions parallèles. Deux approches ont été utilisées : l'analyse d'une série de données longue et la modélisation mécaniste de la tuberculose bovine.

L'analyse d'une série de données longue, grâce à un modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien, nous a permis de mettre en évidence, en plus de l'effet de schéma de prophylaxie, l'impact des structures et pratiques d'élevage sur le taux d'incidence de la maladie au niveau départemental. Quatre facteurs de risque ont ainsi pu être identifiés : l'augmentation de la taille et de la densité des élevages, la proportion plus importante de vaches laitières, et la part de la surface agricole utile occupée par les pâtures. Ces variables sont liées à la professionnalisation et à la spécialisation des élevages bovins en France.

La modélisation mécaniste, fondée sur un modèle stochastique compartimental, nous a montré que les pratiques d'élevage ont un effet sur la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine : la médiane estimée de paramètre de transmission de l'infection durant la période de stabulation était 5 fois plus élevée que durant la période de pâturage. De plus, ce modèle a permis de montrer que les changements des structures et pratiques d'élevage avaient un poids important sur le risque de transmission entre élevages, au pâturage, par rapport aux changements de schémas de prophylaxie. Une expérimentation *ex-ante* fondée sur le modèle a montré qu'environ un quart des variations du risque de transmission inter-élevages au pâturage étaient expliquées par les changements des pratiques d'élevage contre un dixième par les changements de schémas de prophylaxie. Ce résultat suggère que l'éradication de la maladie en France est sans doute plus complexe qu'il n'y paraît.

Mots-clés : Tuberculose bovine, structures et pratiques d'élevage, schéma de prophylaxie, modèle, poids.

SUMMARY

Impact of the evolution of control programs and herd structures on the evolution of bovine tuberculosis in France between 1965 and 2000: modeling herd incidence and of the within-herd infection dynamic.

In France, the collective control of bovine tuberculosis (bTB) from 1965 allowed France to obtain in 2000 the bTB-free status. In parallel to this evolution, several control programs have been applied and cattle population has changed in its demographic structure and herd management practices. The main objective of this thesis was to study the relationship between these three parallel evolutions. Two different approaches were used: data analysis of bTB incidence between 1965 and 2000 in French departments, and modeling of within-herd bTB transmission.

Data analysis using a spatio-temporal hierarchical Bayesian model has allowed us demonstrating, in addition to the effect of control program, the impact of the evolution of herd structures and management practices on the incidence rate of the disease at the departmental level. Four factors were associated with an increased risk of bTB: the average herd density and size, the percentage of dairy cows in the cattle population, and the percentage of permanent grassland in cultivated surfaces area. These four factors are linked to the progressive professionalization and specialization of cattle farming in France.

The mechanistic modeling work, based on a stochastic compartmental model, showed that herd husbandry practices management have an effect on the dynamics of within-herd transmission of bTB: when animals are inside buildings, the estimated median of the infection transmission parameter was 5 times higher than during the grazing period. In addition, this model has shown that, compared to the impact of changes in control program, changes in herd structures and management practices had a significant weight on the risk of transmission between farms, on pastures. An ex-ante experimentation based on the model showed that about a quarter of the variations in the risk of transmission between herds on pasture was explained by changes in husbandry practices management against 10% explained

by changes in control programs. This result suggests that eradication of the disease in France is probably more complex than it seems.

Keywords: Bovine tuberculosis, herd structures, husbandry practices management, control program, model, weight.

VALORISATION DES TRAVAUX

PUBLICATIONS DANS DES JOURNAUX DE RANG A

Bekara, M.A.E., Azizi, L., Bénét, J.J., Durand, B., 2014. Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000. *Transboundary and emerging diseases*. doi : 10.1111/tbed.12224

Bekara, M.A.E., Courcoul, A., Benet, J.J., Durand, B., 2014. Modeling tuberculosis dynamics, detection and control in cattle herds. *Plos One 9(9)* : e108584. doi:10.1371/journal.pone.0108584

AUTRES PUBLICATIONS (EN FRANÇAIS)

Bekara, M.E.A., Azizi, L., Benet, J.J., Durand, B., 2014. Impact de l'évolution de la structure des élevages sur l'évolution de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000. *Epidémiol. et santé animale*. (Sous presse)

COMMUNICATIONS ORALES :

Bekara, M.A.E., Bénét, J.J., Durand, B., 2012. Etude des facteurs de variation des tests de tuberculination en Côte d'Or et en Dordogne. Journées scientifiques AEEMA, 29 mai 2012, Maisons-Alfort France.

Bekara, M.A.E., Azizi, L., Bénét, J.J., Durand, B., 2014. Impact de l'évolution de la structure des élevages sur l'évolution de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000. Journées scientifiques AEEMA-RFSA, 18 mars 2014, Maisons-Alfort France.

COMMUNICATION AFFICHEES :

Bekara, M.A.E., Bénét, J.J., Durand, B., 2012. Simulation Model for the spread of bovine tuberculosis within France cattle herds. ISVEE 13 Conference, 20-24/08/2012, Maastricht-Netherlands.

Bekara, M.A.E., Azizi, L., Bénét, J.J., Durand, B., 2013. Spatio-temporal variations of bovine tuberculosis in France, 1965-2000. SVEPM Annual Conference, 20-22/03/2013, Madrid-Spain.

Bekara, M.A.E., Courcoul, A., Benet, J.J., Durand, B., 2014. Modeling the spread of bovine tuberculosis within a cattle herd. SVEPM Annual Conference, 26-28/03/2014, Dublin-Ireland.

Bekara, M.A.E., Courcoul, A., Benet, J.J., Durand, B., 2014. Modeling the spread of bovine tuberculosis within a cattle herd. VI International *M. bovis* conference, 16-19/06/2014, Cardiff-Pays de Galle.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : Approximate Bayesian Computation

Agreste : statistique agricole

AM : Arrêté Ministériel

ANOVA : Analysis Of Variance

BAAR : Bacille Alcolo-Acido- Résistant

BYM CAR : Besag, York & Mollié Conditional Autoregressive model

DDCSPP : Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations

DGAL : Direction Générale de l'Alimentation

DIC : Critère d'Information de la Déviance

EDE : Etablissement Départemental d'Elevage

ESAT-6 : Early Secreted Antigenic Target Protein

GDS : Groupement de Défense Sanitaire

HSR : Hypersensibilité Retardée

IC : Intervalle de Confiance ou de Crédibilité

IDC : Intradermotuberculation comparative

IDS : Intradermotuberculation simple

IDT : Intradermotuberculation

IFN γ : Interféron gamma

IR : Incidence Ratio

MCMC : Markov Chain Monte Carlo

OR : Odds Ratio

PPD : Purified Protein Derivative

RR : Risque Relatif

SIR : Ratio d'Incidence Standardisé

SMC : Sequential Monte Carlo

RESUME.....	5
SUMMARY.....	6
VALORISATION DES TRAVAUX.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS.....	10
INDEX DES FIGURES.....	14
INDEX DES TABLES.....	16
INDEX DES ANNEXES	17
INTRODUCTION GENERALE.....	18
1. La tuberculose bovine	19
1.1. <i>Mycobacterium bovis</i>	19
1.2. Symptômes	20
1.3. Transmission de l'infection	20
1.4. Dépistage de la tuberculose bovine	21
1.4.1. Tests <i>ante-mortem</i>	21
1.4.2. Tests <i>post-mortem</i>	27
2. Evolutions parallèles de la stratégie de lutte contre la tuberculose bovine et des structures et pratiques d'élevage.....	29
2.1. <i>Avant 1965</i>	29
2.2. <i>Entre 1965 et 1980</i>	31
2.3. <i>Entre 1980 et 2000</i>	33
2.4. <i>Après 2000</i>	35
3. Problématique et objectifs de la thèse	36
ANALYSE SPATIO-TEMPORELLE DE L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE CHEPTEL DE LA TUBERCULOSE BOVINE ENTRE 1965 ET 2000	40
1. Introduction	40
2. Matériel et Méthodes.....	42
2.1. Source de données	42
2.1.1. Incidence de la tuberculose	42
2.1.2. Rythme de prophylaxie	42
2.1.3. Structures et pratiques d'élevage.....	43
2.2. Modèle.....	43
2.2.1. Modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien	43
2.2.2. Paramétrisation du modèle	46

2.2.3. Exploitation du modèle	49
3. Résultats	50
3.1. Analyse descriptive	50
3.1.1. Evolution de l'incidence cheptel	50
3.1.2. Densité de cheptels	51
3.1.3. Taille moyenne des élevages	51
3.1.4. Pourcentage de vaches laitières	52
3.1.5. Pourcentage de STH dans la SAU (PSHA)	54
3.1.6. Rythme de prophylaxie	56
3.2. Modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien	56
4. Discussion	63
MODELE DYNAMIQUE DE LA TRANSMISSION INTRA-ELEVAGE DE LA	
TUBERCULOSE BOVINE	71
1. Introduction	71
2. Revue bibliographique	73
2.1. Généralités	73
2.2. Nomenclature des modèles	74
2.3. Modélisation de la dynamique de transmission intra-élevage <i>de M. bovis</i>	76
2.3.1. Fonction de transmission densité-dépendante	77
2.3.2. Fonction de transmission fréquence-dépendante	79
3. Modélisation de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine en France	81
3.1. Matériel et méthodes	81
3.1.1. Données	81
3.1.2. Modèle	84
3.2. Résultats	107
3.2.1. Choix des statistiques résumées et du seuil de tolérance	107
3.2.2. Estimation des paramètres	108
3.2.3. Prédiction de la dynamique de la tuberculose bovine	110
3.2.4. Validation	112
3.2.5. Ratio de reproduction effectif $R(t)$	114
3.3. Discussion	116
EXPLOITATION DU MODELE DYNAMIQUE	125
1. Introduction	125
2. Matériel et méthodes	126
2.1. Modèle	126

2.2. Dynamique de transmission intra-élevage de <i>M. bovis</i> dans des élevages moyens en 1965, 1980 et 2000	126
2.2.1. Scénarios	126
2.2.2. Protocole de simulation et indicateurs.....	127
2.2.3. Analyse de sensibilité.....	131
2.3. Impact du schéma de prophylaxie et des structures et des pratiques d'élevage sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages	133
3. Résultats	135
3.1. Dynamique de transmission intra-élevage de <i>M. bovis</i> dans les élevages moyens de 1965, 1980 et 2000	135
3.1.1. Résultats des simulations.....	135
3.1.2. Analyse de sensibilité.....	142
3.2. Impact du schéma de prophylaxie et des structures et des pratiques d'élevage sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages	142
4. Discussion	143
DISCUSSION GENERALE	151
1. Bilan	151
2. Point forts et faibles de la méthodologie	155
2.1. Modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien	155
2.2. Modèle de simulation de la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine	157
3. Perspectives.....	158
REFERENCES	161
ANNEXES.....	179

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Evolution de l'hypersensibilité retardée au cours du temps (Faye, 2010).	22
Figure 2. Evolution du taux d'incidence et du taux de prévalence instantanée au 1 ^{er} janvier de la tuberculose bovine en France, de 1965 à 2000.....	34
Figure 3. Evolution du taux d'incidence de la tuberculose bovine pour chaque zone agricole entre 1965 et 2000 ; (a) définition des 6 zones homogènes pour les caractéristique de l'élevage bovin [adapté de Pluvinage (1971)] ; (b) évolution du taux d'incidence.	51
Figure 4. Evolution, entre 1965 et 2000, de (a) la densité d'élevage par km ² ; (b) la proportion de vaches laitières dans la population totale ; (c) la taille moyenne des élevages ; (d) la proportion de surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée.....	53
Figure 5. Evolution du pourcentage de vaches laitières par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.....	54
Figure 6. Evolution du pourcentage de la surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.	55
Figure 7. Carte de la moyenne <i>a posteriori</i> de la composante spatiale de l'incidence de la tuberculose bovine pour chaque zone.....	57
Figure 8. Distribution des départements selon le nombre de périodes pour lesquelles un SIR > 1 a été prédit par le modèle.....	59
Figure 9. La moyenne <i>a posteriori</i> du risque relatif (SIR prédit par le modèle) de la tuberculose bovine pour chaque département, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.....	60
Figure 10. La distribution spatio-temporelle des résidus du modèle : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.....	62
Figure 11. Carte des variations géographiques du pourcentage des exploitations non professionnelles (< 20 bovins) pour l'année 2000 (le pourcentage national est de 34,6%).	69
Figure 12. Exemple d'un processus d'infection dans un modèle épidémiologique.	74
Figure 13. Représentation schématique du modèle de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine par trois processus : le processus démographique (renouvellement, réforme et changements de lots), le processus infectieux (transitions entre états de santé S : susceptible, E : latent, I : infecté) et le processus de dépistage et de contrôle.....	86
Figure 14. Schéma de prophylaxie B appliqué dans le département de Dordogne entre 2004 et 2006.	94
Figure 15. Schéma de prophylaxie C appliqué dans le département de Dordogne entre 2007 et 2010.	95

Figure 16. Distribution <i>a posteriori</i> des paramètres α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$	109
Figure 17. Impact des variations des paramètres fixés dans le modèle sur les paramètres estimés (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$).	111
Figure 18. Evolution mensuelle de la proportion simulée des animaux infectés (animaux dans l'état de santé <i>E</i> ou <i>I</i> ; ligne continue : médiane, en pointillé : les centiles 2,5% et 97,5%) dans deux élevages moyens fictifs représentatifs des élevages allaitants (Figure a et c, effectif : 70 animaux) et laitiers (Figure b et d, effectif : 81 animaux) en France dans les années 2000, en absence (Figure a et b) ou en présence (Figure c et d) de schéma de prophylaxie (1 000 simulations par scénario).	113
Figure 19. Pourcentage observé et simulé des animaux avec lésions quand l'abattage total est effectué, pour les cinq troupeaux de jeu de données A.	115
Figure 20. Evolution mensuelle du ratio simulé de reproduction effectif $R(t)$ (Figure a et b), et la distribution de $R(t)$ (Figure c et d) lorsque la maladie devient enzootique (après 30 ans) dans deux élevages moyens fictifs représentatifs des élevages allaitants (Figure a et c, effectif : 70 animaux) et laitiers (Figure b et d, effectif : 81 animaux) en France dans les années 2000.....	116
Figure 21. Distribution de la durée (en mois) entre la détection de l'infection et l'assainissement de l'élevage par mesures prophylactiques (abattage total ou partiel).	138
Figure 22. Distribution de la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures (1 000 simulations par scénario).....	139
Figure 23. Distribution de la durée (en mois) de restrictions de mouvement des bovins suite à une suspicion d'infection.	141

INDEX DES TABLES

Tableau 1. Les valeurs de sensibilité et de spécificité des tests <i>ante-mortem</i> estimées dans la littérature.	24
Tableau 2. Grille de lecture de l'IDC (d'après l'annexe B de la Directive 97/12/CE).	25
Tableau 3. Evolution, à l'échelle nationale, du taux d'incidence cheptel, du rythme de prophylaxie et des indicateurs de structures et de pratiques d'élevage.	48
Tableau 4. Comparaison des modèles en utilisant le critère d'information de la déviance (DIC).	56
Tableau 5. Médiane et intervalle de crédibilité à 95% de la distribution <i>a posteriori</i> des différents paramètres du modèle sélectionné.	58
Tableau 6. Evolution selon la zone du nombre de départements pour lesquels le ratio d'incidence standardisé prédit par le modèle (RR) est > 1.	61
Tableau 7. Définitions et valeurs des paramètres fixés dans le modèle.	93
Tableau 8. Sélection de la meilleure combinaison des statistiques résumées sur des jeux de données fictifs générés en utilisant des valeurs des paramètres fixés arbitrairement : $\alpha = 0,083$, $\beta_{\text{étable}} = 0,5$ et $\beta_{\text{pâturage}} = 0,1$	101
Tableau 9. Médiane et centiles [2.5%-97.5%] prédites de la distribution de la durée de foyer (en mois) pour deux élevages moyens fictifs représentatifs des élevages laitiers (effectif : 81 animaux) et allaitants (effectif : 70 animaux) en France dans les années 2000, en présence ou en absence de schéma de prophylaxie (1 000 simulations par scénario).	112
Tableau 10. Description de l'évolution des schémas de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage en France entre 1965 et 2000.	128
Tableau 11. Paramètres du modèle : description, valeurs standards et valeurs testées dans l'analyse de sensibilité.	130
Tableau 12. Résultats des simulations du modèle pour les indicateurs descriptifs.	136
Tableau 13. Résultats des simulations du modèle pour les indicateurs d'efficacité des schémas de prophylaxie.	137
Tableau 14. Résultats des simulations du modèle pour les indicateurs de coût de prophylaxie.	140
Tableau 15. Impact du schéma de prophylaxie et des structures d'élevage sur le risque de transmission inter-élevages sur pâtures de la tuberculose bovine.	143

INDEX DES ANNEXES

Annexe 1. Les causes d'erreurs par défaut ou par excès des tests d'intradermotuberculation.	179
Annexe 2. Evolution de la densité de cheptels par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.....	181
Annexe 3. Evolution de la taille moyenne des élevages par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.....	182
Annexe 4. Schéma de prophylaxie A appliqué dans le département du Nord entre 1981 et 1983.	183
Annexe 5. Schéma de prophylaxie D appliqué dans le département de Côte d'Or entre 2005 et 2009.	184
Annexe 6. Schéma de prophylaxie appliqué dans les années 1965.	186
Annexe 7. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 1965 : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.	187
Annexes 8. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 1980-L : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.	188
Annexes 9. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 1980-A : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.	189
Annexes 10. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 2000-L : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.	190
Annexes 11. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 2000-A : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.	191
Annexe 12. Article 1: Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000.....	192
Annexe 13. Article 2: Modeling tuberculosis dynamics, detection and control in cattle herds (à paraître dans la revue Plos One).....	205

Chapitre 1

INTRODUCTION GENERALE

La tuberculose bovine est une maladie chronique des bovins causée par *Mycobacterium bovis*. Cette maladie est un fléau majeur de l'élevage de bovin. Elle cause une détérioration de l'état général des animaux et des pertes économiques importantes. C'est par ailleurs une zoonose : *M. bovis* est un agent de la tuberculose chez l'homme et de nombreuses espèces animales.

La lutte collective contre la tuberculose bovine a commencé en France en 1954, elle était fondée sur une stratégie associant un dépistage généralisé et un abattage des animaux réagissants. Cette stratégie est globalement restée inchangée jusqu'à l'obtention du statut « officiellement indemne de tuberculose bovine » en 2000 par l'Union Européenne, qui correspond à une prévalence cheptel inférieure à 0,1% durant 6 années consécutives (2001/26/CE). Des modifications de la stratégie de prophylaxie ont cependant eu lieu au cours du temps pour l'adapter à l'évolution de la situation épidémiologique de la tuberculose bovine en France ainsi qu'aux changements des structures et pratiques d'élevage. Ces mesures de lutte et leurs adaptations successives n'ont cependant pas permis à la France d'obtenir l'éradication de la maladie. Depuis 2004, une recrudescence des cas de tuberculose bovine est observée dans plusieurs départements comme la Côte d'Or et la Dordogne.

Dans ce chapitre introductif, nous présentons d'abord la tuberculose bovine, ses symptômes, les voies de transmission de la maladie et les tests utilisés pour dépister l'infection. Nous décrivons ensuite l'évolution de l'incidence et de la prévalence cheptel de la tuberculose bovine entre le début de la lutte

obligatoire (1965) et l'obtention du statut officiellement indemne (2000), en parallèle à l'évolution des schémas de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage. Pour finir, nous exposons la problématique et l'objectif des travaux effectués.

1. La tuberculose bovine

La tuberculose bovine est une maladie bactérienne chronique des bovins due principalement à *Mycobacterium bovis* mais qui peut également être provoquée par *M. tuberculosis*. C'est une maladie zoonotique qui peut également affecter plusieurs espèces animales. L'être humain peut s'infecter en consommant du lait cru ou par contact direct avec un animal infecté, mais le risque est faible. En France, la tuberculose bovine est inscrite sur la liste des dangers sanitaires de première catégorie (article 223.21 du code rural). Au niveau international, le code sanitaire pour les animaux terrestres spécifie que les cas de tuberculose bovine doivent être notifiés, par les pays concernés, à l'Organisation mondiale de la santé (OIE, 2014).

1.1. *Mycobacterium bovis*

M. bovis est un bacille petit, trapu et granuleux (Thorel, 2003). C'est un pathogène intracellulaire obligatoire susceptible cependant de persister longtemps dans le milieu extérieur (Biet *et al.*, 2005, Coetzer & Tustin, 2004, de la Rúa-Domenech *et al.*, 2006a). Les mycobactéries sont classées parmi les bactéries pathogènes non sporulées les plus thermorésistantes. Elles sont détruites à la chaleur humide en 30 minutes à 65 C°, 10 minutes à 72 C° ou 2 minutes à 100 C° (Wilson & Miles, 1975). Les bacilles tuberculeux sont sensibles à la lumière solaire, aux rayons ultra-violets (UV) et aux radiations ionisantes (Blood *et al.*, 1981). Le sang, le sérum et autres protéines protègent les bacilles contre les rayons UV (Wilson & Miles, 1975). Par contre, ils sont modérément résistants au froid et à la dessiccation (Wilson & Miles, 1975). Les mycobactéries ont un temps de génération lent : une division toute les 20 heures en moyenne, soit 60 fois moins que les staphylocoques (Abramson, 1952).

1.2. Symptômes

La tuberculose bovine est observée chez tous les groupes d'âge. Sa durée d'incubation est longue (plus de 2 mois) (Wilson & Miles, 1975). C'est une maladie chronique qui évolue lentement pendant des mois ou des années, bien qu'elle puisse parfois être aigüe (tuberculose miliaire). Les premiers temps de l'infection sont asymptomatiques et les animaux peuvent être infectés de manière latente pendant une période prolongée. Les symptômes n'apparaissent qu'à un stade tardif de la maladie et dépendent de la localisation des lésions (les tubercules) qui peuvent concerner tous les organes (Bénet, 2012).

1.3. Transmission de l'infection

La principale source de contagion de la tuberculose bovine est un animal infecté qu'il soit malade ou non. L'excrétion de *M. bovis* est précoce, durable (durant toute l'évolution de la maladie), importante (en cas des lésions ouvertes) et irrégulière. Le jetage, la salive et les expectorations peuvent provoquer la dispersion dans l'atmosphère d'aérosols (constitués de gouttelettes de 3 à 7 micromètres de diamètre) contenant quelques bacilles tuberculeux responsable d'une transmission aérienne. Ces aérosols constituent la plus importante source de contagion (Perez *et al.*, 2002a). Les fèces et l'urine sont des sources de contagion dans le cas de la tuberculose à localisation digestive et rénale respectivement (Goodchild & Clifton-Hadley, 2001, Humblet *et al.*, 2009, Menzies & Neill, 2000, Morris *et al.*, 1994, Pollock & Neill, 2002). Parmi les voies d'excrétion, on trouve également le lait lors d'infection mammaire (Menzies & Neill, 2000, Morris *et al.*, 1994, Pollock & Neill, 2002). En cas d'infection génitale par *M. bovis*, les sécrétions génitales peuvent également contenir des bacilles tuberculeux (sperme contaminé lors d'infection du testicule ou des sécrétions utérines lors de métrites contagieuses) (Francis, 1958). Il faut enfin souligner que la dangerosité de la contagion dépend aussi de la nature des lésions. En effet, les formes dites ouvertes (tuberculose du poumon, de l'intestin, de l'utérus et de la mamelle) sont considérées comme les plus dangereuses (Fischer *et al.*, 2005). Néanmoins, il est possible qu'un animal tuberculeux sans lésion ouverte puisse excréter des quantités faibles de bacilles mais en quantité suffisante pour assurer la contagion.

Les voies de pénétration de *M. bovis* dans l'organisme sont variées et la localisation des lésions observées chez l'animal permet de déduire la voie d'entrée de la bactérie : les animaux porteurs de lésions dans la cavité thoracique uniquement sont supposés avoir été infectés par inhalation d'aérosols, tandis que des lésions au niveau des ganglions mésentériques laissent supposer une infection par ingestion. La principale voie de pénétration du bacille est ainsi la voie respiratoire chez les bovins (Palmer & Waters, 2006, Pollock & Neill, 2002, Perez *et al.*, 2002b), et la majorité des lésions tuberculeuses observées dans les abattoirs sont détectées au niveau du tractus respiratoire et des ganglions associés (Francis, 1958, Francis, 1972, Menzies & Neill, 2000, Neill *et al.*, 1988). La contamination par voie orale s'effectue par ingestion d'aliments, comme le lait ou l'herbe, contaminés par des doses bacillaires massives. Elle est considérée comme peu efficace en termes de dose infectante. En effet, la dose infectante par voie digestive est largement plus élevée que celle par voie respiratoire. Quelques bacilles contenus dans les aérosols peuvent conduire chez de nombreuses espèces à une infection tuberculeuse. Au contraire, la dose nécessaire pour infecter des veaux par voie orale est de l'ordre de 4×10^8 bacilles (Gannon *et al.*, 2007, Goodchild & Clifton-Hadley, 2001, Menzies & Neill, 2000, Neill *et al.*, 2001). Enfin, il existe d'autres voies de pénétration citées dans la littérature : la voie vénérienne (par l'insémination artificielle ou le transfert embryonnaire) (Roumy, 1966), cutanée (par piqûre ou souillure de plaies) (Francis, 1958) et conjonctivale (Liesegang & Cameron, 1980).

1.4. Dépistage de la tuberculose bovine

1.4.1. Tests *ante-mortem*

M. bovis est un agent pathogène intracellulaire des macrophages et d'autres cellules de type monocytes (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006a). Alors que le diagnostic de nombreuses maladies infectieuses repose sur la détection de la réponse humorale (anticorps), le diagnostic de la tuberculose est fondé sur la recherche d'une réaction d'hyper sensibilité retardée (HSR) (Ritacco *et al.*, 1991). En effet, un bovin infecté développe une réaction immunitaire à médiation cellulaire (macrophages et lymphocytes T en particulier) trois à huit semaines en moyenne après l'infection (Francis, 1958). Cette réaction

cellulaire se maintient plusieurs années avant de s'estomper définitivement quand la tuberculose est très avancée ou généralisée, l'immunité humorale remplaçant alors l'immunité à médiation cellulaire, et de ce fait, la détection de l'infection par une méthode allergique n'étant plus possible. L'évolution immunitaire de l'infection par la tuberculose bovine comporte 5 phases (Figure 1) : phase ante-allergique (phase I, 3 à 8 semaines), installation de l'allergie (phase II), période d'allergie proprement dite (Phase III), diminution de l'allergie (Phase IV), et anergie (il n'est plus possible de détecter la réaction d'HSR, phase V).

Deux tests de dépistage reposent sur la détection de l'HSR et sont approuvés par l'Union Européenne pour le dépistage de la tuberculose bovine : l'intradermotuberculation et l'interféron gamma (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006a). Seule l'intradermotuberculation est recommandée par l'Office International des Epizooties (OIE) pour la sécurisation du commerce international des bovins (Anon, 2004a).

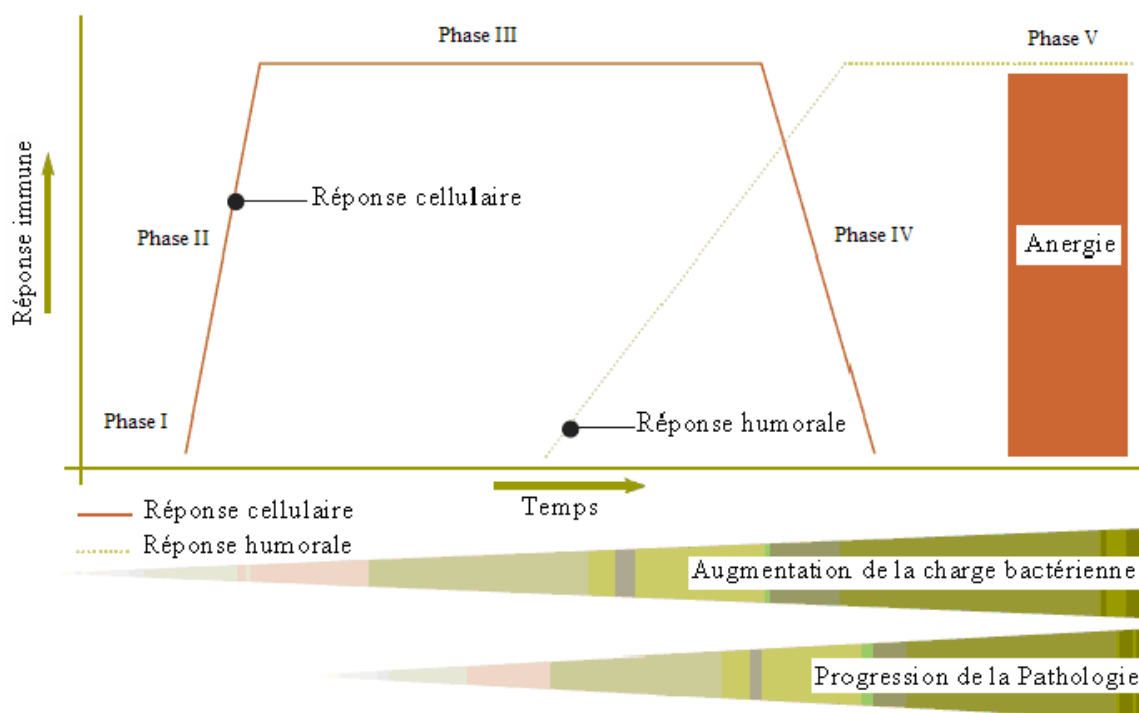


Figure 1. Evolution de l'hypersensibilité retardée au cours du temps (Faye, 2010).

1.4.1.1. L'intradermotuberculation

L'intradermotuberculation simple (IDS) est le test le plus utilisé à travers le monde et en France, en dépistage de première intention. Il consiste à injecter dans l'épaisseur du derme (à l'encolure en France) une dose de tuberculine bovine et à apprécier au bout de 72h la réaction cutanée obtenue au point d'inoculation (Francis *et al.*, 1978, Monaghan *et al.*, 1994, Anon, 2004b).

La lecture quantitative, recommandée, du test, implique la mensuration de l'épaisseur du pli cutané à l'aide d'un cutimètre. Néanmoins, une lecture qualitative est généralement réalisée (visuelle ou par palpation). Si l'épaississement du pli de peau est supérieur à 2 mm, le résultat de l'IDS est considéré comme non négatif, le résultat est douteux si l'épaississement est compris entre 2 mm et 4 mm, au-delà de 4 mm le résultat est considéré positif (Annexe B de la Directive 97/12/CE).

L'IDS est facile à réaliser et moins coûteuse que d'autres méthodes de laboratoire (Schiller *et al.*, 2010). De plus, elle est inoffensive et non sensibilisante. Selon de la Rua *et al.*, (2006), la valeur médiane de la sensibilité individuelle de l'IDS est de 83,9% (min-max [63,2% - 100%]) et celle de la spécificité individuelle de l'IDS est de 96,8% (min-max [75,5% - 99%]) (Tableau 1). Ces intervalles de fluctuation importants dépendent de deux catégories de causes : les unes tiennent surtout aux différences des caractéristiques des populations (selon leur exposition, leurs conditions immunitaires), les autres aux conditions techniques du test (titre de la tuberculine, modalités d'injection, de lecture). Elles conduisent par conséquent à une obligation d'interprétation des résultats en fonction de la connaissance présumée de ces éléments, le résultat seul ne pouvant être considéré comme suffisamment déterminant pour décider de son interprétation.

Néanmoins, comme ce test est utilisé pour dépister des troupeaux infectés (i.e. le plus souvent dans un contexte « à risque »), la sensibilité cheptel de l'IDS augmente (du fait de l'existence vraisemblable de plusieurs animaux infectés, ce qui diminue le risque d'erreur par défaut, et par conséquent augmente la sensibilité) mais la spécificité cheptel chute avec le nombre d'animaux testés, pour les raisons inverses (il faut que tous les animaux donnent un résultat négatif, ce qui devient de plus en plus difficile avec l'augmentation du nombre de bovins tuberculés) (Toma *et al.*, 2010). C'est pourquoi, compte tenu de l'augmentation considérable du nombre d'animaux par troupeau depuis la mise en place du plan de

lutte, le test n'est plus utilisé comme autrefois dans un contexte de dépistage systématique sur tous les élevages, mais, à l'heure actuelle, en fonction d'indications particulières ciblant le risque d'exposition. D'autres sources d'erreurs par excès (faux positifs) ou par défaut (faux négatifs) sont présentées dans l'annexe 1.

Tableau 1. Les valeurs de sensibilité et de spécificité des tests *ante-mortem* estimées dans la littérature.

Test <i>ante-mortem</i>	Sensibilité	Spécificité	Référence
IDS	100%	88,6%	(Lesslie <i>et al.</i> , 1975)
	72%	98,8%	(Francis <i>et al.</i> , 1978)
	80,2%	-	(Gonzalez Llamazares <i>et al.</i> , 1999)
	86,4%	90%	(Pollock <i>et al.</i> , 2003)
	83,9%	96,8%	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)*
	-	96,8%	(Cagiola <i>et al.</i> , 2004)
	53%	69,4%	(Alvarez <i>et al.</i> , 2012a)
IDC	91,4%	99,9%	(Lesslie <i>et al.</i> , 1975)
	95,5%	97,8%	(O'Reilly & MacClancy, 1975)
	55,1%	100%	(Neill <i>et al.</i> , 1994)
	93,3%	-	(Doherty <i>et al.</i> , 1995b)
	90,4%	99,4%	(Griffin <i>et al.</i> , 1999)
	90,9%	100%	(Ameni <i>et al.</i> , 2000)
	52%	99%	(Quirin <i>et al.</i> , 2001)
	80%	99,5%	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)*
	81%	-	(Karolemeas <i>et al.</i> , 2012)
	66%	-	(Conlan <i>et al.</i> , 2012)
IFN γ			
ESAT-6	76,3%	99,2%	(Pollock <i>et al.</i> , 2000)
	88%	99%	(Buddle <i>et al.</i> , 2001)
	77%	93%	(Buddle <i>et al.</i> , 2003)
	69%	91%	(Aagaard <i>et al.</i> , 2006)
PPDB-PPDA	89%	92%	(Pollock <i>et al.</i> , 2000)
	98%	85%	(Buddle <i>et al.</i> , 2001)
	88%	92%	(Vordermeier <i>et al.</i> , 2001)
	95%	74%	(Buddle <i>et al.</i> , 2003)
	85%	93%	(Cockle <i>et al.</i> , 2006)
	87,6%	96,6%	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)*
100%	70%	(Schiller <i>et al.</i> , 2009)	

*médiane calculée à partir d'une revue de littérature

L'intradermotuberculination comparative (IDC) consiste en l'injection simultanée dans l'épaisseur du derme de l'encolure de la tuberculine bovine (B) et aviaire (A) en deux points séparés de 12 à 15 cm (Lesslie *et al.*, 1975, Francis *et al.*, 1978, Kazda & Cook, 1988, Pollock *et al.*, 2003, Karlson, 1962). La lecture du test se fait par l'appréciation, au bout de 72h, des réactions aux deux points d'injection (Delafosse *et al.*, 2002). L'interprétation des résultats se fait par la mesure de la différence entre la réaction due à la tuberculine bovine (B) et la réaction due à la tuberculine aviaire (A) (Annexe B de la Directive 97/12/CE) (Tableau 2). L'IDC a une meilleure spécificité individuelle que l'IDS (médiane : 99,5% min-max [78,8% - 100%]), mais une plus faible sensibilité individuelle (médiane : 80% min-max [52% - 100%]) (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006a) (Tableau 1). L'IDC permet une meilleure discrimination par rapport à l'IDS entre les animaux sains et infectés, mais surtout entre les animaux infectés par *M. bovis* et ceux réactifs à la tuberculine du fait d'une exposition à d'autres mycobactéries ou à un genre apparenté (Francis *et al.*, 1978, Monaghan *et al.*, 1994). Les inconvénients de ce test sont présentés dans l'annexe 1.

Tableau 2. Grille de lecture de l'IDC (d'après l'annexe B de la Directive 97/12/CE).

Tuberculine Bovine	Différence d'épaissements entre	
	réactions aux tuberculines bovine (B) et aviaire (A)	Résultats
Si B > 2mm	B - A > 4mm	Positive
	B - A [1 - 4mm]	Douteuse
	B - A < 1mm	Négative
Si B ≤ 2mm	Quel que soit le résultat de B - A	Négative

L'IDS et l'IDC sont les tests de référence internationale pour le dépistage de la tuberculose bovine (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006a). Cependant, ces deux tests ne sont pas parfaits (voir ci-dessus et annexe 1) (Monaghan *et al.*, 1994). Bien que l'IDS et l'IDC soient standardisées, il peut exister des différences inter-vétérinaires et inter-régionales pour la spécificité et la sensibilité de ces deux tests (de

la Rua-Domenech *et al.*, 2006a, Vordermeier *et al.*, 2006). Les imperfections de ces tests ont des conséquences pratiques importantes. Des réactions faussement positives impliquent l'abattage des animaux concernés et imposent des restrictions de mouvement inutiles des élevages. Des réactions faussement négatives peuvent quant à elles être responsables de la réémergence de la tuberculose bovine dans un troupeau ou de la contamination de troupeaux indemnes (Humblet *et al.*, 2009).

1.4.1.2. L'interféron gamma(IFN γ)

L'interféron gamma est un test *in vitro* développé en Australie dans les années 1980 pour le dépistage de la tuberculose bovine en combinaison avec l'IDS (Wood *et al.*, 1991, Wood & Jones, 2001, Wood & Rothel, 1994). Comme la réponse immune à médiation cellulaire est la principale réponse observée chez la plupart des espèces infectés par *M. bovis*, les chercheurs ont utilisé l'interféron gamma, une cytokine produite majoritairement par les lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique, notamment lors d'infection par des mycobactéries (Pollock & Neill, 2002), pour détecter l'infection par *M. bovis* chez les bovins. L'interféron gamma, comme l'intradermotuberculation, mesure la réaction HSR, mais cette fois la réaction HSR est mesurée objectivement en laboratoire. En France, en plus de l'utilisation du test IFN γ PPD (Purified Protein Derivative), des peptides recombinants ESAT-6 (Early Secreted Antigenic Target Protein) ont également été ajoutés pour améliorer la spécificité du test, sans trop en détériorer la sensibilité (Buddle *et al.*, 2001). En effet, contrairement aux PPD, l'ESAT-6 est un antigène présent chez *M. bovis*, mais pas chez les autres mycobactéries environnementales (Gormley *et al.*, 2006, van Pinxteren *et al.*, 2000).

Le test d'interféron gamma modifié qui est appliqué en France combine ces antigènes et s'effectue en quatre étapes qui sont successivement réalisées dans un délai d'environ de 24h :

- 1- Prélèvement : collecte de sang total sur tube hépariné et transport immédiat au laboratoire (délai de 8h maximum), dans des conditions rigoureuses de température (17-24°C).
- 2- Incubation : 24 h à 37 °C en présence de différents antigènes : tuberculine (PPD) bovine et aviaire, ESAT-6 et antigène témoin négatif (PBS) ; cette phase de « sensibilisation » peut être réalisée par un premier laboratoire, qui peut, après avoir congelé les plaques sensibilisées, les adresser au laboratoire en charge de la réaction suivante de dosage de l'IFN γ .

- 3- Dosage de l'interféron (IFN γ) : par la méthode ELISA sandwich. L'IFN γ est dosé pour chaque antigène (même le témoin négatif) et quantifié par densité optique (Wood & Jones, 2001).
- 4- Lecture des résultats : si les résultats des deux tests IFN γ PPD et IFN γ ESAT-6 sont concordants le test est considéré, selon les cas, positif (positif/positif) ou négatif (négatif/négatif) ; si les résultats sont discordants le test est qualifié de divergent.

Selon de la Rua *et al.*, (2006a), la sensibilité de l'IFN γ PPD est de 87,6% [73% - 100%] et sa spécificité est de 96,6% [85% - 99,6%] (Tableau 1). La sensibilité de l'IFN γ ESAT-6 est de 76,3% [69% - 83.6%] et sa spécificité est de 99,2% [97,6% - 100%] (Pollock *et al.*, 2000) (Tableau 1).

Les résultats de l'IFN γ sont plus objectifs et standardisés et ne dépendent pas de la subjectivité du vétérinaire sur le terrain, ce qui évite les biais de mesure lors de la lecture de l'IDS ou de l'IDC. De plus, il est plus facile à réaliser (simple prise de sang, tandis qu'une tuberculination nécessite un indiscutable savoir-faire pour être réussie) et il ne nécessite pas une deuxième visite à l'élevage pour la lecture des résultats. Cependant, les résultats de ce test peuvent être difficiles à interpréter à cause de la nécessité d'adaptation des seuils (et par conséquent les valeurs de sensibilité et de spécificité) au contexte épidémiologique (Faye, 2010).

1.4.2. Tests *post-mortem*

La détection à l'abattoir des lésions macroscopiques sur les carcasses des animaux abattus est utilisée comme une méthode de dépistage des élevages infectés par la tuberculose bovine dans la plupart des pays (indemnes ou infectés) (Schiller *et al.*, 2010). La sensibilité de cette méthode de détection est cependant faible. Dans une étude réalisée aux Etats-Unis, la sensibilité abattoir a été estimée à 28,5% (Anon, 2009). D'autres études (Corner, 1994, Cousins, 2001), réalisées au Royaume Uni, ont estimé la sensibilité de surveillance à l'abattoir à des valeurs proches de 50%. En fait, la sensibilité de cette méthode de dépistage peut être considérablement augmentée dans un contexte de suspicion (résultat positif à une tuberculination par exemple), tandis qu'elle peut être très basse dans le cadre d'une inspection de routine dont l'objectif est l'inspection de salubrité (en vue d'autoriser la consommation de la carcasse par des humains), qui ne permet pas de détecter des signes fugaces et subtils de l'infection qui peuvent l'être dans un contexte où la vigilance a été sollicitée au préalable.

L'histologie permet de mettre en évidence des lésions caractéristiques dans les coupes de tissus et la présence ou non de BAAR (bacilles alcool-acido résistants). Les procédures de coloration (Ziehl-Neelsen et l'auramine O/rhodamine) ne sont pas spécifiques des bacilles tuberculeux, mais des mycobactéries en général. L'histologie manque de sensibilité (échantillon pauci-bacillaire) mais aussi de spécificité (autres mycobactéries révélées par la coloration) (WatreLOT-Virieux *et al.*, 2006). Cependant, l'examen histopathologique est un test de diagnostic de la tuberculose bovine plus rapide (résultat en moins de 8 jours) et aussi sensible que la bactériologie (WatreLOT-Virieux *et al.*, 2006). Courcoul *et al.*, (2014) ont estimé les valeurs de sensibilité et de spécificité de l'histopathologie en France à 93,6% [89,9% - 96,6%] pour la sensibilité et à 83,3% [78,7% - 87,6%] pour la spécificité.

La bactériologie (culture et identification de *M. bovis*) est la méthode de référence pour le diagnostic de la tuberculose bovine. Sa mise en œuvre est cependant longue ce qui constitue un inconvénient majeur de cette méthode avec un délai de plusieurs mois (environ 3 mois) nécessaire pour rendre un résultat négatif, et un délai de 10 à 14 semaines pour la culture et le typage d'un échantillon positif. Les prélèvements sont classiquementensemencés sur des milieux solides tels que Lowenstein-Jensen et Coletsos (Schiller *et al.*, 2010). La culture bactérienne est une technique très spécifique, cependant, elle est peu sensible, la sensibilité variant selon le protocole de culture appliqué (Crawshaw *et al.*, 2008). Des études utilisant différentes combinaisons de milieux de culture solides ont estimé cette sensibilité entre 36% à 53% (Cavirani *et al.*, 1999, Drewe *et al.*, 2009). En France, la sensibilité de la culture bactérienne sur un milieu solide de Lowenstein-Jensen a été estimée à 78,1% [72,9% - 82,8%], la spécificité étant estimée à 99,1% [97,1% - 100%] (Courcoul *et al.*, 2014).

L'identification de l'ADN de *M. bovis* par PCR dans les tissus collectés *post-mortem* permet d'obtenir rapidement des résultats (48 heures) par rapport à la culture bactérienne (plusieurs mois) (Schiller *et al.*, 2010). La PCR s'avère très utile et efficace lorsque les prélèvements sont contaminés par la flore de l'environnement et qu'ils sont inutilisables pour la culture. L'inconvénient de la PCR est qu'elle évalue la présence d'ADN ce qui ne donne pas d'information sur la viabilité des agents détectés. La sensibilité de la PCR varie significativement et elle dépend de la méthode de test et du matériel utilisé (Schiller *et al.*, 2010). La sensibilité de PCR est estimée en France à 87,7% [82,5% - 92,3%], et sa spécificité à 97% [94,3% - 99%] (Courcoul *et al.*, 2014). Cette différence de sensibilité entre la culture

et la PCR peut être expliquée sans doute par l'utilisation d'une méthode de décontamination que l'on peut qualifier de drastique pour la culture, qui diminue notablement la quantité de bactéries viables, et par conséquent, affecte la sensibilité.

2. Evolutions parallèles de la stratégie de lutte contre la tuberculose bovine et des structures et pratiques d'élevage

Quatre périodes importantes peuvent être distinguées dans l'évolution de la lutte contre la tuberculose bovine en France : avant 1965 (prophylaxie facultative), entre 1965 et 1980 (contrôle par abattage partiel), entre 1980 et 2000 (contrôle par abattage partiel et par abattage total) et après 2000 (contrôle par abattage total). Dans le même temps, les structures et les pratiques d'élevage des bovins ont connu des évolutions majeures.

2.1. Avant 1965

L'idée de la prophylaxie contre la tuberculose bovine en France a débuté en 1933 (loi du 07/07/1933), elle était volontaire et individuelle. Les éleveurs adhérant à cette prophylaxie recevaient, une fois leurs élevages assainis, une patente qui leur permettait de vendre à un meilleur prix leur lait cru. Malgré ces avantages, peu d'éleveurs se sont engagés dans la prophylaxie à cette époque, du fait des risques trop élevés de recontamination du fait du faible nombre d'éleveurs engagés dans le plan de lutte (Berdah, 2008). Après la seconde guerre mondiale, les exploitations étaient de structure traditionnelle et de type familial, avec une taille de cheptel faible (quelques bovins) et une orientation laitière prédominante. Ce système de production archaïque, à vocation de subsistance, ne vendant que des surplus, n'était pas du tout adapté aux besoins de la population de plus en plus urbanisée, cela dès même avant la 2^{ème} guerre mondiale : le gouvernement, dès la libération, avait mis en place différents dispositifs pour moderniser la production (SEMA, en 1944, pour promouvoir le machinisme agricole, devenu par la suite le CEMAGREF ; INRA, en 1946, « pour nourrir la France », par la rationalisation des productions par des études scientifiques), mais il était impuissant pour proposer des mesures de lutte contre les grandes maladies animales dont on aurait pu espérer quelques chances de succès (les

expériences historiques s'étant révélées décevantes). En fait, certains agriculteurs, poussés par le besoin de commercialiser leur production en dehors du cadre restreint habituel de leur région, ont eu l'idée, au départ en Vendée, de se doter de l'avantage concurrentiel que leur procurerait une situation indemne de tuberculose. Pour ce faire, un petit groupe (pas plus de quelques centaines en 1947), tout d'abord, s'est structuré sur le modèle de solidarité paysanne qui leur était familier, en constituant une caisse commune alimentée au *prorata* du nombre d'animaux, qui permettait de financer par les cotisations du plus grand nombre les besoins financiers pour venir à bout de la tuberculose du plus petit nombre d'éleveurs infectés : en réduisant la source d'infection que constituaient les éleveurs infectés, les éleveurs indemnes diminuaient considérablement le risque pour eux d'être infectés. En plus, tous ces éleveurs, judicieusement conseillés par un vétérinaire praticien novateur, s'engageaient à respecter des mesures communes, qui ont constitué la base du plan de lutte : dépistage par tuberculination sur tous les animaux ; élimination des animaux ayant donné un résultat positif ; nouvelle tuberculination dans un délai court (3 mois) si l'élevage avait été reconnu infecté, dans un délai long (un an) dans le cas contraire (élevage qualifié « indemne ») ; introduction de nouveaux animaux uniquement à partir d'élevages dotés de cette qualification, et après tuberculination ayant donné un résultat négatif. Le ministre de l'Agriculture (Pfmilin), a constaté en 1952 l'incroyable succès de cette démarche : la région était passée en quelques années de 12 % d'élevages infectés à moins de 2 %. Il a recommandé d'étendre ce modèle d'action efficace, tout en mettant en œuvre la machine permettant de rendre possible une telle entreprise à l'échelon national (ce qui a demandé des modifications juridiques considérables). Dans ce cadre, des organisations agricoles (associations, syndicats, coopératives) se sont développées ou ont vu le jour, souvent sur la base d'initiatives locales pour répondre à ce besoin d'organisation collective de la lutte (Berdah, 2008).

Le développement des GDS dans l'ensemble des départements français a permis le passage d'une prophylaxie individuelle à une prophylaxie collective en 1954, avec la loi du 06/12/1954 modifiant la loi du 7 juillet 1933. La prévalence cheptel était estimée en 1954 à 25% et la prévalence animale à 10% (Bénet, 2012). Cette loi de 1954 ne s'adressait dans un premier temps qu'aux éleveurs ayant intégré les GDS, dont les exploitations avaient souvent une taille plus importante que les autres. Elle permettait cependant de rendre la prophylaxie obligatoire pour un groupe de communes ou pour un

département dès lors que 60% des animaux de l'effectif total du département étaient soumis aux mesures de lutte collectives. Les petites exploitations, qui n'étaient généralement pas des adhérentes des GDS, étaient donc clairement défavorisées par cette loi qui a contribué à leur disparition, d'autant plus que les indemnités versées par l'Etat pour la modernisation des exploitations ne pouvaient l'être qu'aux exploitations économiquement rentables (Berdah, 2008). Ainsi, le pourcentage des élevages soumis au dépistage en 1955 n'était que de 15,2 %. En 1955, la densité de cheptels était de 3,1 cheptels/km², le pourcentage des vaches laitières dans la population totale était de 46,7 % et la taille moyenne des élevages était de 8,5 bovins par cheptel (Ministère de l'Agriculture : Recensement général de l'agriculture de 1955). Par la suite, le pourcentage des élevages soumis au dépistage n'a pas cessé d'augmenter pour atteindre 52,4 % en 1961 et 80,9 % en 1963. En parallèle, le pourcentage des vaches laitières dans la population totale a diminué (1964 : 41,8 %) de même que la densité de cheptels (1964 : 2,5 cheptels/km²), alors que la taille moyenne des élevages augmentait pour atteindre 9 bovins par élevage en 1964 (Ministère de l'Agriculture : Statistiques agricoles annuelles de 1964).

2.2. Entre 1965 et 1980

En 1965 la prophylaxie a été rendue obligatoire sur tout le territoire français (arrêté ministériel du 23/06/1965), alors que le pourcentage des élevages testés cette année là était de 95,9 %. La prévalence cheptel était de l'ordre de 14 % et l'incidence cheptel était de 2 % (Figure 2) (Ministère de l'Agriculture : Rapports annuels sur la tuberculose bovine de 1965). La stratégie de lutte était fondée sur la méthode « *test and slaughter* » proposée par Bang, qui reposait sur : (i) la recherche des élevages infectés par dépistage annuel systématique de tous les cheptels en utilisant l'intradermotuberculation simple (IDS) (surveillance programmée en élevage) et par détection des lésions sur les carcasses des animaux abattus (surveillance événementielle à l'abattoir), et (ii) l'assainissement des élevages déclarés infectés par dépistage des animaux infectés à l'aide de l'IDS, en vue de leur élimination.

Un indicateur de l'efficacité de cette méthode est le ratio d'erreur de prédiction de l'IDS : parmi les animaux abattus suite à une IDS positive, le ratio du nombre d'animaux sans lésion visible par le nombre d'animaux qui présentaient des lésions. Plus la valeur de ce ratio est supérieure à 1, plus la

valeur prédictive positive du test est faible. Après 5 ans de l'application de la stratégie de prophylaxie obligatoire, ce ratio était de 0,53 (Ministère de l'Agriculture : Rapport annuel sur la tuberculose bovine de 1970) : parmi les animaux abattus suite à une IDS positive, ceux qui présentaient des lésions était deux fois plus nombreux que ceux qui n'en présentaient pas.

Au cours de cette période, l'élevage bovin en France s'est professionnalisé et modernisé avec la disparition des élevages de type familial de petite taille au profit des exploitations de plus grande taille. En 1975, la taille moyenne des élevages était de 27 bovins par cheptel, la densité de cheptels était de 1,64 élevages/km² et le pourcentage de vaches laitières dans la population totale a continué de régresser pour atteindre 37,4 % (Ministère de l'Agriculture : Statistiques agricoles annuelles de 1975). L'identification individuelle des animaux a été mise en place avec le décret 69-422 du 6/05/1969 qui a harmonisé la nomenclature d'identification unique des animaux afin de faciliter les échanges d'information (Piet, 2005). La création des Etablissements Départementaux d'Elevage (EDE) a constitué une étape clef dans la généralisation de l'identification des bovins mais c'est la professionnalisation des élevages qui a permis de généraliser le système d'identification des bovins dans les années 1970, et on estime qu'en 1978, avant la mise en place du document d'accompagnement unique des bovins (décret 78-415 du 23 /03/1978), 90 % des bovins était identifiés (Scarset, 2008). Appelé plus communément passeport bovin, ce document administratif atteste que le bovin concerné provient d'un élevage indemne. Ce n'est qu'à partir du moment où ce document établissant l'origine de l'animal a été disponible que l'AM du 15/06/1978 a pu rendre compte de la nécessité pour l'éleveur d'acheter des animaux uniquement dans les élevages indemnes, sans toutefois la rendre obligatoire. Ces dispositions ont conduit les éleveurs à défendre leur élevage de façon active en sélectionnant leurs fournisseurs, les élevages infectés se trouvant isolés du circuit commercial. Tous ces éléments ont permis une décroissance rapide du taux d'incidence et de prévalence cheptel de la tuberculose bovine durant cette période (Figure 2). Cependant, suite à la diminution de la valeur de la prévalence cheptel le ratio d'erreur de prédiction de l'IDS avait augmenté, et était de l'ordre de 0,66 en 1978 (Ministère de l'Agriculture : Rapport annuel sur la tuberculose bovine de 1978).

2.3. Entre 1980 et 2000

Au cours des années 1980, l'incidence et la prévalence cheptel ont continué de diminuer (Figure 2). En 1985 la prévalence cheptel était de 1,5% et l'incidence cheptel de 0,6%. Pour cette même année le ratio d'erreur de prédiction de l'IDS atteignait 1,9 : parmi les animaux abattus suite à une IDS positive, ceux qui ne présentaient pas de lésions était deux fois plus nombreux que ceux qui en présentaient. Ceci a incité les autorités sanitaires à adapter la stratégie de lutte aux conditions locales, conformément à la réglementation européenne en vigueur (UE/64/432) avec la possibilité d'un allègement du rythme de prophylaxie : passage d'un rythme de dépistage annuel à un rythme biennal, triennal ou quadriennal, voir l'arrêt du dépistage. Par ailleurs, l'évolution favorable de la situation épidémiologique a permis le recours à l'abattage total qui a été introduit dans la prophylaxie par l'arrêté ministériel du 15/06/1978 (Article 10) après avoir été appliqué, mais rarement, dans la période 1965-1980. Néanmoins, les règles pour le recours à l'abattage total n'étaient pas claires dans l'arrêté ministériel du 15/06/1978, et l'abattage total n'a été appliqué pendant cette période (1980-1999) que lorsque le pourcentage d'animaux réagissants était supérieur à un seuil fixé localement pour chaque département par le directeur des services vétérinaires.

A partir de 1980, le type d'élevage laitier a régressé et le cheptel laitier a connu des changements importants dans sa structure démographique (augmentation du taux de réforme et diminution de l'âge à la réforme), de façon plus marquée après 1984. En parallèle, le type d'élevage allaitant a progressé.

Cette double évolution est une conséquence de la politique européenne de limitation de la production laitière (via la mise en place de quotas laitiers) et de soutien au cheptel allaitant. Suite à l'application des quotas laitiers, le pourcentage de vaches laitières dans la population totale a diminué pour atteindre 25% en 1990. En parallèle, au cours de la période 1980-1990, le nombre d'exploitations a continué de diminuer, la densité de cheptels en 1990 était 0,92 cheptels/km². Inversement, la taille moyenne des élevages n'a pas cessé d'augmenter pour atteindre 44 animaux par cheptel en 1990 (Ministère de l'Agriculture : Statistiques agricoles annuelles de 1990).

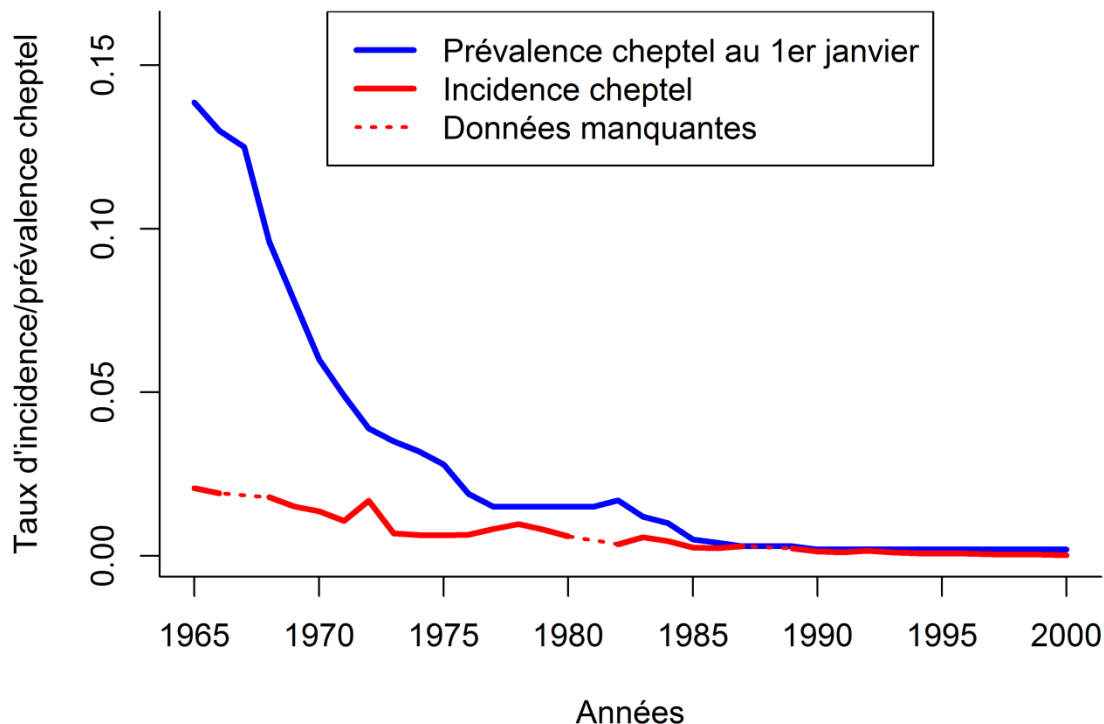


Figure 2. Evolution du taux d'incidence et du taux de prévalence instantanée au 1^{er} janvier de la tuberculose bovine en France, de 1965 à 2000.

En 1990, les taux d'incidence et de prévalence cheptel étaient inférieurs à 0,2% (Figure 2). La réglementation (AM du 16/03/1990) a été modifiée pour définir comme objet principal de la lutte « *la protection des effectifs bovins indemnes ou la qualification des cheptels assainis de tuberculose* ». La comparaison avec le but initial de la prophylaxie (AM du 14/08/1963) qui était « *l'assainissement des troupeaux infectés et la protection des troupeaux indemnes ou assainis* » montre bien le chemin parcouru, depuis le début de la lutte où l'action première était celle du pathologiste (lutte contre l'infection), pour devenir ensuite celle de l'hygiéniste qui préserve le statut indemne (Bénet *et al.*, 2006).

Dans la réglementation de 1990, le plan de lutte a été renforcé par une mesure importante visant à protéger les élevages indemnes : le contrôle sanitaire obligatoire par IDT des animaux introduits dans les élevages indemnes, ces animaux ne pouvant provenir que d'élevages eux-mêmes indemnes, et des sanctions administratives (de restrictions de mouvement des animaux, voire de perte de la qualification officiellement indemne de tuberculose) étant appliquées en cas de non-respect de cette mesure.

L'abattage total des bovins dans les élevages déclarés infectés a été introduit dans le plan de prophylaxie en 1999 (AM 04/05/1999).

Au milieu des années 1990, 44 départements sur 95 avaient un rythme de prophylaxie triennal ou quadriennal ou arrêté. Le ratio d'erreur de prédiction de l'IDS était de 5,4 (Ministère de l'Agriculture : Rapport annuel sur la tuberculose bovine de 1995): parmi les animaux abattus suite à une IDS positive, ceux qui ne présentaient pas de lésions était cinq fois plus nombreux que ceux qui en présentaient. Une des explications de la valeur élevée de ce ratio est la faible valeur de prévalence cheptel observée en 1995 ($< 0,1\%$) (Figure 2). De ce fait, l'utilisation de l'intradermotuberculination comparative (IDC), plus spécifique que l'IDS, a été recommandée pour confirmer les réactions IDS non négatives.

La France a obtenu le statut « officiellement indemne de la tuberculose bovine » par l'Union européenne en 2000 (ce statut correspond à une prévalence cheptel inférieure à 0,1 % pendant 6 années consécutives).

2.4. Après 2000

Après l'obtention du statut officiellement indemne, l'AM du 15/09/2003, qui a remplacé celui de 1990, reprend la priorité fondamentale de la protection des effectifs indemnes et leur qualification indemne, tout en introduisant une série d'autres objets de surveillance, comme la recherche par des enquêtes épidémiologiques des élevages possiblement infectés du fait des contacts qu'ils ont pu avoir avec un foyer de tuberculose. Cette méthode de détection précoce d'élevages infectés vient compenser la diminution du pouvoir de détection par tuberculination systématique qui a résulté des allègements du rythme de tuberculination, et le manque de sensibilité de la détection des lésions à l'abattoir.

Dans les années 2000, le type d'élevage allaitant a continué de progresser : en 2005 le pourcentage des races allaitantes parmi les vaches (52,6 %) a dépassé légèrement le pourcentage de races laitières (47,4 %). La densité de cheptels a également continué de régresser et elle était de 0,46 cheptels/km² la même année. Par contre, la taille moyenne des élevages n'a pas cessé d'augmenter et elle était de 77,5 bovins par cheptel en 2005 (Ministère de l'Agriculture : Statistiques agricoles annuelles de 2005).

A partir de 2004, une recrudescence des cas de tuberculose a été observée dans deux départements : la Côte d'Or et la Dordogne. L'allure de la maladie était différente par rapport aux années précédentes : les données d'abattage total collectées entre 2005 et 2007 ont montré que la médiane des animaux infectés par élevage était de 2 bovins (Ministère de l'Agriculture, enquête nationale tuberculose 2005-2007). Dans ces départements, face à cette situation caractérisée par un faible nombre d'animaux infectés par élevage, l'IFN γ a été introduit dans le schéma de prophylaxie en 2007, en Dordogne, comme un test de confirmation suite à des réactions non négatives à l'IDS. Le but d'utilisation de ce test est l'augmentation de la spécificité du dépistage et la réduction du délai d'obtention des résultats. A partir de 2009 (AM du 04/09/2008), une dérogation à l'abattage total a été appliquée dans les départements de la Côte d'Or et la Dordogne avec un abattage partiel dans les élevages infectés (abattage des seuls animaux réagissants au test).

3. Problématique et objectifs de la thèse

La tuberculose bovine est une maladie à évolution lente au niveau individuel, caractérisée par une durée de latence longue (jusqu'à 17 ans selon Perez *et al.*, (2002a)). L'étude de son évolution sur un territoire impose donc de s'intéresser à des intervalles de temps longs, de l'ordre de plusieurs dizaines d'années. Quatre types d'évolutions peuvent intervenir sur de telles périodes de temps : l'évolution génétique des souches de *M. bovis* et de leur virulence, l'évolution génétique des hôtes et de leur sensibilité, l'évolution des plans de prophylaxie, ainsi que l'évolution des structures et des pratiques d'élevage. Nous nous sommes intéressé dans ce travail à ces deux derniers types d'évolution. On assiste depuis les années 1965, à des changements en parallèle des pratiques d'élevage (avec une disparition des élevages familiaux et une professionnalisation du métier d'éleveur), des structures d'élevage (avec des changements de type, de taille et de densité d'élevage), de l'allure de la maladie (avec une diminution de l'incidence et de la prévalence cheptel de la tuberculose, plus ou moins rapide selon les départements) et des plans de prophylaxie (progressivement adaptés, dans chaque département, à l'évolution de la maladie).

Plusieurs études ont montré l'impact sur la dynamique de la tuberculose bovine des structures et pratiques d'élevage. Le type d'élevage laitier qui était dominant jusqu'aux années 1980 est considéré dans plusieurs études comme facteur de risque d'infection des cheptels par la tuberculose bovine, par rapport aux autres types d'élevage (allaitant ou mixte) (Karolemeas *et al.*, 2011, Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010, Vial *et al.*, 2011, Alvarez *et al.*, 2012b). La conduite intensive des élevages laitiers augmente en effet le risque de transmission intra-élevage de la maladie à cause de contacts plus étroits entre les bovins que pour les autres types d'élevage (Griffin *et al.*, 1993, O'Connor *et al.*, 1993). La probabilité de résurgence de l'infection dans un élevage laitier est ainsi plus élevée que dans un cheptel allaitant. Cependant, on peut penser que l'évolution de la structure démographique des élevages laitiers à partir des années 1980 a probablement permis de réduire le risque de persistance de l'infection dans les cheptels laitiers, puisque la diminution de l'âge à la réforme et l'augmentation du taux de réforme augmentent la probabilité d'élimination par réforme des animaux infectés. En plus du type d'élevage, l'augmentation de la taille d'élevage est rapportée dans la littérature comme un facteur de risque d'infection par la tuberculose bovine au niveau cheptel (Brooks-Pollock & Keeling, 2009, Carrique-Mas *et al.*, 2008, Green & Cornell, 2005, Griffin *et al.*, 1996, Munroe *et al.*, 1999, Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010, Reilly & Courtenay, 2007, Wolfe *et al.*, 2010). Cependant, si l'on considère un intervalle de temps long, l'augmentation de la taille d'élevage est également liée à la professionnalisation des exploitations, dont on peut penser qu'elle a été un facteur protecteur vis-à-vis du risque de tuberculose, avec l'amélioration des conditions de biosécurité, le respect de bonnes pratiques d'élevage (quarantaine, contrôle des animaux introduits) et la mise en œuvre des mesures clés pour la traçabilité des bovins, telles que l'identification individuelle des animaux.

Si l'efficacité de la stratégie de lutte a certainement été le moteur principal de l'amélioration de la situation épidémiologique de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000, on peut donc penser qu'au cours de cette même période, l'évolution des structures et pratiques d'élevage a également joué un rôle. Les poids respectifs de ces deux éléments (stratégie de lutte d'une part, structures et pratiques d'élevage d'autre part) sont cependant inconnus. Leur connaissance a pourtant des conséquences pratiques importantes. Si c'est la stratégie de lutte qui explique l'essentiel de l'évolution épidémiologique de la tuberculose bovine entre 1965 et 2000, on peut penser que la poursuite de cette

stratégie de lutte (ou son adaptation) permettra à terme d'obtenir l'éradication de la maladie. Par contre si l'évolution des structures et pratiques d'élevage a joué un rôle significatif, cette éradication nécessitera également d'influer sur les pratiques des éleveurs.

C'est dans ce contexte que se situe l'ensemble du travail effectué et présenté dans ce manuscrit de thèse. La question de recherche est la suivante :

« Quels sont les poids respectifs sur l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose bovine en France de (i) l'évolution des schémas de prophylaxie et (ii) des structures et pratiques d'élevage, entre le début de la prophylaxie obligatoire (1965) et l'obtention de statut officiellement indemne (2000) ? ».

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé deux approches complémentaires : l'analyse d'une série de données longue (entre 1965 et 2000) de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine par département, et la modélisation mécaniste de la transmission intra-élevage de la tuberculose bovine. L'analyse de données visait à étudier l'association statistique entre l'évolution de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine et celle des structures et des pratiques d'élevage entre 1965 et 2000. La modélisation mécaniste de la transmission intra-élevage de la tuberculose bovine a permis de simuler l'impact du plan de prophylaxie ainsi que celui des structures et pratiques d'élevage sur la dynamique intra-élevage de la maladie. L'exploitation de ce modèle dynamique a permis de quantifier la part liée au schéma de prophylaxie, et celle liée aux pratiques et structures d'élevage, sur l'épidémiologie de la maladie.

Le manuscrit est construit suivant le plan suivant :

- Le second chapitre (« Analyse spatio-temporelle de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine entre 1965 et 2000 ») présente le modèle statistique utilisé, les principaux résultats obtenus ainsi que leur discussion. L'objectif de ce chapitre est de : (i) mettre en évidence des zones à risque élevé ou faible au cours de la période d'étude, et (ii) étudier l'association statistique entre l'évolution de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine et celle des structures et des pratiques d'élevage.
- Le troisième chapitre (« Modèle de simulation de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine ») présente le modèle dynamique qui a été mis au point. L'objectif de

ce chapitre est de conceptualiser, calibrer et valider un modèle de transmission intra-élevage de *M. bovis* dans un élevage de bovins, en prenant en compte les pratiques d'élevage et les mesures de dépistage et de contrôle de l'infection.

- Le quatrième chapitre (« Exploitation du modèle ») a pour objet de tester par simulation l'effet, sur la transmission de la tuberculose bovine, de changement des valeurs des paramètres de modèle qui représentent les pratiques et structures d'élevage et le schéma de prophylaxie. L'objectif de ce chapitre est de : (i) reconstituer la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine dans des élevages moyens allaitants et laitiers des années 1965, 1980 et 2000, soumis aux mesures réglementaires de dépistage et de contrôle, et (ii) quantifier les poids respectifs du schéma de prophylaxie d'une part, de celle des structures et pratiques d'élevage d'autre part, sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages.
- Le cinquième chapitre (« Discussion générale ») confronte les résultats de notre travail avec la problématique de la thèse et discute de l'apport scientifique de nos travaux pour la problématique de la tuberculose bovine en France. Les perspectives de ce travail sont également présentées.

Chapitre 2

ANALYSE SPATIO-TEMPORELLE DE L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE CHEPTEL DE LA TUBERCULOSE BOVINE ENTRE 1965 ET 2000

1. Introduction

L'évolution du taux d'incidence et de prévalence cheptel de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000 est caractérisée par trois phases : une phase de décroissance rapide (1965-1980), une phase de décroissance lente (1980-1990) et une phase où les valeurs sont restées stables mais faibles (1990-2000) (Figure 2). En parallèle à cette évolution, le cheptel bovin français a connu des changements importants : il s'est professionnalisé à partir des années 1970, puis spécialisé, avec une orientation vers l'élevage allaitant à partir des années 1980.

L'évolution du taux d'incidence et de prévalence cheptel n'a pas été homogène sur le territoire et la diminution du taux de prévalence instantanée a été plus rapide dans certains départements que dans d'autres. Par exemple, dans les années 1965, 1980 et 2000, les taux de prévalence cheptel au 1^{er} janvier dans le département du Cantal étaient respectivement de 21,3%, 4,06% et 0,06%, tandis que dans la Vienne, ces taux de prévalence étaient respectivement de 21,2%, 0,8% et 0,02% (Données DGAL, Ministère de l'Agriculture, de l'Agro-Alimentaire et de la Forêt). Cette hétérogénéité peut être reliée à l'évolution hétérogène dans les pratiques et structures d'élevage et à l'utilisation des rythmes de prophylaxie différents d'un département à l'autre. Ainsi, les départements du nord et de l'ouest de

la France, où l'élevage bovin a une grande importance économique, ont commencé le processus de professionnalisation (mesures de biosécurité, contrôle à l'introduction) des exploitations de façon plus précoce que les départements de la moitié sud de la France. De plus, bien que le plan de prophylaxie soit resté identique dans tous les départements, le rythme de dépistage par IDT a été adapté en fonction de la prévalence cheptel observée dans le département. De ce fait, pour une année donnée, certains départements pouvaient être soumis à un rythme de dépistage annuel et d'autres à un rythme de dépistage biennal, triennal, quadriennal, le dépistage par IDT pouvant également être arrêté. Finalement, bien que les règles de décision pour passer d'un rythme de prophylaxie à un autre aient été fixées par la réglementation au niveau national, certains départements ont adapté ces règles en fonction de leur contexte local.

Le statut d'un cheptel vis-à-vis de la tuberculose bovine est fortement associé aux pratiques d'élevage : en Belgique, Humblet *et al.*, (2010) ont analysé tous les élevages déclarés infectés par la tuberculose bovine entre 1995 et 2006 ($n = 415$), et ont montré que la densité de bovins était un facteur de risque d'infection des cheptels (Humblet *et al.*, 2010). Plusieurs études ont montré une association entre le statut du cheptel vis-à-vis de la tuberculose et les mouvements de bovins dans les zones infectées (Gilbert *et al.*, 2005). La proportion des bovins en mouvement à partir des zones infectées a été identifiée comme un facteur de risque important d'infection des cheptels durant la même année (Humblet *et al.*, 2010). L'historique de l'infection, dans l'élevage ou dans la région, est aussi identifié comme un facteur de risque d'infection par la tuberculose bovine dans plusieurs études réalisées en Royaume Uni (Carrique-Mas *et al.*, 2008, Humblet *et al.*, 2010, Karolemeas *et al.*, 2011, Olea-Popelka *et al.*, 2004). Enfin, la proximité avec un foyer de tuberculose bovine est un facteur de risque de transmission inter-élevages de l'infection (Gilbert *et al.*, 2005, Griffin *et al.*, 1996, Karolemeas *et al.*, 2011).

L'objectif de ce chapitre est d'analyser les variations spatiales et temporelles de l'incidence de la tuberculose bovine en France entre la mise en place d'un plan de prophylaxie obligatoire (en 1965) et l'obtention du statut indemne (en 2000) afin de : (i) mettre en évidence des zones à risque élevé ou

faible au cours de la période d'étude, et (ii) étudier l'association entre l'évolution de l'incidence de la maladie et celle des structures et des pratiques d'élevage.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Source de données

2.1.1. Incidence de la tuberculose

Le nombre des nouveaux cheptels déclarés infectés chaque année a été obtenu à partir des rapports annuels de lutte anti-tuberculose de la DGAL (Ministère de l'Agriculture, de l'Agro-Alimentaire et de la Forêt). Cette incidence annuelle n'a été enregistrée qu'à partir de 1981. Avant cette date, l'incidence cheptel (n) a été obtenue par calcul, à partir du nombre de cheptels infectés au 1^{er} janvier de chaque année ($N1$), du nombre des élevages assainis dans l'année (A) et du nombre de cheptels restants infectés au 31 décembre de chaque année ($N2$) :

$$n = N2 + A - N1 \quad (1) \text{ (Toma } et al., 2010)$$

Les données d'incidence cheptel ont ainsi pu être obtenues pour la période 1965-2000, à l'exception de trois années (1967, 1981, 1988) pour lesquelles le rapport annuel de lutte anti-tuberculose n'a pas pu être obtenu pour des raisons inconnues.

2.1.2. Rythme de prophylaxie

Le rythme de prophylaxie est la fréquence d'application de l'IDT dans un département. Il peut être annuel, biennal, triennal ou quadriennal. Le dépistage peut également être arrêté. Il a été obtenu à partir des rapports annuels de lutte anti-tuberculose de la DGAL (Ministère de l'Agriculture, de l'Agro-Alimentaire et de la Forêt) pour la période 1989-2000. Pour la période 1965-1988, nous avons fixé le rythme de prophylaxie en fonction de la réglementation européenne (UE/64/432) en vigueur, mise en œuvre par le Ministère de l'Agriculture. Cette réglementation fixe les règles de passage d'un rythme à l'autre selon la prévalence observée :

- Le rythme annuel devient biennal si le taux de prévalence cheptel dans le département est inférieur à 1% durant 2 ans.
- Le rythme devient triennal si le taux de prévalence cheptel dans le département est inférieur à 0,2% durant 4 ans.
- Le rythme devient quadriennal (ou le dépistage peut aussi être arrêté) si le taux de prévalence cheptel dans le département est inférieur à 0,1% durant 6 ans.

2.1.3. Structures et pratiques d'élevage

La surface toujours en herbe, la surface agricole utilisée, le nombre total de bovins, le nombre total de vaches laitières et le nombre total de cheptels dans le département ont été obtenus à partir des rapports de statistique agricole annuelle et de recensement général agricole (1970, 1979, 1988 et 2000) auprès du service AGRESTE (Ministère de l'Agriculture, de l'Agro-Alimentaire et de la Forêt).

2.2. Modèle

2.2.1. Modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien

Afin de mettre en évidence les régions à risque anormalement élevé et d'étudier l'effet des mesures de lutte et des pratiques d'élevage sur l'évolution de la tuberculose, nous avons utilisé un modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien. Ce modèle permet d'estimer l'incidence cheptel annuelle de la tuberculose bovine par département en prenant en compte un ensemble de variables disponibles pour chaque année de la période d'étude et jugées pertinentes : le pourcentage de vaches laitières « PVL », le pourcentage de surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée « PSHA », la taille moyenne des élevages « TM » et la densité de cheptels « DCH » (cheptels /km²).

Le modèle utilisé dans cette étude est une extension du modèle spatial hiérarchique Bayésien proposé par Besag, York et Mollié (BYM) (Besag *et al.*, 1991). Ce modèle est largement utilisé, car il permet d'améliorer les estimations de l'incidence obtenues par le SIR (Ratio d'Incidence Standardisé), en prenant en compte la corrélation spatiale et temporelle entre les unités (Lawson *et al.*, 2003). Le SIR est l'estimateur du maximum de vraisemblance du risque, il est obtenu par le ratio du nombre de

nouveaux cheptels infectés Y_i dans le département i et le nombre de cas attendus E_i (produit du taux d'incidence national et la taille d'élevage dans le département i),

Les données dont on dispose sont Y_{it} , le nombre de cas infectés et E_{it} , le nombre de cas attendus pour chaque département $i = 1, \dots, N$ et chaque période $t = 1, \dots, T$. Au premier niveau de la hiérarchie de notre modèle, on suppose que :

$$Y_{it} \sim \text{Poisson}(E_{it}\lambda_{it}),$$

avec λ_{it} le risque relatif (RR) dans le département i et la période t que l'on cherche à modéliser. Ce RR correspond au ratio d'incidence standardisé (SIR) dans ce département pour cette période. Le deuxième niveau de la hiérarchie de notre modèle se présente dans sa forme générale comme suit :

$$\log(\lambda_{it}) = \alpha + \mu_i + \nu_i + \gamma_t + \zeta_{it} + \sum_{\kappa=1}^K \beta_{\kappa} X_{it\kappa}$$

avec :

- α l'intercept du modèle,
- $X_{it\kappa}$ les K variables d'intérêt, et β_{κ} sont les coefficients qui leurs sont associés,
- μ_i l'effet aléatoire spatial du département i ,
- ν_i l'effet aléatoire décrivant l'hétérogénéité spatiale non structurée du département i ,
- γ_t l'effet aléatoire temporel de la période t ,
- ζ_{it} l'effet aléatoire de l'interaction spatio-temporelle dans le département i et la période t .

Les deux effets aléatoires spatiaux μ_i et ν_i sont considérés comme des variables latentes, capturant les effets des facteurs de risque inconnus ou non mesurés, structurés μ_i ou non ν_i spatialement. De même, l'effet aléatoire temporel γ_t représente une variable latente, qui capture les variations temporelles du risque relatif dues à des facteurs de risque inconnus ou non mesurés sur toute la zone d'étude. L'interaction spatio-temporelle ζ_{it} capte tout écart de prédiction du risque relatif par rapport à l'évolution spatiale et temporelle de SIR.

La composante d'hétérogénéité non structurée est supposée suivre une loi normale définie par :

$$\nu_i \sim N(0, \sigma_{\nu}^2),$$

où σ_{ν}^2 contrôle la variabilité de l'incidence dans sa composante spatiale non structurée.

La composante d'hétérogénéité spatialement structurée μ_i suppose que les unités géographiques spatiales proches ont tendance à avoir une incidence similaire. Le modèle gaussien autorégressif conditionnel (CAR) (Kunsch *et al.*, 1987) intrinsèque, permet de prendre en compte cette hypothèse avec :

$$p(u_i | u_j, j \neq i) \sim N \left(\frac{\sum_{j \neq i} w_{ij} \mu_j}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}, \frac{\sigma_\mu^2}{\sum_{j \neq i} w_{ij}} \right)$$

où les poids w_{ij} décrivent la proximité des unités i et j et σ_μ^2 contrôle la variabilité conditionnelle de l'incidence dans sa composante spatiale. Le critère de proximité géographique le plus utilisé en épidémiologie est l'adjacence. Les unités i et j sont voisines si elles partagent une frontière commune :

$$w_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{si les unités } i \text{ et } j \text{ sont voisines} \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

De même, pour l'effet aléatoire temporel γ_t , le modèle CAR a été spécifié :

$$p(\gamma_t | \gamma_d, d \neq t) \sim N \left(\frac{\sum_{d \neq t} Z_{td} \gamma_d}{\sum_{d \neq t} Z_{td}}, \frac{\sigma_\gamma^2}{\sum_{d \neq t} Z_{td}} \right)$$

avec $Z = (z_{td})$ est la matrice d'adjacence temporelle, où $z_{td} = 1$ si t et d sont voisins, sinon $z_{td} = 0$.

Dans ce travail, nous avons utilisé le système de voisinage de 1^{er} ordre, dans lequel les périodes $t-1$ et $t+1$ sont considérées comme voisins de la période t . σ_γ^2 contrôle la variabilité de l'incidence dans sa composante temporelle.

Knorr-Held (2000) distingue quatre différents types d'interactions spatio-temporelles : interaction échangeable dans l'espace et dans le temps, interaction indépendante dans l'espace mais liée au temps, interaction indépendante du temps mais liée à l'espace et interaction spatio-temporelle inséparable. Dans notre modèle, nous avons utilisé une interaction spatio-temporelle inséparable, et l'approche proposée par Abellan *et al.*, (2008) a été utilisée. L'interaction spatio-temporelle est généralement supposée faible. Cependant, des écarts à cette règle étant toutefois possibles. Cela nous a conduit à

utiliser un modèle de mélange avec deux composantes pour la distribution de ζ_{it} (Abellan *et al.*, 2008) :

$$\zeta_{it} \sim \pi N(0, \sigma_1^2) + (1 - \pi) N(0, \sigma_2^2)$$

Les deux composantes ont des distributions gaussiennes de moyenne 0 et de variance σ_1^2 et σ_2^2 , respectivement, où la variance σ_1^2 est supposée petite. Pour assurer l'identification de ces deux composantes, nous avons utilisé la paramétrisation proposée par Robert (2007), selon laquelle $\sigma_2^2 = \sigma_1^2 + d$.

2.2.2. Paramétrisation du modèle

A cause du nombre faible ou nul d'élevages déclarés infectés dans certains départements pour certaines années (en particulier à partir de 1990), nous avons agrégé les données en 7 périodes correspondant chacune à 5 années de données successives : 1965-1970, 1971-1974, 1975-1978, 1979-1984, 1985-1990, 1991-1995 et 1996-2000 (Tableau 3).

Du fait des trois années de données manquantes (1967, 1981, 1988), les périodes 1 (1965-1970), 4 (1979-1984) et 5 (1985-1990) sont des périodes de 6 ans, qui correspondent à 5 années de données et une année pour laquelle les données sont manquantes. Pour les mêmes raisons et afin d'aboutir à 5 périodes de 5 ans en moyenne, les périodes 2 (1971-1974) et 3 (1975-1978) ont dû être raccourcies à 4 années. Ces deux périodes « raccourcies » ont été choisies dans une phase en plateau du taux d'incidence national (Figure 2), afin de ne pas perturber l'estimation de l'incidence lissée (SIR) par le modèle.

Toutes les variables quantitatives (PSHA, TM, DCH et PVL) ont été standardisées. Pour quantifier l'effet de ces variables sur l'incidence cheptel de la tuberculose bovine, nous avons utilisé une différence d'un écart type.

Le rythme de dépistage par IDT a été intégré sous la forme d'une variable qualitative à trois classes :

- « RA » : rythme annuel ;
- « RB » : rythme biennal (référence) ;

- « RM »: rythme allégé : triennal, quadriennal, mixte (plusieurs rythmes différents au cours de la période) ou arrêt du dépistage.

Dans un contexte Bayésien, les paramètres sont traités comme des variables aléatoires, donc les connaissances préalables dans la littérature sur les valeurs de ces paramètres peuvent être incorporées par les distributions *a priori*. Spécifiquement, nous avons utilisé une distribution uniforme non informative pour les effets fixes α et β . La distribution *a priori* choisie pour π était une loi uniforme sur l'intervalle $[0,1]$. Nous avons choisi d'utiliser la loi Gamma inverse de paramètres 0.5 et 0.0005 comme dans Kelsall et Wakefield (1999) pour les écart types suivants : σ_μ , σ_ν et σ_γ .

Des distributions demi-normales ont été utilisées pour σ_1 et k comme dans Abellan *et al.*, (2008) :

$$\sigma_1 \sim N(0, 0.01)I_{(0,+\infty)}$$

$$d \sim N(0, 100)I_{(0,+\infty)}.$$

Nous avons utilisé le logiciel Winbugs (Lunn *et al.*, 2009, Lunn *et al.*, 2000) pour obtenir la distribution *a posteriori* des paramètres de notre modèle spatio-temporel. Deux chaînes initialisées différemment ont été simulées. Nous avons retenu les estimations obtenues sur 50 000 itérations (avec un thin = 50), en rejetant les 20 000 premières itérations considérés comme une période de burn-in de MCMC (Markov Chain Monte Carlo). Pour vérifier la convergence des séquences simulées, nous avons utilisé le test de Gelman et Rubin (Gelman & Rubin, 1992), les valeurs de ce test étaient proches de 1,0 pour tous les paramètres. De plus, nous avons effectué une inspection visuelle des graphes des estimations des paramètres en fonction des valeurs échantillonnées dans la distribution *a priori*. Une analyse de sensibilité a été réalisée, en utilisant plusieurs distributions *a priori* des paramètres du modèle, pour mesurer la robustesse des résultats. Les distributions *a posteriori* ont montré la cohérence des résultats obtenus.

Tableau 3. Evolution, à l'échelle nationale, du taux d'incidence cheptel, du rythme de prophylaxie et des indicateurs de structures et de pratiques d'élevage.

Variables	1965-1970	1971-1974	1975-1978	1979-1984	1985-1990	1991-1995	1996-2000
Surface toujours en herbe(%)	41,21%	41,88%	40,54%	39,89%	38,54%	37,07%	35,78%
Pourcentage de vaches laitières parmi les bovins	38,96%	37,64%	36,91%	30,23%	26,97%	23,01%	21,55%
Densité de cheptels (cheptels/ km²)	2,28	1,81	1,55	1,31	1,04	0,78	0,62
Taille moyenne des cheptels	17,37	23,43	28,53	31,71	39,58	48,80	60,21
Rythme de prophylaxie (nombre des départements)							
Arrêté ou quadriennal	1	1	2	2	0	1	8
Annuel	94	86	74	69	35	23	13
Biennal	0	4	13	24	52	48	38
Triennal	0	0	0	0	7	23	36
Mixte	1	5	7	1	2	0	0
Taux d'incidence cheptel	0,0175	0,01035	0,00765	0,00519	0,00233	0,00109	0,000473
Taux de prévalence cheptel instantanée (1^{er} janvier)	0,0718	0,0236	0,0149	0,0108	0,0043	0,0016	0,00053

2.2.3. Exploitation du modèle

Pour détecter la colinéarité entre les variables du modèle, le coefficient de corrélation de Spearman a été calculé pour chaque couple de variable. Plusieurs modèles ont été testés pour choisir le modèle qui décrit le mieux les données observées. La sélection du modèle a été réalisée en deux étapes. Dans la première étape, nous avons fait une sélection ascendante sur les variables à effet fixe. Puis, une seconde sélection ascendante a été utilisée pour choisir le meilleur modèle avec les effets fixes et aléatoires. Nous avons utilisé le critère d'information de la déviance (DIC) pour sélectionner le meilleur modèle (Spiegelhalter *et al.*, 2002). Le modèle avec la plus petite valeur de DIC a été choisi.

Une fois le modèle final sélectionné, les résidus (R_{it}) ont été obtenus par la différence entre le ratio d'incidence standardisé prédit par le modèle (λ_{it}) et le ratio d'incidence standardisé (SIR_{it}) directement estimé : le rapport entre le nombre de troupeaux déclarés infectés dans un département donné pour une période donnée, sur le nombre attendu des élevages infectés (le produit du taux d'incidence national au cours d'une période par le nombre de troupeaux dans le département dans la même période) .

Pour chaque département, nous avons calculé un score variant de 0 à 7 correspondant au nombre de périodes pour lesquelles le département était à risque ($\lambda_{it} > 1$).

La cartographie des SIR et celle des variables explicatives a utilisé le découpage proposé par Pluvinage (Pluvinage, 1971), légèrement modifié pour prendre en compte l'évolution de la situation agricole dans certains départements depuis les années 1970. Ce découpage regroupe les départements français en 6 grandes zones (Figure 3a) présentant de caractéristiques relativement homogènes pour l'élevage bovin :

Zone N (nord) : les élevages bovins présents dans la zone sont surtout des élevages laitiers situés en plaine.

Zone E (est) : c'est une zone à production laitière de montagnes. La production de viande est limitée à des veaux de boucherie légers et aux vaches de réforme.

Zone C (centre) : elle est constituée par le Massif Central et les régions qui le bordent au Nord. C'est une région spécialisée dans la production de viande et les vaches sont essentiellement des vaches allaitantes.

Zone SE (sud-est) : l'élevage bovin y est peu développé, étant donné le climat méditerranéen peu propice à la production fourragère. Cette zone contient la région de Camargue (départements : 13, 30 et 34), qui héberge un type d'élevage extensif spécifique : l'élevage de taureaux de combat.

Zone SO (sud-ouest) : l'élevage bovin n'a pas ici une importance primordiale mais la densité du cheptel n'est cependant pas négligeable. Le type d'élevage se partage presque également entre laitier et allaitant.

Zone O (ouest) : c'est la première région laitière en France et également la première région productrice de viande (veaux de boucherie et vaches réformées), bien que les vaches soient ici essentiellement des vaches laitières.

Les cartes ont été tracées avec le logiciel Quantum Gis (Version 1.7.4).

3. Résultats

3.1. Analyse descriptive

3.1.1. Evolution de l'incidence cheptel

Le taux d'incidence cheptel national a diminué au cours du temps, rapidement entre 1965 et 1983, et plus lentement à partir de 1983 (Figure 2). Le taux d'incidence est resté ensuite à peu près stable à partir de 1990 (Figure 2). Cette diminution s'est produite de façon parallèle dans chacune des différentes zones, avec des niveaux d'incidence différents, de la zone E, qui était la plus touchée à la zone O, la moins infectée (Figure 3b). A partir de 1990, le taux d'incidence atteint des valeurs faibles et similaires dans toutes les zones, sauf dans la zone SE, où il reste plus élevé qu'ailleurs (Figure 3b).

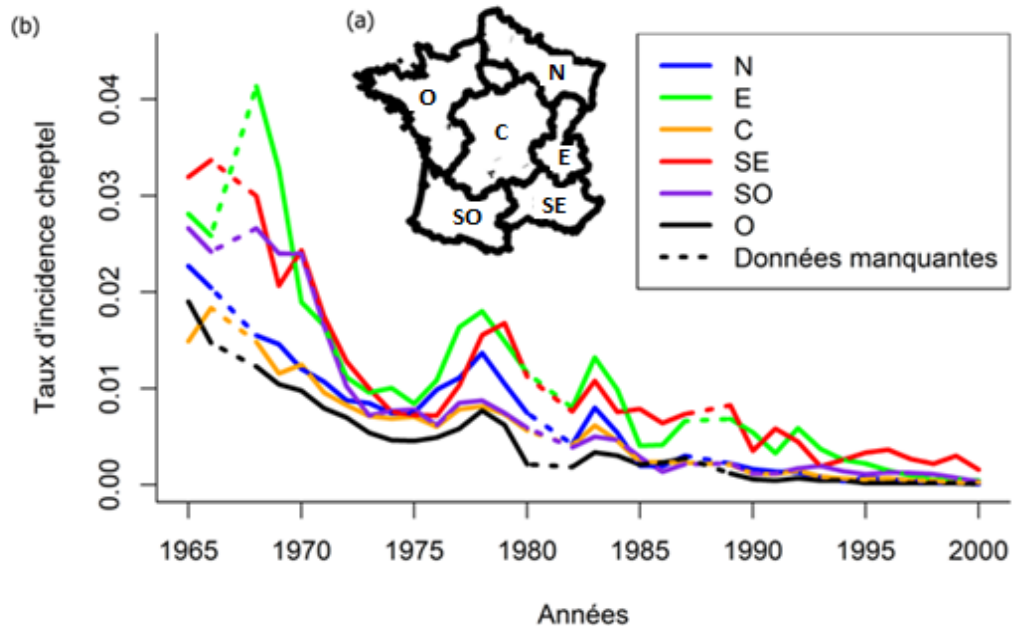


Figure 3. Evolution du taux d'incidence de la tuberculose bovine pour chaque zone agricole entre 1965 et 2000 ; (a) définition des 6 zones homogènes pour les caractéristiques de l'élevage bovin [adapté de Pluvinage (1971)] ; (b) évolution du taux d'incidence.

3.1.2. Densité de cheptels

A l'échelle nationale, la densité de cheptels a fortement diminué au cours du temps, puisqu'elle est passée de 2,28 cheptels par km² pour la période 1 (1965-1970) à 0.62 cheptels par km² pour la période 7 (1996-2000) (Tableau 3). Au niveau régional, la zone O a présenté la densité de cheptels la plus élevée tout au long de la période d'étude, tandis que la densité de cheptels la plus faible était observée dans la zone SE (Figure 4a, annexe 2). De plus, l'allure de la diminution de la densité de cheptels a été presque similaire dans toutes les zones (décroissance rapide) (Figure 4a et annexe 2).

3.1.3. Taille moyenne des élevages

Contrairement à la densité de cheptels, la taille moyenne des élevages a augmenté considérablement au cours du temps, puisqu'elle a été multipliée par 3,5 entre la période 1 (1965-1970) et la période 7 (1996-2000) (Tableau 3). Au niveau régional (Figure 4b et annexe 3), au cours de la première période,

la taille moyenne des élevages était inférieure ou égale à 20 bovins dans la plupart des départements. Mais, par la suite, elle n'a pas cessé de croître de façon assez homogène dans les différentes zones (Figure 4b et annexe 3), pour dépasser 70 bovins par élevage en 2000 dans certaines zones, les tailles moyennes les plus élevées étant observées dans la zone N, et les plus faibles dans la zone SE (Figure 4b et annexe 3).

3.1.4. Pourcentage de vaches laitières

Le pourcentage de vaches laitières a diminué au cours du temps (Tableau 3). A l'échelle régionale, entre les périodes 1 (1965-1970) et 3 (1975-1978) « un fer à cheval » de départements existait et présentait un pourcentage élevé de vaches laitières ($\geq 41\%$) dans trois zones O, N et E, ainsi que 3 départements de la zone C (Loire, Puy-de-Dôme et Cantal) (Figure 5). Dans les zones C, SE et SO, ce pourcentage était faible. A partir de la période 4 (1979-1984), et suite à l'application du système de quotas laitiers, on observe une diminution du pourcentage de vaches laitières dans toutes les zones (Figure 4c et Figure 5), sauf dans quelques départements de la zone E, qui ont conservé un pourcentage élevé (41%) et dans quelques départements des zones O et N, avec des pourcentages moins élevés (entre 30% et 41%) dans la période 7 (1996-2000) (Figure 5).

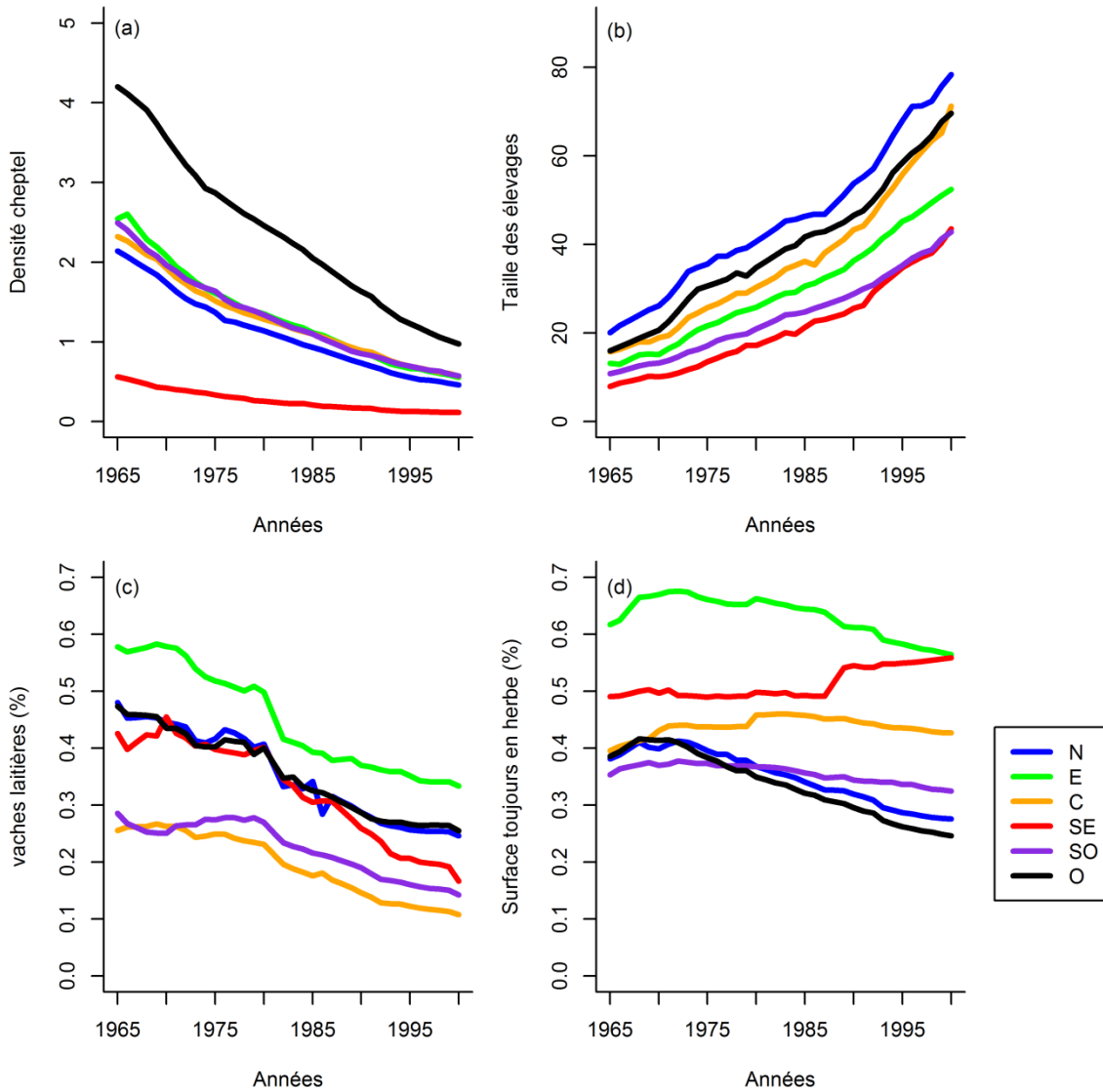


Figure 4. Evolution, entre 1965 et 2000, de (a) la densité d'élevage par km² ; (b) la taille moyenne des élevages ; (c) la proportion de vaches laitières dans la population totale ; (d) la proportion de surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée.

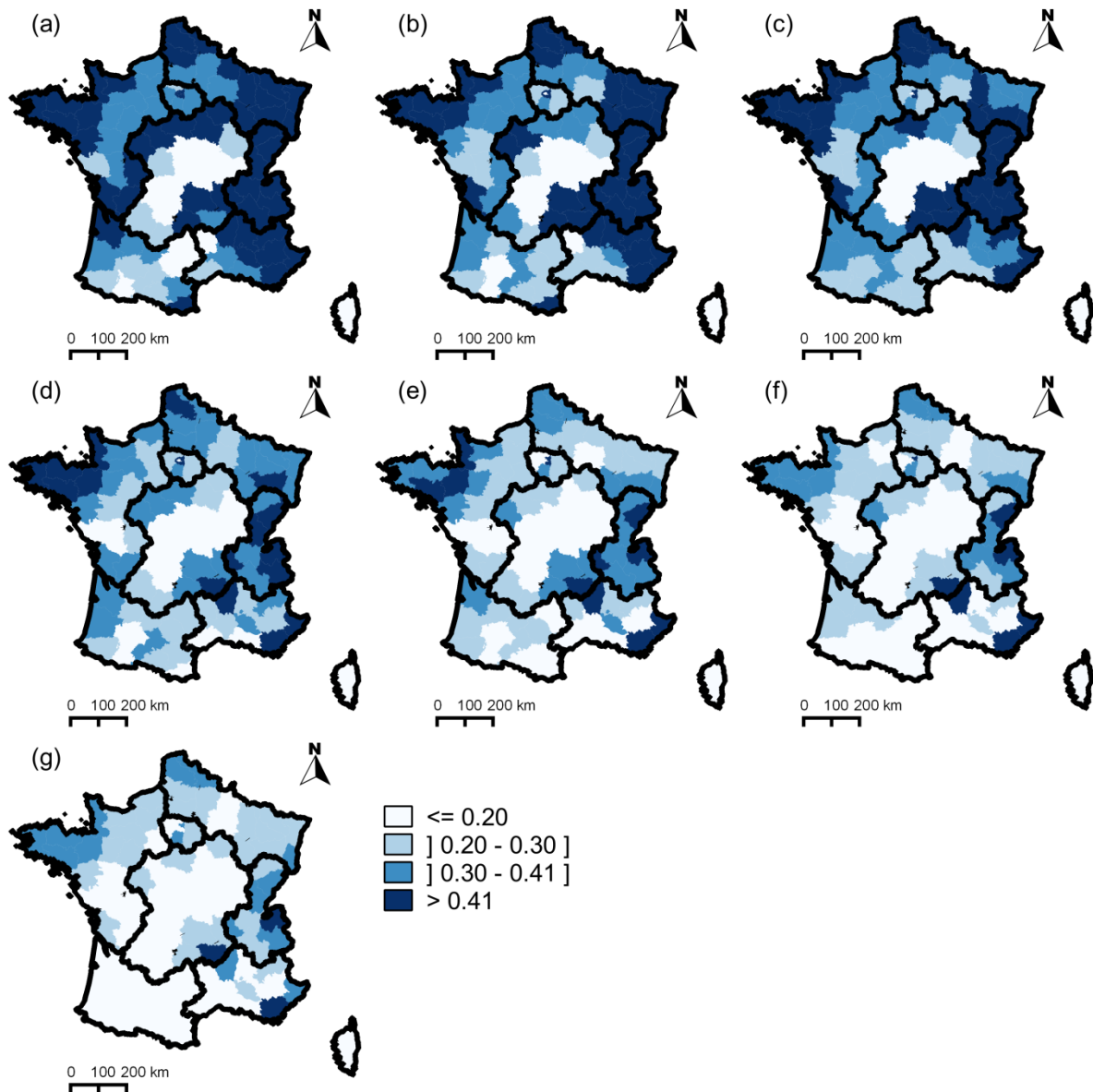


Figure 5. Evolution du pourcentage de vaches laitières par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.

3.1.5. Pourcentage de STH dans la SAU (PSHA)

A l'échelle nationale, la valeur de cette variable a diminué lentement au cours du temps (Tableau 3). A l'échelle régionale, durant la période 1 (1965-1970), deux zones présentaient des valeurs élevées : les zones E et SE (Figure 4d et Figure 6). Durant les périodes 2 (1971-1974) et 3 (1975-1978), cette variable a conservé des valeurs stables dans les différentes zones, sauf dans les zones SO et O, où elle

a commencé à diminuer (Figure 4d et Figure 6). A partir de la période 4 (1979-1984) jusqu'à la période 7 (1996-2000), le pourcentage de STH dans la SAU a diminué dans toutes les zones, sauf dans la zone SE, où il a continué à progresser (Figure 4d et Figure 6).

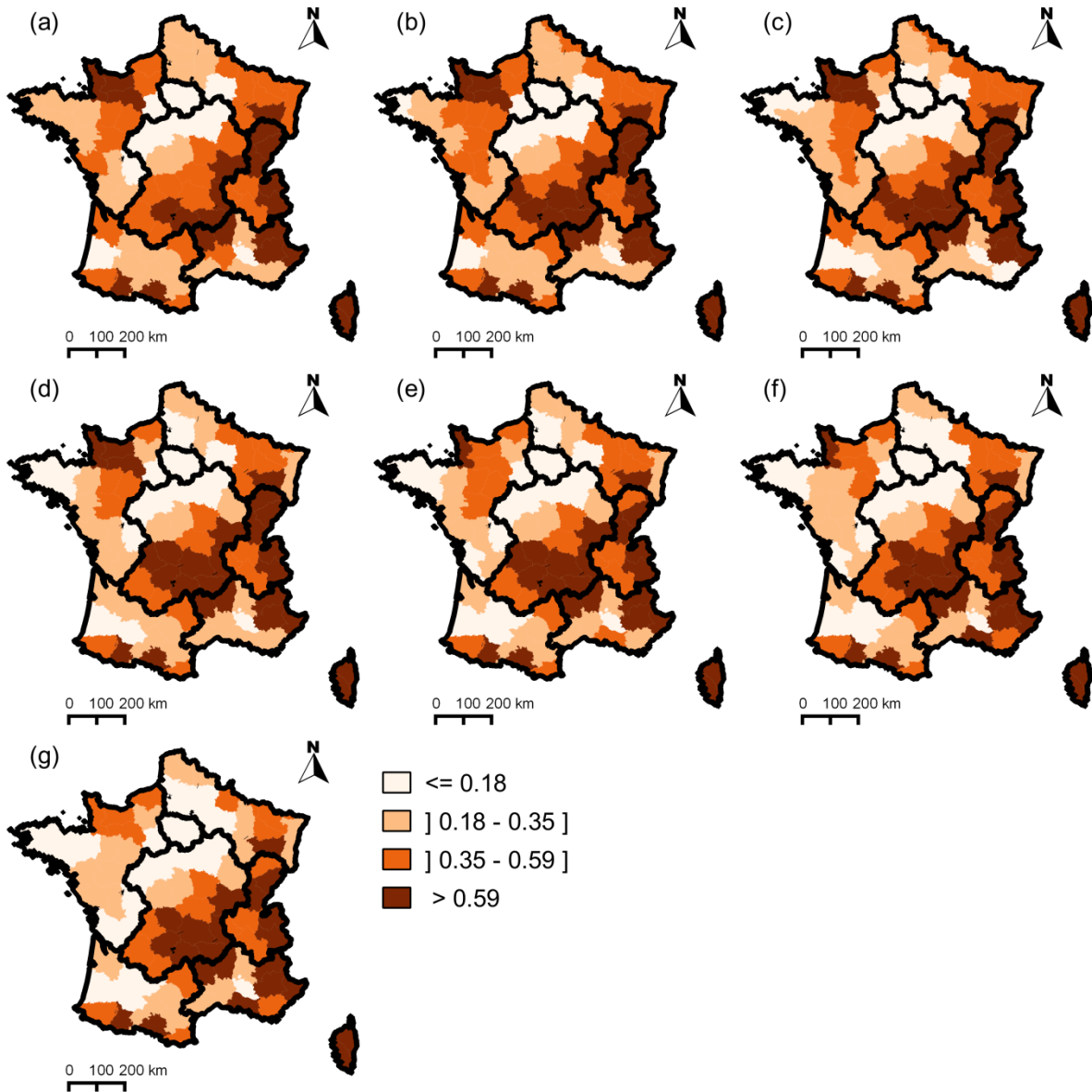


Figure 6. Evolution du pourcentage de la surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.

3.1.6. Rythme de prophylaxie

Entre les périodes 1 et 6 (1965-1995), moins de 2% des départements avaient un rythme de prophylaxie quadriennal ou arrêté. Par contre, à partir de 1996 (période 7), ce pourcentage a augmenté pour atteindre 8,4%. Parallèlement, le pourcentage des départements, avec un rythme annuel, est resté supérieur à 70% jusqu'en 1984 et a diminué ensuite progressivement pour atteindre 13,5% durant la dernière période (1996-2000) (Tableau 3).

3.2. Modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien

Aucune des paires de variables ne présentait de corrélation importante (valeur maximale du coefficient de corrélation de Spearman : 0,62), et toutes les variables ont donc été conservées pour l'analyse multivariée.

La procédure de sélection de modèle, basée sur le DIC, a amené, pour la sélection des effets fixes, à conserver toutes les variables dans le modèle. En ce qui concerne la sélection des effets aléatoires, la valeur la plus faible de DIC était associée au modèle incluant les effets de l'autocorrélation spatiale, de l'autocorrélation temporelle et de l'interaction spatio-temporelle (Tableau 4).

Tableau 4. Comparaison des modèles en utilisant le critère d'information de la déviance (DIC).

Modèle	DIC
PSHA + TM + DCH + PVL + FREQ + $\mu_i + \gamma_t + v_i + \zeta_{it}$	5189,1
PSHA + TM + DCH + PVL + FREQ + $\mu_i + \gamma_t + v_i$	34490,0
PSHA + TM + DCH + PVL + FREQ + $\gamma_t + v_i$	34463,8
PSHA + TM + DCH + PVL + FREQ + $\mu_i + v_i$	35437,0

PSHA : pourcentage de la surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée; TM : taille moyenne des élevages; DCH : densité de cheptels par km²; PVL : pourcentage de vaches laitières; FREQ : rythme de dépistage par l'IDT; μ_i : autocorrélation spatiale; γ_t : autocorrélation temporelle; ζ_{it} : interaction spatio-temporelle; v_i : effet d'hétérogénéité spatiale non structuré.

Comme attendu, dans le modèle sélectionné, un SIR significativement plus élevé a été associé au rythme de prophylaxie annuel, par rapport au rythme de prophylaxie biennal (ratio d'incidence [IR] = 1,13, intervalle de crédibilité [IC] à 95% : [1,02 - 1,26]) (Tableau 5). Aucune différence significative d'incidence n'a par contre été associée aux rythmes de prophylaxie allégé (triennal ou quadriennal),

mixte ou arrêté (Tableau 5). L'augmentation de la taille moyenne des élevages a été associée à un SIR significativement élevé avec un IR de 1,15 pour une augmentation d'un écart type de la taille moyenne des cheptels bovins (19 bovins) (IC 95% : [1,01 – 1,40]) (Tableau 5). De même, l'augmentation du pourcentage de la surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée est un facteur de risque de l'augmentation de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine, avec un IR de 1,03 pour une augmentation d'un écart-type (24%) (IC 95% : [1,001 -1,13]) (Tableau 5). Une augmentation de la densité de cheptels dans le département a été associée à un SIR significativement plus élevé, avec un IR de 1,02 pour une augmentation d'un écart type (1,3 cheptels/km²) (IC 95% : [1,0005 – 1,08]) (Tableau 5). De même, un effet aggravant a été associé au pourcentage de vaches laitières dans la population totale des bovins, avec un IR de 1,02 pour une augmentation d'un écart type (16%) (IC 95% [1,001 – 1,09]) (Tableau 5).

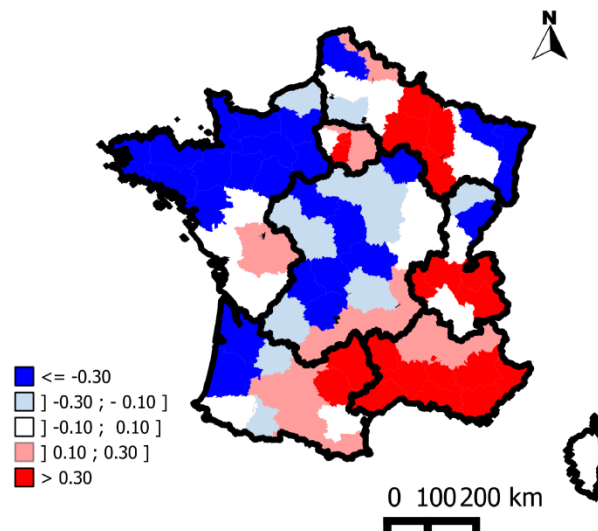


Figure 7. Carte de la moyenne *a posteriori* de la composante spatiale de l'incidence de la tuberculose bovine pour chaque zone.

L'autocorrélation temporelle γ_t ne montre aucune tendance claire, avec des valeurs positives ou négatives, au cours du temps (Tableau 5). L'autocorrélation spatiale μ_i est négativement liée au risque d'infection des cheptels par la tuberculose bovine dans les zones O et C, et dans certains départements

situés dans les zones N, E et SO (Figure 7). Par contre, elle est positivement liée au risque d'infection des cheptels par la tuberculose bovine dans la zone SE, et dans certains départements situés dans les zones N, E et SO (Figure 7)

Tableau 5. Médiane et intervalle de crédibilité à 95% de la distribution *a posteriori* des différents paramètres du modèle sélectionné.

Variable	Médiane	Intervalle de crédibilité à 95%
Surface toujours en herbe (%)	1,03 ^a	[1,001 - 1,13]
Taille moyenne des élevages	1,15 ^b	[1,01 - 1,40]
Densité de cheptels (Cheptels/ Km2)	1,02 ^c	[1,0005 - 1,08]
Vaches laitières (% dans la population totale)	1,02 ^d	[1,001 - 1,09]
Fréquence de dépistage :		
Biennal	<i>ref</i>	-
Annuel	1,13 ^e	[1,02 - 1,26]
Autre	0,98 ^e	[0,96 - 1,05]
Autocorrélation temporelle:		
1965-1970	0,09	[-0,08 ; 0,46]
1971-1974	-0,15	[-0,27 ; -0,04]
1975-1978	-0,004	[-0,09 ; 0,10]
1979-1984	0,10	[0,02 ; 0,18]
1985-1990	0,09	[0,0002 ; 0,18]
1991-1995	-0,02	[-0,15 ; 0,11]
1996-2000	-0,10	[-0,32 ; 0,085]
σ_γ^2	0,029	[0,005 ; 0,10]
σ_u^2	0,53	[0,27 ; 0,91]
σ_v^2	0,10	[0,021 ; 0,227]
σ_1^2	0,409	[0,36 ; 0,45]
σ_2^2	3,32	[1,47 ; 7,63]

^aRatio d'incidence estimé pour une augmentation de 24% (écart type de la variable). ^b Ratio d'incidence estimé pour une augmentation de la taille des élevages de 19,2 bovins (écart type de la variable). ^c Ratio d'incidence estimé pour une augmentation de la densité de cheptels de 1,3 élevages/km² (écart type de la variable). ^dRatio d'incidence estimé pour une augmentation de 16% du pourcentage de vaches laitières (écart type de la variable). ^eRatio d'incidence.

La figure 8 et le tableau 6 présentent la distribution des départements selon le nombre de périodes où le département a été prédit à risque par le modèle M2 ($\lambda_{it} > 1$). Les zones E (partie sud-est), SE, SO et C (pour les départements frontaliers des zones SE et SO) étaient des zones à risque élevé ($\lambda_{it} > 1$ pour

6 ou 7 des 7 périodes). Inversement, les zones C (parties nord et centre) et O (partie nord) étaient des régions à risque faible ($\lambda_{it} > 1$ au maximum une fois sur les 7 périodes).

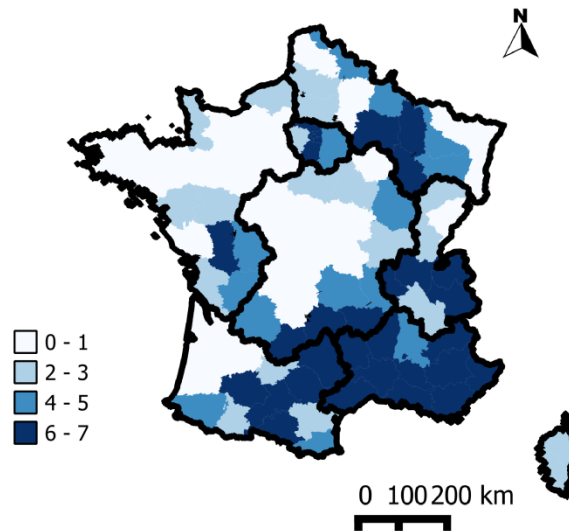


Figure 8. Distribution des départements selon le nombre de périodes pour lesquelles un $SIR > 1$ a été prédit par le modèle.

La figure 9 montre l'évolution dans le temps des SIR prédits. Trois types d'évolution sont observées : (i) une progression puis une régression des SIR prédits dans les zones N et C, (ii) une diminution dans le nord-ouest (zone O) de la France, et (iii) une stagnation (dans la région sud de la zone E) voire une augmentation des SIR prédits dans la partie sud de la France : zones SE et SO (la partie ouest de la zone SO étant cependant toujours prédite à risque faible jusqu'à la période 6).

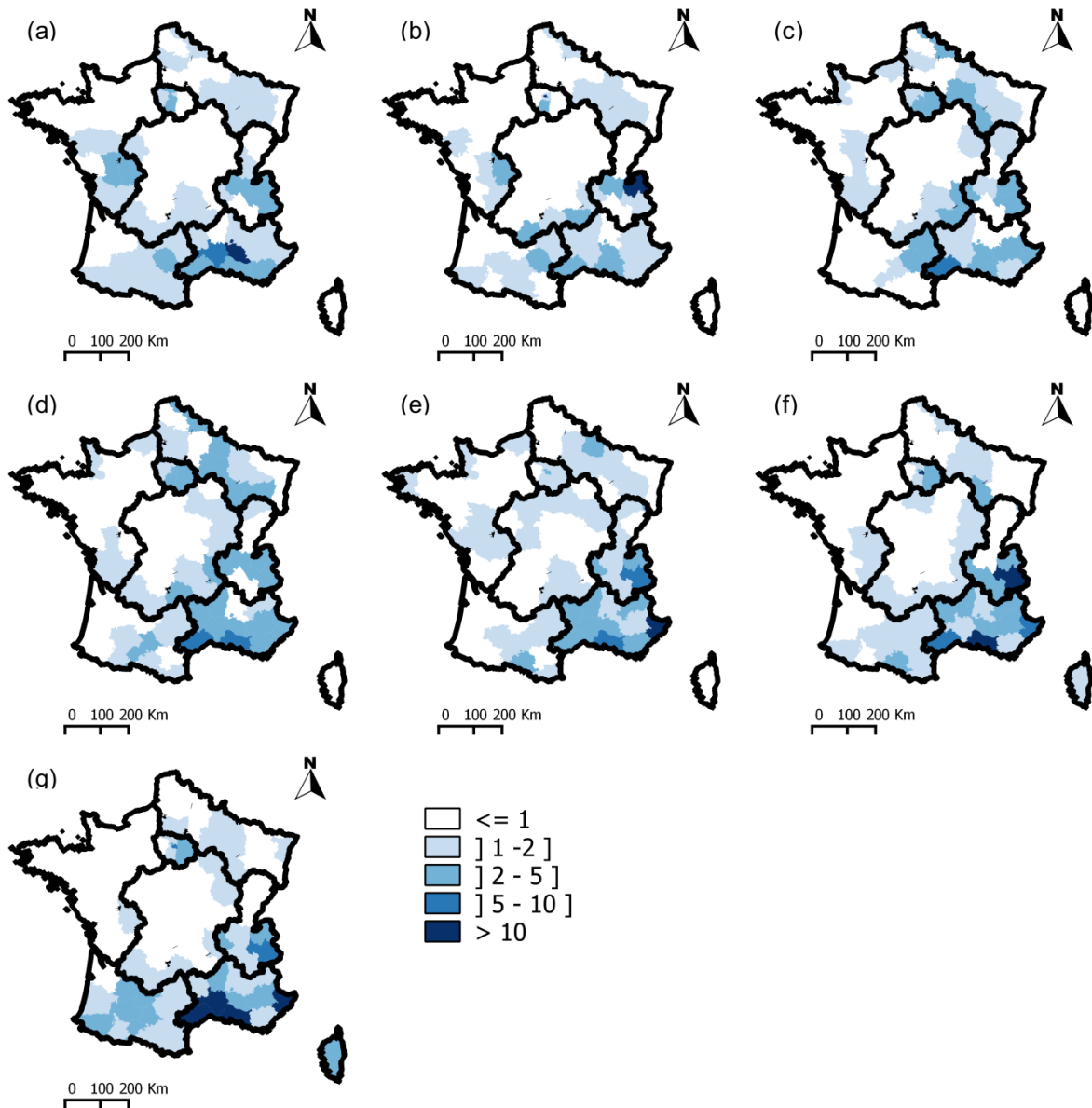


Figure 9. La moyenne *a posteriori* du risque relatif (SIR prédit par le modèle) de la tuberculose bovine pour chaque département, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.

Tableau 6. Evolution selon la zone du nombre de départements pour lesquels le ratio d'incidence standardisé prédit par le modèle (RR) est > 1.

Zone	Nombre de départements	1965-1970	1971-1974	1975-1978	1979-1984	1985-1990	1991-1995	1996-2000	Total
N	14	7 (50%)	8 (57%)	8 (57%)	10 (71%)	9 (64%)	9 (64%)	8 (57%)	59 (60,2%)
E	9	6 (67%)	5 (56%)	4 (44%)	7 (78%)	5 (56%)	4 (44%)	5 (56%)	36 (57,1%)
C	20	6 (30%)	6 (30%)	6 (30%)	6 (30%)	5 (25%)	4 (20%)	4 (20%)	37 (26,4%)
SE	11	10 (91%)	11(100%)	11(100%)	11(100%)	10 (91%)	10 (91%)	10 (91%)	73 (94,8%)
SO	13	8 (62%)	10 (77%)	8 (62%)	9 (69%)	9 (69%)	10 (77%)	10 (77%)	64 (70,3%)
O	19	6 (32%)	6 (32%)	6 (32%)	7 (37%)	5 (26%)	5 (26%)	5 (26%)	40 (30%)
Total	86	43 (50%)	46 (53%)	43 (50%)	50 (58%)	43 (50%)	42 (49%)	42 (49%)	309 (51,3%)

L'analyse des résidus montre que les prédictions du modèle, pour les périodes 1, 2, 3, 4 et 5 (1965-1990) étaient bonnes, avec un seul département, où le SIR prédit était légèrement surestimé (Figure 10). Pour les périodes 6 et 7 (1991-2000), le modèle a légèrement surestimé ou sous-estimé le SIR pour certains départements situés dans la zone SE. D'une façon générale, l'absence de regroupement spatial et/ou temporel des départements, où le SIR est surestimé ou sous-estimé suggère une bonne qualité de prédiction du modèle.

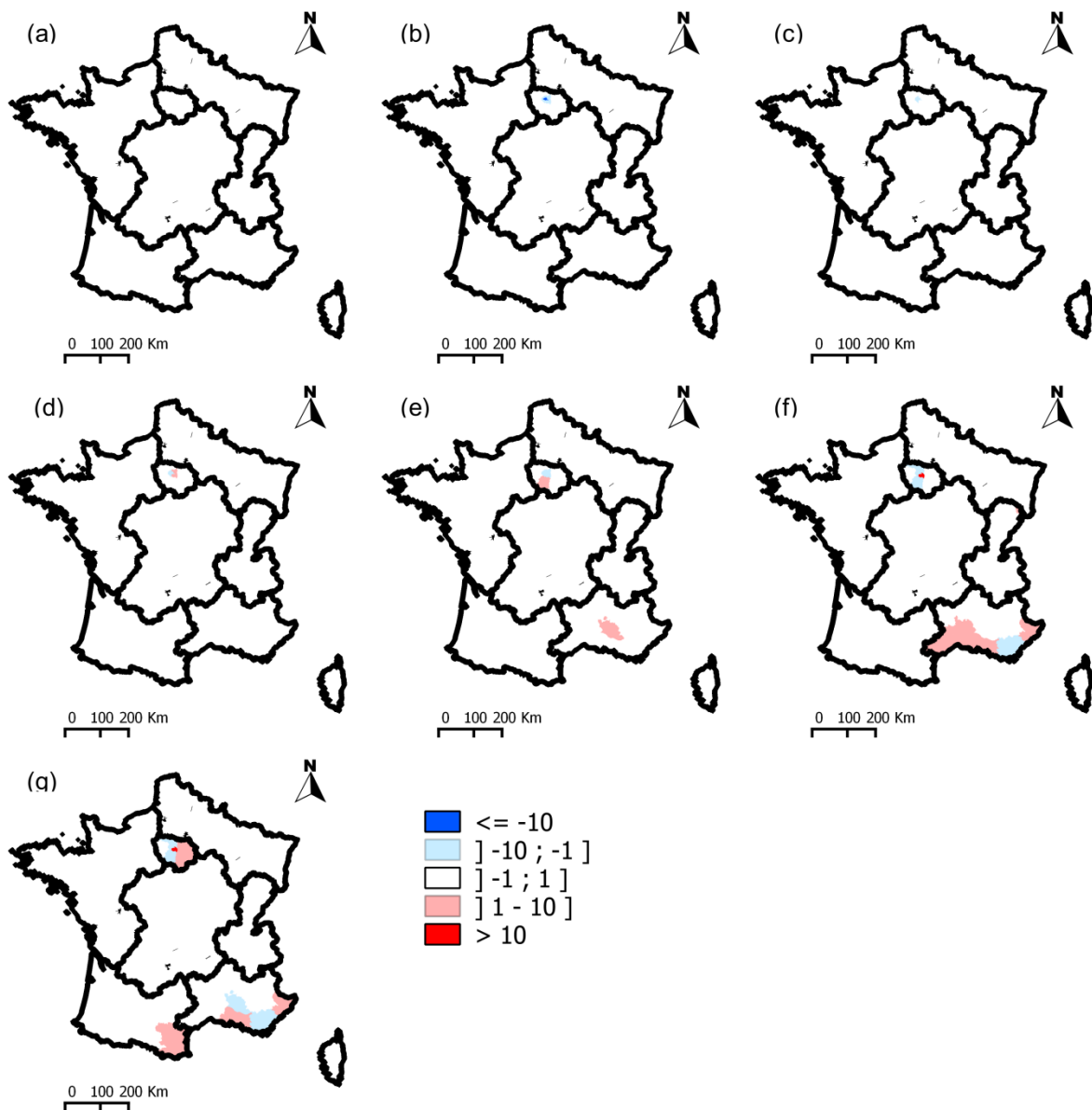


Figure 10. La distribution spatio-temporelle des résidus du modèle : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.

4. Discussion

La tuberculose bovine est une maladie à évolution lente. Pour étudier les facteurs de risque de cette maladie à l'échelle d'un pays ou l'efficacité des plans de prophylaxie, il faut utiliser des séries de données longues. Au niveau européen, il y a peu de données disponibles d'incidence ou de prévalence cheptel pour des séries longues (plus de 30 ans). Cependant certaines études descriptives de l'évolution de la situation épidémiologique de la tuberculose bovine et des plans de prophylaxie à partir de début de la lutte (vers les années 1950) ont été réalisées. En Irlande, Good (2006) rapporte que l'incidence animale de la tuberculose bovine est passée de 2,99% en 1960 à 0,33% en 2004. En Grande Bretagne, de La Rua-Domenech (2006b) a montré que le programme de lutte commencé en 1950 a permis de réduire le nombre et l'incidence des bovins réagissants au test de dépistage de près de 15 000 (16,2 réagissants par 10 000 bovins testés) en 1961 à 569 (2,3 réagissants par 10 000 bovins testés) en 1982. Mais à partir des années 1980, la situation a commencé à se détériorer progressivement : ainsi la Grande Bretagne avait des taux d'incidence les plus élevés en Europe en 2004 (nombre et incidence d'animaux réagissants : plus de 25 000 ; plus de 50 réagissants par 10 000 bovins testés) (de la Rua-Domenech, 2006b). En l'Allemagne de l'Ouest, Schliesser (1982) indique que le pourcentage des animaux réagissants au test de dépistage est passé de 1,52% en 1961 à 0,20 % en 1980.

En France, notre étude est la première permettant non seulement de décrire l'évolution de l'incidence et de la prévalence de la tuberculose bovine entre le début de la lutte (1965) et l'obtention du statut indemne (2000), mais également d'étudier l'association entre cette évolution et celle des structures et des pratiques d'élevage. Cependant, cette étude a été réalisée sur des données agrégées dans le temps et dans l'espace, ce qui pourrait biaiser l'inférence des résultats au niveau cheptel. Ce biais est appelé « *ecological fallacy* » (Morgenstern, 1982, Richardson *et al.*, 1987). Les données agrégées ne captent qu'une seule partie de l'hétérogénéité du niveau d'exposition des cheptels à l'infection et des valeurs des facteurs de risque entre les différents élevages du même département et durant la même période (Morgenstern, 1995). Par conséquent, les effets des variables estimés au niveau départemental, sur l'incidence de la tuberculose bovine, doivent être interprétés avec précaution lors d'inférence des

résultats au niveau élevage ou lors de comparaison de nos résultats avec les études réalisées au niveau cheptel.

Le modèle autorégressif conditionnel utilisé a l'avantage d'être facilement estimable. En revanche, c'est un modèle impropre : sa moyenne est non définie et sa variance est infinie. Pour que ce modèle soit identifiable, la contrainte $\sum_i u_i = 0$ (où u_i est l'effet aléatoire spatial de l'unité géographique i) doit être imposée (Azizi, 2011). De plus, comme nous avons utilisé un modèle Bayésien, le choix des distributions *a priori* des paramètres, notamment pour les variances est délicat (Wakefield, 2007) : nous avons donc employé des *priors* déjà utilisés par d'autres auteurs (Kelsall & Wakefield, 1999).

Les prédictions de SIR par le modèle nous ont permis de décrire l'évolution de la distribution de la tuberculose bovine en France. Pour l'essentiel, les départements à risque étaient localisés dans la moitié sud de la France où une stagnation voire une augmentation des valeurs de SIR a été observée durant les 7 périodes. Inversement, la partie nord de la France (notamment les zones C et O) était à risque faible, avec une diminution rapide des valeurs de SIR au cours du temps.

Cette variation géographique de la distribution de la tuberculose bovine entre le sud (zone SE) et le nord (les zones O et C) peut être liée au développement et au type d'élevage dominant dans ces zones. Le type et l'importance économique du cheptel bovins varie beaucoup entre ces trois zones. Dans la zone O, l'élevage bovin est très développé : c'est la première région laitière et également la première région en production de viande en France. La zone C est une région à prédominance allaitante, un secteur qui a connu une professionnalisation importante après l'application de la politique européenne de cessation de la production laitière (quotas laitiers, début des années 1980). L'élevage bovin est resté peu développé dans la zone SE et n'a pas une grande importance dans l'économie locale, le climat méditerranéen étant, de plus, peu propice à la production fourragère nécessaire pour l'alimentation du bétail. Cette zone contient cependant la région Camargue, caractérisée par un type d'élevage spécifique : l'élevage des taureaux de combat. La difficulté d'application des tests de dépistage par l'IDT dans ce type particulier d'élevage, et la faible sensibilité de ces tests, à cause du fort stress des animaux testés, explique le fait que cette région soit restée à risque pour chacune des 7 périodes.

Selon le critère DIC, le meilleur modèle contient toutes les variables explicatives, les effets aléatoires de l'autocorrélation spatiale et de l'autocorrélation temporelle, ainsi l'interaction spatio-temporelle.

Plusieurs facteurs sont connus pour influencer l'épidémiologie de la tuberculose bovine, y compris la taille du troupeau, la densité de cheptels, les pratiques d'élevage (Allepuz *et al.*, 2011) et les variables environnementales (telles que la température) (Humblet *et al.*, 2010). En raison de l'absence de données pour la période d'étude (1965-2000), il n'était pas possible d'incorporer dans le modèle les variables décrivant les mouvements des bovins ou des conditions environnementales.

Dans notre étude, la taille moyenne des élevages était un facteur de risque de la tuberculose bovine (IR=1,15 [1,01-0,65]). Ce résultat est en concordance avec des résultats antérieurs, où la taille d'élevage est un facteur de risque au niveau cheptel (Brooks-Pollock & Keeling, 2009, Carrique-Mas *et al.*, 2008, Green & Cornell, 2005, Griffin *et al.*, 1996, Munroe *et al.*, 1999, Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010, Reilly & Courtenay, 2007, Wolfe *et al.*, 2010). Dans une étude cas (179 élevages) / témoins (876 cheptels) effectuée au Canada par Munroe *et al.*, (1999), les cheptels de plus de 80 animaux avaient un OR ajusté de 9,3 [3,2-27,6] par rapport aux cheptels de moins de 16 animaux. Dans l'étude de Brooks-Pollock et Keeling (2009) réalisée au Royaume Uni, l'augmentation de la taille de l'élevage est également un facteur de risque vis-à-vis de la tuberculose : après l'élimination des animaux douteux ou positifs, près de 90% des troupeaux moins de 20 bovins avaient des résultats négatifs lors de 2 tests de dépistage successifs, contre 55% pour les troupeaux plus de 400 bovins. Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée en Irlande, Wolfe *et al.*, (2010) ont trouvé que les exploitations avec une taille entre 30 et 79 bovins étaient plus à risque que les cheptels avec une taille < 30 bovins (Hazard Ratio [HR] =1,8 [1,5-2,1]). Plusieurs études réalisées au Royaume Uni ont montré que l'augmentation d'une unité de log de la taille des élevages était associée à un OR significativement supérieur à 1 d'infection des cheptels par la tuberculose bovine (Carrique-Mas *et al.*, 2008, Green & Cornell, 2005, Griffin *et al.*, 1996, Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010, Reilly & Courtenay, 2007). Les scientifiques britanniques expliquent l'effet de la taille d'élevage sur la tuberculose bovine, par l'augmentation de la probabilité de contact entre bovins d'élevages différents, par la capacité des grandes exploitations à acheter un nombre élevé de bovins d'origines différentes. Ceci augmente la

probabilité d'introduction des animaux infectés dans le troupeau, en même temps la probabilité de détecter au moins un animal infecté lors de tests de dépistage, parce que la sensibilité des tests de dépistage à l'échelle troupeau augmente avec le nombre d'animaux infectés.

Comme pour la taille moyenne des cheptels, l'augmentation de la densité de cheptels a été identifiée comme un facteur de risque de la tuberculose bovine (IR = 1,02 [1,0005 - 1,08] IC 95%). Ce résultat était attendu : plus il y a de cheptels dans une région, plus la probabilité pour un cheptel d'être exposé à l'infection augmente, à cause des contacts sur les pâtures entre animaux d'élevages différents. Au cours des 35 ans de la période d'étude, la densité de cheptels bovins a diminué dans toutes les régions de France. Cette diminution de la densité de cheptels est la conséquence de la professionnalisation de l'élevage, avec la disparition des structures familiales ou de faible taille, économiquement non viables. En Belgique, la densité de bovins a été aussi identifiée comme un facteur de risque de la tuberculose bovine (Humblet *et al.*, 2010).

L'augmentation du pourcentage de la surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée (PSHA) a été identifiée comme un facteur de risque de la tuberculose bovine (IR = 1,03 [1,55 - 1,13]). Cette variable est un indicateur de la superficie consacrée aux pâturages dans le département. L'augmentation de la superficie de pâturage augmente le nombre de troupeaux voisins, donc par conséquent la transmission inter-élevages de la maladie. Le même résultat a été obtenu dans une étude anglaise réalisée en 1999 par les services vétérinaires (Humblet *et al.*, 2009).

Le modèle identifie le pourcentage de vaches laitières comme un facteur de risque (IR = 1,02 [1,001- 1,09]). L'élevage laitier est un élevage où les animaux sont le plus souvent, voire en permanence dans l'étable (système intensif). Le système d'élevage intensif est à risque élevé pour l'infection des cheptels par la tuberculose bovine par rapport aux autres systèmes d'élevages (Griffin *et al.*, 1993, O'Connor *et al.*, 1993), parce que les bovins dans ce système ont tendance à être en contact plus étroit que les bovins au pâturage. Ce contact augmente potentiellement la probabilité de transmission intra-élevage, voire les interactions avec la faune sauvage qui visite le bâtiment (Johnston *et al.*, 2011). De plus, les contacts étroits entre les vaches au cours de la traite augmentent le risque de transmission de

la tuberculose (Barlow *et al.*, 1997). Le stress subi par les vaches au cours de la traite peut également augmenter leur sensibilité ou diminuer leur résistance aux infections (Griffin *et al.*, 1993). Tous ces éléments suggèrent une transmission intra-élevage de *M. bovis* plus intense en élevage laitier qu'en élevage allaitant. Plusieurs études menées en Royaume Uni ont montré qu'il y avait une association entre le risque d'infection par la tuberculose bovine et l'élevage laitier : Ramirez *et al.*, (2010) dans une étude de cohorte rétrospective réalisée dans le sud-ouest de l'Angleterre ont montré que la présence des vaches laitières dans un élevage était un facteur de risque d'infection de cheptel par la tuberculose bovine (OR = 2,18 [1,12 – 4,24]). Dans l'étude cas (1 150 cheptels) / témoins (2 852 cheptels) de Vial *et al.*, (2011), l'élevage laitier était plus à risque pour la tuberculose bovine que les autres types d'élevages (OR = 1,30 [1,12 – 1,58]). Dans l'étude cas (84 cheptels) / témoins (213 élevages) de Karolemeas *et al.*, (2011) le risque de réinfection d'un élevage par *M. bovis* était plus élevé chez les élevages laitiers que chez les élevages allaitants ou mixtes (OR = 2,5 [1,3 - 5,1]). Dans une étude réalisée en Nouvelle-Zélande entre 1984 et 2004, le type d'élevage laitier était à nouveau plus à risque que le type d'élevage allaitant (RR = 3,43 [1,70 - 6,92]) (Porphyre *et al.*, 2008). En Espagne, Alvarez *et al.*, (2012b) ont montré que la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine (β : coefficient de transmission de l'infection) était plus intense dans les troupeaux laitiers (médiane : 4,7) que dans les cheptels allaitants (médiane : 2,3). Ces auteurs expliquent ces résultats par le fait qu'en l'élevage laitier, les animaux ont une espérance de vie plus longue par rapport aux élevages allaitants, d'où un niveau d'exposition plus élevé à *M. bovis*, une plus grande probabilité de terminer la période d'incubation (longue) avant l'âge de la réforme, et donc un nombre plus élevé d'animaux infectés dans l'élevage. Cet argument était valable en France jusqu'aux années 1980, mais suite à l'application de la politique européenne de limitation de la production laitière, l'âge à la réforme des vaches laitières a diminué par rapport aux vaches allaitantes, 90% des vaches laitières étant aujourd'hui réformées après 2 lactations et demi (Derville *et al.*, 2009). En effet, l'application du système des quotas laitiers à partir de 1984 a induit des changements dans la structure démographique des troupeaux laitiers, avec une baisse de l'âge à l'abattage, une augmentation du taux de réforme et une utilisation plus large de génisses nées dans l'exploitation pour le renouvellement du cheptel. Ces modifications ont réduit le risque d'infection par la tuberculose bovine dans les troupeaux laitiers au

cours des trois dernières périodes d'étude (1985-2000). Néanmoins, le pourcentage de vaches laitières était un facteur de risque lorsqu'on prend en considération les sept périodes d'étude (1965 à 2000).

Les résultats du modèle ont montré qu'il y avait une association significative entre le rythme de prophylaxie et le risque de la tuberculose dans le département. Ce résultat était attendu puisque le rythme de prophylaxie est déterminé en fonction du taux de prévalence cheptel annuel. L'absence d'association entre SIR et rythmes de prophylaxie allégé (triennal, quadriennal), mixte ou arrêté suggère que l'arrêt du dépistage par IDT n'est pas la conséquence de la recrudescence de la maladie observée dans certains départements à partir de 2004.

Les valeurs prédites d'autocorrélation spatiale ont été négativement associées au risque d'infection par la tuberculose bovine dans la moitié nord du pays (à l'exception du centre de la zone N), et positivement liées au risque d'infection par la tuberculose bovine dans la moitié sud de la France. Ce contraste entre le nord et le sud a été également observé pour les valeurs prédites de SIR. Il est peut être le reflet d'une disparité dans l'application du plan de prophylaxie entre les zones, liées aux faibles ressources financières allouées par les autorités locales dans le sud de la France, où l'importance de l'élevage de bovins dans l'économie locale est plus faible. Il peut aussi refléter la proportion plus élevée d'exploitations professionnelles dans la moitié nord de la France que dans la moitié sud.

Au bilan, la professionnalisation de l'élevage bovin en France a eu un effet important sur l'évolution de la tuberculose bovine. La transition des structures familiales vers les exploitations professionnelles a été accompagnée par une amélioration des conditions de biosécurité, des visites vétérinaires régulières, le respect des bonnes pratiques d'élevage (quarantaine, contrôle des animaux introduits) et la séparation des animaux en groupes distincts (selon leur âge). La professionnalisation des exploitations a ainsi amélioré l'efficacité du plan de prophylaxie dans les deux types d'élevages, laitier et allaitant, et a permis la mise en œuvre des mesures clés pour la traçabilité des bovins, telles que l'identification individuelle des animaux.

Dans les zones où cette professionnalisation a commencé le plus tôt (les zones O, N et C), les valeurs de SIR ont diminué rapidement. Inversement, dans les zones où l'élevage bovin a une importance

économique plus faible, cette professionnalisation a été moins marquée (moitié sud de la France), et les valeurs de SIR ont stagné voire augmenté au cours du temps. Ces différences nord-sud dans la professionnalisation de l'élevage bovin existent encore à la fin de période d'étude, comme le montre la carte, pour l'année 2000, du pourcentage des exploitations de moins de 20 bovins (exploitations non professionnelles selon la définition AGRESTE, Ministère de l'Agriculture, de l'Agro-Alimentaire et de la Forêt) (Figure 11).

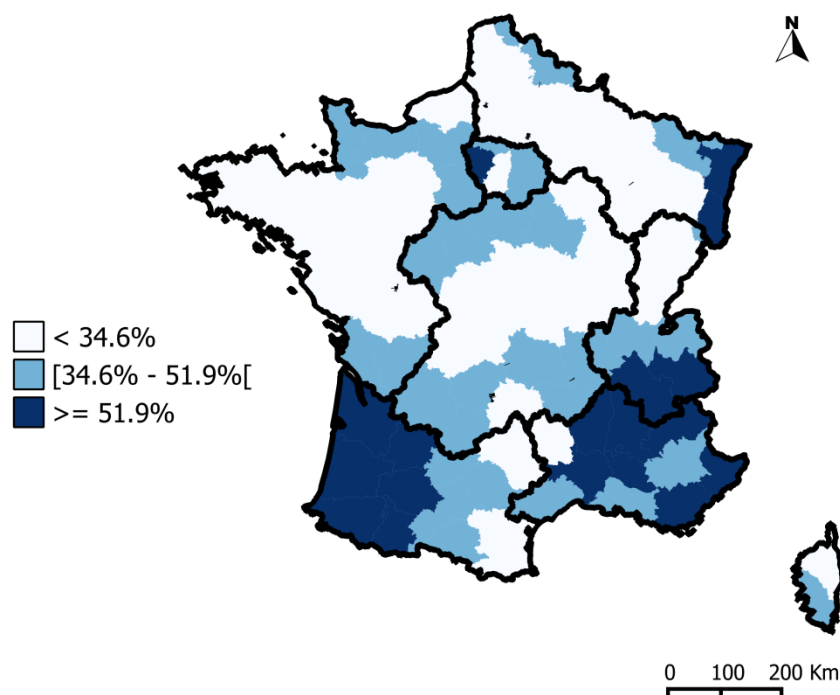


Figure 11. Carte des variations géographiques du pourcentage des exploitations non professionnelles (< 20 bovins) pour l'année 2000 (le pourcentage national est de 34,6%).

La spécialisation au cours du temps des élevages professionnels a eu pour effet une régression de l'élevage laitier et une progression en parallèle de l'élevage allaitant. Ces évolutions sont des conséquences directes de la politique européenne de limitation de la production laitière, *via* la mise en place de quotas laitiers (diminution du pourcentage des vaches laitières dans le département et changement dans la structure démographique des cheptels laitiers) et le soutien au cheptel allaitant à partir de 1980. Cette spécialisation explique sans doute en partie la réduction des valeurs de SIR à partir de la période 4 (1979-1984) dans la partie nord de la France.

En conclusion, notre étude montre que l'évolution de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine en France entre le début de la lutte obligatoire (1965) et l'obtention de statut indemne (2000) est en partie imputable aux changements des pratiques et des structures d'élevage. La professionnalisation a été un facteur de réduction du risque de tuberculose bovine, surtout dans la partie nord de la France. Dans la partie sud de la France où la professionnalisation des exploitations est plus faible, le risque de la maladie est resté stable au cours du temps. L'effet de la politique européenne de réduction de la production laitière a également joué un rôle dans la réduction du risque de la maladie.

Chapitre 3

MODELE DYNAMIQUE DE LA TRANSMISSION INTRA-ELEVAGE DE LA TUBERCULOSE BOVINE

1. Introduction

L'analyse de données, dans le précédent chapitre, a montré que l'évolution de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine en France entre le début de la lutte obligatoire (1965) et l'obtention du statut officiellement indemne (2000) est en partie imputable aux changements des pratiques et des structures d'élevage (Bekara *et al.*, 2014).

Les schémas de prophylaxie appliqués en France entre 1965 et 2000 n'ont pas permis d'obtenir l'éradication de la maladie puisque, malgré l'obtention de statut officiellement indemne en 2000, la maladie a continué de circuler à bas bruit dans certains départements (Côte d'Or et Dordogne). Les données d'abattage total collectées entre 2005 et 2007 ont montré que la médiane des animaux infectés par élevage était de 2 bovins (Ministère de l'Agriculture : enquête nationale de tuberculose bovine 2005-2007). Face à cette nouvelle situation où un nombre élevé d'animaux réagissants à l'IDT n'étaient pas porteurs de lésion à l'abattoir, le schéma de prophylaxie basé sur le dépistage par IDT a dû être adapté. On assiste ainsi depuis une quinzaine d'années à une complexification progressive des schémas de prophylaxie avec une combinaison de plusieurs tests de dépistage (IDS, IDC et IFN γ) avant l'abattage diagnostique (qui vise à confirmer au laboratoire la présence de *M. bovis*). On assiste

également à la mise en place de dérogations à l'abattage total avec l'abattage partiel (limité aux seuls animaux réagissants). Toutes ces mesures ont eu pour effet de diminuer le nombre d'animaux faussement positifs abattus. Cependant, elles ont rendu le dispositif de dépistage plus lourd et ont entraîné un allongement des durées de restrictions de mouvement des bovins (blocage de l'élevage pendant la mise en œuvre des mesures d'assainissement), principalement lors d'abattages partiels.

L'échec de l'éradication de la tuberculose bovine en France (comme dans d'autres pays européens) résulte donc d'une interaction complexe entre l'évolution des pratiques et des structures d'élevage, l'évolution des procédures de dépistage et de contrôle et le rôle potentiel de la faune sauvage dans le maintien de l'infection chez les bovins.

La modélisation mathématique permet d'étudier des phénomènes complexes, tels que la dynamique des agents infectieux (de Jong, 1995). Un « bon » modèle, bien que toujours inexact puisqu'il n'est qu'une représentation de la réalité, devrait inclure tous les paramètres importants, exclure les paramètres superflus et être présenté d'une manière claire (Smith, 2001). Les maladies avec une longue durée d'incubation, comme la tuberculose bovine, sont difficiles à étudier expérimentalement ou sur le terrain en raison du temps nécessaire à l'obtention des résultats et du coût élevé de réalisation des études expérimentales (Perez *et al.*, 2002a). Les modèles mathématiques de simulation offrent la possibilité de tester une gamme de stratégies de dépistage et de contrôle d'une maladie dans une durée courte et de mettre en évidence les schémas de prophylaxies les plus efficaces (Perez *et al.*, 2002a).

Un certain nombre des modèles mathématiques ont été développés pour représenter la transmission de la tuberculose bovine et évaluer certaines mesures de contrôle de la maladie notamment pour les espèces sauvages (blaireaux, opossums et cerfs de virginie) (Smith, 2001). Plusieurs modèles de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine dans les cheptels bovins ont été proposés (voir ci-dessous). Dans ces modèles, les auteurs ont modélisé l'interaction entre les 3 processus qui influencent la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine : (i) l'histoire naturelle de la maladie, (ii) les pratiques d'élevage et (iii) le schéma de prophylaxie. Comme les points (ii) et

(iii) sont spécifiques d'un contexte particulier (zone géographique et période), les modèles cités ci-dessous sont difficilement extrapolables dans d'autres pays.

L'objectif de ce chapitre était donc de conceptualiser, calibrer et valider un modèle de transmission intra-élevage de *M. bovis* dans un élevage de bovin, en prenant en compte les pratiques d'élevage et les mesures de dépistage et de contrôle de l'infection. La paramétrisation du modèle va nous permettre de simuler différentes pratiques d'élevage et plusieurs schémas de prophylaxie, avec un large spectre de complexité.

Dans la première partie de ce chapitre nous présentons les principes généraux des modèles utilisés pour simuler la diffusion des maladies infectieuses, puis nous présentons les modèles qui ont été développés dans la littérature pour simuler la transmission intra-élevage de la tuberculose bovine. Dans une deuxième partie, nous présentons le modèle que nous avons construit pour simuler la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine en France. L'exploitation de ce modèle sera, elle, présentée dans le chapitre suivant.

2. Revue bibliographique

2.1. Généralités

Selon les méthodes utilisées, on peut considérer différents « types » de modèles. On peut les classer en fonction des critères suivants :

- déterministe/stochastique
- individu-centré/ sous-population
- temps : discret/ continu
- prise en compte de l'espace

Un modèle déterministe, pour un jeu de paramètres donné, donnera toujours les mêmes résultats à chaque fois que le modèle est lancé. En revanche, un modèle stochastique inclut la notion d'aléas, ce qui peut se faire en considérant la variance des paramètres ou en tirant au sort l'occurrence des

événements (simulation de Monte Carlo). Chaque réalisation du modèle donnera un résultat différent. Un modèle stochastique est en général moins simplificateur et permet d'inclure une variabilité biologique, mais inversement, d'un point de vue mathématique, il est plus difficile à gérer et ses résultats sont plus complexes à analyser.

La population, dans un modèle, est décrite soit individu par individu (modèles individu-centrés) ou par une ou plusieurs populations (modèle de méta-population). Le temps peut être considéré comme continu (divisible à l'infini) ou comme discret (avec un pas de temps déterminé), ce qui induit des descriptions mathématiques différentes. La même distinction est faite pour la dimension spatiale « ex : distance prise en compte comme variable quantitative ou discrète » quand elle est introduite dans le modèle.

2.2. Nomenclature des modèles

Dans le cadre d'un modèle stochastique en temps discret, la propagation de l'infection au sein de ce modèle se décrit par la progression des individus dans les différents états de santé. Ces états de santé sont dénommés la plupart du temps comme étant : sensible ou susceptible (S), infecté non excréteur et non réagissant à l'IDT (O), infecté non excréteur mais réagissant à l'IDT (E) et infecté excréteur ou infectieux (I) (Figure 12). En considérant cette terminologie, on parle aussi de modèle compartimental.

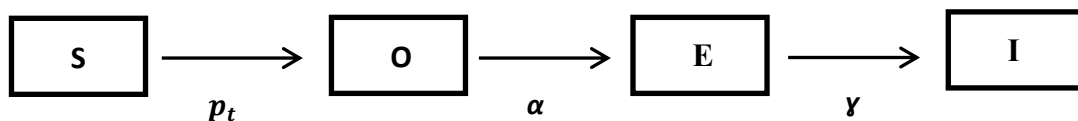


Figure 12. Exemple d'un processus d'infection dans un modèle épidémiologique.

p_t est la probabilité d'infection ; α et γ sont des taux de transition de l'état O vers l'état E et de l'état E vers l'état I respectivement, ils sont calculés par l'inverse de la durée moyenne passée par les animaux dans chaque état de santé.

Le passage de l'état susceptible (S) à l'état infecté non excréteur et non réagissant à l'IDT (O) est un événement stochastique qui se produit avec la probabilité p_t calculée à chaque pas de temps t . Une expression de cette probabilité souvent rencontrée dérive d'une loi de Poisson et s'écrit sous sa forme la plus simple :

$$p_t = 1 - e^{-\lambda t}$$

Où λ_t est la force d'infection (Begon *et al.*, 2002) au pas de temps t . D'une façon générale, λ est modélisée par le terme suivant : $\lambda = c p \eta$, où : (i) c représente le taux de contact d'un individu sensible avec d'autres individus, (ii) p correspond à la probabilité que ce contact se fasse avec un individu infectieux, et (iii) η représente la probabilité de succès de la transmission (Hoch *et al.*, 2005).

En général, η est supposée constante pour une combinaison hôte-agent pathogène donnée ; et p (prévalence) est estimée par le rapport (I / N), N étant le nombre total d'individus, d'où $\lambda = c \eta I / N$.

En ce qui concerne le taux de contact c , les deux approches les plus couramment rencontrées dans la littérature sont les suivantes :

- On considère que le taux de contact augmente linéairement avec la densité de population, soit $c = k N/A$, où A correspond à l'aire occupée par la population étudiée (Hoch *et al.*, 2005). Le produit $k \eta = \beta$ est dénommé « coefficient de transmission ». On obtient donc : $\lambda = \beta I/A$.

En élevage, on considère généralement que l'aire occupée par les individus est constante, ceci revient à une formule du type $\lambda = \beta I$ (1) (Hoch *et al.*, 2005).

- Une autre possibilité est de considérer le taux de contact constant et donc indépendant de la densité de population (Hoch *et al.*, 2005). Si $\beta' = c \eta$, la formule de force d'infection devient :

$$\lambda = \beta' \frac{I}{N} \quad (2) \text{ (Hoch } et al., 2005).$$

Les équations (1) et (2) représentent respectivement les fonctions de transmission densité-dépendante et fréquence-dépendante. β et β' mesurent respectivement le taux de contact entre les individus d'une population et la probabilité d'infection comme résultat de ce contact (Hoch *et al.*, 2005).

La différence entre les deux fonctions réside principalement dans la formulation différente du taux de contact. Dans le cas de la densité-dépendance, le taux de contact augmente linéairement avec la densité de la population. Cette formulation suppose que chaque individu peut de manière aléatoire rencontrer les autres individus de la population concernée (Hoch *et al.*, 2005). On parle de mélange aléatoire. Cette assertion est sans doute réaliste pour nombre de cas, mais l'augmentation linéaire du taux de contacts est certainement limitée dans les cas de fortes densités, où des situations de saturation doivent sans doute apparaître (Diekmann *et al.*, 1995).

Dans le cas de fréquence-dépendance, le taux de contact est constant et indépendant de la densité de la population. L'hypothèse de ce type de transmission est souvent faite dans les modèles de diffusion de maladies sexuellement transmissibles, pour lesquels le taux de contact dépend plus du mode d'accouplement des espèces que de la densité de la population (McCallum *et al.*, 2001).

Un terme de transmission densité-dépendante est souvent, mais pas exclusivement, associé à une structure de contact homogène (Begon *et al.*, 2002). Symétriquement, une fonction fréquence-dépendante est le plus souvent reliée à une structure de contact hétérogène. Cependant, les associations entre le type de fonction de transmission et le caractère homogène ou hétérogène de la structure de contact ne sont toutefois pas exclusives et chaque situation doit être examinée précisément (Hoch *et al.*, 2005).

Les transitions entre les autres différents états de santé : de O vers E et de E vers I sont modélisées par des taux de transitions α et γ respectivement. Ces taux correspondent à l'inverse de la durée passée par les animaux dans un état avant le passage à l'état suivant.

2.3. Modélisation de la dynamique de transmission intra-élevage de *M. bovis*

Plusieurs modèles de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine ont été développés dans la littérature. Ces modèles ont été construits pour : (i) estimer le coefficient de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine (Griffin *et al.*, 1999, Kao *et al.*, 1997, Perez *et al.*, 2002a, Brooks-Pollock *et al.*, 2014), (ii) estimer la durée de latence de la maladie (Conlan *et al.*, 2012, Griffin *et al.*, 1999, Kao *et al.*, 1997, Perez *et al.*, 2002a), (iii) estimer la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage (Conlan *et al.*, 2012, Fischer *et al.*, 2005, Griffin *et al.*, 1999, Smith *et al.*, 2013a), et (iv) tester les

mesures de lutte alternatives (Barlow *et al.*, 1997, Brooks-Pollock *et al.*, 2014, Fischer *et al.*, 2005, Kao *et al.*, 1997, Perez *et al.*, 2002b, Smith *et al.*, 2013b).

Nous allons présenter ces modèles selon la fonction de transmission utilisée.

2.3.1. Fonction de transmission densité-dépendante

- Barlow *et al.*, (1997), ont construit un modèle compartimental en temps discret, pour simuler la diffusion intra-cheptel de la tuberculose bovine en Nouvelle Zélande. Le pas de temps utilisé était la journée. Ce modèle était de type SOEI. Deux versions du modèle ont été utilisées, l'une déterministe et l'autre stochastique. Le modèle déterministe a été utilisé pour estimer la valeur de coefficient de transmission de l'infection sous différentes hypothèses sur : la durée de latence, la sensibilité et la spécificité de l'IDT. Le modèle stochastique a été utilisé pour simuler l'effet de changement de la durée entre deux tests de contrôle sur la requalification des cheptels en restriction de mouvements. Les données utilisées pour la calibration des paramètres du modèle provenaient de la région de Hontaka (Nouvelle-Zélande) entre 1988-1993. La valeur médiane estimée de coefficient de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine (β) était $2,7 \times 10^{-5} \text{ jour}^{-1}$ pour un élevage d'une taille moyenne de 200 bovins. les simulations du modèle stochastique ont montré que la réduction de l'intervalle entre deux tests de 6 mois (la durée appliquée par les services vétérinaires néo-zélandais) à 2 voire 3 mois chez les élevages en restrictions de mouvement réduit la durée entre la restriction de mouvements et la requalification du cheptel. En plus, elle réduit la prévalence de la tuberculose bovine. Ainsi, les résultats de simulation ont montré qu'il est peu probable que *M. bovis* persiste dans un cheptel, sous un rythme de prophylaxie annuel ou biennal, en absence des animaux anergiques ou d'une source externe d'infection.
- Kao *et al.*, (1997) ont construit un modèle déterministe en temps continu, de type SOEI. Ce modèle a combiné la stratégie « test et abattage des animaux réagissants » avec la stratégie de restrictions de mouvement de cheptel et la vaccination. Le but de ce travail était d'évaluer la stratégie de vaccination des bovins. Les données de tuberculose de la Nouvelle Zélande durant

les années 1990 ont été utilisées pour la calibration du modèle. Comme le Possum est considéré un réservoir de la tuberculose bovine en Nouvelle Zélande, le modèle a pris en compte dans la transmission intra-élevage deux coefficients : α , le coefficient de transmission de l'infection à partir d'un Possum, et β , le coefficient de transmission de l'infection à partir d'un bovin infectieux du même élevage. Une valeur élevée a été estimée pour le coefficient de transmission de l'infection à partir de la faune sauvage ($4,42 \times 10^{-4}$ par an) par rapport au coefficient de transmission intra-troupeau ($7,19 \times 10^{-5}$ par an). La durée estimée pour passer de l'état O vers l'état E était de 44 jours. Ainsi, la durée estimée pour passer de l'état E vers l'état I était 34,6 mois. Le modèle a prédit un impact insuffisant des mesures visant exclusivement la transmission de bovin à bovin. Une stratégie complémentaire de vaccination et de lutte contre les réservoirs de tuberculose bovine dans la faune sauvage, selon les simulations de ce modèle, est plus prometteuse que la stratégie de vaccination des bovins seule.

- Un modèle compartimental déterministe en temps continu, de type SOEI, a été calibré à partir des données de 20 foyers en Irlande. Ce modèle a abouti à des estimations de valeurs faibles pour le coefficient de transmission d'infection ($0,0053 \text{ jour}^{-1}$), et élevées pour la sensibilité (90,4%) et la spécificité (99,4%) de l'IDC. La durée estimée de l'état O était de 23,4 jours et celle de l'état E était d'une année (Griffin *et al.*, 1999).
- Conlan *et al.*, (2012) ont proposé deux modèles stochastiques en temps continu, de type SOEI et SOE (les deux états latents O et E dans le modèle SOE étant infectieux), pour reproduire les données de 3 094 foyers de tuberculose entre 2003 et 2005 au Royaume Uni. Les paramètres du modèle ont été estimés par la méthode ABC (Approximate Bayesian computation) et en utilisant l'algorithme SMC (Sequential Monte Carlo). Dans cette étude, les auteurs ont trouvé une relation non linéaire (mais monotone) entre la taille d'élevage et le coefficient de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine. Ce résultat suggère selon les auteurs une transmission densité-dépendante de la tuberculose bovine. De faibles valeurs de R_0 ont été estimées (0,5 et 1,5 dans les modèles SOE et SOEI respectivement) pour les élevages de faible taille ($n = 30$). Par contre, des valeurs élevées de R_0 ont été estimées (3,6 et 4,9 dans les modèles SOE et SOEI respectivement) pour les élevages de grande taille ($n = 400$). La durée

de latence cumulée (la durée cumulée des deux états de santé O et E) dans le modèle SOEI était estimée à 13,3 [4-27] mois.

2.3.2. Fonction de transmission fréquence-dépendante

- Perez *et al.*, (2002a) ont estimé une valeur de coefficient de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine (β) de 2,2 année⁻¹, en utilisant les données de trois foyers en Argentine. L'utilisation des données de ces trois élevages, pour calibrer un modèle stochastique en temps discret, de type SEI (avec un seul état de latence, tous les animaux latents pouvant réagir à l'IDT), tout en supposant des valeurs parfaites de sensibilité et spécificité de l'IDT, donne une estimation élevée de la durée de latence (24 mois : IC à 95% [15-24] mois). Ce modèle a été utilisé pour évaluer l'efficacité de plusieurs schémas de prophylaxie. Parmi ces schémas de prophylaxie, il y avait la combinaison de trois tests de dépistage : IDS caudale, IDS cervicale et IFN γ . En moyenne, l'IDS cervicale était moins efficace que l'IDS caudale. Lorsque la prévalence cheptel simulée était $\geq 20\%$, toutes les stratégies de contrôle étaient moins efficaces que l'abattage total (Perez *et al.*, 2002b).
- Un modèle stochastique SOEI, de type individu-centré, a été développé en temps discret (le pas de temps étant d'une semaine), pour évaluer l'efficacité des différentes stratégies de surveillance de la tuberculose bovine aux Pays-Bas (Fischer *et al.*, 2005). Dans ce modèle, les auteurs ont utilisé une estimation élevée de $\beta = 5,2$ année⁻¹. Cette estimation a été obtenue par l'analyse des données de terrain. Par contre, les autres paramètres du modèle (α et γ , les taux de transition entre les états de santé O et E et entre les états de santé E et I , respectivement) ont été fixés à partir des données de littérature. Les résultats de simulation ont montré que la mise en œuvre d'un dépistage par ELISA ou par IFN γ sur le sang des animaux abattus étaient plus efficaces que la surveillance abattoir (la durée moyenne pour la détection était de 302, 189, 97 semaines pour la surveillance événementielle, pour la détection par ELISA et par l'IFN γ , respectivement).
- L'analyse des données de troupeaux déclarés infectés dans la région de Madrid en Espagne, à l'aide d'un modèle de Reed-Frost, a permis d'obtenir une valeur médiane de β de 2,3 année⁻¹.

Cependant, la valeur estimée du coefficient de transmission variait en fonction du type d'élevage. Elle était de 2,3 année⁻¹ pour les élevages allaitants et de 4,7 année⁻¹ pour les cheptels laitiers (Alvarez *et al.*, 2012b).

- Smith *et al.*, (2013a) ont construit un modèle stochastique en temps discret (avec un pas de temps de 1 mois), de type SOEI. Les deux fonctions de transmission ont été testées, par la mesure de l'adéquation des prédictions de modèle avec les données observées dans 10 élevages laitiers aux Etats-Unis. Dans ce travail, la fonction de transmission fréquence-dépendante a été sélectionnée. En absence de mesures de prophylaxie (test et abattage des animaux réagissants), le modèle a prédit un R0 de 4,13. Par contre, lors de la simulation des mesures de prophylaxie, le modèle a prédit un R0 de 0,02. Ensuite ce modèle a été utilisé pour réaliser une étude coût-bénéfice, pour déterminer la meilleure stratégie de lutte. le modèle a prédit que la stratégie de lutte optimale pour requalifier un élevage était d'avoir deux tests négatifs à deux mois d'intervalle (Smith *et al.*, 2013b).
- Brooks-Pollock *et al.*, (2014) ont construit un modèle SEI (avec un seul état de latence, tous les animaux latents pouvant réagir à l'IDT), compartimental, stochastique en temps discret. Le pas de temps utilisé est d'une journée. Les paramètres ont été estimés à l'aide de l'algorithme Monte Carlo Séquentiel de la méthode ABC (Approximate Bayesian Computation). Le modèle a été calibré par les données de pourcentage des animaux réagissants à l'IDC en Grande Bretagne entre 1997 et 2007. Les sources d'infection externes, par environnement ou par voisinage, ont été simulées dans le modèle. La valeur estimée de coefficient de transmission intra-élevage entre bovins (β) était de 0,61 [0,05-1,54] année⁻¹. Les valeurs de coefficient de transmission intra-élevage lié à l'environnement contaminé ou au voisinage étaient de 0,013 [0,002-0,03] année⁻¹ et de 0,15 [0,05-0,31] année⁻¹, respectivement. Le modèle a été utilisé pour réaliser une évaluation rétrospective de l'effet des mesures de lutte alternatives par rapport au plan de prophylaxie officiel (test par IDC et abattage des animaux réagissants) appliqué entre 2005 et 2010. Les comparaisons ont été réalisées pour les résultats de l'année 2010. Selon les simulations du modèle, la stratégie d'abattage total aurait permis de

réduire de plus de 80% le nombre d'animaux réagissant à l'IDC et le nombre d'animaux abattus, par rapport au plan de prophylaxie officiel.

3. Modélisation de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine en France

3.1. Matériel et méthodes

3.1. 1. Données

Les données utilisées dans ce travail ont été obtenues pour différentes périodes (entre 1980 et 2010) dans différents départements (Nord, Dordogne et Côte d'Or) et dans des contextes d'utilisation de différents schémas de prophylaxie. Quatre schémas de prophylaxies ont été utilisés en France entre 1980 et 2010, ces schémas sont notés : A, B, C et D. Pour représenter ces schémas, quatre jeux de données A, B, C et D, ont été obtenus dans des contextes où les schémas de prophylaxie A, B, C et D étaient appliqués.

Le nombre total d'élevages dans ces quatre jeux de données était de 115, tous soumis à abattage total. Sur ces 115 élevages, nous avons eu pour 27 élevages des données détaillées au niveau animal (données individuelles) : la date de naissance, les tests réalisés et les résultats de ces tests, ainsi que la date d'abattage et le résultat de l'inspection à l'abattoir de chaque animal ont été collectées. Pour le reste des élevages (88), nous n'avons eu accès qu'à une donnée agrégée au niveau cheptel, la prévalence intra-cheptel des animaux à lésions lors de l'abattage total.

3.1.1.1. Jeu de données A

Le jeu de données A a été obtenu à partir l'étude de cas réalisée par Caron dans le département du Nord (Caron, 1985). Ce jeux de données contient les données agrégées au niveau cheptel de 5 élevages laitiers déclarés infectés dans le département Nord entre 1981 et 1983. Le pourcentage médian des animaux avec lésion par élevage était 34,6% (min : 20,6%, max : 86,4%).

Le schéma de prophylaxie A correspondant au jeu de données A était appliqué dans les années 1980, avec un rythme annuel de dépistage. Ce schéma était basé sur le dépistage systématique de tous les élevages par IDS en première intention, assainissement des élevages par l'abattage des animaux non négatifs (i.e. « abattage partiel ») et l'application de l'abattage total si le pourcentage des animaux non négatifs au test de dépistage était supérieur à 40%.

3.1.1.2. Jeu de données B

Le jeu de données B a été obtenu à partir des archives de la Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations (DDCSPP) de Dordogne. Ce jeu de données contient la quasi-totalité des cheptels déclarés infectés dans le département de Dordogne entre 2004 et 2006. Des données individuelles, ont été obtenues pour 13 cheptels : 12 élevages allaitants et un élevage laitier. Des données agrégées ont pu être obtenues pour 25 élevages : 9 élevages laitiers et 16 allaitants. Le pourcentage médian des animaux à lésions par élevage pour le jeu de données B était de 6,4% (min : 0,1%, max : 52%).

Le schéma de prophylaxie B appliqué dans la période où le jeu de données B a été produit par les services vétérinaires, correspond à un dépistage par l'IDS en première intention puis à un contrôle 6 semaines après par IDC des animaux non négatifs en IDS. Les animaux IDC non négatifs sont abattus en vue de la recherche de *M. bovis*. Si un d'entre eux est positif à la culture bactérienne, tous les animaux du cheptel sont abattus. Ce schéma de prophylaxie a été appliqué à partir de 1999 sur tout le territoire français, avec un rythme de dépistage variable d'un département à l'autre. Le rythme de dépistage appliqué à cette période dans le département de Dordogne était biennal.

3.1.1.3. Jeu de données C

Le jeu de données C a été obtenu à partir des archives de la Direction Départementale de la Cohésion Sociale et de la Protection des Populations (DDCSPP) de Dordogne. Ce jeu de données contient des données individuelles pour 14 cheptels : 3 élevages laitiers et 11 allaitants. Des données agrégées ont été ainsi obtenues dans le jeu de données C pour 29 élevages : 22 allaitants et 7 laitiers. Le

pourcentage médian d'animaux à lésions par élevage dans ce jeu de données était de 3,1% (min : 0,6%, max : 43%).

Le schéma de prophylaxie C correspondant au jeu de données C a été appliqué spécifiquement en Dordogne entre 2007 et 2010, avec un rythme de dépistage annuel dans les zones à risque. Le plan de prophylaxie C correspond à un dépistage par l'IDS en première intention et un contrôle par l'IFN γ le jour de lecture des résultats de l'IDS sur les animaux non négatifs en IDS. Pour améliorer la spécificité de l'IFN γ , le test d'IFN γ utilisé dans ce schéma de prophylaxie est une combinaison de deux tests : l'IFN γ PPD et l'IFN γ ESAT-6. Les résultats de ce test d'IFN γ modifié sont soit : positif (les deux tests sont positifs), négatif (les deux tests sont négatifs) ou divergent (les résultats des deux tests sont discordants). Si le résultat de l'IFN γ est négatif, le cheptel est requalifié ; si le résultat est divergent, un deuxième contrôle 8 semaines après par l'IFN γ est réalisé sur les animaux IFN γ divergents ; si le résultat est non négatif (positif ou divergent) à ce deuxième contrôle par l'IFN γ ou positif lors du premier test par l'IFN γ , un contrôle 6 semaines après est réalisé par IDC chez les animaux non négatifs en IDS. Les animaux IDC non négatifs sont abattus en vue de la recherche de *M. bovis*. Si un d'entre eux est positif à la culture bactérienne, tous les animaux de cheptel sont abattus.

3.1.1.4. Jeu de données D

Le jeu de données D a été obtenu à partir des archives informatiques de l'unité des maladies contagieuses de l'Ecole Nationale Vétérinaire Alfort (EPIMAI). Il correspond à des données agrégées au niveau cheptel pour 29 élevages allaitants. Ces cheptels représentent la totalité des élevages déclarés infectés dans le département de Côte d'Or entre 2005 et 2009. Le pourcentage médian des animaux à lésions par élevage était de 1% (min : 0.3%, max : 5%).

Le schéma de prophylaxie D, qui correspond au jeu de données D, était appliqué dans le département de Côte d'Or avec un rythme de prophylaxie biennal, entre 2005 et 2009. Ce schéma de prophylaxie est identique au schéma de prophylaxie B, la seule différence est l'utilisation de l'IDC en première intention au lieu de l'IDS.

3.1.2. Modèle

3.1.2.1. Structure de modèle

La transmission intra-élevage de la tuberculose bovine a été modélisée grâce à un modèle stochastique à compartiments fonctionnant en temps discret. Le pas de temps est le mois. Par la suite on notera t le pas de temps courant et m le mois courant.

A chaque bovin est associé un âge $i \in A = \{0, \dots, A_{max}\}$ en années, un état de santé $j \in H = \{S, E, I\}$:

- S (sain) : l'animal n'est pas infecté ;
- E (latent) : l'animal est infecté mais n'est pas encore porteur de lésions et n'excrète pas la bactérie ;
- I (infectieux) : l'animal est infecté, est porteur de lésions, et excrète la bactérie.

On suppose que les animaux du troupeau sont regroupés en lots en fonction de leurs classes d'âge. A chaque classe d'âge i ($i \in A$) est associé un lot $L(i)$, avec $L(i) \subset A$. Chaque lot peut donc contenir des animaux d'une seule classe d'âge ou de plusieurs classes d'âges. Dans la pratique, ces lots sont souvent placés par les éleveurs sur des pâtures distantes, parfois également dans des bâtiments distincts, et des animaux de lots différents n'ont que peu de contacts entre eux.

On fait l'hypothèse que le dépistage et le contrôle de l'infection dans un élevage reposent sur la mise en œuvre d'un schéma de prophylaxie, représenté par une succession des étapes de prophylaxie numérotées de 1 à D_{max} . Au cours de chacune de ces étapes, des tests biologiques sont effectués sur tout ou une partie des animaux du troupeau, dont les résultats conditionnent l'enchaînement des étapes entre elles. Le statut de chaque bovin vis-à-vis du schéma de prophylaxie est représenté par un entier $k \in D = \{0, \dots, D_{max}\}$, avec :

- $k = 0$ si l'animal n'a encore jamais été testé ou a toujours fourni des résultats négatifs aux tests effectués,
- $k > 0$ si l'animal a fourni un résultat positif au(x) test(s) pratiqués lors de l'étape de prophylaxie k , et des tests négatifs par la suite.

L'état d'un élevage au pas de temps t est représenté par un triplet $\langle X_t, y_t, z_t \rangle$ où y_t est le numéro de l'étape de prophylaxie courante ($1 \leq y_t \leq D_{max}$), z_t est la date à laquelle les tests biologiques que

prévoit cette étape doivent être pratiqués ($z_t \geq t$), et X_t est une variable d'état structurée sur l'âge, l'état de santé et l'étape de prophylaxie, qui représente l'état des animaux présents au pas de temps t : $X_t(i, j, k)$ représente le nombre d'animaux de l'élevage dans la classe d'âge i ($i \in A$), qui sont dans l'état de santé j ($j \in H$), et qui ont le statut k ($k \in D$) vis-à-vis du schéma de prophylaxie.

Chaque pas de temps est découpé en trois parties, et la dynamique de l'infection dans le troupeau résulte de la mise en œuvre séquentielle de trois processus (Figure 13) : le processus démographique (vieillessement et renouvellement des animaux), le processus infectieux (transmission de l'infection et évolution de celle-ci chez les animaux infectés) et le processus de dépistage et de contrôle.

3.1.2.1.1. Processus démographique

On fait l'hypothèse que le troupeau est clos et que sa taille est maintenue constante au cours du temps, les animaux réformés ou abattus (dans le cadre du schéma de prophylaxie) étant remplacés par de jeunes animaux (0-1 an) qui naissent dans l'élevage et sont supposés indemnes. Le processus de vieillissement (changement de classe d'âge à chaque mois de janvier, lorsque $m = 1$) et de renouvellement des animaux est représenté par les équations suivantes :

$$X_t^{(a)}(0, S, 0) = (1 - 1_{m=1})(X_t(0, S, 0) - R_t(0, S, 0)) + \sum_{(i,j,k) \in A \times H \times D} R_t(i, j, k) + M_t(i, j, k)$$

$$X_t^{(a)}(0, j, k) = (1 - 1_{m=1})(X_t(0, j, k) - R_t(0, j, k)) \text{ si } (j, k) \neq (S, 0)$$

$$X_t^{(a)}(i, j, k) = (1 - 1_{m=1})(X_t(i, j, k) - R_t(i, j, k)) + 1_{m=1}(X_t(i - 1, j, k) - R_t(i - 1, j, k)) \text{ si } i > 0$$

Où :

- $X_t^{(a)}(i, j, k)$ représente le nombre d'animaux de l'élevage dans la classe d'âge i ($i \in A$), qui sont dans l'état de santé j ($j \in H$), et qui ont le statut k ($k \in D$) vis-à-vis du schéma de prophylaxie, après mise en œuvre du processus démographique
- $R_t(i, j, k)$ est le nombre d'animaux réformés au pas de temps t , tiré au sort en fonction du taux de réforme $\mu_m(i)$ spécifique du mois de l'année m et de la classe d'âge des animaux i :

$$R_t(i, j, k) \sim \text{Binom}(X_t(i, j, k), \mu_m(i))$$

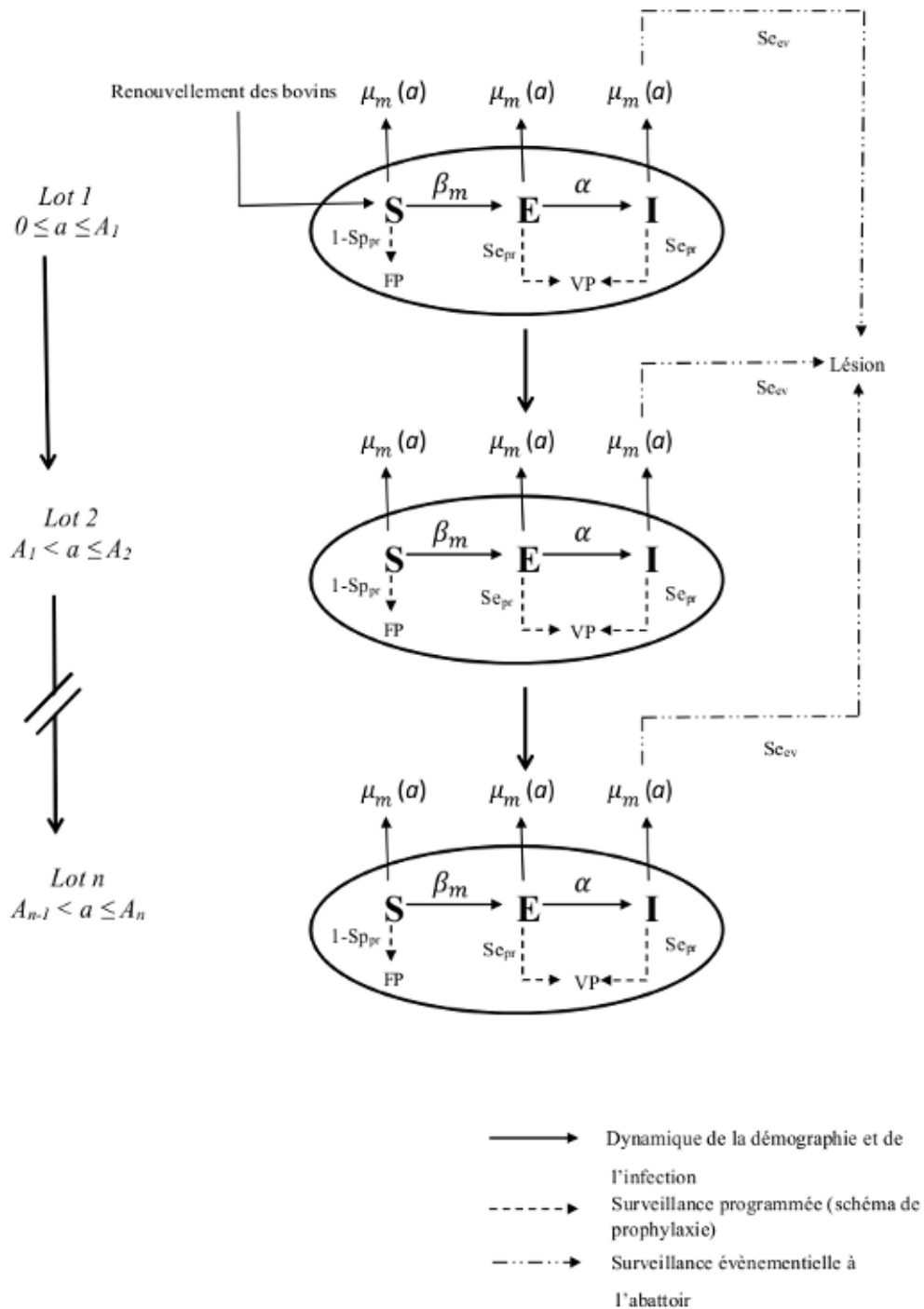


Figure 13. Représentation schématique du modèle de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine par trois processus : le processus démographique (renouvellement, réforme et changements de lots), le processus infectieux (transitions entre états de santé S : susceptible, E : latent, I : infecté) et le processus de dépistage et de contrôle.

a : classe d'âge en année ; lot : groupe d'animaux ; m : mois ; $\mu_m(a)$: taux de réforme de mois m et de classe âge a ; β_m : coefficient de transmission spécifique de mois m ; α : taux de transition de l'état de santé E vers l'état de santé I ; Se_{pr} : sensibilité du test de dépistage de l'étape k du schéma de prophylaxie ; Sp_{pr} : spécificité du test de dépistage de l'étape k du schéma de prophylaxie ; FP : faux positif ; VP : vrai positif ; Se_{ev} : sensibilité de la surveillance à l'abattoir.

- $M_t(i, j, k)$ est le nombre d'animaux abattus au pas de temps t dans le cadre du schéma de prophylaxie
- $1_{condition}$ est la fonction indicatrice qui vaut 1 si la condition spécifiée est vérifiée et 0 sinon.

3.1.2.1.2. Processus infectieux

On fait l'hypothèse simplificatrice que la transmission de l'infection ne peut se produire qu'entre animaux d'un même lot. Cependant, du fait du vieillissement des animaux, la composition des lots change chaque année. Les transferts d'animaux entre lots permettent alors à l'infection de se propager d'un lot à un autre.

Le processus de transmission de l'infection dans le troupeau est représenté par les équations suivantes :

$$X_t^{(b)}(i, S, k) = X_t^{(a)}(i, S, k) - n_t^{SE}(i, k)$$

$$X_t^{(b)}(i, E, k) = X_t^{(a)}(i, E, k) + n_t^{SE}(i, k) - n_t^{EI}(i, k)$$

$$X_t^{(b)}(i, I, k) = X_t^{(a)}(i, I, k) + n_t^{EI}(i, k)$$

Où :

- $X_t^{(b)}(i, j, k)$ représente le nombre d'animaux de l'élevage dans la classe d'âge i ($i \in A$), qui sont dans l'état de santé j ($j \in H$), et qui ont le statut k ($k \in D$) vis-à-vis du schéma de prophylaxie, après mise en œuvre du processus infectieux
- $n_t^{EI}(i, k)$ est le nombre d'animaux qui terminent la phase de latence (état E) et passent dans l'état I . Ce nombre est tiré au sort en fonction de la durée de la phase de latence :

$n_t^{EI}(i, k) \sim \text{Binom}(X_t^{(a)}(i, E, k), 1 - \exp(-\alpha))$, où $1/\alpha$ est la durée de la période de latence, en mois

- $n_t^{SE}(i, k)$ est le nombre d'animaux qui s'infectent au pas de temps t (et effectuent une transition de l'état de santé S vers l'état de santé E). Ce nombre est tiré au sort en fonction de la force d'infection $\lambda_t(i)$ qui s'exerce à l'intérieur du lot des animaux de classe d'âge i :

$$n_t^{SE}(i, k) \sim \text{Binom}(X_t^{(a)}(i, S, k), 1 - \exp(-\lambda_t(i)))$$

- La force d'infection est calculée en supposant une transmission fréquence-dépendante de l'infection :

$$\lambda_t(i) = \beta_m \frac{\sum_{(i',k) \in L(i) \times D} X_t^{(a)}(i', I, k)}{\sum_{(i',j,k) \in L(i) \times H \times D} X_t^{(a)}(i', j, k)}$$

Les conditions d'entretien des animaux changent en fonction des saisons et ces conditions influencent sur l'efficacité de la transmission de l'infection. Le paramètre de transmission β_m est donc supposé pouvoir varier en fonction du mois m .

3.1.2.1.3. Processus de dépistage et de contrôle

On représente une étape de prophylaxie comme la mise en œuvre d'un ou plusieurs tests biologiques (en série ou en parallèle), dont certains peuvent nécessiter l'abattage de l'animal (pour autopsie par exemple). Les tests mis en œuvre dans le cadre de cette surveillance programmée peuvent être effectués sur tout ou une partie des animaux du troupeau, l'échantillon d'animaux testés pouvant dépendre des résultats des étapes de prophylaxie antérieures. Une étape de prophylaxie k est alors représentée par un quadruplet $\langle Se_k, Sp_k, m_k, Q_k \rangle$, où :

- Se_k et Sp_k sont la sensibilité (supposée indépendante de l'âge et identique pour les animaux situés dans l'état de santé E et I) et la spécificité conjointes des tests effectués,
- m_k vaut 1 si les tests nécessitent l'abattage de l'animal et 0 sinon
- Q_k est un paramètre structuré sur la classe d'âge et le statut des animaux vis-à-vis du schéma de prophylaxie, qui définit le plan d'échantillonnage des animaux testés : $Q_k(i, k)$ est la probabilité qu'un animal de la classe d'âge i ayant le statut k vis-à-vis du schéma de prophylaxie soit soumis au test.

L'étape $k=1$ du schéma de prophylaxie correspond à la mise en œuvre de la prophylaxie dans un élevage indemne. Lorsque $k>1$, l'étape k du schéma de prophylaxie correspond à l'application de la prophylaxie dans un élevage suspect ou infecté.

A chaque pas de temps on suppose par ailleurs qu'une surveillance événementielle s'exerce qui permet de dépister à l'abattoir des animaux présentant des lésions tuberculeuses parmi les animaux réformés.

Cette surveillance évènementielle combine donc inspection sanitaire des carcasses des animaux abattus et réalisation de tests sur les lésions évocatrices de tuberculose.

La transition d'une étape du schéma de prophylaxie à l'autre en fonction des résultats de la surveillance évènementielle et de la surveillance programmée est décrite par les équations suivantes :

$$y_{t+1} = \Phi(y_t, n_t^{evt}, R_t, n_t^{pos}, n_t^{test})$$

$$z_{t+1} = t + \Delta(y_t, n_t^{evt}, R_t, n_t^{pos}, n_t^{test})$$

Où :

- Φ est la fonction de transition du schéma de prophylaxie : $\Phi(y, a, b, c, d)$ retourne le numéro de la prochaine étape de prophylaxie (y') lorsque, à l'étape de prophylaxie y , sont observés : a animaux présentant des lésions parmi b animaux réformés, et c animaux positifs aux tests parmi d testés. De façon similaire, $\Delta(y, a, b, c, d)$ retourne le délai (en mois) auquel les tests programmés à la prochaine étape de prophylaxie devront être effectués.
- $n_t^{evt}(i, k)$ est le nombre d'animaux réformés chez lesquels des lésions diagnostiquées comme tuberculeuses ont été dépistées à l'abattoir par le dispositif de surveillance évènementielle. Ce nombre est tiré au sort en fonction de la sensibilité Se_{ev} de ce dispositif de surveillance (sensibilité conjointe de l'inspection sanitaire des carcasses et des tests de diagnostic effectués sur les lésions), la spécificité étant supposée parfaite : $n_t^{evt}(i, k) \sim Binom(R_t(i, I, k), Se_{ev})$

La mise en œuvre de l'étape courante du schéma de prophylaxie et son impact sur le troupeau sont décrites par les équations suivantes :

$$X_{t+1}(i, j, y_t) = (1 - m_{y_t}) \sum_{k \in D} n_t^{pos}(i, j, k)$$

$$X_{t+1}(i, j, k) = X_t^{(b)}(i, j, k) - (1 - m_{y_t}) n_t^{pos}(i, j, k) - M_t(i, j, k) \text{ pour } 0 < k < y_t$$

$$X_{t+1}(i, j, 0) = X_t^{(b)}(i, j, 0) - (1 - m_{y_t}) n_t^{pos}(i, j, 0) - M_t(i, j, 0) + \sum_{k \geq y_t} X_t^{(b)}(i, j, k)$$

$$X_{t+1}(i, j, k) = 0 \text{ pour } k > y_t$$

Où :

- $n_t^{pos}(i, j, k)$ est le nombre d'animaux positifs aux tests, tiré au sort en fonction de la sensibilité et de la spécificité des tests effectués :

$$n_t^{pos}(i, S, k) \sim \text{Binom}(n_t^{test}(i, S, k), 1 - Sp_{y_t})$$

$$n_t^{pos}(i, j, k) \sim \text{Binom}(n_t^{test}(i, S, k), Se_{y_t}), j \in \{E, I\}$$

- $n_t^{test}(i, j, k)$ est le nombre d'animaux soumis aux tests de l'étape de prophylaxie courante y_t (tests pratiqués si la date prévue a été atteinte, c'est à dire lorsque : $1_{t=z_t} = 1$), les animaux étant tirés au sort en fonction du plan d'échantillonnage Q_{y_t} :

$$n_t^{test}(i, j, k) = 1_{t=z_t} \text{Binom}(X_t^{(b)}(i, j, k), Q_{y_t}(i, k))$$

- $M_t(i, j, k)$ est le nombre d'animaux qui ont dû être abattus pour effectuer les tests de diagnostic : $M_t(i, j, k) = m_{y_t} n_t^{test}(i, j, k)$

3.1.2.2. Paramétrisation

3.1.2.2.1. Valeur des paramètres

Paramètres fixés dans le modèle

Les valeurs des paramètres qui décrivent le processus de dépistage et de contrôle et le processus démographique ont été fixées à partir de la littérature (pour la spécificité et de la sensibilité des tests de dépistage dont les estimations publiées sont abondantes et cohérentes) ou à partir d'avis d'experts. Les pratiques d'élevage sont supposées être homogènes au sein d'une même région.

La dynamique de la population est liée aux pratiques d'élevage, qui sont différentes entre les élevages laitiers et allaitants. Dans les cheptels allaitants, les animaux sont séparés en trois lots :

- Le premier lot est constitué par les petites génisses âgées d'un an : $L(1) = 1$;
- Le deuxième lot est constitué par les génisses mises en reproduction âgées entre 2 ans et 3 ans : $L(i) = 2$ pour $i \in \{2, 3\}$;
- Après le premier vêlage, les animaux rentrent dans le lot des vaches allaitantes, ce lot contient aussi les veaux et les génisses nourris par leurs mères : $L(i) = 3$ pour $i = 0$ ou $i > 3$ ans.

Dans les élevages laitiers, les animaux sont aussi séparés en trois lots :

- Le premier lot est composé par des petites génisses âgées moins d'une année : $L(0) = 1$;

- Le deuxième lot est constitué par des génisses mises en reproduction âgées entre 1 an et 2 ans :
 $L(i) = 2$ pour $i \in \{1, 2\}$;
- Comme dans les élevages allaitants, après le premier vêlage, les animaux entrent dans le lot des vaches : $L(i) = 3$ pour $i > 2$ ans.

Les femelles bovines laitières peuvent commencer à se reproduire à l'âge de 3 ans et les femelles bovines allaitantes commencent à l'âge de 4 ans. Pour les deux types d'élevages, la période de stabulation est entre novembre et mars. Nous supposons dans le modèle que les naissances et les réformes chez les élevages laitiers et allaitants ont lieu entre janvier et mars. Dans les deux types d'élevages, l'âge maximal des bovins (A_{max}) est de 15 ans. Le taux de réforme $\mu_m(i)$ est spécifique du mois de l'année m et de la classe d'âge des animaux i :

$$\sum_{m=1}^{12} u_m(i) = \begin{cases} 0,35 \text{ si } m \leq 3 \text{ et } i \geq 3 \text{ ans pour les élevages laitiers} \\ 0,25 \text{ si } m \leq 3 \text{ et } i \geq 4 \text{ ans pour les élevages allaitants} \\ 0 \text{ sinon.} \end{cases}$$

Les bovins sont donc réformés dans les cheptels laitiers à partir de l'âge de 3 ans et à partir de 4 ans dans les élevages allaitants.

On suppose que l'intensité de la transmission de *M. bovis* varie selon que les animaux sont situés à l'intérieur de l'étable (intensité de transmission supposée la plus forte) et au pâturage (intensité de transmission supposée la plus faible). Pour représenter cette différence de transmission entre pâturage et bâtiment, deux coefficients ont été utilisés :

$$\beta_m = \beta_{\text{étable}} \text{ si } m \in \{1, 2, 3, 11, 12\}$$

$$\beta_m = \beta_{\text{pâturage}} \text{ sinon.}$$

Cette paramétrisation $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ est appliquée dans tous les lots allaitants et seulement dans les deux premiers lots laitiers. Pour le lot des vaches laitières, une seule valeur de β ($\beta_{\text{étable}}$) est utilisée durant toute l'année, à cause du contact étroit entre les vaches deux fois par jour en salle de traite.

Les conditions initiales consistent en la présence d'un unique animal dans l'état E , tous les autres étant dans l'état S (ces animaux sont répartis selon la distribution d'âge du modèle et ont tous le statut $k=0$).

Afin de représenter une introduction de l'infection par contact sur pâturage, l'animal dans l'état E est tiré au sort dans l'une des classes d'âges des bovins pour lesquelles les animaux ont accès aux pâtures (tous les lots pour les cheptels allaitant et les deux premiers lots dans l'élevage laitier).

Les conditions d'arrêt des simulations sont :

- (i) Absence d'animaux infectés (E ou I) dans l'élevage, et
- (ii) Etape courante du programme de dépistage et de contrôle correspondant à un élevage considéré comme indemne (ou assaini) (i.e. $y_t = 1$).

Paramètres à estimer dans le modèle

Comme la pathogénie de la tuberculose bovine reste encore imprécise pour ce qui est de la contagiosité des animaux, et comme les estimations de la durée de latence et des coefficients de transmission de l'infection dans la littérature sont divergentes (Bruner & Gillespie, 1973) et incertaines (Perez *et al.*, 2002a), les valeurs des paramètres correspondants ont été estimées : α (taux de transition entre l'état de santé E et I), $\beta_{\text{étable}}$ (coefficient de transmission intra-lot lorsque les animaux sont à l'intérieur de l'étable) et $\beta_{\text{pâturage}}$ (coefficient de transmission intra-lot lorsque les animaux sont au pâturage).

Pour calibrer les paramètres du modèle, nous avons utilisé les données détaillées au niveau animal des plans de prophylaxie B (Figure 14) et C (Figure 15), ce qui correspond à 27 élevages déclarés infectés et à 1 423 bovins soumis à abattage total entre 2004 et 2010 en Dordogne. Les valeurs des paramètres de chaque étape k de ces deux plans de prophylaxie ont été fixées à partir de la littérature pour Se_k et Sp_k (sensibilités et spécificités : Tableau 7) et à partir des notes de service du Ministère de l'Agriculture pour $Q_k(i, k)$ (plan d'échantillonnage des animaux testés).

Tableau 7. Définitions et valeurs des paramètres fixés dans le modèle.

Paramètres	Description	Valeur	Range ¹	Référence
$\mu_m(i)$	Taux de réforme			(Prof. Coureau, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Communication personnelle)
	<i>Elevage laitier (2000)</i>	0,35	0,25 ; 0,45	
	<i>Elevage allaitant (2000)</i>	0,25	0,15 ; 0,35	
	<i>Tous les élevages (1980)</i>	0,25		
Se.IDS	Sensibilité de l'intradermotuberculination simple		0,635 ; 1	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
	<i>1980</i>	0,72		
	<i>2000</i>	0,839		
Sp.IDS	Spécificité de l'intradermotuberculination simple		0,755 ; 0,99	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
	<i>1980</i>	0,988		
	<i>2000</i>	0,968		
Se.IDC	Sensibilité de l'intradermotuberculination comparative	0,80	0,52 ; 1	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
Sp.IDC	Spécificité de l'intradermotuberculination comparative	0,995	0,788 ; 1	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
Se. IFN γ PPD	Sensibilité de l'interféron gamma (PPD)	0,876	0,73 ; 1	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
Sp. IFN γ PPD	Spécificité de l'interféron gamma (PPD)	0,966	0,850 ; 0,996	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
Se. IFN γ ESAT-6	Sensibilité de l'interféron gamma (ESAT-6)	0,763	0,690 ; 0,836	(Pollock <i>et al.</i> , 2000)
Sp. IFN γ ESAT-6	Spécificité de l'interféron gamma (ESAT-6)	0,992	0,976 ; 1	(Pollock <i>et al.</i> , 2000)
qIDC	Proportion des animaux IDS négatifs contrôlés 6 semaines plus tard par IDC	0,10	0,05 ; 0,15	(Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt)
Se.bac	Sensibilité de la culture bactérienne	0,78	0,729 ; 0,828	(Courcoul <i>et al.</i> , 2014)
Se.les	Sensibilité de détection des lésions à l'abattoir	0,50	0,255 ; 0,755	(Cousins, 2001)

¹Valeurs utilisées dans l'analyse de sensibilité

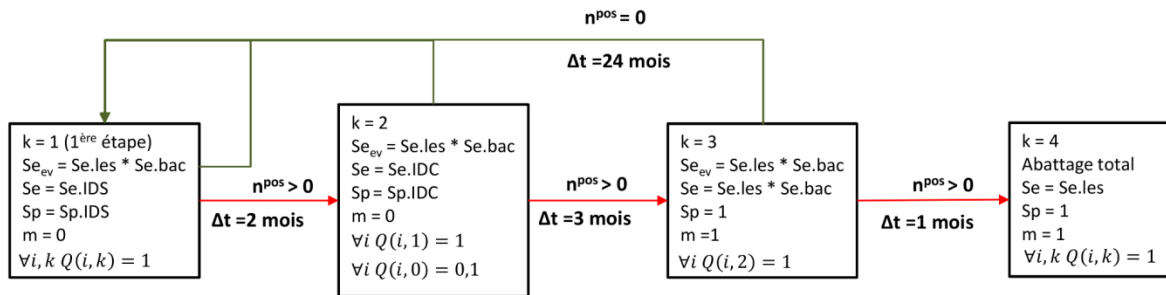


Figure 14. Schéma de prophylaxie B appliqué dans le département de Dordogne entre 2004 et 2006.

Étape 1 : dépistage biennal en utilisant l'IDS (le troupeau est considéré comme indemne de la maladie). Tous les animaux sont testés ($\forall i, k Q(i, k) = 1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDS. Transition à l'étape 2 si un animal est positif ($n^{pos} > 0$), deux mois plus tard ($\Delta t = 2$ mois).

Étape 2 : confirmation des résultats positifs à l'IDS en utilisant l'IDC. Tous les animaux positifs de l'étape 1 sont testés ($\forall i Q(i, 1) = 1$), ainsi que 10% des animaux négatifs ($\forall i Q(i, 0) = 0,1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDC. Transition à l'étape 3 si un animal est positif, trois mois plus tard ($\Delta t = 3$ mois).

Étape 3 : abattage des animaux IDC-positifs et isolement de *M. bovis* à partir des lésions. Tous les animaux positifs de l'étape 2 ($\forall i Q(i, 2) = 1$), sont abattus ($m = 1$) et la culture bactérienne est réalisée sur des lésions observées. Sensibilité (Se): combinaison séquentielle d'une inspection visuelle à l'abattoir et d'une culture bactérienne. Transition à l'étape 4 si un animal est positif, un mois plus tard ($\Delta t = 1$ mois).

Étape 4 : abattage total. Tous les animaux ($\forall i, k Q(i, k) = 1$) sont abattus ($m = 1$).

Détection systématique des lésions à l'abattoir : Sensibilité (Se_{ev}): combinaison séquentielle d'une inspection visuelle à l'abattoir et d'une culture bactérienne. Si un animal positif est ainsi détectée, quel que soit l'étape actuelle de schéma de prophylaxie, la prochaine étape est 4.

Voir le tableau 7 pour la définition des autres paramètres.

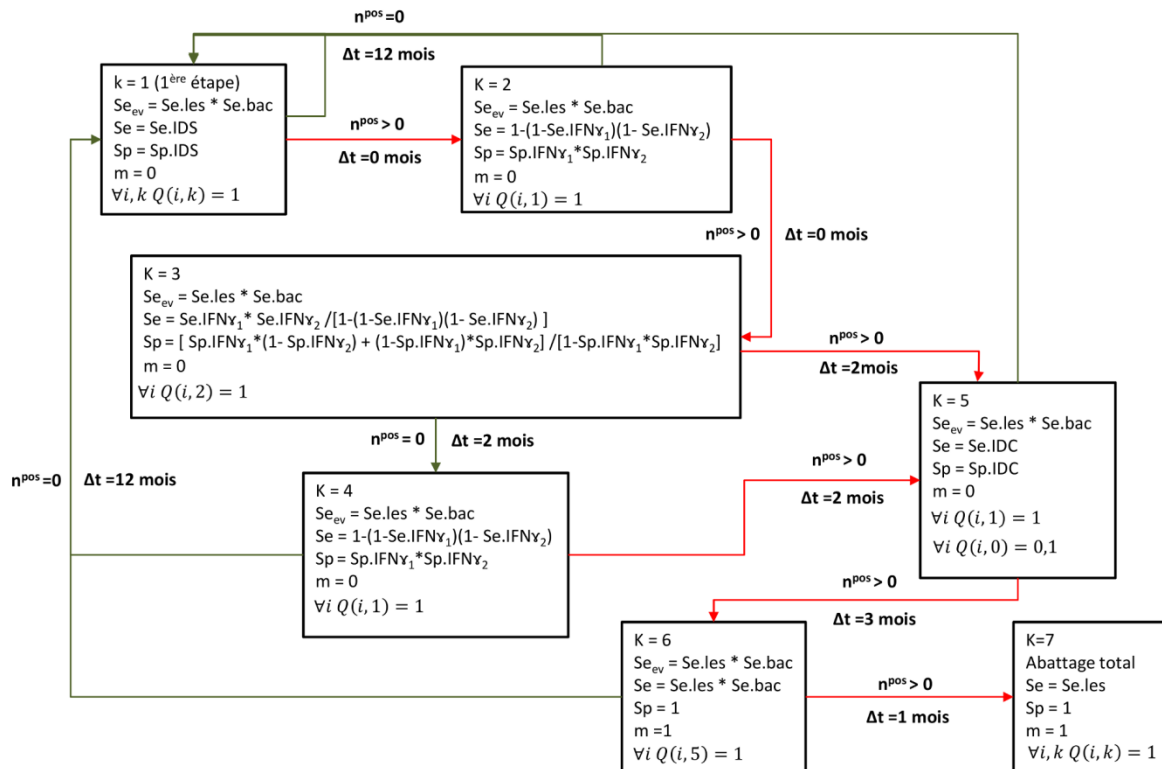


Figure 15. Schéma de prophylaxie C appliqué dans le département de Dordogne entre 2007 et 2010.

Etape 1 : dépistage annuel en utilisant l'IDS (le troupeau est considéré comme indemne de la maladie). Tous les animaux sont testés ($\forall i, k Q(i, k) = 1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDS. Passage immédiat à l'étape 2 si un animal est positif ($n^{pos} > 0$).

Etape 2 : confirmation des résultats positifs à l'IDS en utilisant IFN γ PDD (IFN γ_1) et IFN γ ESAT-6 (IFN γ_2). Tous les animaux positifs de l'étape 1 sont testés ($\forall i Q(i, 1) = 1$), Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): combinaison en parallèle de deux tests (IFN γ PDD (IFN γ_1) et IFN γ ESAT-6 (IFN γ_2)). Passage immédiat à l'étape 3 si un animal est positif (positif à l'un des deux tests); sinon: transition à l'étape 1.

Etape 3 : interprétation des résultats positifs de l'étape 2 comme convergente (les deux tests IFN γ sont positifs) ou non (un seul des deux tests est positif). Tous les animaux positifs de l'étape 2 ($\forall i Q(i, 2) = 1$) sont concernés. Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): combinaison séquentielle de deux tests chez les animaux positifs de l'étape 2. Transition à l'étape 5, si un animal est positif ($n^{pos} > 0$), sinon transition à l'étape 4, deux mois plus tard ($\Delta t = 2$ mois).

Etape 4 : deuxième confirmation des résultats positifs à l'IDS en utilisant IFN γ PDD (IFN γ_1) et IFN γ ESAT-6 (IFN γ_2). Tous les animaux positifs de l'étape 1 sont testés ($\forall i Q(i, 1) = 1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): même chose que pour l'étape 2. Transition à l'étape 5 si un animal est positif, deux mois plus tard; sinon: transition à l'étape 1, 12 mois plus tard ($\Delta t = 12$ mois).

Etape 5 : confirmation des résultats positifs à l'IDS en utilisant l'IDC. Tous les animaux positifs de l'étape 1 sont testés ($\forall i Q(i, 1) = 1$), ainsi que 10% des animaux négatifs ($\forall i Q(i, 0) = 0,1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDC. Transition à l'étape 6 si un animal est positif, trois mois plus tard ($\Delta t = 3$ mois).

Etape 6 : abattage des animaux IDC positifs et l'isolement de *M. bovis* à partir des lésions. Tous les animaux positifs de l'étape 5 ($\forall i Q(i, 5) = 1$), sont abattus ($m = 1$) et la culture bactérienne est réalisée sur des lésions observées. Sensibilité (Se): combinaison séquentielle d'une inspection visuelle à l'abattoir et d'une culture bactérienne. Transition à l'étape 7 si un animal est positif, un mois plus tard ($\Delta t = 1$ mois).

Etape 7 : abattage total. Tous les animaux ($\forall i, k Q(i, k) = 1$) sont abattus ($m = 1$).

Détection systématique des lésions à l'abattoir : Sensibilité (Se_{ev}): combinaison séquentielle d'une inspection visuelle à l'abattoir et d'une culture bactérienne. Si un animal positif est ainsi détectée, quel que soit l'étape actuelle de schéma de prophylaxie, la prochaine étape est 7.

Voir le tableau 7 pour la définition des autres paramètres.

3.1.2.2.2. Estimation des paramètres

La méthode ABC (Approximate Bayesian Computation) a été utilisée pour l'estimation des paramètres du modèle (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$). Cette méthode a pour objectif d'estimer les distributions *a posteriori* des paramètres dans les cas où le calcul de la vraisemblance est difficile ou lourd (Toni *et al.*, 2009).

La méthode ABC propose d'estimer les valeurs des paramètres d'un modèle par simulation, en étudiant la ressemblance entre le jeu de données observé et les jeux de données simulés par le modèle. L'idée est simple : plus les données simulées sont semblables aux données observées, plus les valeurs des paramètres utilisées pour les simulations sont probables. Soit θ , un vecteur de paramètres à estimer, $\pi(\theta)$ la distribution *a priori* de ce vecteur de paramètres, χ le jeu de données observé, χ^* les jeux de données simulés, $d(\chi, \chi^*)$ la distance entre les données observées et les données simulées, ε la tolérance. Cette tolérance $\varepsilon \geq 0$ est la distance tolérée entre χ et χ^* . Le principe de la méthode ABC est l'approximation de la distribution *a posteriori*, $\pi(\theta/\chi) \sim f(\chi/\theta) \pi(\theta)$, par $\pi(\theta/ d(\chi, \chi^*) \leq \varepsilon)$, où $f(\chi/\theta)$ est la vraisemblance des données sous le modèle sachant les valeurs des paramètres (Toni *et al.*, 2009).

La probabilité de générer des données simulées présentant une distance faible aux données observées diminue rapidement lorsque la dimension des données augmente. Cela conduit à une diminution substantielle de l'efficacité d'estimation des paramètres par la méthode ABC. Une approche communément utilisée pour réduire ce problème consiste à remplacer les données observées avec un ensemble de statistiques résumées de dimension réduite, ces statistiques résumées sont sélectionnées de façon à ce qu'elles capturent les informations pertinentes dans les données observées (Sunnaker *et al.*, 2013).

La forme générique de la méthode ABC « algorithme de rejet » est la suivante (Toni *et al.*, 2009) :

- 1- Echantillonner les valeurs de paramètres θ^* à partir de la distribution *a priori* $\pi(\theta)$.
- 2- Simuler un jeu de données χ^* fictif en utilisant les valeurs de paramètres θ^* .
- 3- Calculer les statistiques résumées pour les données observées $S(\chi_o)$ et les données simulées $S(\chi^*)$.

- 4- Comparer les données simulées, $S(\chi^*)$, et les données observées, $S(\chi_o)$, en utilisant la fonction de distance, d , et la tolérance ε ; si $d(S(\chi_o), S(\chi^*)) \leq \varepsilon$, la valeur de θ^* est retenue. Lorsque $\varepsilon = 0$, la distribution *a posteriori* obtenue est exactement $\pi(\theta / S(\chi_o))$, alors que lorsque $\varepsilon \rightarrow \infty$ la distribution *a posteriori* est égale à la distribution *a priori* (Beaumont *et al.*, 2002).

Il existe d'autres algorithmes pour la méthode ABC (Markov Chain Monte Carlo "MCMC", Sequential Monte Carlo "SMC", etc.). Dans ce travail, nous avons utilisé l'algorithme de rejet, en mettant en œuvre ensuite l'étape de régression linéaire locale proposée par Beaumont *et al.*, (2002). Cette étape a pour objectif de réduire la variance des estimations *a posteriori*, afin de tenter de corriger les erreurs dues à une valeur non nulle de la tolérance ε .

L'algorithme de Beaumont *et al.*, (2002), basé sur la régression linéaire locale (Ruppert & Wand, 1994), est constitué de deux étapes :

a. Etape d'acceptation-rejet

C'est le même algorithme que celui décrit ci-dessus (algorithme de rejet), cependant la distance d est définie par la formule suivante :

$$d(S(\chi_o), S(\chi^*)) = \sqrt{\sum_{j=1}^S (S_j(\chi^*)/k_j - S_j(\chi_o)/k_j)^2}$$

où k_j est l'écart type empirique des j ($j = 1, \dots, S$), statistiques résumées des données simulées $S_j(\chi^*)$.

b. Etape de régression linéaire locale

Une fois que les valeurs θ_i des paramètres à estimer sont sélectionnées dans l'étape *a* d'acceptation-rejet, l'étape de régression linéaire est la suivante :

1. Pondérer les statistiques résumées simulées $S(\chi_i^*)$ obtenues par les valeurs θ_i des paramètres à estimer, qui ont été sélectionnées dans l'étape *a* de rejet, en utilisant le poids $K_\varepsilon(d(S(\chi_o), S(\chi^*)))$: $K_\varepsilon(d) = \varepsilon^{-1} (1 - (d/\varepsilon)^2)$

2. Appliquer une régression linéaire pondérée sur les points qui ont été sélectionnés dans l'étape *a* de rejet, pour obtenir une estimation de $\hat{E}(\theta / S(\chi_i^*))$ qui correspond à l'estimation de vecteur de paramètres θ en fonction des statistiques résumées simulées :

$$\theta_i = b(S(\chi_i^*)) + e_i$$

où b est le coefficient de régression et e_i les résidus.

3. Prédire par le modèle de régression linéaire de $\hat{E}(\theta / S(\chi_o))$, qui correspond aux valeurs des paramètres à estimer prédites à partir des statistiques résumées observées.
4. Ajuster les valeurs de vecteur de paramètres θ à estimer :

$$\theta_i^* = \theta_i - (\hat{E}(\theta / S(\chi_i^*)) - \hat{E}(\theta / S(\chi_o)))$$
5. Les valeurs de θ_i^* , avec les poids $K_e(d(S(\chi_o), S(\chi_i^*)))$, sont considérées comme un tirage au sort à partir d'une distribution *a posteriori* approchée de $\pi(\theta / S(\chi_o))$.

Le nombre de simulations utilisé dans notre travail pour l'estimation des paramètres de modèle était de 100 000. L'estimation en utilisant la méthode de régression linéaire locale de l'ABC est disponible dans le package *abc* du logiciel R (R Development Core Team, 2013).

3.1.2.2.3. Choix des distributions *a priori* des paramètres à estimer

Comme nous travaillons dans un contexte Bayésien, il nous faut définir des distributions *a priori* pour chacun des trois paramètres à estimer (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$). Nous avons choisi d'assigner comme distribution *a priori* la loi uniforme avec des valeurs $U [0,027-0,50]\text{mois}^{-1}$ pour α et $U [0-2]\text{mois}^{-1}$ pour les coefficients de transmission de l'infection ($\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$). Pour α , ces valeurs correspondent à une durée de latence comprise entre 2 mois et 36 mois. La borne inférieure de cette distribution correspond à un arrondi de la borne inférieure (87 jours) de l'estimation obtenue par Neill *et al.*, (1992) dans une étude expérimentale, tandis que la borne supérieure correspond à un arrondi de la borne supérieure (34 mois) de la durée de latence estimée dans un modèle de simulation de la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine en Argentine (Perez *et al.*, 2002a). Pour les coefficients de transmission de l'infection ($\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) dont les valeurs peuvent varier entre 0 et $+\infty$, nous avons fixé la borne supérieure après avoir simulé avec le modèle, en attribuant la valeur

deux pour $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$, la dynamique de transmission de l'infection pour deux élevages moyens représentatifs des élevages français laitiers (nombre de bovins = 81) et allaitants (nombre de bovins = 70) dans les années 2000. Le pourcentage médian simulé des animaux porteurs de lésion lors d'abattage total était 22% et 17% pour les élevages laitiers et allaitants respectivement. Ces valeurs étant largement supérieures par rapport au pourcentage médian observé des animaux porteurs de lésion lors d'abattage total dans les données individuelles de jeu de données B (6,4%), la borne supérieure des distributions *a priori* des coefficients de transmission a été jugée satisfaisante.

3.1.2.2.4. Choix des statistiques résumées

Le choix des statistiques résumées est une étape cruciale dans la méthode ABC. Ce choix implique un compromis entre la perte de l'information et la réduction de la taille des statistiques utilisées (Aeschbacher *et al.*, 2012). L'utilisation d'un ensemble de statistiques résumées mal choisies peut souvent conduire à une surestimation des intervalles de crédibilité en raison de la perte d'information (Csillery *et al.*, 2010). Une approche pour capturer la plupart des informations présentes dans les données serait d'utiliser de nombreuses statistiques, mais la précision et la stabilité de l'ABC semble diminuer rapidement avec un nombre croissant de statistiques résumées (Csillery *et al.*, 2010, Beaumont, 2010).

Afin de choisir la meilleure combinaison de statistiques résumées, plusieurs combinaisons (Tableau 8) ont été testées sur des données fictives obtenues à partir de valeurs de paramètres fixées arbitrairement. Les statistiques résumées testées sont la combinaison de deux variables, la durée entre le dernier contrôle négatif et la détection de l'infection et le pourcentage d'animaux à lésions, celui-ci pouvant être calculé en prenant en compte les lots, le type d'élevage et/ou la période de prophylaxie.

Le choix de la meilleure combinaison des statistiques résumées a été fait en 3 étapes.

Etape A : simulation des données pseudos-observées

1. Fixation de façon arbitraire de valeurs pour les trois paramètres à estimer : $\alpha = 0,083$, $\beta_{\text{étable}} = 0,50$ et $\beta_{\text{pâturage}} = 0,10$.

2. En utilisant ces valeurs de paramètres, simulation de 100 jeux de données fictifs représentant la propagation de l'infection dans chacun des 27 élevages modélisés.
3. Choix d'un seul jeu de données parmi les 100 simulés, le plus proche de la valeur médiane du pourcentage d'animaux à lésions; ce jeu de données est appelé ci-dessous pseudo-observé (il contient les données des 27 élevages fictifs).

Etape B : calcul des distributions *a posteriori* des paramètres à estimer à l'aide de la méthode ABC, pour chacune des statistiques résumées du tableau 8 (les deux premiers points sont communs pour toutes les statistiques résumées).

1. Attribution des distributions *a priori* décrites ci-dessus pour les paramètres à estimer (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$).
2. Réalisation de 100 000 simulations avec le modèle.
3. Calcul des statistiques résumées sur le jeu de données pseudo-observé.
4. Calcul des statistiques résumées sur les 100 000 simulations.
5. Utilisation de l'algorithme de régression linéaire locale de la méthode ABC pour l'estimation des distributions *a posteriori* des paramètres, avec une proportion de simulations conservées $p_c = 5\%$.
6. Vérification : les valeurs de paramètres fixées dans l'étape A sont-elles comprises dans l'intervalle de crédibilité à 95 % des distributions *a posteriori* obtenues ?

Une fois les étapes A et B réalisées, nous avons sélectionné les combinaisons de statistiques résumées, pour lesquelles les valeurs des paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) fixées à l'étape A sont toutes à l'intérieur de l'intervalle de crédibilité à 95% de la distribution *a posteriori* de ces paramètres.

Tableau 8. Sélection de la meilleure combinaison des statistiques résumées sur des jeux de données fictifs générés en utilisant des valeurs des paramètres fixés arbitrairement : $\alpha = 0,083$, $\beta_{\text{étable}} = 0,5$ et $\beta_{\text{pâturage}} = 0,1$.

Id	Statistiques résumées	Dimension	Médiane [95% Intervalle de crédibilité]			p ¹
			α	$\beta_{\text{étable}}$	$\beta_{\text{pâturage}}$	
A	Pourcentage moyen des animaux avec lésions ²	1	0,72 [0,60-0,78]	0,79 [0,44-1,27]	0,61 [0,03-1,92]	-
B	Pourcentage moyen des animaux avec lésions par lot	3	0,42 [0,00-2,43]	0,33 [0,28-0,70]	0,29 [0,00-3,9]	73%
C	Pourcentage moyen des animaux avec lésions par lot (n=3) et par élevage (n=27)	81	0,13 [0,06-0,67]	0,35 [0,02-1,97]	0,44 [0,01-2,21]	49%
D	C + pourcentage des élevages soumis à l'abattage total	82	0,97 [0,48-2,04]	0,05 [0,01-0,15]	0,03 [0,00-0,12]	-
E	C + durée entre le dernier contrôle négatif et la détection de l'infection pour chaque élevage	108	0,29 [0,07-0,69]	0,35 [0,00-0,77]	0,07 [0,00-0,84]	32%
F	E + pourcentage des élevages soumis à l'abattage total	109	0,33 [0,12-0,65]	0,29 [0,08-0,57]	0,08 [0,00-0,79]	-
G	Pourcentage moyen des animaux avec lésions par lot, par période ³ et par type d'élevage ⁴ ; durée entre le dernier contrôle négatif et la détection de l'infection pour chaque période et pour chaque type d'élevage	16	0,26 [0,07-0,74]	0,27 [0,04-0,75]	0,07 [0,00-0,52]	71%
H	G + pourcentage des élevages soumis à l'abattage total pour chaque période et pour chaque type d'élevage	20	0,073 [0,05-0,54]	0,48 [0,03-0,76]	0,12 [0,00-0,59]	88%

¹Proportion de cas où les 3 valeurs fixées pour les paramètres α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ étaient situées à l'intérieur de l'intervalle de crédibilité à 95% des distributions *a posteriori*.

²Les élevages soumis à l'abattage total.

³Avant 2007 (schéma de prophylaxie B) et après 2007 (schéma de prophylaxie C).

⁴Elevage laitier ou allaitant.

Etape C : pour choisir les meilleures statistiques résumées parmi celles sélectionnées à l'étape B, nous avons repris les 100 simulations de jeu de données réalisées lors de l'étape A avec les valeurs fixées des paramètres (α , β_{etable} et $\beta_{\text{pâturage}}$). Cette fois-ci, au lieu d'utiliser un seul jeu de données comme pseudo-observation, nous avons utilisé les 100 simulations comme 100 pseudos-observations. Puis nous avons refait 100 fois l'étape B, en utilisant les 100 pseudos-observations pour la méthode ABC, pour obtenir 100 distributions *a posteriori* des paramètres à estimer (α , β_{etable} et $\beta_{\text{pâturage}}$). Nous avons retenu les combinaisons de statistiques résumées qui maximisaient le pourcentage des cas où les 3 valeurs fixées à l'étape A pour les paramètres α , β_{etable} et $\beta_{\text{pâturage}}$ étaient situées à l'intérieur de l'intervalle de crédibilité à 95% des distributions *a posteriori*.

3.1.2.2.5. Choix du seuil de tolérance

La tolérance ε est déterminée par la proportion de simulations conservées p_ε . Plus la tolérance ε est faible, plus l'estimation est précise, cependant le nombre de simulations acceptées pour un nombre fixé de simulations sera plus faible. Le choix du ε est donc un compromis entre le biais et la variance de l'estimation (Beaumont *et al.*, 2002) qui en pratique devient un compromis entre la précision et la puissance de calcul disponible (Marjoram *et al.*, 2003). Une procédure de validation croisée a été utilisée pour choisir la valeur de la tolérance ε . A l'aide de n ($n=100$) jeux de données fictifs obtenus par les simulations du modèle, en utilisant n valeurs des paramètres (α , β_{etable} et $\beta_{\text{pâturage}}$) échantillonnées à partir des distributions *a priori* de ces trois paramètres (voir partie 3.1.2.2.3), nous avons évalué la robustesse des estimations des paramètres du modèle à la variation des valeurs de la tolérance ε . Les 100 jeux de données fictifs sont appelés pseudos-observations et pour chaque jeu de données fictif, les paramètres du modèle sont estimés, en utilisant l'algorithme ABC décrit ci-dessus et une valeur de p_ε qui varie de 0,1% à 5%. Un coefficient d'erreur de prédiction est calculé pour chaque paramètre estimé. Les valeurs de ce coefficient varient entre 0 et $+\infty$, plus il est proche de zéro, plus les estimations sont proches des valeurs échantillonnées dans la distribution *a priori*. Nous avons calculé le coefficient d'erreur de prédiction ($E_{\text{pred } i, p_\varepsilon}$) par la formule suivante (Csilléry *et al.*, 2012) :

$$E_{pred\ i,p_\varepsilon} = \frac{\sum_n (\tilde{\theta}_{inp_\varepsilon} - \theta_{in})^2}{VAR(\theta_i)}$$

Où θ_{in} correspond à la $n^{\text{ème}}$ ($n = 1, \dots, 100$) valeur de paramètre i échantillonnée dans la distribution *a priori* de paramètre i et $\tilde{\theta}_{inp_\varepsilon}$ est la valeur médiane *a posteriori* de paramètre i obtenue en utilisant le $n^{\text{ème}}$ jeu de données pseudo-observé et la proportion des simulations conservées p_ε .

La petite valeur de p_ε à partir de laquelle nous observons que les valeurs du coefficient d'erreur de prédiction ($E_{pred\ i,p_\varepsilon}$) pour les trois paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) sont stables a été sélectionnée.

La fonction `cv4abc` du package `abc` sur le logiciel R (R Development Core Team, 2013) a été utilisée pour sélectionner la valeur de la proportion de simulations conservées p_ε .

3.1.2.2.6. Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée pour évaluer l'effet du changement des valeurs des paramètres du modèle, fixées d'après la littérature et les avis d'experts (Tableau 7), sur les valeurs estimées du taux de transition (α) et des coefficients de transmission de la tuberculose bovine ($\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) : cette analyse permet de déterminer pour chaque paramètre estimé (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) la part de variabilité de l'estimation liée à chaque paramètre fixé dans le modèle (Tableau 7). Deux valeurs différentes ont été sélectionnées pour chaque paramètre non estimé du modèle (tous excepté α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$). Il s'agissait soit des valeurs minimales et maximales des sensibilités et spécificités des tests (IDS, IDC, l'IFN γ et culture bactérienne) trouvées dans la littérature, soit des valeurs initiales $\pm 10\%$ ou $\pm 5\%$ pour les autres paramètres (Tableau 7). Nous avons fait varier la valeur d'un seul paramètre à la fois tout en gardant les valeurs par défaut pour les autres paramètres non estimés. Les paramètres α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ ont été estimés par la méthode ABC comme décrit précédemment. Cette opération a été répétée 24 fois (12 paramètres non estimés * 2 points par paramètre). Ainsi 24 distributions *a posteriori* ont été obtenues pour les paramètres α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$.

Les 24 distributions *a posteriori* ont été analysées à l'aide d'un modèle linéaire généralisé pour chaque paramètre à estimer (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$). Les variables explicatives étaient les paramètres non estimés dans le modèle (plus précisément leur déviation par rapport à leurs valeurs par défaut).

Les trois modèles linéaires généralisés ont été utilisés pour prédire l'effet d'une augmentation de 5% des valeurs des paramètres non estimés par le modèle de simulation, sur les valeurs moyennes estimées de α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$. Nous avons ainsi pu classer les paramètres non estimés par le modèle de simulation en fonction de leurs effets sur l'estimation des paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$), à l'aide de l'erreur relative ER_{ij} :

$$ER_{ij} = \frac{Pr_{ij} - \mu_j}{\mu_j},$$

Où Pr_{ij} est la prédiction par le modèle linéaire généralisé de la moyenne de paramètre j , $j \in \{\alpha, \beta_{\text{étable}} \text{ et } \beta_{\text{pâturage}}\}$, lors d'une augmentation de 5% de valeur de paramètre i non estimé par le modèle de simulation et μ_j est la moyenne de paramètre j estimé par le modèle de simulation, en utilisant les paramètres par défaut du tableau 7.

Ensuite, chaque ER_{ij} a été comparé avec le coefficient de variation CV_j du paramètre j estimé par le modèle de simulation, en utilisant les paramètres par défaut (Tableau 7). Pour chaque paramètre j , CV_j est le rapport de l'écart type de la distribution *a posteriori* du paramètre j sur la moyenne *a posteriori* du paramètre j . Si $|ER_{ij}| < CV_j$, cela signifie que l'augmentation de 5% de la valeur de paramètre i à un effet faible sur l'estimation de la moyenne *a posteriori* de paramètre j . Par contre, si $|ER_{ij}| > CV_j$, l'augmentation de la valeur de paramètre i (paramètre non estimé) a un effet sur l'estimation de la moyenne *a posteriori* de paramètre j .

3.1.2.3. Validation du modèle

3.1.2.3.1. Validation interne

Nous avons testé la fiabilité de procédure d'estimation (méthode ABC avec régression linéaire locale) des distributions *a posteriori* des trois paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) par la méthode de validation croisée. C'est une méthode fondée sur la technique de ré-échantillonnage. 100 simulations sont choisies au hasard, parmi les 100 000 simulations utilisées pour l'estimation des paramètres du modèle. Pour chaque simulation choisie au hasard, les valeurs des trois paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$)

qui ont donné cette simulation sont considérées comme des vraies valeurs et ses statistiques résumées sont utilisées comme pseudo observation. Ensuite, les paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) sont estimés avec le même algorithme d'ABC que celui utilisé pour l'estimation des paramètres du modèle sur des données réelles, en utilisant toutes les simulations sauf la simulation choisie au hasard. Cette opération est réalisée pour chaque simulation parmi les 100 choisies au hasard. La fiabilité de la procédure d'estimation est quantifiée par le pourcentage de nombre de fois où les valeurs des paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) qui ont donné les simulations choisies au hasard sont à l'intérieur de l'intervalle de crédibilité à 95% des distributions *a posteriori*.

3.1.2.3.2. Validation externe

Une validation externe a été réalisée pour tester la capacité de modèle à reproduire les données d'observation de la tuberculose bovine en France entre 1980 et 2010. Cette validation externe a consisté à comparer une des sorties du modèle de simulation, le pourcentage d'animaux à lésions lors d'abattage total au pourcentage observé d'animaux à lésions dans les données utilisées pour la validation.

Les étapes suivantes ont été répétées pour chaque élevage utilisé dans la validation externe:

- a. Réalisation de 1 000 simulations avec le modèle, en échantillonnant 1 000 valeurs de α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ parmi les distributions *a posteriori* de ces paramètres.
- b. Sélection des simulations où il y avait un abattage total.
- c. Calcul du pourcentage des animaux à lésions pour chaque simulation sélectionnée dans la partie b.
- d. Vérification si le pourcentage observé d'animaux à lésions dans l'élevage se trouvait entre les centiles 2,5% et 97,5% de la distribution du pourcentage simulé.

Les données utilisées pour paramétrer le modèle (taille de cheptel, type d'élevage et schéma de prophylaxie appliqué) dans la validation externe étaient :

- les données d'abattage total de jeu de données A (données historiques où l'abattage partiel était utilisé pour l'assainissement des foyers, l'abattage total étant utilisé seulement quand le pourcentage des animaux réagissant à l'IDS est supérieur à 40%) (Annexe 4),
- les données agrégées au niveau cheptel des jeux de données B (où l'abattage total est devenu obligatoire pour l'assainissement des cheptels) et C (où il y avait l'utilisation pour la première fois l'IFN γ).
- le jeu de données D (données de Côte d'Or où l'IDC est utilisée en premier intention) (Annexe 5).

Dans les données historiques (jeu de données A), comme l'abattage total n'était pas fréquent, nous avons comparé pour chaque élevage simulé le pourcentage de cas où la simulation se terminait par un abattage total avec le pourcentage d'abattages totaux observés dans le département du Nord dans les années 1980.

2.1.2.4. Estimation de ratio de reproduction effectif $R(t)$

Le nombre de reproduction de base (R_0) est utilisé en épidémiologie pour mesurer la transmission potentielle d'une maladie. Le R_0 correspond au nombre d'infections secondaires produites par un animal infectieux dans une population entièrement susceptible. Cet indicateur a une grande importance dans la modélisation des maladies infectieuses, parce que quand $R_0 < 1$, la maladie tend à disparaître, par contre lorsque $R_0 > 1$, la maladie tend à se répandre et une épidémie de grande ampleur peut se produire (Anderson & May, 1991).

Dans les situations réelles, la population est rarement entièrement susceptible, notamment du fait de la diffusion de l'infection (et de la diminution du nombre d'individus susceptibles). C'est pourquoi nous avons utilisé le ratio de reproduction effectif $R(t)$. Il correspond au nombre moyen de cas secondaires à un cas infectieux, à un moment donné après introduction de l'agent pathogène dans la population, dans une population composé d'individus susceptibles et d'individus infectés (latents et infectieux).

Pour estimer le $R(t)$, nous avons simulé deux élevages moyens représentatifs des élevages français laitiers (nombre de bovins = 81) et allaitants (nombre de bovins = 70) dans les années 2000. La

dynamique naturelle de la maladie a été simulée dans l'élevage, sans mesure de dépistage ni de contrôle. Pour chaque élevage, nous avons réalisé 1 000 simulations et à chaque pas de temps t , nous avons calculé le $R(t)$ par les formules suivantes :

$$R(t) = C(t) \times \delta(t)$$

$$C(t) = \frac{1}{t} \frac{\sum_{\tau=1}^t \sum_{(i,j) \in AxD} n_{\tau}^{SE}(i, k)}{\sum_{\tau=1}^t \sum_{(i,j) \in AxD} X_{\tau}^{(b)}(i, I, k)}$$

Où t est le pas de temps courant, $C(t)$ est le nombre moyen de cas secondaires induit par un animal dans l'état I pendant un pas de temps durant la période totale de simulation (la durée écoulée entre le début de simulation et le pas de temps t courant),

$$\delta(t) = \frac{\sum_{\tau=1}^t \sum_{(i,j) \in AxD} X_{\tau}^{(b)}(i, I, k)}{\sum_{\tau=1}^t \sum_{(i,j) \in AxD} n_{\tau}^{(EI)}(i, k)}$$

Où $\delta(t)$ est la durée moyenne en mois passée par un animal dans l'état I durant la période totale de simulation.

Pour chaque simulation, les conditions d'arrêt étaient :

- (i) la réforme de tous les animaux infectés (E et I) ;
- (ii) un temps de simulation $t > 360$ mois (360 mois représente deux fois la durée de vie maximale d'un bovin, soit 30 ans).

La distribution de ratio de reproduction effectif $R(t)$ est calculée pour chaque mois, après l'introduction de *M. bovis* jusqu'à 360 mois.

3.2. Résultats

3.2.1. Choix des statistiques résumées et du seuil de tolérance

Suite à l'étape B du choix des statistiques résumées, les combinaisons des statistiques résumées où les valeurs fixées arbitrairement dans l'étape A étaient situées à l'intérieur de l'intervalle de crédibilité à 95% des distributions *a posteriori* des paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) étaient : B, C, E, G et H

(Tableau 8). Les dimensions de ces statistiques résumées variaient entre 3 pour B et 108 pour E (Tableau 8). Dans l'étape C de sélection des statistiques résumées, la combinaison des statistiques résumées H avait le pourcentage le plus élevé (88%) du nombre de fois où les valeurs fixées arbitrairement pour les 3 paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) étaient toutes à l'intérieur de l'intervalle de crédibilité à 95% des distributions *a posteriori* (Tableau 8). C'est donc cette combinaison de statistiques résumées qui a été choisie. Les statistiques résumées de type H correspondent à une combinaison des statistiques sur le pourcentage des animaux à lésions par lot et sur le pourcentage des cheptels soumis à un abattage total par type d'élevage (laitier/allaitant) et par période (périodes où les schémas de prophylaxies B et C étaient appliqués).

Le coefficient d'erreur de prédiction s'est avéré devenir stable à partir d'une valeur de tolérance de 2%. La valeur de 2% de proportion des simulations conservées p_e a donc été utilisée dans la suite de notre travail.

3.2.2. Estimation des paramètres

La médiane de la distribution *a posteriori* de α était de 0,28 (intervalle de crédibilité [IC] à 95% : [0,13 – 0,56]) ce qui correspond à une durée médiane de latence de la tuberculose bovine de 3,5 mois (IC95% : [2-8] mois) (Figure 16). La valeur médiane du coefficient de transmission intra-lot de la tuberculose bovine à l'intérieur de l'étable ($\beta_{\text{étable}}$) était de 0,43 mois⁻¹ (IC95% : [0,16 – 0,84] mois⁻¹) et la médiane de la distribution *a posteriori* du coefficient de transmission intra-lot à l'extérieur de l'étable ($\beta_{\text{pâturage}}$) était estimée à 0,08 mois⁻¹ (IC95% : [0,01 – 0,32] mois⁻¹) (Figure 16). La médiane du rapport $\beta_{\text{étable}}/\beta_{\text{pâturage}}$ était de 5 (IC95% : [0,8-100]), dans 95,6% des cas ce rapport était supérieur à 1 (Figure 16).

La matrice de corrélation de Spearman a montré des valeurs de -0,47 ($p < 0,0001$) pour la corrélation entre α et $\beta_{\text{étable}}$, -0,31 ($p < 0,0001$) pour la corrélation entre α et $\beta_{\text{pâturage}}$ et -0,35 ($p < 0,0001$) pour la corrélation entre $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$. Cette corrélation négative entre les paramètres était attendue, puisque des valeurs élevées de α (qui correspondent à une durée de latence courte) nécessitent des valeurs faibles de $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$, des valeurs élevées de $\beta_{\text{étable}}$ nécessitant des faibles valeur de $\beta_{\text{pâturage}}$ afin de

réduire le nombre d'animaux porteurs de lésion par élevage et minimiser la distance entre les données simulées et les données observées (caractérisées par une faible prévalence intra-cheptel des animaux porteurs de lésion).

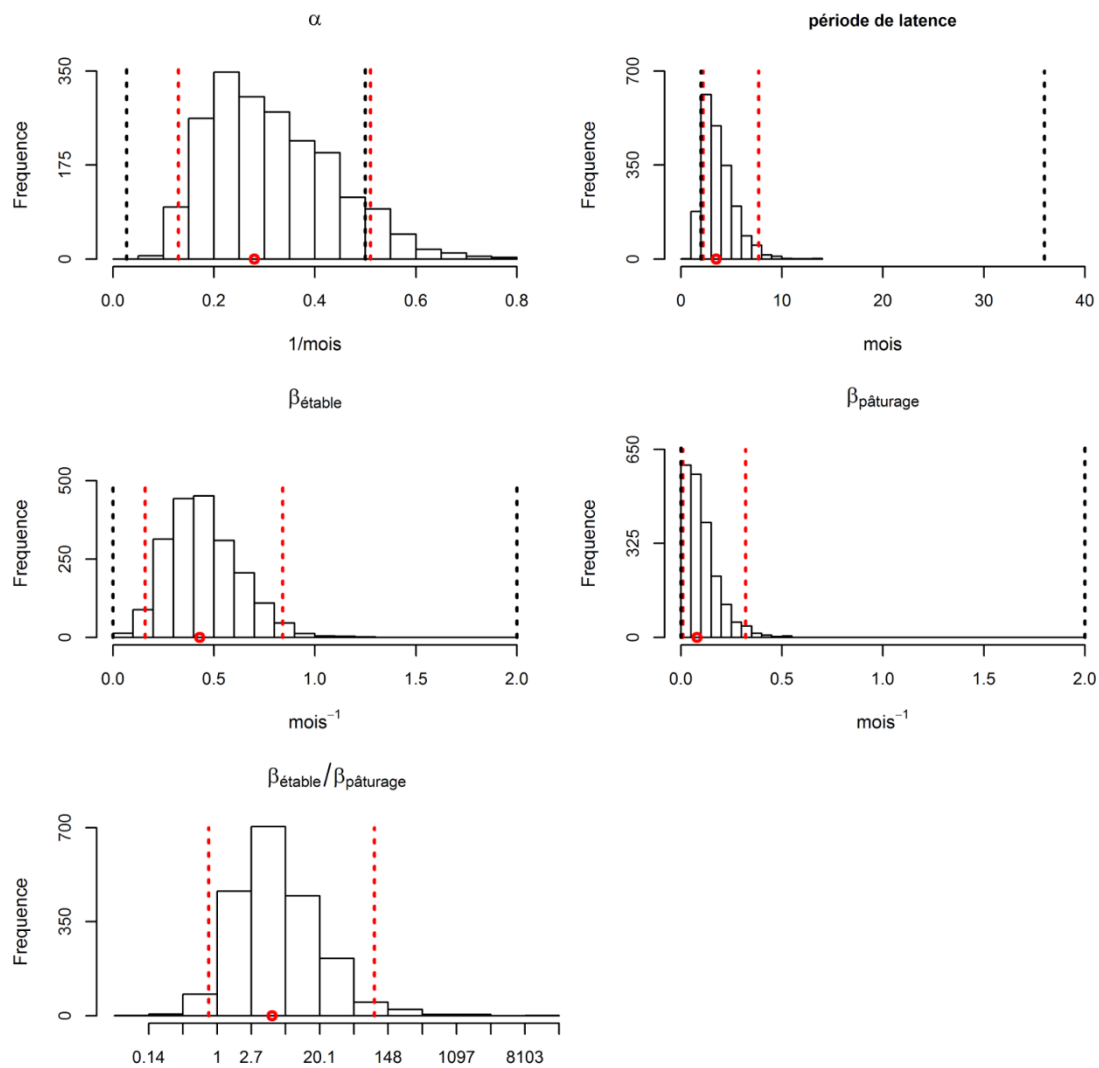


Figure 16. Distribution *a posteriori* des paramètres α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$.

Points rouges : valeurs médianes estimées des paramètres ; lignes en pointillé noir : les limites inférieures et supérieures des distributions *a priori* des paramètres ; lignes en pointillé rouge : intervalle de crédibilité à 95% des estimations *a posteriori* des paramètres. L'histogramme $\beta_{\text{étable}}/\beta_{\text{pâturage}}$ représente la valeur du ratio $\beta_{\text{étable}}/\beta_{\text{pâturage}}$ (échelle logarithmique pour l'axe des abscisses).

Les erreurs relatives de la moyenne (ER_{ij}) sont résumées dans le *tornado chart* (Figure 17). L'augmentation de 5% des valeurs des paramètres non estimés n'a pas eu d'effet marqué sur les estimations de α et de $\beta_{pâturage}$ (Figure 17). Pour $\beta_{étable}$, un seul paramètre a présenté un effet marqué, avec $ER_{i\beta_{étable}} > CV_{\beta_{étable}}$. Ce paramètre est la spécificité de l'IFN γ ESAT-6, avec une valeur de $ER_{i\beta_{étable}}$ de -0,48 (Figure 17). L'augmentation de 5% de la spécificité de l'IFN γ ESAT-6 entraîne une diminution de 48% de la valeur moyenne estimée de $\beta_{étable}$ par le modèle de simulation, en utilisant les valeurs par défaut des autres paramètres (Tableau 7).

3.2.3. Prédiction de la dynamique de la tuberculose bovine

La figure 18 et le tableau 9 représentent l'évolution du pourcentage simulé d'animaux infectés (états E et I), pour deux élevages moyens fictifs représentatifs des élevages laitiers (effectif : 81 animaux) et allaitants (effectif : 70 animaux) en France dans les années 2000, avec et sans mesure de prophylaxie. Le schéma de prophylaxie simulé est celui qui a été appliqué en Dordogne entre 2004 et 2006 « plan B ». En présence de la prophylaxie, après l'introduction de la tuberculose bovine dans un élevage susceptible, le modèle prédit une extinction de l'infection grâce à la réforme des animaux infectés dans 22% des cas pour les élevages allaitants, et dans 17% des cas pour les cheptels laitiers. La durée médiane entre début d'infection et extinction de l'infection par réforme, dans les deux types d'élevages et dans les deux cas de figure (avec ou sans prophylaxie) était inférieure à 10 mois (Tableau 9). Dans la plupart des cas, il n'y avait cependant pas d'extinction de l'infection par réforme et la maladie était détectée par surveillance événementielle (à l'abattoir) (dans 13% des cas pour les cheptels allaitants et dans 21% des cas pour les élevages laitiers), ou par surveillance active (dépistage par IDT) (dans 65% des cas pour les cheptels allaitants et dans 62% des cas pour les élevages laitiers). La durée médiane entre l'introduction de la maladie et l'abattage total (suite à une détection par prophylaxie ou par surveillance événementielle) était inférieure à 3 ans dans les deux types d'élevages (Tableau 9).

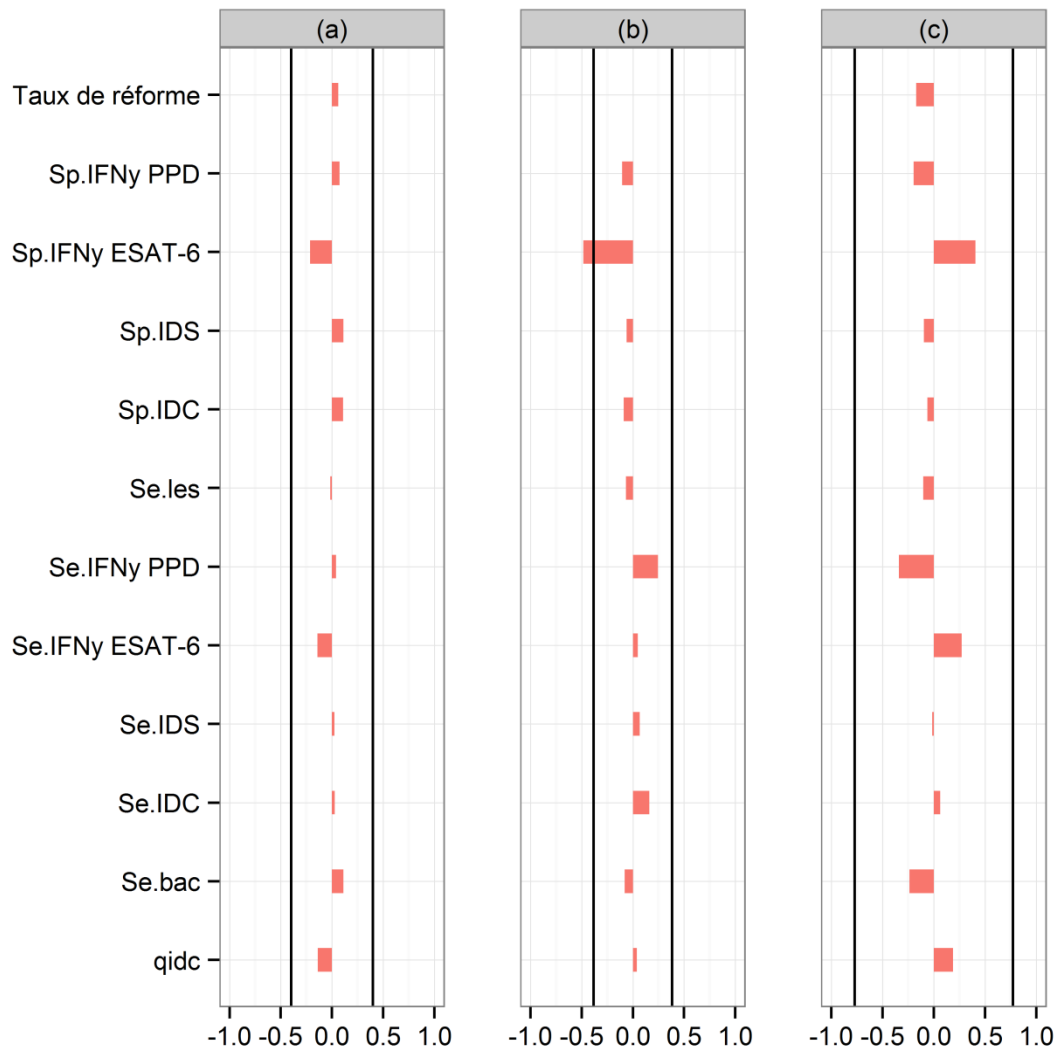


Figure 17. Impact des variations des paramètres fixés dans le modèle sur les paramètres estimés (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$).

(a) l'erreur relative de α ; (b) l'erreur relative de $\beta_{\text{étable}}$; (c) l'erreur relative de $\beta_{\text{pâturage}}$; ligne noire : valeur de coefficient de variation de distribution *a posteriori* obtenue lorsque les valeurs par défaut des paramètres fixés dans le modèle sont utilisées (Tableau 7) ; si la valeur d'erreur relative est entre les deux lignes noires, l'effet de variation des valeurs des paramètres fixés dans le modèle sur les estimations des paramètres du modèle est considéré comme limité; qIDC : proportion des animaux IDS négatifs contrôlés 6 semaines après par IDC ; voir le tableau 7 pour la définition des autres paramètres.

Tableau 9. Médiane et centiles [2.5%-97.5%] prédits de la distribution de la durée de foyer (en mois) pour deux élevages moyens fictifs représentatifs des élevages laitiers (effectif : 81 animaux) et allaitants (effectif : 70 animaux) en France dans les années 2000, en présence ou en absence de schéma de prophylaxie (1 000 simulations par scénario).

	Elevages allaitants	Elevages laitiers
Durée jusqu'à l'extinction de l'infection par réforme		
En absence de schéma de prophylaxie	7 [3–30]	8 [4–32]
En présence de schéma de prophylaxie		
<i>Sans détection de l'infection</i>	6 [3–11]	7 [4–16]
<i>Suspicion de l'infection sans confirmation</i> ¹	8 [3–25]	8 [3–23]
Durée jusqu'à l'abattage total de l'élevage dans le cas de la détection de l'infection par dépistage	24 [9–50]	23 [9–48]
Durée jusqu'à l'abattage total de l'élevage dans le cas de la détection de l'infection par surveillance événementielle	24 [8–50]	30 [9–47]

¹Résultats de dépistage positif sur certains animaux mais pas d'isolement de *M. bovis*, dans ce cas l'abattage total n'est pas appliqué

En absence de prophylaxie, le pourcentage prédit d'animaux infectés augmente jusqu'à atteindre un plateau à 61 mois et à 40 mois chez les élevages allaitants et laitiers, respectivement (Figure 18a et Figure 18b). Ce pourcentage prédit était élevée chez les élevages allaitants par rapport aux cheptels laitiers (Figure 18a et Figure 18b) : la prévalence médiane d'animaux infectés dans la phase enzotique de l'infection est 93% chez les élevages allaitants et 53% chez les cheptels laitiers. Lorsque le plan de prophylaxie est appliqué, le pourcentage maximal d'animaux infectés diminue dans les deux types d'élevages (Figure 18c et Figure 18d).

3.2.4. Validation

3.2.4.1. Validation interne

Nous avons sélectionné au hasard 100 simulations, à partir de 100 000 simulations générées avec les distributions *a priori*, des trois paramètres (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) utilisées dans l'algorithme de régression linéaire locale de la méthode d'ABC. Le pourcentage calculé de fiabilité du modèle a montré que pour 83 simulations les vraies valeurs fixées des trois paramètres à estimer α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ étaient situées dans l'intervalle de crédibilité à 95% des distributions *a posteriori* de ces paramètres.

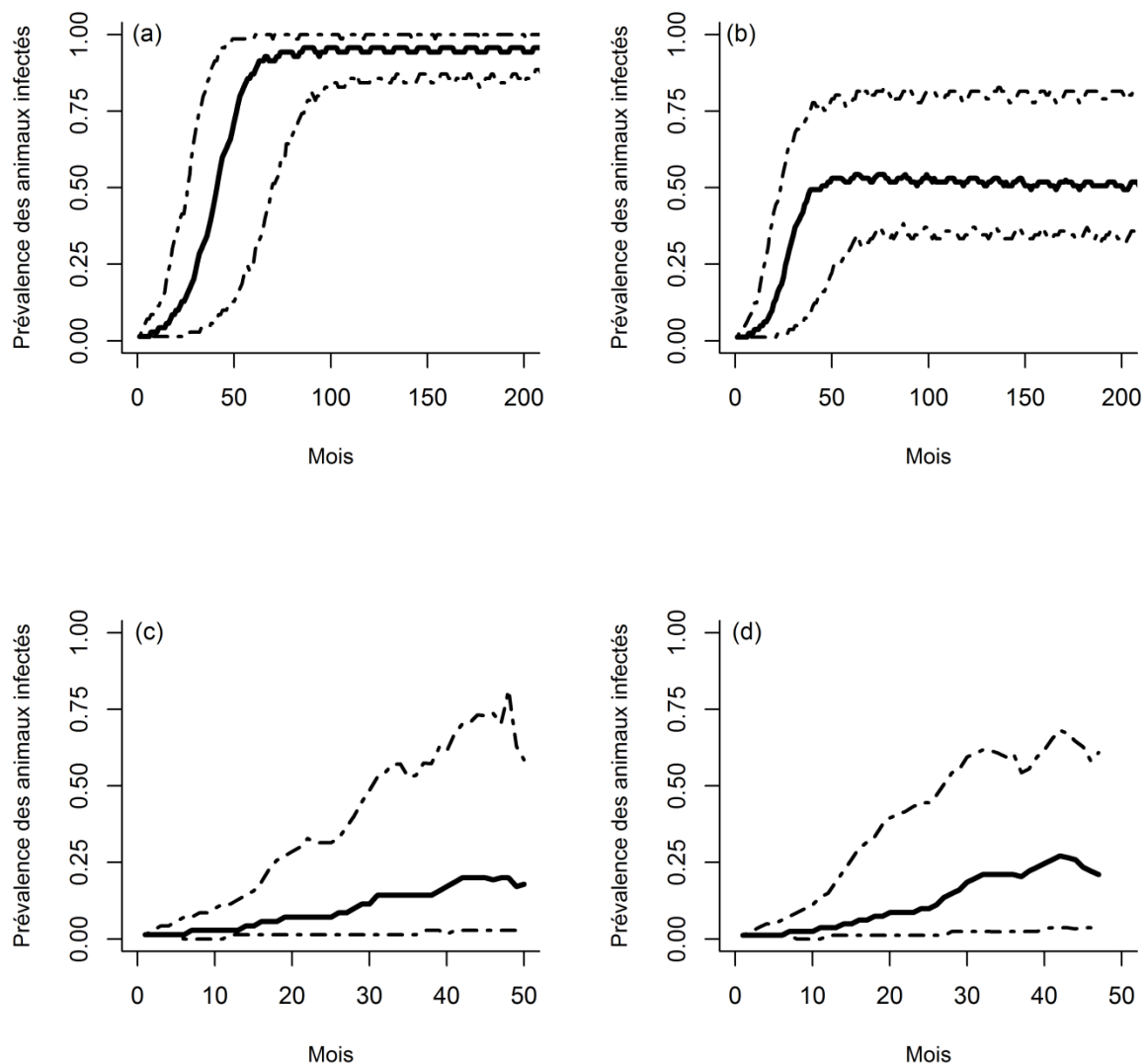


Figure 18. Evolution mensuelle de la proportion simulée des animaux infectés (animaux dans l'état de santé E ou I ; ligne continue : médiane, en pointillé : les centiles 2,5% et 97,5%) dans deux élevages moyens fictifs représentatifs des élevages allaitants (Figure a et c, effectif : 70 animaux) et laitiers (Figure b et d, effectif : 81 animaux) en France dans les années 2000, en absence (Figure a et b) ou en présence (Figure c et d) de schéma de prophylaxie (1 000 simulations par scénario).

3.2.4.2. Validation externe

Jeu de données A

On observe sur la figure 19 que, pour quatre des cinq élevages (élevages : 1, 2, 3 et 4) la valeur observée du pourcentage de bovins à lésion était située entre les centiles 2,5% et 97,5% du pourcentage simulé des animaux avec lésion lors d'abattage total. Dans le cinquième élevage, le pourcentage observé d'animaux à lésions est très élevé (86.6%) et supérieur au centile 97,5% du pourcentage simulé (Figure 19). La proportion des simulations se terminant par un abattage total variait entre 3 % et 7% selon l'élevage. A cette époque, dans le département de Nord, la proportion des élevages infectés soumis à abattage total était environ de 5% (données DGAL).

Jeux de données B, C et D

Dans respectivement 92% (23 élevages sur 25) et 83% (24 élevages sur 29) des élevages de Dordogne des jeux de données B et C, le pourcentage d'animaux à lésions observé était situé entre les centiles 2,5% et 97,5% de la distribution *a posteriori* du pourcentage simulé d'animaux à lésions. Ce pourcentage était de 100% (29/29 cheptels) pour les élevages infectés et soumis à abattage total en Côte d'Or entre 2005 et 2009 (jeu de données D).

3.2.5. Ratio de reproduction effectif $R(t)$

Les Figure 20a et Figure 20b représentent l'évolution des valeurs de $R(t)$ en fonction du temps. Dans les deux types d'élevages, l'allure de la courbe était identique, avec une augmentation des valeurs de $R(t)$ jusqu'à atteindre un plateau à 72 mois de simulation dans les élevages laitiers et à 96 mois de simulation dans les élevages allaitants. La valeur finale de $R(t)$, qui correspond à une situation de circulation enzootique de *M. bovis* dans l'élevage, était légèrement plus élevée pour l'élevage allaitant que pour l'élevage laitier. La valeur médiane de $R(t)$ au pas de temps $t = 360$ mois et les centiles [2,5% - 97,5%] étaient de 2,2 [1,8 - 2,8] pour l'élevage allaitant et de 1,7 [1,5 - 2,2] pour l'élevage laitier (Figure 20a et Figure 20b). Au 360^{ème} mois de simulation, dans les deux types d'élevages, la valeur de $R(t)$ était supérieure à 1 pour chacune des 1 000 simulations. Le pourcentage de simulations

qui avaient des valeurs de $R(t) > 2$ était de 11 % dans les élevages laitiers et de 79 % dans les élevages allaitants (Figure 20c et Figure 20d).

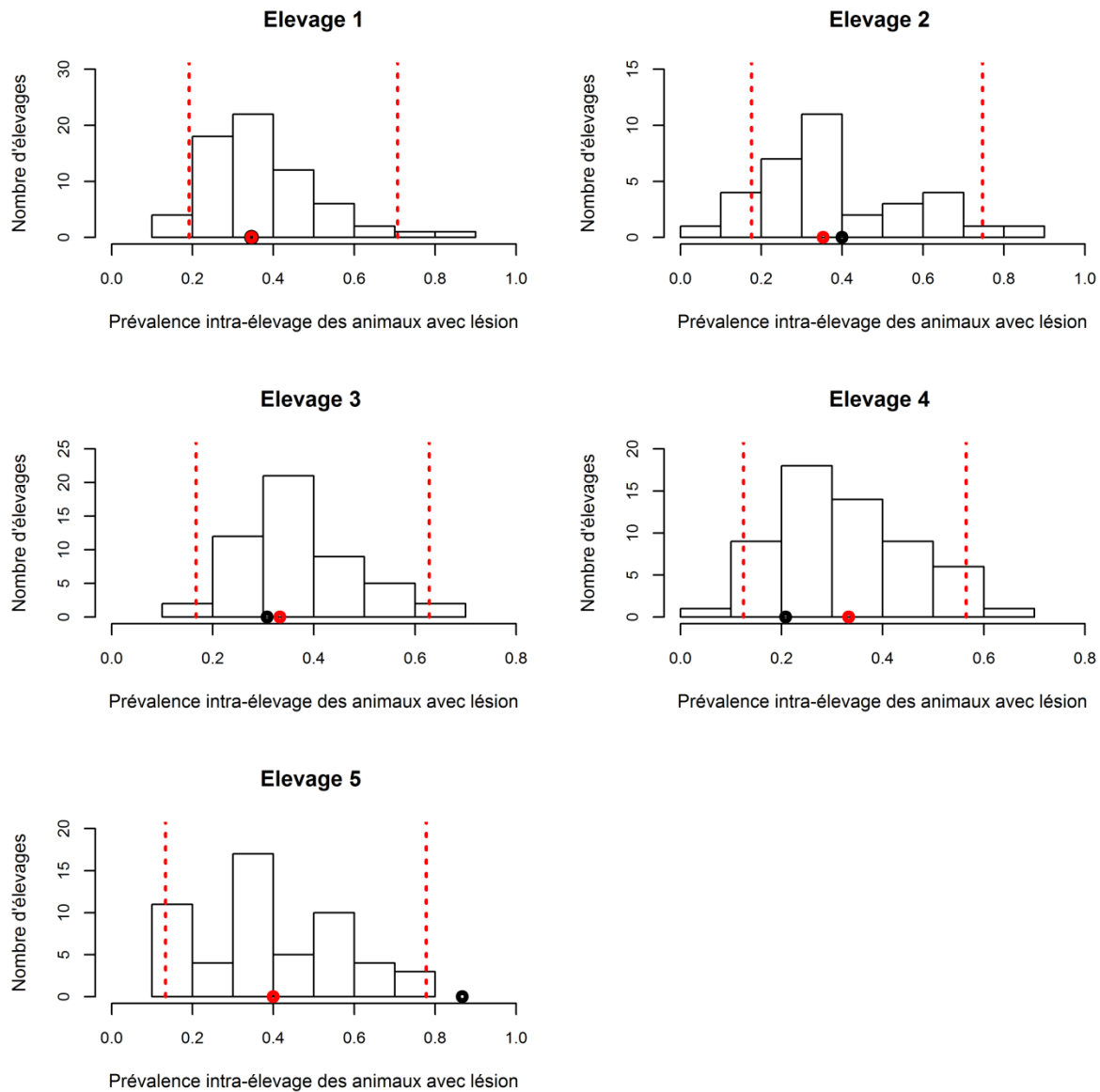


Figure 19. Pourcentage observé et simulé des animaux avec lésions quand l'abattage total est effectué, pour les cinq troupeaux de jeu de données A.

Point noir : pourcentage observé d'animaux avec lésions dans chaque élevage; point rouge : médiane de pourcentage simulé d'animaux avec lésions dans chaque élevage ; lignes en pointillé : les centiles 2,5% et 97,5% des distributions de pourcentage simulé des animaux à lésions par élevage.

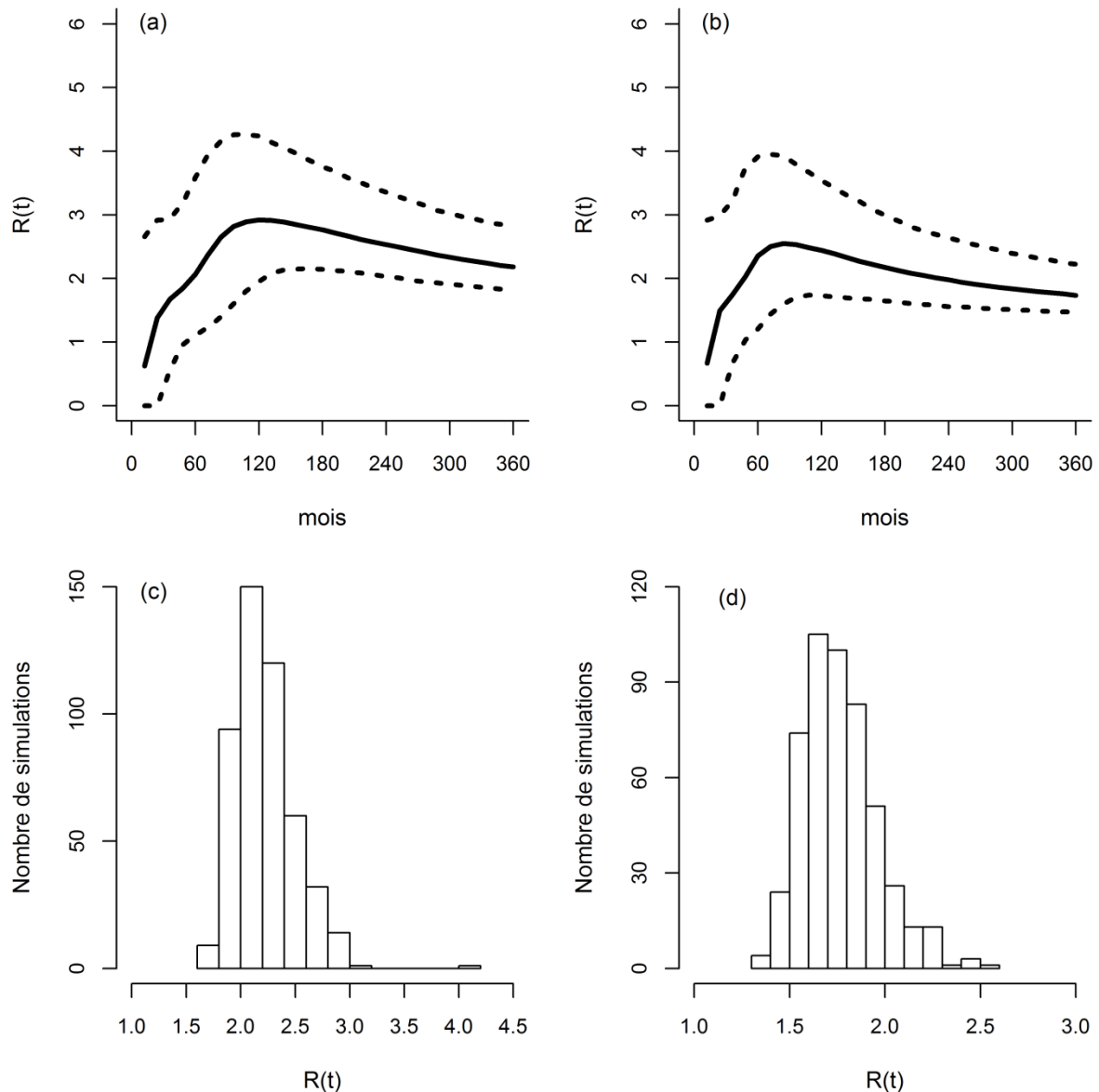


Figure 20. Evolution mensuelle du ratio simulé de reproduction effectif $R(t)$ (Figure a et b), et la distribution de $R(t)$ (Figure c et d) lorsque la maladie devient enzootique (après 30 ans) dans deux élevages moyens fictifs représentatifs des élevages allaitants (Figure a et c, effectif : 70 animaux) et laitiers (Figure b et d, effectif : 81 animaux) en France dans les années 2000.

Ligne continue : médiane; lignes en pointillé : les centiles 2,5% et 97,5%.

3.3. Discussion

Dans ce travail, nous avons proposé un modèle stochastique en temps discret pour simuler la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine. Le modèle a pris en compte l'interaction entre les trois processus qui influencent l'évolution intra-cheptel de la tuberculose

bovine : (i) l'histoire naturelle de la maladie (processus infectieux), (ii) les pratiques d'élevage (processus démographique) et (iii) le schéma de prophylaxie (processus de dépistage et de contrôle).

Notre modèle est un travail original pour trois de ses caractéristiques : (i) les paramètres épidémiologiques de la transmission intra-cheptel de la tuberculose bovine (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) ont été estimés et validés à partir des données de terrain obtenues entre 1980 et 2000, (ii) la paramétrisation utilisée pour représenter les pratiques d'élevage permet de prendre en compte plusieurs types et pratiques d'élevage (en particulier les différences entre le cheptel laitier et allaitant pour la gestion de troupeau), et (iii) il est possible de modéliser différents schémas prophylactiques avec des degrés de complexité variables.

Entre 1980 et 2000, les pratiques d'élevage et le schéma de prophylaxie contre la tuberculose bovine en France ont évolué en parallèle. Notre modèle a reproduit ces évolutions, ce qui suggère un bon niveau de genericité du modèle et sa capacité à simuler différents systèmes d'élevage et plusieurs schémas de prophylaxie. Le ratio de reproduction effectif $R(t)$ simulé par le modèle permet d'évaluer l'efficacité (lorsque $R(t) < 1$) de différentes stratégies de lutte contre la tuberculose bovine, de même que l'effet de changements des pratiques d'élevage sur la dynamique intra-élevage de l'infection.

La validation interne montre que l'estimation des paramètres de modèle par la méthode ABC, en utilisant la régression linéaire locale, est robuste : dans 83% des cas, les vraies valeurs fixées des trois paramètres α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ étaient situées dans l'intervalle de crédibilité à 95% des distributions *a posteriori* de ces paramètres. La validation externe a permis de vérifier la qualité des estimations : les pourcentages intra-cheptel observés des animaux à lésions de 80%, 92%, 83% et 100% des élevages des jeux de données A, B, C et D respectivement (données agrégées seulement pour B et C) se trouvaient entre les centiles 2,5% et 97,5% de la distribution du pourcentage simulé.

La validation externe montre que le modèle reproduit des données d'observation de la tuberculose bovine anciennes et contemporaines. Ceci suggère que les valeurs des coefficients de transmission ($\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) et de transition (α) n'ont pas changé entre les années 1980 et aujourd'hui, au contraire des paramètres liés aux pratiques d'élevage, comme le taux de réforme, l'âge à la réforme et

la taille des élevages. Toutefois, cette validation sur les données des années 1980 n'a pu être réalisée que sur des élevages laitiers par manque de données concernant des élevages allaitants. Les élevages laitiers ont connu des changements importants après l'application du quota laitier en 1984, notamment dans leur structure démographique : diminution de l'âge à la réforme et augmentation du taux de réforme (Bekara *et al.*, 2014). Pour ce qui concerne la fréquence du recours à l'abattage total dans les années 1980, le pourcentage simulé pour chaque élevage variait entre 3% et 7%, était proche de la valeur observée (5%) en 1983 dans le département du Nord (Archives DGAL).

Les états de santé utilisés dans le modèle (susceptible, latent et infectieux) sont en accord avec les connaissances sur la pathologie de l'infection. Cependant, les modèles proposés dans la littérature divisent souvent l'état latent en deux sous-états : latent non réagissant à l'IDT et latent réagissant à l'IDT (Barlow *et al.*, 1997, Fischer *et al.*, 2005, Griffin *et al.*, 1999). La différence entre notre modèle et ces modèles pour les états de santé est liée aux différents pas de temps utilisés. Les animaux latents non réagissants à l'IDT passent en moyenne 4 semaines dans cet état avant d'avoir une réaction positive au test de dépistage (Barlow *et al.*, 1997, Griffin *et al.*, 1999, Kleeberg, 1960). De plus, Conlan *et al.*, (2012) ont estimé une durée médiane de 28 jours pour l'état de santé latent non réagissant à l'IDT. Comme le pas de temps utilisé dans ces modèles (Barlow *et al.*, 1997, Fischer *et al.*, 2005, Griffin *et al.*, 1999) est la journée ou la semaine, il était nécessaire de représenter cet état de santé « latent non réagissant à l'IDT » dans leurs modèles pour respecter l'histoire naturelle de la maladie où l'infection chez les animaux latents n'est pas détectable par IDT durant les 4 premières semaines. Dans notre modèle, comme nous avons utilisé un pas de temps d'un mois, il n'était donc pas nécessaire de représenter cet état santé, les animaux qui transitent de l'état *S* vers latent ne pouvant être soumis à un test de dépistage qu'un mois au plus tôt après la transition.

Nous avons identifié dans notre modèle les animaux dans l'état infectieux *I* par la présence des lésions à l'abattoir. Cependant, nous n'avons pas pris en compte le type (ouverte ou stabilisée) et la localisation des lésions. Un animal porteur de lésions ouvertes peut infecter de nombreux animaux sains pendant une période courte. La non prise en compte du type de lésion peut avoir induit une sous-estimation des valeurs des coefficients de transmission intra-élevage de la maladie (Fischer *et al.*,

2005). Néanmoins, la probabilité d'avoir une lésion ouverte pour un animal infecté ainsi que la distribution des animaux porteurs de lésions ouvertes par classe d'âge ne sont pas disponibles dans la littérature (Fischer *et al.*, 2005). De ce fait, nous n'avons pas inclus le type de lésion dans notre modèle. Ce choix a été également fait dans d'autres modèles épidémiologiques de la tuberculose bovine qui ont été proposés dans la littérature (Barlow *et al.*, 1997, Fischer *et al.*, 2005, Griffin *et al.*, 1999).

La plupart des modèles développés dans la littérature pour simuler la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine utilisent un seul paramètre pour le coefficient de transmission de l'infection. Dans notre modèle, nous avons utilisé deux coefficients de transmission de l'infection pour prendre en compte l'hétérogénéité de transmission de l'infection selon que les animaux se trouvent à l'intérieur des bâtiments d'élevage ou aux pâturages. Ces deux coefficients de transmission sont liés aux pratiques d'élevage, ils permettent d'utiliser le modèle pour représenter les différents systèmes d'élevage, en changeant seulement la période de pâturage et la composition des lots. La transmission intra-élevage de la tuberculose bovine est considérée comme plus élevée dans les élevages laitiers que dans les cheptels allaitants (Alvarez *et al.*, 2012b). Les élevages laitiers sont des systèmes d'élevage intensifs, où la probabilité de contact étroit est élevée, notamment dans la salle de traite (Barlow *et al.*, 1997) et le stress associés à la gestion des animaux augmente leur sensibilité à l'infection par *M. bovis* (Alvarez *et al.*, 2012b, Karolemeas *et al.*, 2011, Porphyre *et al.*, 2008, Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010, Vial *et al.*, 2011). La valeur estimée de $\beta_{\text{étable}}$ était supérieure à celle de $\beta_{\text{pâturage}}$ dans 96% des cas, ce qui suggère que la définition des deux coefficients de transmission a permis de capturer la différence entre les cheptels laitiers et les élevages allaitants, en termes de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine. Bien que les intervalles de crédibilité des deux coefficients de transmission intra-cheptel de la tuberculose bovine ($\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) se chevauchent, la valeur médiane de coefficient de transmission intra-élevage à l'intérieur de l'étable était 5 fois plus élevée par rapport au pâturage : $0,43 \text{ mois}^{-1}$ [0,16 – 0,84] mois^{-1} et $0,08 \text{ mois}^{-1}$ [0,01-0,32] mois^{-1} pour $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ respectivement. Ce résultat est en accord avec les estimations du modèle de simulation intra-élevage de la tuberculose bovine en Espagne proposé par Alvarez *et al.*, (2012b), où les valeurs de coefficient

de transmission de la tuberculose bovine étaient plus élevées en élevage laitier (0,39 mois⁻¹) qu'en élevage allaitant (0,19 mois⁻¹). Les valeurs estimées des coefficients de transmission sont globalement dans le même ordre de grandeur que les valeurs obtenues par d'autres études : 0,22 mois⁻¹ (Barlow *et al.*, 1997) en Nouvelle Zélande et 0,18 mois⁻¹ (Perez *et al.*, 2002a) en Argentine.

La seule voie de transmission prise en compte dans notre travail était la transmission entre animaux d'un même lot. Le rôle potentiel de la faune sauvage dans l'infection ou le contact avec d'autres bovins d'un autre élevage aux pâturages, ainsi que le contact entre les bovins de différents lots, n'ont pas été pris en compte. Nous n'avons pas inclus la transmission inter-lots car nous avons supposé que la probabilité de contact entre les animaux de lots différents était relativement faible : les différents lots d'un même troupeau sont souvent placés par l'éleveur sur des pâtures différentes et distantes, parfois également dans des bâtiments distincts. On peut noter que la transmission entre lots a tout de même été représentée dans le modèle : comme la tuberculose est une maladie chronique d'évolution lente, la transmission inter-lots se produit lorsque les animaux sont transférés d'un lot à l'autre (processus démographique). Cependant, l'hypothèse de troupeau fermé peut conduire à sous-estimer la persistance de l'infection à *M. bovis* dans les élevages, si la faune sauvage ou l'achat des animaux peuvent réintroduire l'infection.

La durée médiane estimée pour la phase de latence (état *E*) était de 3,5 mois (IC95% : [2-8] mois). Ce résultat est en accord avec la nature chronique de l'infection par la tuberculose bovine. Néanmoins, notre estimation de la durée de latence n'est pas proche de l'estimation obtenue par un modèle de simulation de la transmission intra-élevage de la tuberculose bovine en Argentine : 24 mois (intervalle de confiance à 95% : 15-34 mois) (Perez *et al.*, 2002a). Cette différence peut être expliquée par la différence entre les animaux des deux pays, puisque la période d'incubation dépend de la sensibilité de l'hôte (Bruner & Gillespie, 1973).

Les prédictions de modèle, pour les années 2000, ont montré que les élevages infectés (laitiers et allaitants) étaient dans 13% à 21% des cas détectés par la surveillance événementielle. Ce résultat était attendu, parce que la fréquence de dépistage dans le schéma de prophylaxie B est biennale. Le

pourcentage d'extinction de l'infection (par réforme des bovins infectés) était presque identique entre les élevages laitiers et allaitants.

Lorsque le schéma de prophylaxie n'était pas appliqué, la prévalence intra-élevage simulée de la tuberculose bovine était $> 50\%$ dans les deux types d'exploitations (laitiers et allaitants). Cette prévalence simulée est élevée par rapport aux valeurs observées dans certaines régions d'Afrique et d'Asie (entre 6% et 15%), où aucun schéma de prophylaxie n'est appliqué (Gumi *et al.*, 2011, Thakur *et al.*, 2010). En Afrique et en Asie, la plupart des bovins sont des zébus (*B. indicus*) (Ameni *et al.*, 2006). Selon Ameni *et al.*, (2007), sous les mêmes conditions d'élevage, une plus grande sensibilité à la tuberculose bovine a été observée chez les vaches Holstein que chez les zébus: (OR = 2,32, IC à 95% [1,89-2,85]). En France, les cheptels laitiers sont élevés la plupart du temps sous un système d'élevage intensif, tandis que les cheptels allaitants ont une période de stabulation d'environ 5 mois par année. Par contre, en Afrique et en Asie, les bovins sont la plupart du temps élevés à l'extérieur de l'étable, où les contacts entre les animaux sont moins intenses qu'à l'intérieur de l'étable, d'où la faible prévalence intra-cheptel observée dans ces régions.

Les valeurs faibles estimées de $R(t)$ au cours du temps sont cohérentes avec les observations sur le terrain d'une circulation à bas bruit de la tuberculose bovine en France dans les années 2000 et avec les essais de transmission réalisés en Irlande qui ont montré que les bovins ne pouvaient pas infecter aisément d'autres bovins (Costello *et al.*, 1998, O'Reilly & Costello, 1988). Selon nos estimations, la médiane du nombre d'animaux infectés par un animal infectieux I , en l'absence de schéma de prophylaxie et quand la maladie devient enzootique dans l'élevage, était de 2,2 dans un élevage allaitant et de 1,7 dans un élevage laitier. Ce nombre est légèrement plus élevé dans les élevages allaitants, sans doute parce que les bovins sont réformés dans les cheptels laitiers à partir de l'âge de 3 ans et à partir de 4 ans dans les élevages allaitants.

Plusieurs modèles ont été proposés dans la littérature pour simuler la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine : un modèle de Reed-Frost stochastique en temps discret (Alvarez *et al.*, 2012b, Perez *et al.*, 2002a), un modèle de Reed-Frost en temps continu (Griffin *et al.*, 1999), un

modèle individu-centré stochastique (Fischer *et al.*, 2005), un modèle stochastique compartimental en temps continu (Conlan *et al.*, 2012) et des modèles stochastiques compartimentaux en temps discret (Barlow *et al.*, 1997, Brooks-Pollock *et al.*, 2014, Smith *et al.*, 2013a). Nous avons utilisé dans ce travail le modèle compartimental (qui permet de représenter aisément les états de santé), stochastique, fonctionnant en temps discret. La rareté et la nature discrète de l'événement simulé « infection des animaux » (dans une enquête nationale menée en France entre 2005 et 2007 dans les troupeaux infectés, la médiane des animaux avec lésion était de 2), nous a conduits à utiliser une approche stochastique plutôt qu'une approche déterministe. Les méthodes ABC nécessitent un temps de calcul élevé. Le pas de temps discret a été choisi car il est apparu moins exigeant au niveau de temps de calcul qu'un temps continu. Un pas de temps d'un mois a été choisi car dans la littérature la durée estimée de la durée de latence (pour les modèles avec un seul état de latence (Perez *et al.*, 2002a) ou à deux états de latence (Conlan *et al.*, 2012)) était supérieure à un mois. De plus, pour simuler le processus de dépistage et de contrôle et le processus démographique, un pas de temps d'un mois est également apparu satisfaisant (rythme de dépistage, période de stabulation).

Bien que ce type de modèle soit relativement facile à simuler, il est difficilement gérable analytiquement lorsque le nombre d'états de santé est élevé. Dans ce cas, la résolution numérique par simulation est la seule façon pour estimer les paramètres (Pouillot *et al.*, 2004). Comme la vraisemblance est difficile à calculer dans notre modèle, parce que le processus d'infection n'est que partiellement observé (une fraction des animaux infectieux est seulement observée dans l'abattoir, en fonction de la sensibilité de l'inspection visuelle des carcasses), nous avons choisi d'utiliser la méthode ABC pour l'estimation des paramètres du modèle, car cette méthode ne nécessite pas le calcul de la vraisemblance (Tanaka *et al.*, 2006).

Le choix des statistiques résumées et de la tolérance constituent deux sources d'erreurs dans l'estimation de la distribution *a posteriori* des paramètres du modèle par la méthode ABC (Sunnaker *et al.*, 2013). Pour réduire les erreurs liées aux choix des statistiques résumées, une étape préliminaire avant l'estimation des paramètres avec les données réelles a été réalisée, où plusieurs statistiques résumées ont été testées et comparées sur un jeu de données fictif. D'autres méthodes ont été

proposées dans la littérature telle que l'algorithme développé par Barnes *et al.*, (2012) pour choisir un groupe des statistiques résumées parmi les statistiques résumées possibles. Cet algorithme utilise l'information mutuelle comme un outil de sélection (Barnes *et al.*, 2012). Le choix d'une valeur de tolérance ε non nulle peut biaiser l'estimation *a posteriori* des paramètres (Sunnaker *et al.*, 2013). Pour réduire les erreurs liées à une valeur non nulle de ε , l'algorithme de régression linéaire locale de la méthode ABC a été utilisé dans notre travail pour l'estimation des paramètres de modèle (Beaumont *et al.*, 2002). Cependant, l'estimation de la distribution *a posteriori* des paramètres par la méthode ABC, en utilisant l'algorithme de régression linéaire locale, n'est pas sans biais (Beaumont *et al.*, 2002). La relation entre les statistiques résumées et les paramètres à estimer n'est pas forcément linéaire, ce qui peut biaiser l'estimation des paramètres (Beaumont *et al.*, 2002).

L'analyse de sensibilité d'un modèle a un grand intérêt (Pouillot *et al.*, 2004), car elle permet de déterminer les paramètres les plus influents. L'analyse de sensibilité réalisée ici a permis d'évaluer l'effet des paramètres non estimés par le modèle sur les paramètres estimés, de manière indépendante (chaque facteur non estimé a été évalué individuellement). Cette analyse de sensibilité n'a pas évalué l'effet des interactions des paramètres non estimés par le modèle sur l'estimation de α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ pour des raisons pratiques de temps de calcul nécessaire pour réaliser cette analyse de sensibilité. A titre indicatif, les 24 scénarios traités ont nécessité 12 jours de simulations. Cette analyse de sensibilité simple doit donc être considérée comme une première étape qui a permis d'explorer des associations globales (entre les paramètres non estimés et les paramètres estimés dans le modèle), en excluant les interactions (Vose, 2000).

La variation des valeurs des paramètres non estimés dans le modèle n'a pas eu d'effet marqué sur l'estimation des paramètres du modèle, sauf la spécificité d'IFN γ ESAT-6 qui avait un effet sur l'estimation de $\beta_{\text{étable}}$. Le test d'IFN γ ESAT-6 est utilisé dans le plan de prophylaxie C (Figure 15). Ce plan de prophylaxie contient deux étapes de confirmation des résultats non négatifs à l'IDS par l'utilisation de l'IFN γ (étape 2 et 3 dans la figure 15). L'augmentation de la spécificité de l'IFN γ ESAT-6 à 100% (voir tableau 7), augmente la spécificité totale de l'étape 3 de plan de prophylaxie C, qui devient proche de 100%. Comme la sensibilité totale du test d'IFN γ dans les deux étapes de

confirmation est faible, le temps nécessaire pour détecter la tuberculose bovine augmente et par conséquent, les valeurs estimées pour $\beta_{\text{étable}}$ sont plus faibles.

Nous avons supposé dans le modèle que la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage étaient indépendantes de l'âge de l'animal. Mais, dans l'étude de Proaño-Perez *et al.*, (2009), les auteurs ont trouvé une corrélation négative entre l'âge des bovins et la réponse à la tuberculine aviaire. Ce résultat suggère que les jeunes bovins sont plus susceptibles de présenter des réactions faussement positives à l'IDS que les animaux adultes. Cependant, l'impact de cette hypothèse sur nos résultats est toutefois susceptible d'être limité, parce que l'analyse de sensibilité a montré que la spécificité des tests de dépistage par IDT avait peu d'effet sur les valeurs estimées des paramètres épidémiologique du modèle (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$).

En conclusion, le modèle de la transmission de la tuberculose bovine dans les élevages de bovins proposé ici nous a permis de représenter l'interaction entre les trois processus qui influencent la dynamique intra-cheptel de l'infection : (i) l'histoire naturelle de la maladie, (ii) les pratiques d'élevage et (iii) les schémas de prophylaxie. Les paramètres du modèle ont été estimés et validés à partir de données de terrain obtenues entre 1980 et 2000. La conception du modèle permet de représenter d'une manière simplifiée les différentes pratiques d'élevage utilisées dans les cheptels laitiers et allaitants et les différents schémas de prophylaxie, avec un large spectre de complexité allant des schémas les plus simples vers les plus compliqués.

Chapitre 4

EXPLOITATION DU MODELE DYNAMIQUE

1. Introduction

Dans le chapitre précédent, la validation externe du modèle dynamique, fondée sur des données collectées au cours des années 1980 et 2000 dans des élevages laitiers et allaitants, a donné des résultats satisfaisants. La paramétrisation de ce modèle (pour ce qui concerne le processus démographique et le processus de contrôle et de dépistage) a été conçue de façon à permettre de représenter différents types et pratiques d'élevage, ainsi que des schémas de prophylaxie variés, ce qui rend le modèle générique. On peut donc envisager de l'utiliser pour reproduire l'évolution de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine et pour simuler l'évolution des schémas de prophylaxie (abattage partiel à partir de 1965, abattage partiel ou total en 1980 et abattage total dans les années 2000) et des structures d'élevage entre 1965 et 2000.

L'objectif de ce chapitre est de : (i) reconstituer la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine dans des élevages moyens allaitants et laitiers des années 1965, 1980 et 2000, soumis aux mesures réglementaires de dépistage et de contrôle, et (ii) quantifier les poids respectifs du schéma de prophylaxie d'une part, de celle des structures et pratiques d'élevage d'autre part, sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages.

2. Matériel et méthodes

2.1. Modèle

Voir le chapitre 3 (section 3.1.2)

2.2. Dynamique de transmission intra-élevage de *M. bovis* dans des élevages moyens en 1965, 1980 et 2000

2.2.1. Scénarios

Cinq scénarios ont été définis : 1965 (élevage moyen des années 1965), 1980-L (élevage laitier moyen des années 1980), 1980-A (élevage allaitant moyen des années 1980), 2000-L (élevage laitier moyen des années 2000), et 2000-A (élevage allaitant moyen des années 2000).

Dans le scénario 1965, l'élevage est de petite taille (Tableau 10) et tous les animaux sont supposés être élevés dans un seul lot. La taille d'élevage est plus élevée dans les scénarios 1980-L, 1980-A, 2000-L et 2000-A (Tableau 10), et les bovins sont séparés en lots. La constitution des lots est spécifique du type d'élevage (laitier ou allaitant) et elle est identique en 1980 et en 2000. Dans les cheptels allaitants, les animaux sont séparés en trois lots : les petites génisses âgées d'un an, les génisses mises en reproduction de 2-3 ans, et les vaches (après le 1^{er} vêlage), lot qui contient également les veaux et les génisses de moins d'un an. Dans les élevages laitiers, les animaux sont aussi séparés en trois lots : les petites génisses âgées de moins d'une année, les génisses mises en reproduction de 1-2 ans, et les vaches (après le 1^{er} vêlage). Tous les lots des cheptels allaitants sont élevés au pâturage en dehors de la période de stabulation hivernale. Dans les élevages laitiers, c'est également le cas pour les deux lots de génisses. Les bovins sont réformés dans les scénarios 1980-L et 2000-L à partir de 3 ans et à partir de 4 ans dans les scénarios 1965, 1980-A et 2000-A. Dans les cinq scénarios, la réforme des bovins est supposée se produire entre janvier et mars. Les valeurs des paramètres sont indiquées dans le tableau 11.

Dans le scénario 1965, le schéma de prophylaxie est fondé sur un dépistage annuel des animaux infectés par IDS, et sur un assainissement par abattage des animaux réagissants (Annexe 6). Le schéma de prophylaxie est identique pour les scénarios 1980-L et 1980-A, complété par la mise en

œuvre de l'abattage total si le pourcentage des animaux positifs en IDS est supérieur à 40% (Annexe 4). Dans les scénarios 2000-L et 2000-A, le schéma de prophylaxie repose sur un dépistage biennal par IDS, avec un contrôle des animaux positifs par IDC deux mois plus tard. S'il y en a, les animaux positifs en IDC sont abattus en vue de la recherche de *M. bovis* par culture bactérienne sur des prélèvements de lésions. Si la bactérie est isolée, tous les animaux du cheptel sont abattus (Figure 14). Dans chacun des cinq scénarios, le dispositif de dépistage est complété par une inspection systématique des carcasses des animaux abattus afin de détecter la présence de lésions. Les valeurs des paramètres de sensibilité et de spécificité des tests utilisés sont indiquées dans le tableau 11.

Les valeurs des paramètres épidémiologiques (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) (Tableau 11) ont été estimées à partir de données de terrain dans le chapitre précédent (Bekara *et al.*, sous presse), en utilisant la méthode ABC (Approximate Bayesian Computation) et l'algorithme de régression linéaire local (Beaumont *et al.*, 2002).

2.2.2. Protocole de simulation et indicateurs

Les conditions initiales consistent en la présence d'un unique animal dans l'état E , tous les autres étant dans l'état S (ces animaux sont répartis selon la distribution d'âge du modèle et ont tous le statut $k=0$). Afin de représenter une introduction de l'infection par contact au pâturage, le mois d'introduction de l'infection dans l'élevage est tiré au hasard entre avril et octobre (période de pâturage) et l'âge de l'animal infecté dans l'état E est tiré au sort dans l'une des classes d'âge des bovins pour lesquelles les animaux ont accès aux pâtures. Les conditions d'arrêt des simulations sont l'extinction de la maladie par réforme ou, en cas de confirmation de l'infection, l'assainissement par mesures prophylactiques et la requalification de l'élevage. Pour chaque scénario, 1 000 simulations ont été réalisées. Les valeurs de α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$ ont été tirées à partir de la distribution conjointe qui a été estimée par ABC.

Tableau 10. Description de l'évolution des schémas de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage en France entre 1965 et 2000.

Période	Taille moyenne d'élevage	Densité (cheptels/km ²)	Type d'élevage	Caractéristiques et importance de l'élevage	Schéma de prophylaxie
1965	9	2,5	Mixte	Elevages de type familial, début de spécialisation laitière	Dépistage annuel par IDS, abattage des animaux réagissants uniquement
1980	32	1,4	Allaitant	Elevage professionnel, recul du cheptel laitier, progression de l'élevage allaitant	Dépistage annuel par IDS, abattage total si le pourcentage d'animaux positifs en IDS dépasse 40%, sinon abattage des animaux réagissants seulement
	32		Laitier		
2000	70	0,6	Allaitant	Pourcentage de cheptels allaitants identique au pourcentage des cheptels laitiers	Dépistage biennal par IDS, confirmation par IDC, abattage diagnostic des animaux IDC positifs, abattage total en cas d'isolation de <i>M. bovis</i>
	81		Laitier		

Trois groupes d'indicateurs ont été définis et calculés pour chaque simulation :

Indicateurs descriptifs

- Mode d'assainissement de l'élevage : l'assainissement des élevages infectés peut être réalisé par abattage total (l'élevage a été détecté infecté et tous les animaux ont été abattus), par abattage partiel (l'élevage a été détecté infecté et tous les animaux infectés ont été abattus), ou par réforme (tous les animaux infectés ont été éliminés par réforme) sans suspicion de présence de *M. bovis* (aucun signe biologique de présence de *M. bovis* n'a été observé) ou avec suspicion de présence de *M. bovis* (un animal au moins a présenté une réaction positive en IDS ou des lésions à l'abattoir, mais sans isolement de la bactérie à partir de ces lésions).
- Mode de dépistage : par des animaux réagissant en intradermotuberculation (i.e. par surveillance programmée) ou par détection de lésions à l'abattoir (i.e. par surveillance événementielle). Cet indicateur est indéfini lors d'extinction de l'infection par réforme sans suspicion de présence de *M. bovis*.

- Pourcentage observé d'animaux présentant des lésions lors d'abattage total (indicateur indéfini lorsqu'il n'y a pas abattage total).

Indicateurs d'efficacité des schémas de prophylaxie

- Durée entre l'introduction de *M. bovis* et la détection de l'infection dans l'élevage (indicateur indéfini lors d'extinction de l'infection par réforme sans suspicion de présence de *M. bovis*).
- Durée entre la détection initiale de l'infection et l'assainissement de cheptel grâce aux mesures prophylactiques, par abattage total ou partiel (indicateur indéfini lors d'extinction de l'infection par réforme avec ou sans suspicion de présence de *M. bovis*).
- Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture : il s'agit de la probabilité hypothétique d'infection pour un bovin extérieur à l'élevage, qui serait mis en contact, au pâturage, avec chacun des lots de l'élevage (pour les lots qui ont accès au pâturage) depuis l'introduction de l'infection dans l'élevage jusqu'à son assainissement. Cet indicateur est défini par la formule suivante : $p_{inf} = 1 - e^{-\lambda_{tot}}$, où λ_{tot} est la force d'infection totale exercée par les animaux de l'élevage au pâturage : $\lambda_{tot} = \sum_{t=1}^{T_{fin}} \beta_{pâturage} \frac{I_t}{N_t}$, avec T_{fin} la date d'assainissement, I_t le nombre d'animaux infectieux au pas de temps t dans les lots qui ont accès au pâturage et N_t le nombre total d'animaux dans ces lots. Cet indicateur peut être considéré comme un *proxy* pour la probabilité d'infection, au pâturage, de l'un des animaux d'un élevage voisin de l'élevage infecté (plus précisément, l'indicateur calculé correspond à une borne supérieure de cette probabilité, et il varie proportionnellement à celle-ci). Pour les scénarios 1980-L et 2000-L, cet indicateur a été calculé dans deux cas de figure différents, correspondant à deux modes d'élevage laitier : l'élevage hors-sol ou intensif, où le lot des vaches laitières n'a pas accès au pâturage (la force d'infection totale au pâturage ne prend pas en compte les animaux de ce lot), et l'élevage semi-intensif où le lot des vaches laitières est mis au pâturage après chaque traite (la force d'infection totale au pâturage prend en compte les animaux de ce lot). Cette distinction n'a cependant pas d'incidence sur la dynamique intra-élevage de la maladie et donc pas d'impact sur les autres indicateurs.

Tableau 11. Paramètres du modèle : description, valeurs standards et valeurs testées dans l'analyse de sensibilité.

Paramètres	Description	Valeur standard	Valeurs utilisées dans l'analyse de sensibilité	Référence
$\beta_{\text{étable}}$	Coefficient de transmission intra-élevage de l'infection à l'intérieur de l'étable	0,43	0,17 ; 0,35 ; 0,47 ; 0,66	(Bekara <i>et al.</i> , sous presse)
$\beta_{\text{pâturage}}$	Coefficient de transmission intra-élevage de l'infection au pâturage	0,08	0,008 ; 0,052 ; 0,10 ; 0,19	(Bekara <i>et al.</i> , sous presse)
α	Taux de transition entre les états de santé <i>E</i> et <i>I</i> (l'inverse de la durée de latence)	0,28	0,13 ; 0,24 ; 0,33 ; 0,47	(Bekara <i>et al.</i> , sous presse)
$\mu_m(i)$	Taux de réforme			
	<i>Elevage laitier dans les années 2000</i>	0,35	0,25 ; 0,45	(Prof. Coureau, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Communication personnelle)
	<i>Elevage allaitant dans les années 2000</i>	0,25	0,15 ; 0,35	
	<i>Tous les élevages dans les années 1980</i>	0,25	0,15 ; 0,35	
<i>Tous les élevages dans les années 1965</i>	0,20	0,10 ; 0,30		
Se.IDS	Sensibilité de l'intradermotuberculination simple			(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
	<i>Années 1960 et 1980</i>	0,72	0,50 ; 0,70 ; 0,90 ; 1	
	<i>Années 2000</i>	0,839	0,50 ; 0,70 ; 0,90 ; 1	
Sp.IDS	Spécificité de l'intradermotuberculination simple			(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
	<i>Années 1960 et 1980</i>	0,988	0,50 ; 0,775 ; 0,90 ; 1	
	<i>Années 2000</i>	0,968	0,50 ; 0,775 ; 0,90 ; 1	
Se.IDC	Sensibilité de l'intradermotuberculination comparative	0,80	0,52 ; 1	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
Sp.IDC	Spécificité de l'intradermotuberculination comparative	0,995	0,788 ; 1	(de la Rua-Domenech <i>et al.</i> , 2006a)
qIDC	Proportion des animaux IDS négatifs contrôlés 6 semaines plus tard par IDC	0,10	0,05 ; 0,15	(Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt)
Se.bac	Sensibilité de la culture bactérienne	0,78	0,729 ; 0,828	(Courcoul <i>et al.</i> , 2014)
Se.les	Sensibilité de détection des lésions à l'abattoir	0,50	0,255 ; 0,755	(Cousins, 2001)
P.ab	Proportion d'animaux réagissants à l'IDS à partir de laquelle l'abattage total est appliqué	0,40	0,30 ; 0,50	(Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt)

Indicateurs de coût de prophylaxie

- Durée de restrictions de mouvement des bovins : en cas de suspicion de présence de *M. bovis* dans l'élevage (par surveillance active ou événementielle), l'élevage est placé sous surveillance et l'éleveur ne peut ni vendre d'animaux ou de lait, ni acheter de nouveaux bovins. Ces restrictions sont levées si la suspicion n'est pas confirmée ou après assainissement et requalification de cheptel (indicateur indéfini en cas d'extinction de l'infection sans suspicion de présence de *M. bovis*).
- Nombre d'animaux IDT positifs abattus dans le cadre d'abattage partiel pour les scénarios de 1965 et 1980 ou dans le cadre d'abattage diagnostic pour les scénarios de 2000 (indicateur indéfini en cas d'extinction de l'infection sans suspicion de présence de *M. bovis*).
- Nombre d'animaux avec lésions parmi les animaux IDT positifs abattus dans le cadre d'abattage partiel pour les scénarios de 1965 et 1980 ou dans le cadre d'abattage diagnostic pour les scénarios de 2000 (indicateur indéfini en cas d'extinction de l'infection sans suspicion de présence de *M. bovis*).
- Nombre de séquences de dépistage par IDS : le nombre de fois où l'ensemble des animaux de l'élevage ont fait l'objet d'un dépistage par IDS entre l'introduction de l'infection et l'assainissement de l'élevage.
- Nombre total d'animaux testés en IDS.

2.2.3. Analyse de sensibilité

Pour chaque scénario, nous avons réalisé une analyse de sensibilité pour identifier les paramètres du modèle qui contribuent le plus à la variabilité des indicateurs. Au total, cinq analyses de sensibilité ont donc été réalisées. Chacune d'elles a porté sur les indicateurs descriptifs et sur les indicateurs d'efficacité des schémas de prophylaxie. Les paramètres étudiés étaient les paramètres épidémiologiques (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$), le taux de réforme, ainsi que la sensibilité et la spécificité des tests de dépistage et de diagnostic utilisés (Tableau 11). Un total de sept paramètres a été étudié pour le scénario 1965, huit pour les scénarios 1980-L et 1980-A, et 11 pour les scénarios 2000-L et 2000-A.

Ces paramètres seront appelés par la suite facteurs. Les paramètres épidémiologiques (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) sont des éléments clés de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine. Ils ont été estimés et validés à partir de données de terrain, mais certaines incertitudes persistent sur leur vraies valeurs. C'est pourquoi nous avons utilisé un plan factoriel fractionnaire avec quatre valeurs de paramètres (appelées niveaux) par facteur, ces valeurs correspondaient aux centiles (20%, 40%, 60% et 80%) de la distribution conjointe estimée par ABC dans le chapitre précédent. L'IDS est le test utilisé en première intention dans les cinq scénarios, nous avons donc également utilisé quatre niveaux pour ce paramètre. Pour les autres paramètres deux niveaux ont été utilisés (Tableau 11).

Le modèle étant stochastique, 500 simulations ont été effectuées pour chaque combinaison de niveaux de facteurs. Nous avons vérifié que les valeurs d'indicateurs (moyennes et centiles à 2,5%, 50% et 97,5%) obtenues avec 500 simulations étaient proches de celles obtenues avec 1 000 simulations. L'utilisation d'un plan factoriel complet conduisant à un nombre trop élevé de combinaison (500×2^{16} simulations pour les scénarios 2000-L et 2000-A, 500×2^{13} simulations pour les scénarios 1980-L et 1980-A et 500×2^{12} simulations pour le scénario 1965), un plan factoriel fractionnaire de résolution V a été utilisé. Il permet d'estimer les effets principaux et les interactions deux à deux entre les facteurs, en considérant les interactions d'ordre supérieure comme négligeables (Bailey, 2008, Kobilinsky, 1997). Ce plan prévoyait 512 combinaisons de niveaux de facteurs pour chaque scénario, ce sont donc 512×500 simulations qui ont été exécutées pour chaque scénario (i.e. 500 répétitions pour chaque combinaison de niveaux de facteurs).

Les résultats de ces simulations (valeurs d'indicateurs) ont été analysés par ANOVA (Analysis Of Variance). Les indicateurs exprimés par un pourcentage ont été transformés en effectifs absolus (nombre d'observations par simulation : par exemple, le pourcentage observé d'animaux présentant des lésions (I) lors d'abattage total a été transformé en nombre observé par simulation d'animaux présentant des lésions lors d'abattage total). La force d'infection totale a été utilisée à la place de la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture. Pour les indicateurs qualitatifs, c'est le nombre

d'occurrences de chaque modalité parmi les 500 simulations qui a été analysé (mode d'assainissement de l'élevage, mode de dépistage).

Pour chaque indicateur, l'ANOVA nous a permis d'estimer l'effet principal des facteurs, ainsi leurs interactions d'ordre 2. Deux indices de sensibilité ont été calculés (Brun *et al.*, 2006, Courcoul *et al.*, 2011):

- (i) l'indice de sensibilité S_i , il représente l'effet principal du facteur i sur la variabilité de l'indicateur Y , cet indice est calculé par: $S_i = \frac{V(i)}{V(Y)}$, où $V(i)$ est la variance du facteur i et $V(Y)$ est la variance de l'indicateur Y du modèle;
- (ii) l'indice de sensibilité total TS_i : il permet de calculer la contribution totale du facteur i sur la variation de l'indicateur Y en prenant en compte l'ensemble des interactions. Cet indice est calculé par exemple dans un modèle avec deux facteurs en interaction par la formule suivante: $TS_i = \frac{V(i) + V(i,z)}{V(Y)}$, où $V(i)$ est la variance du facteur i , $V(i,z)$ est la variance de l'interaction entre les facteurs i et z et $V(Y)$ est la variance de l'indicateur Y du modèle.

Pour quantifier l'effet de facteur i sur l'indicateur Y du modèle, nous avons finalement calculé la variation relative (VR) de l'indicateur Y lorsque le niveau de facteur i passe du niveau minimal au niveau maximal (Tableau 11).

2.3. Impact du schéma de prophylaxie et des structures et des pratiques d'élevage sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages

Les deux principales voies de transmission de la tuberculose entre élevages sont les mouvements de bovins infectés et la transmission au pâturage entre animaux d'élevages voisins. Nous nous sommes focalisé sur cette seconde voie de transmission en définissant un indicateur supplémentaire, basé sur la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture. Le risque de transmission inter-élevages sur pâtures est un score positif ou nul défini comme le produit de la densité d'élevages par la probabilité d'infection pour un élevage indemne exposé à un élevage infecté (par voisinage de pâture): $d(1 - (1 - p_{inf})^N)$, où d est la densité de cheptels par km^2 , p_{inf} est probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture et N est la taille de l'élevage exposé. Ce score peut être vu comme un *proxy* pour le

ratio de reproduction de base (R_0), qui ne permet pas de tester si le R_0 est supérieur ou inférieur à 1, mais qui varie cependant dans le même sens que le R_0 . Le modèle a été utilisé comme un outil d'expérimentation *ex-ante* pour étudier l'impact de cinq facteurs sur cet indicateur :

- Le schéma de prophylaxie : 1965, 1980 et 2000 (Tableau 10) ;
- Le rythme de dépistage par IDS : annuel, biennal et triennal ;
- Le taux de réforme : 20%, 30% et 40% ;
- La taille d'élevage : 10, 50 et 100 ;
- Le type de cheptel : laitier semi-intensif, allaitant et mixte.

Les deux premiers facteurs représentent les variations du schéma de prophylaxie, alors que les trois derniers représentent les variations des pratiques et des structures d'élevage. Les intervalles de valeurs de ces facteurs utilisées dans cette analyse sont compatibles avec l'évolution du schéma de prophylaxie et des structures et des pratiques d'élevage observées en France entre 1965 et 2000.

Un plan factoriel complet avec trois niveaux par facteur a été utilisé pour analyser la variation du risque de transmission inter-élevages sur pâtures. En tout, un plan à 243 scénarios a été obtenu en combinant les 3 niveaux des 5 facteurs étudiés, et 500 simulations ont été exécutées pour chaque combinaison de niveaux de facteurs. L'analyse des données des statistiques agricoles dans le chapitre 2 montre l'existence d'une corrélation négative, entre 1965 et 2000, entre taille et densité d'élevages (Bekara *et al.*, 2014). Aussi les valeurs de densité d'élevages observées en 1965, 1980 et 2000 ont-elles été associées aux trois tailles d'élevages analysées (10, 50 et 100, respectivement) (Tableau 10).

Les valeurs de risque de transmission inter-élevages sur pâtures produites par simulation ont été analysées par ANOVA, pour calculer les deux indices de sensibilité : S_i et TS_i .

Dans ce travail, tous les plans factoriels (complet ou fractionnaire) ont été générés en utilisant le logiciel R (R Development Core Team, 2013) et le package Planor (Kobilinsky *et al.*, 2014).

3. Résultats

3.1. Dynamique de transmission intra-élevage de *M. bovis* dans les élevages moyens de 1965, 1980 et 2000

3.1.1. Résultats des simulations

Indicateurs descriptifs

Le tableau 12 présente les indicateurs descriptifs simulés pour chacun des cinq scénarios. Comme attendu, plus de 95% des élevages simulés infectés avec les scénarios de 1965 et 1980 ont été simulés assainis par abattage partiel et plus de 75% des cheptels simulés infectés avec les scénarios de 2000 ont été simulés assainis par abattage total. Le pourcentage d'extinction de l'infection par réforme (avec ou sans suspicion de l'infection) s'est révélé plus élevé dans les scénarios de 2000 (> 20%) que dans les deux précédentes périodes (Tableau 12). Dans les scénarios de 1965 et 1980, dans la grande majorité des simulations où l'infection était détectée, cette détection s'effectuait grâce à la surveillance programmée. La part des détections dues à la surveillance événementielle (observation de lésions à l'abattoir) était cependant notablement plus importante en 2000. Inversement, lors d'abattages totaux, le pourcentage d'animaux présentant des lésions était plus faible en 2000 qu'en 1980.

Tableau 12. Résultats des simulations du modèle pour les indicateurs descriptifs.

Moyenne et centiles [2,5%-97,5%] ; le nombre de simulations est indiqué entre parenthèses lorsque l'indicateur a été calculé avec moins de 1 000 simulations.

Indicateur	Type d'élevage	1965	1980	2000
<i>Assainissement de l'élevage par abattage partiel</i>	Mixte	96,8%	-	-
	Laitier	-	98,6%	-
	Allaitant	-	97,1%	-
<i>Assainissement de l'élevage par abattage total</i>	Mixte	-	-	-
	Laitier	-	0,5%	75,8%
	Allaitant	-	0,1%	76,5%
<i>Assainissement de l'élevage par extinction sans suspicion de l'infection</i>	Mixte	2,3%	-	-
	Laitier	-	0,4%	2,3%
	Allaitant	-	1,9%	3,6%
<i>Assainissement de l'élevage par extinction avec suspicion de l'infection</i>	Mixte	0,9%	-	-
	Laitier	-	0,5%	21,9%
	Allaitant	-	0,9%	19,9%
<i>Détection de l'infection par surveillance programmée</i>	Mixte	97,8%	-	-
	Laitier	-	98,8%	81,1%
	Allaitant	-	97,6%	84,5%
<i>Détection de l'infection par surveillance abattoir</i>	Mixte	2,2%	-	-
	Laitier	-	1,2%	19,9%
	Allaitant	-	2,4%	15,5%
<i>Pourcentage observé d'animaux présentant des lésions (I) lors d'abattage total</i>	Mixte	-	-	-
	Laitier	-	21,2% [9,7%- 36,5%] (5)	8,4% [1,2%-28,4%] (758)
	Allaitant	-	18,7%* (1)	7,4% [1,4%-26%] (765)

*les centiles [2,5%-97,5%] n'ont pas été calculés car il y avait une seule simulation (sur les 1 000 réalisées) dans laquelle l'élevage a subi un abattage total

Indicateurs d'efficacité de schéma de prophylaxie

Les durées moyennes simulées entre l'introduction de *M. bovis* dans l'élevage et la détection de l'infection et entre la détection de l'infection et l'assainissement de l'élevage par mesures prophylactiques (abattage total ou partiel) étaient presque identiques entre les élevages laitiers et allaitants en 1980 et en 2000. Elles étaient plus élevées dans les scénarios de 2000 que dans ceux de 1965 et 1980 (Tableau 13).

Tableau 13. Résultats des simulations du modèle pour les indicateurs d'efficacité des schémas de prophylaxie.

Moyenne et centiles [2,5%-97.5%] ; le nombre de simulations est indiqué entre parenthèses lorsque l'indicateur a été calculé avec moins de 1 000 simulations.

Indicateur	Type d'élevage	1965	1980	2000
<i>Durée en mois entre l'introduction de M. bovis et la détection de l'infection</i>	Mixte	8,5 [2-21] (977)	-	-
	Laitier	-	8,4 [2-21] (996)	11,9 [2-22] (977)
	Allaitant	-	8,2 [2-21] (981)	11,9 [2-23] (964)
<i>Durée en mois entre la détection initiale de l'infection et l'assainissement du cheptel grâce aux mesures prophylactiques</i>	Mixte	4,1 [1-25] (968)	-	-
	Laitier	-	5,3 [1-31] (991)	13,8 [4-31,5] (758)
	Allaitant	-	4,5 [1-25] (972)	15,1 [4-31] (765)
<i>Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture</i>	Mixte	5% [0%-39%]	-	-
	Laitier intensif	-	4,3% [0%-32,6%]	4,6% [0%-29,3%]
	Laitier semi-intensif	-	11,1% [0%-88%]	19,9% [0%-84,7%]
	Allaitant	-	4,8% [0%-42%]	11,4% [0%-59,8%]

Laitier intensif : élevage laitier sous un système intensif, les vaches n'ont pas accès au pâturage

Laitier semi-intensif : élevage laitier sous un système semi-intensif, les vaches ont accès au pâturage

La figure 21, qui représente la distribution de la durée entre la détection de l'infection et l'assainissement de l'élevage par mesures prophylactiques, montre une distribution bimodale dans les scénarios de 2000, ceci pour les deux types d'élevage. Le premier mode est le plus important, il est constitué des cheptels ayant une durée moyenne de 5 mois entre la détection de l'infection et l'assainissement de l'élevage. Le deuxième mode est constitué des cheptels qui nécessitent deux séquences de test de dépistage pour assainir l'élevage, 29 mois en moyenne après la détection de l'infection (Figure 21). Pour les scénarios de 1965 et 1980, la distribution de la durée entre la détection de l'infection et l'assainissement de l'élevage par mesures prophylactiques était unimodale (Figure 21), la plupart des cheptels étant assainis en moyenne 4 mois après la détection de l'infection.

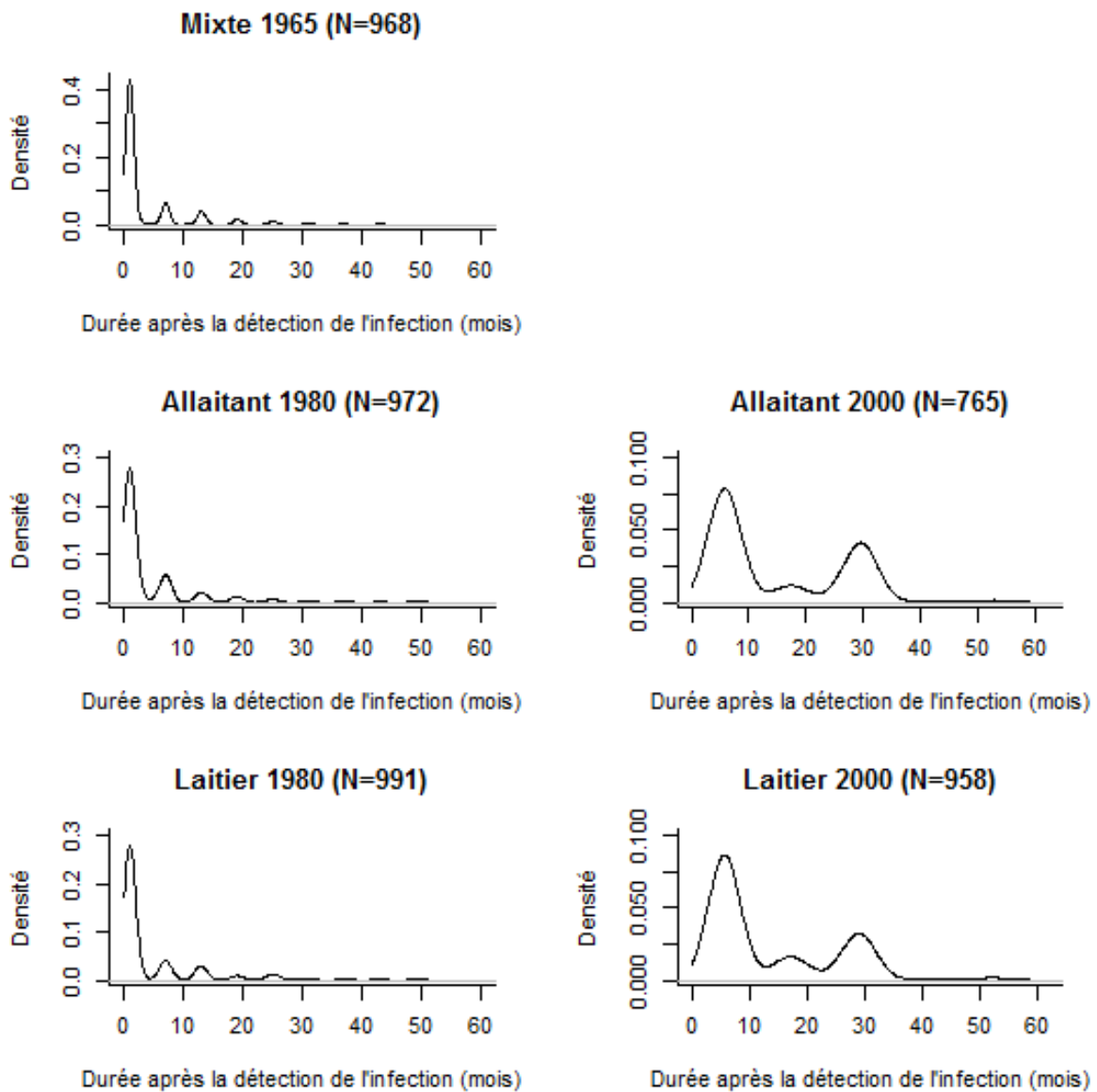


Figure 21. Distribution de la durée (en mois) entre la détection de l'infection et l'assainissement de l'élevage par mesures prophylactiques (abattage total ou partiel).

N : nombre de simulations avec assainissement de l'élevage par mesures prophylactiques

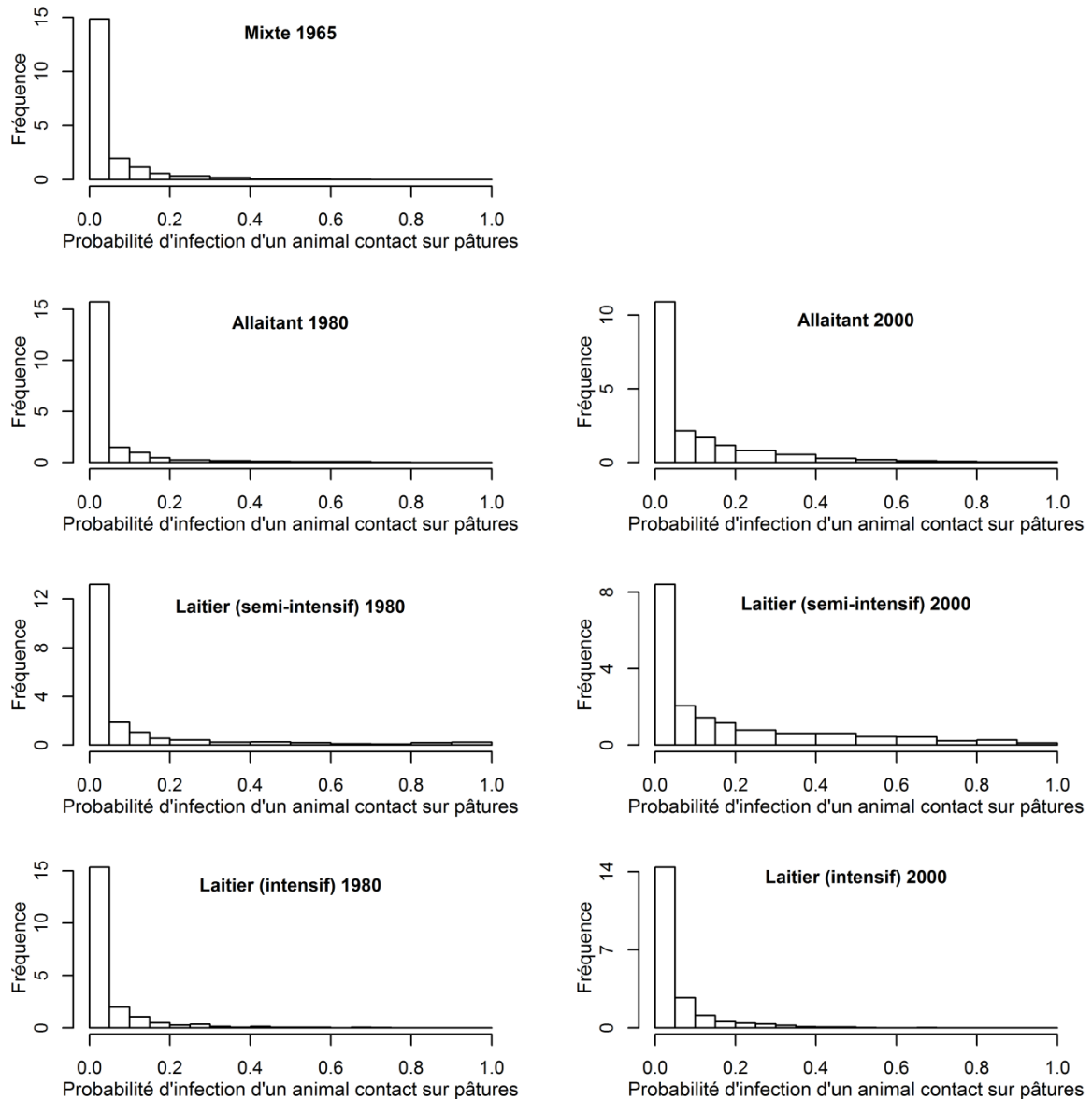


Figure 22. Distribution de la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures (1 000 simulations par scénario).

La probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture était de l'ordre de 5% en 1965. En 1980, elle conservait ce même ordre de grandeur pour les élevages laitiers intensifs et allaitants, mais était doublé pour les élevages laitiers semi-intensifs. En 2000, cette probabilité restait à un niveau de l'ordre de 5% pour les élevages laitiers intensifs, mais doublait pour les élevages allaitants et laitiers semi-intensifs, en atteignant 20% dans ce dernier cas (Tableau 13). Le pourcentage de simulations pour lesquelles la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture dépassait 50% était 7,6% et 14,7% pour les

élevages laitiers semi-intensifs dans les scénarios de 1980 et 2000 respectivement (Figure 22). Ce pourcentage était inférieur à 1% pour les élevages laitiers intensifs dans les scénarios de 1980 et 2000 et il variait entre 1 % et 5% pour les scénarios 1965, 1980-A et 2000-A (Figure 22).

Coût de prophylaxie

Le nombre moyen d'animaux IDT positifs abattus, ainsi que le nombre moyen d'animaux avec lésion parmi les animaux IDT positifs abattus était plus élevé dans les scénarios de 2000 que dans ceux de 1965 et 1980 (Tableau 14). La durée moyenne de restrictions de mouvement était presque identique dans les cinq scénarios (entre 4 et 5 mois). Néanmoins, l'intervalle inter-quantiles [2,5%-97,5%] était plus étroit dans les scénarios de 2000, où aucun élevage n'avait de durée de restrictions de mouvement supérieure à 12 mois, contrairement à 13,3% des élevages dans le scénario 1965 et entre 14% et 17% dans ceux des années 1980 (Figure 23).

Tableau 14. Résultats des simulations du modèle pour les indicateurs de coût de prophylaxie.

Moyenne et centiles [2,5%-97,5%] ; le nombre de simulations est indiqué entre parenthèses lorsque l'indicateur a été calculé avec moins de 1 000 simulations.

Indicateurs	1965	1980		2000	
		Laitier	Allaitant	Laitier	Allaitant
<i>Durée en mois de restrictions de mouvement des bovins</i>	4,1 [1-25] (977)	5,3 [1-31] (996)	4,5 [1-25] (981)	4,2 [2-8] (977)	4,5 [2-9] (964)
<i>Nombre d'animaux IDT positifs abattus</i>	2,6 [1-10] (977)	3,7[1-21] (996)	2,8 [1-13] (981)	4,3 [0-22] (977)	4,1[0-19] (964)
<i>Nombre d'animaux avec lésions parmi les animaux IDT positifs abattus</i>	0,8 [0-4] (977)	0,3 [0-1] (996)	0,31 [0-1] (981)	1,6 [0-8] (977)	1,7 [0-8] (964)
<i>Nombre de séquences de dépistage par IDS</i>					
0	0,2%	0%	0,5%	3,6%	3,4%
1	65,7%	64,6%	63,7%	78,4%	71,5%
2	16,3%	13%	17,6%	17,3%	24,4%
3	7,8%	8,5%	8%	0,7%	0,7%
4	5,7%	6%	5,1%	0%	0%
5	2,1%	3,1%	1,7%	0%	0%
>5	2,2%	4,8%	3,4%	0%	0%
<i>Nombre d'animaux testés en IDS</i>	15,2 [9-45] (998)	66,4 [32-214]	55,8 [32-187,5] (995)	93,3[0-162] (964)	85,7 [0-140] (966)

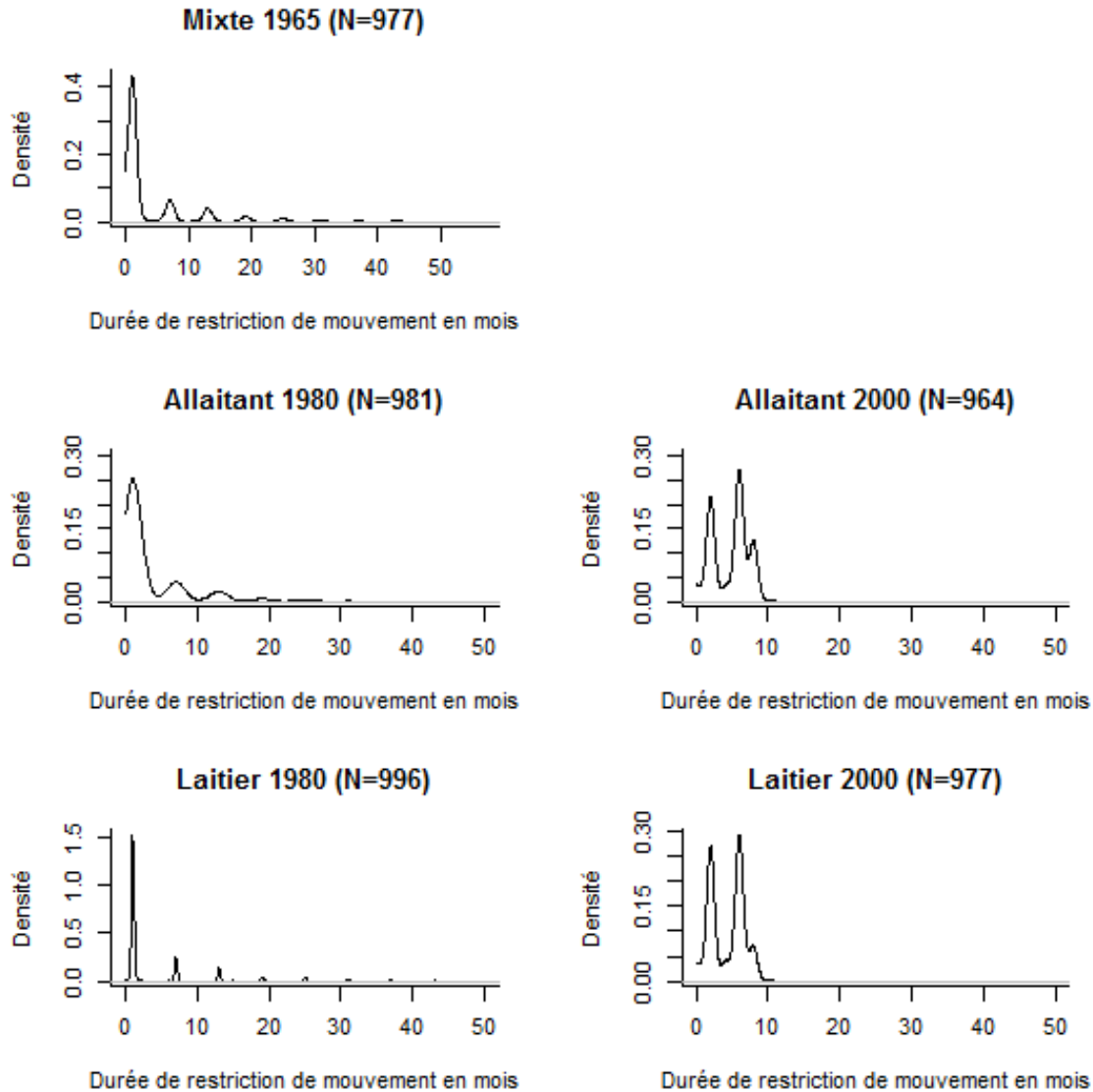


Figure 23. Distribution de la durée (en mois) de restrictions de mouvement des bovins suite à une suspicion d'infection.

N : nombre de simulations, où il y avait restriction de mouvement suite à une suspicion d'infection

Dans les scénarios des années 2000, un seul test de dépistage par IDS était le plus souvent nécessaire pour assainir le cheptel (dans plus de 70% des cas). La probabilité de recours à trois séquences de tests de dépistage ou plus était inférieure à 1%. Dans les scénarios de 1965 et 1980, cette probabilité était supérieure à 15% (Tableau 14). Malgré la probabilité élevée de recours à plusieurs séquences d'IDS dans les scénarios de 1965 et 1980, le nombre total d'animaux testés en IDS était plus élevé en 2000

(en moyenne 85,7 bovins pour les cheptels allaitants et 93,3 animaux pour les élevages laitiers) que dans les scénarios de 1965 (en moyenne 15,2 bovins) et 1980 (en moyenne 55,8 bovins pour les cheptels allaitants à 66,4 pour les laitiers) (Tableau 14). Du fait de la taille d'élevage plus importante, le nombre total d'animaux testés par IDS était plus élevé en 2000 qu'en 1980.

3.1.2. Analyse de sensibilité

Les résultats de l'analyse de sensibilité sont présentés de manière détaillée en annexe (Annexes 7 à 11). Les facteurs ayant le plus d'influence sur les indicateurs de modèle sont la spécificité et la sensibilité de l'IDS dans les scénarios 1965, 1980-L et 1980-A et la sensibilité de l'IDC dans les scénarios 2000-L et 2000-A (indice de sensibilité total TS > 50%, pour la plupart des indicateurs).

Les paramètres épidémiologiques de modèle (α , $\beta_{\text{étable}}$ et $\beta_{\text{pâturage}}$) dans les trois périodes n'ont qu'un effet modéré, et ce seulement sur certains indicateurs du modèle : la probabilité d'extinction de l'infection par réforme, la probabilité de détection de l'infection par dépistage et la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture. Concernant la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture, c'est essentiellement $\beta_{\text{pâturage}}$ qui présentait une influence dans les scénarios 1965, 1980-L (intensif), 1980-A, 2000-L (intensif) et 2000-A. Inversement, dans les scénarios 1980-L (semi-intensif) et 2000-L (semi-intensif), c'est $\beta_{\text{étable}}$ qui a l'influence la plus marquée.

Dans les cinq scénarios, le taux de réforme avait un effet sur le pourcentage de détection des élevages infectés par la surveillance en abattoir (Annexes 7 à 11). Ce facteur avait également un effet sur la probabilité d'extinction de l'infection par réforme (TS = 18%, VR = 129%) dans le scénario 1980-L (Annexe 8).

3.2. Impact du schéma de prophylaxie et des structures et des pratiques d'élevage sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages

L'analyse de l'impact des structures d'élevage et du schéma de prophylaxie, sur le risque de transmission inter-élevages sur pâtures de la tuberculose bovine, montre que les facteurs qui influencent le plus ce risque sont la taille d'élevage (TS = 22,3%), le rythme de dépistage (TS = 9%), le protocole de prophylaxie (TS = 3%) et le type d'élevage (TS = 2,3%) (Tableau 15). Par contre, le

taux de réforme ne semble pas avoir d'effet important sur la variabilité de risque de transmission inter-élevages sur pâtures (TS = 0,06%). Ainsi, dans notre étude, les facteurs liés aux changements des pratiques et structures d'élevage (taille, type d'élevage et taux de réforme) avaient plus d'effet (TS = 24,3%) sur le risque de transmission inter-élevages sur pâtures que les facteurs décrivant le changement dans le schéma de prophylaxie (protocole de prophylaxie et rythme de dépistage) (TS = 11,9%).

Tableau 15. Impact du schéma de prophylaxie et des structures d'élevage sur le risque de transmission inter-élevages sur pâtures de la tuberculose bovine.

Facteur	Indice de sensibilité total	Risque de transmission inter-élevages sur pâtures⁺
Schéma de prophylaxie	3%	
1965		0,62
1980		0,61
2000		0,88
Taille d'élevage	22,3%	
10		1,16
50		0,66
100		0,28
Taux de réforme	0,06%	
0.2		0,71
0.3		0,71
0.4		0,68
Type d'élevage	2,3%	
Laitier semi-intensif		0,84
Allaitant		0,69
Mixte		0,57
Rythme de dépistage	9%	
1		0,41
2		0,76
3		0,93

⁺ La moyenne brute de risque de transmission inter-élevages sur pâtures pour chaque niveau des autres facteurs

4. Discussion

L'objectif de ce chapitre était de comprendre l'évolution de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000 et de quantifier le poids des structures et pratiques d'élevage et du schéma de

prophylaxie sur la transmission inter-élevages de la tuberculose bovine. Cette analyse est une expérimentation *in silico*: nous avons développé un modèle dynamique, représentation simplifiée, et donc inexacte, de la réalité, souvent utilisée pour représenter un processus lorsque peu d'informations sont directement accessibles par l'observation ou par l'expérimentation. Ainsi, nous avons reproduit la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine en France, entre 1965 et 2000, en utilisant un modèle compartimental stochastique.

Les résultats obtenus par simulation sont cohérents avec les données d'observation disponibles pour les différentes périodes d'étude. Le pourcentage moyen simulé d'animaux avec lésions, lors d'abattage total dans les scénarios de 2000 (8 %) est proche du pourcentage observé dans les cheptels qui ont subi un abattage total en France entre 2005 et 2007 (12 %, source : Ministère de l'Agriculture, enquête nationale tuberculose 2005-2007). Les nombres moyens simulés d'animaux IDT positifs abattus par élevage en 1965 (2,6 bovins), en 1980 (3,7 et 2,8 bovins selon le type d'élevage) et en 2000 (4,3 et 4,1 bovins selon le type d'élevage) étaient proches de la moyenne nationale observée pour chacune de ces périodes (respectivement 2,1, 3,1 et 3,9 bovins, source : Ministère de l'Agriculture, rapport annuel tuberculose : 1965, 1980 et 2000). Le nombre moyen simulé d'animaux avec lésions parmi les animaux IDT positifs abattus en 2000 (1,7 bovins) était proche de la moyenne nationale observée dans cette période (1,5 bovins entre 2005 et 2007, source : Ministère de l'Agriculture, enquête nationale tuberculose 2005-2007). La durée moyenne simulée de restrictions de mouvement dans les scénarios de 2000 (4,2 et 4,5 mois selon le type d'élevage) était légèrement supérieure à la durée moyenne observée (3 mois) pour les élevages infectés en France entre 2005 et 2007 (Ministère de l'Agriculture, enquête nationale tuberculose 2005-2007). Entre l'infection et l'assainissement, un élevage simulé peut se trouver soumis à des restrictions de mouvement au cours de plusieurs périodes distinctes. La durée de restrictions de mouvement simulée était la somme des durées de ces périodes de restriction. Par contre, dans les données observées, la durée de restrictions de mouvement est calculée pour la dernière période de restrictions de mouvement (celle ayant conduit à la déclaration d'infection et à l'abattage total). Il est donc cohérent que la durée moyenne simulée soit supérieure à celle observée.

Certains indicateurs simulés étaient différents des valeurs observées. La proportion simulée d'élevages infectés dans les scénarios de 1980 subissant un abattage total (entre 0,1 % et 0,5 %) était ainsi inférieure à celle observée en 1983 (6,5 %, source : Ministère de l'Agriculture, rapport annuel tuberculose 1983). Ce résultat peut être dû à la valeur élevée de la spécificité d'IDS que nous avons utilisée dans le modèle ; ce paramètre étant, comme l'a montré l'analyse de sensibilité, le facteur qui avait le plus d'influence sur la proportion d'élevages infectés subissant un abattage total en 1980 (l'augmentation de la spécificité d'IDS étant associée à une diminution dans cette proportion). Les pourcentages simulés de détection des élevages infectés par surveillance abattoir dans les scénarios de 1980 (1 % à 2 %) et 2000 (15 % à 20 %) étaient plus faibles que les pourcentages observés à l'échelle nationale en 1983 (16,4 %, source : Ministère de l'Agriculture, rapport annuel tuberculose 1983) et en Dordogne entre 2000 et 2006 (39 %, source : DDCSPP 24). Le modèle a donc une tendance à sous-estimer cette sortie, ce qui peut avoir plusieurs causes. Il est possible que les éleveurs aient eu tendance à réformer de façon préférentielle les animaux infectés, à cause de plus faibles rendements imputables à une dégradation de leur état de santé, ou bien pour d'autres causes. Cette corrélation entre état de santé et taux de réforme n'est pas prise en compte dans le modèle où tous les animaux ont la même probabilité de réforme, quel que soit leur état de santé. Il est également possible que la valeur utilisée dans le modèle pour la sensibilité de détection des lésions à l'abattoir soit trop faible. En effet, l'analyse de sensibilité a montré que dans les scénarios de 1980 (mais pas dans ceux de 2000), la sensibilité de détection des lésions à l'abattoir avait un effet sur le pourcentage des cheptels détectés par surveillance abattoir ($5\% < TS \leq 25\%$). Nous avons utilisé pour la sensibilité de détection des lésions à l'abattoir une valeur élevée parmi les valeurs trouvées dans la littérature (50 %) (Cousins, 2001). Néanmoins, ces estimations ont été réalisées dans d'autres pays et des différences dans l'efficacité d'inspection à l'abattoir peuvent exister entre les différents pays, en fonction de contexte épidémiologique et de l'expérience des inspecteurs vétérinaires à l'abattoir. Afin de préciser la valeur de ce paramètre, il serait souhaitable de réaliser une étude visant à estimer la sensibilité d'inspection des lésions de tuberculose à l'abattoir en France.

Les simulations du modèle dans le scénario 1965 montrent que la quasi-totalité des élevages infectés étaient détectés grâce à la surveillance programmée et assainis par abattage partiel. L'abattage total n'était pas appliqué à cette époque et le faible taux de réforme (environ 20 %) limitait la probabilité d'assainissement par réforme. A cause de la faible sensibilité de l'IDS en 1965, trois séquences de test ou plus étaient fréquemment nécessaires pour obtenir l'assainissement (dans plus de 15 % des cas). Le rythme annuel de prophylaxie induisait une durée moyenne entre l'introduction et la détection de l'infection de 8 mois. La durée moyenne simulée entre la détection de l'infection et l'assainissement de l'élevage par mesures prophylactiques était de 4 mois. Le délai total entre introduction et assainissement était donc de l'ordre d'une année et, pour cette période, la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture était de l'ordre de 5 %.

En 1980, la diminution de la prévalence de la maladie a permis d'introduire l'abattage total dans le schéma de prophylaxie à condition que le pourcentage d'animaux positifs en IDS soit supérieur à 40%. Les simulations des scénarios 1980-A et 1980-L montrent cependant que l'assainissement des élevages infectés par abattage total était rare (0,1% et 0,5% pour les élevages allaitants et laitiers respectivement), la quasi-totalité des élevages infectés étant, comme en 1965, détectés grâce à la surveillance programmée et assainis par abattage partiel. De ce fait, la plupart des indicateurs conservaient dans les scénarios 1980-A et 1980-L des valeurs proches de celles obtenues pour le scénario 1965. Cependant, dans le scénario 1980-L, la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture, pour un élevage semi-intensif, était deux fois plus élevée que pour le scénario 1965. Ce résultat est lié au mode d'élevage semi-intensif qui a été appliqué dans les exploitations laitières dans des années 1980. Dans ce système d'élevage, les vaches en production ont accès aux pâtures (ce qui n'est pas le cas dans le mode d'élevage intensif) tout en étant regroupées deux fois par jour dans la salle de traite, où les contacts entre les bovins sont plus intenses. De ce fait le taux de prévalence des vaches laitières est plus élevé et la probabilité d'infection d'un animal par contact sur pâture va augmenter.

En 1999, la baisse de la prévalence cheptel en dessous du seuil maximal pour l'obtention du statut officiellement indemne par l'Union Européenne (0,1 %) a amené les services vétérinaires à alléger le rythme de prophylaxie et à généraliser le recours à l'abattage total à tous les élevages déclarés

infectés. Ce dernier point nécessitait cependant d'améliorer la spécificité du schéma de dépistage. Pour ce faire le contrôle par IDC de toute réaction positive à l'IDS a été recommandé, avant l'abattage diagnostique des bovins positifs en IDS. Un élevage ne pouvait donc plus être déclaré infecté que si un animal au moins avait présenté une réaction positive en IDS puis en IDC, des lésions étant observées lors de l'abattage diagnostique et un isolat de *M. bovis* étant finalement obtenu de ces lésions (ou bien si un isolat de *M. bovis* était obtenu à partir de lésions observées sur des animaux abattus en routine). Si l'introduction de la séquence de tests IDS-IDC-recherche de lésions-isolement a permis d'améliorer la spécificité du dépistage et sa valeur prédictive positive (comme l'indique l'augmentation de nombre moyen d'animaux avec lésion parmi les animaux IDT positifs abattus entre 1980 et 2000), elle en a cependant diminué la sensibilité, et elle a allongé le délai de réponse à plusieurs mois (2 mois entre l'IDS et l'IDC, et 3 mois pour l'abattage diagnostique et l'isolement de *M. bovis*, soit 5 mois en tout). L'allègement du rythme de dépistage et la diminution de la sensibilité expliquent le changement, entre 1980 et 2000, du délai et du mode de détection de l'infection. La durée entre l'introduction de *M. bovis* et la détection de l'infection a augmenté d'un tiers, une augmentation qui, en laissant plus de temps pour l'apparition d'animaux présentant des lésions, a eu pour corollaire une augmentation importante du pourcentage d'élevages détectés par surveillance événementielle. La diminution de sensibilité du schéma de dépistage explique par ailleurs le changement du mode d'assainissement des élevages avec, à côté d'une majorité d'élevages assainis par abattage total (comme attendu), une part importante des élevages assainis par réforme avec suspicion de l'infection. Ces derniers correspondent aux élevages où des résultats positifs en IDS ne sont pas confirmés en IDC, l'IDC étant moins sensible que l'IDS (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006a), ou bien sont confirmés par IDC, cette suspicion étant infirmée ensuite par la non-détection de lésions ou par l'échec de l'isolement de *M. bovis* (la sensibilité conjointe de ces deux tests étant de l'ordre de 40 %, voir tableau 11), alors même que l'abattage diagnostique et la réforme permettent d'assainir l'élevage en abattant le ou les animaux infectés. On peut noter que, dans ce cas, l'élevage infecté est perçu par le gestionnaire comme un faux positif alors qu'il était effectivement infecté. La diminution de sensibilité du schéma de dépistage explique finalement le triplement de la durée moyenne entre détection de l'infection et assainissement,

et la forme bimodale de la distribution correspondante. Le premier mode à 5 mois correspond à une détection et une confirmation de l'infection au cours de la même session de dépistage (le délai de réponse de la séquence tests IDS-IDC-recherche de lésions-isolement étant de 5 mois : voir plus haut). Le second mode observé à 29 mois (Figure 21) correspond aux cas où l'infection a été dépistée lors d'une première session de dépistage et confirmée lors de la seconde, 2 ans plus tard (puisque le dépistage est biennal dans les scénarios 2000L et 2000-A). Pour finir, l'augmentation des délais nécessaires pour la détection de l'infection et pour l'assainissement des élevages a contribué à l'augmentation de la probabilité d'infection d'un animal contact sur pâture entre 1980 et 2000 pour les troupeaux allaitants et laitiers semi-intensifs. Cette augmentation n'est pas sensible pour les élevages laitiers intensifs, chez lesquels seules les génisses ont accès au pâturage, ces lots de jeunes animaux étant ceux où la prévalence simulée de l'infection est la plus faible.

L'analyse de sensibilité montre que les facteurs les plus influents sont la sensibilité et la spécificité de l'IDS pour les scénarios de 1965 et 1980, et celles de l'IDC pour les scénarios de 2000. Bien que la sensibilité et la spécificité soient souvent considérées comme des valeurs intrinsèques des tests de dépistage, les valeurs de ces deux paramètres varient pour l'IDS et l'IDC d'un pays à l'autre, d'une race à l'autre, d'un type d'élevage à l'autre et d'un vétérinaire à l'autre en fonction du mode de réalisation du test. L'importance de ces paramètres mise en évidence grâce à l'analyse de sensibilité suggère qu'il serait souhaitable de sensibiliser les vétérinaires sanitaires aux bonnes pratiques de réalisation des tests tuberculiques, afin de standardiser la façon d'appliquer et d'interpréter ces tests et d'en améliorer la sensibilité et la spécificité.

L'analyse de l'impact du schéma de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur le risque de transmission inter-élevages sur pâtures montre que l'évolution des structures d'élevage explique environ un quart de la variabilité du risque, alors que les changements de schéma de prophylaxie et de rythme de prophylaxie expliquent environ un dixième de cette variabilité. Plus de la moitié de la variabilité totale du risque n'est cependant pas expliquée par les cinq facteurs étudiés, ce qui suggère une stochasticité intrinsèque importante de la dynamique de transmission intra-élevage. Les facteurs les plus influents sont la taille d'élevage (TS = 22,3 %), le rythme de dépistage (TS = 9 %), le schéma

de prophylaxie (TS = 3 %) et le type d'élevage (TS = 2 %). Le taux de réforme ne semble avoir qu'un effet modeste (TS = 0,06 %). Les résultats de simulation montrent que l'augmentation de la taille d'élevage diminue le risque de transmission inter-élevages sur pâtures. Ce résultat est lié à la fonction de transmission fréquence-dépendante, que nous avons utilisée pour modéliser la transmission intra-élevage de l'infection. La force d'infection calculée est basée sur le taux de prévalence intra-élevage des animaux infectieux et non sur le nombre d'animaux infectieux. Comme la contagion est lente, le nombre d'animaux infectieux reste faible et la force d'infection diminue lorsque la taille d'élevage augmente (par effet de dilution). De plus, le risque de transmission inter-élevages sur pâtures est calculé en fonction de la densité de cheptels, supposée élevée pour les scénarios où la taille d'élevage est faible.

Les résultats montrent un effet faible du plan de prophylaxie (TS = 3 %), sur le risque de transmission inter-élevages sur pâtures. Du fait de l'augmentation de la durée entre l'introduction de l'infection et l'assainissement de l'élevage, c'est le plan de prophylaxie appliqué en 2000 qui a conduit à la valeur la plus élevée de ce risque.

Malgré l'effet faible du type d'élevage sur le risque de transmission inter-élevages sur pâtures, les simulations montrent que les élevages laitiers semi-intensifs représentent un plus fort risque de transmission de l'infection pour les élevages voisins que les autres types d'élevage (allaitants ou mixtes). Dans plusieurs études, le type d'élevage laitier est rapporté comme un facteur de risque d'infection des cheptels par la tuberculose bovine par rapport aux élevages allaitants ou mixtes (Karolemeas *et al.*, 2011, Ramirez-Villaescusa *et al.*, 2010, Vial *et al.*, 2011, Alvarez *et al.*, 2012b). De plus, l'analyse spatio-temporelle de l'évolution de l'incidence de la tuberculose bovine entre 1965 et 2000 en France a montré que l'augmentation du pourcentage des vaches laitières dans le département était associée à l'augmentation de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine (Bekara *et al.*, 2014). Parmi les facteurs qui expliquent la valeur élevée de risque de transmission inter-élevages sur pâtures chez les élevages laitiers semi-intensifs, le contact entre vaches deux fois par jour en salle de traite, même en période de pâturage, semble un élément important. Il a en effet été montré que les contacts étroits entre vaches dans la salle de traite augmentent le risque de transmission de la

tuberculose (Barlow *et al.*, 1997). De plus, le stress subi par les vaches au cours de la traite peut augmenter leur sensibilité ou diminuer leur résistance aux infections (Griffin *et al.*, 1993).

La reconstruction de la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000 et l'analyse de l'impact du schéma de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur le risque de transmission de la maladie entre élevages sur les pâtures permettent de montrer que l'évolution des schémas de prophylaxie et du rythme de dépistage a eu des effets importants et parfois inattendus sur la dynamique de la maladie. Par exemple, l'application du plan de prophylaxie des années 2000 a induit un allongement de la durée entre l'introduction de l'infection et l'assainissement de l'élevage. Cependant, les résultats de l'analyse de l'impact du schéma de prophylaxie sur la transmission inter-élevages sur pâtures suggèrent que l'adaptation du schéma de prophylaxie au cours du temps n'explique pas toute l'évolution épidémiologique de la tuberculose bovine entre 1965 et 2000 et que les changements des structures et pratiques d'élevage sont également un élément majeur à prendre en compte. Ceci suggère que le chemin vers l'éradication de la maladie en France est sans doute plus complexe qu'il n'y paraît, puisque les possibilités d'intervention des services vétérinaires sur l'évolution des structures et des pratiques d'élevage sont limitées. Le modèle utilisé dans cette étude ne s'intéresse qu'à l'évolution intra-élevage de la tuberculose bovine. Nous avons utilisé le risque de transmission inter-élevages sur pâtures comme un *proxy* du taux de reproduction de base de la tuberculose bovine entre élevages. Ce *proxy* ne permet cependant pas de juger de l'efficacité d'un ensemble de mesures de contrôle (en comparant sa valeur avec le seuil de 1). De plus, d'autres voies de contagion que les contacts sur pâtures peuvent permettre la transmission de *M. bovis* entre élevages (notamment les mouvements d'animaux). Prendre en compte ces éléments nécessitera dans le futur de : (i) modifier la conception de modèle de transmission intra-élevage utilisé dans ce travail pour prendre en considération des sources d'infection externe, et (ii) construire un modèle de propagation inter-élevages de la tuberculose bovine qui incorpora, en sous-maille, le modèle intra-élevage ainsi modifié, afin d'étudier l'impact des schémas de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage sur la valeur du taux de reproduction de base de la tuberculose entre élevages de bovins.

Chapitre 5

DISCUSSION GENERALE

1. Bilan

La question de recherche à laquelle nous nous sommes intéressé dans ce travail est l'analyse des poids respectifs, sur l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose bovine en France, de l'évolution des schémas de prophylaxie et des structures et pratiques d'élevage, entre le début de la prophylaxie obligatoire (1965) et l'obtention de statut officiellement indemne (2000). Trois objectifs ont été fixés afin d'apporter des éléments de réponse à cette question : (i) étudier l'association entre l'évolution de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine et celle des structures et des pratiques d'élevage en France entre 1965 et 2000, (ii) reconstituer la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine dans des élevages moyens allaitants et laitiers des années 1965, 1980 et 2000, soumis aux mesures réglementaires de dépistage et de contrôle, et (iii) quantifier les poids respectifs du schéma de prophylaxie d'une part, et des structures et pratiques d'élevage d'autre part, sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages.

Deux approches ont été utilisées : l'analyse d'une série de données longue et la modélisation mécaniste de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine.

Etude de l'association entre l'évolution de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine et celle des structures et des pratiques d'élevage en France entre 1965 et 2000

L'analyse d'une série de donnée longue (1965-2000) de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine par département, nous a permis de mettre en évidence, en plus de l'effet du schéma de prophylaxie, l'impact des structures et pratiques d'élevage sur le taux d'incidence de la maladie au niveau départemental. Quatre facteurs de risque ont ainsi pu être identifiés : l'augmentation de la taille et de la densité des élevages, la proportion plus importante de vaches laitières, et la part de la surface agricole utile occupée par les pâtures. Ces variables sont liées à la professionnalisation et à la spécialisation des élevages bovins en France. Bien que l'augmentation de la taille d'élevage soit un facteur de risque, le modèle a prédit une diminution au cours du temps des valeurs du ratio standardisé d'incidence (SIR) dans la partie nord de la France, où cette taille d'élevage est élevée. Par contre, le modèle a prédit une stagnation voire une augmentation des valeurs de SIR dans la moitié sud de la France, où la taille moyenne d'élevage est plus faible. Ce résultat est expliqué par l'effet de la professionnalisation et la spécialisation des élevages. La professionnalisation des exploitations, entamée dans les années 1970 principalement dans la moitié nord de la France, s'est caractérisée par une augmentation de la taille des élevages (tendant à augmenter les valeurs de SIR) d'un côté (Figure 4), et par une diminution de la densité des élevages et de la part de la surface agricole utile occupée par les pâtures (tendant à diminuer les valeurs de SIR) (Figure 4) d'un autre côté. En même temps, l'orientation vers la spécialisation allaitante suite à l'application du quota laitier en 1984 a diminué la proportion de vaches laitières dans la population totale (tendant à diminuer les valeurs de SIR) dans la moitié nord de la France. De ce fait, les effets protecteurs induits par la professionnalisation et la spécialisation des élevages dans la partie nord de la France y ont masqué l'effet aggravant de la taille d'élevage. Dans la partie sud de la France, où la plupart des exploitations n'étaient pas encore professionnelles dans les années 2000 (Figure 11), la densité des élevages et la part de la surface agricole utile occupée par les pâtures n'ont pas changé entre 1965 et 2000 (Figure 4). De plus, la taille d'élevage a augmenté légèrement (ce qui tend à augmenter les valeurs de SIR) (Figure 4). Tous ces éléments expliquent les valeurs élevées et stables de SIR prédites pour la moitié sud entre 1965 et 2000.

Reconstitution de la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine dans des élevages moyens allaitants et laitiers des années 1965, 1980 et 2000, soumis aux mesures réglementaires de dépistage et de contrôle

La modélisation intra-élevage de la tuberculose bovine a permis d'obtenir une estimation de la durée moyenne de latence de 3,5 [2-8] mois. Ce résultat est conforme à l'évolution lente de la maladie à l'échelle individuelle. Le paramètre de transmission de l'infection durant la période de stabulation a été estimé être plus élevé que durant la période de pâturage. Ce résultat a pour corollaire que les pratiques d'élevage (en termes d'utilisation des pâtures) ont un effet sur la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine.

L'exploitation du modèle dynamique a permis de reconstituer la dynamique de transmission intra-élevage de l'infection dans cinq scénarios d'élevages français moyens, entre 1965 et 2000. Les résultats simulés se sont avérés cohérents avec les données observées durant les périodes étudiées. Le modèle proposé ici semble donc être un outil pertinent pour simuler la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine. L'analyse de sensibilité des résultats obtenus pour chacun des cinq scénarios a montré que les paramètres qui influent le plus sur les résultats simulés sont la sensibilité et la spécificité de l'IDS et de l'IDC. Dans la pratique, il serait donc important de standardiser les protocoles des deux tests afin de réduire l'hétérogénéité inter-vétérinaires lors de dépistage par IDS ou par IDC. La lecture objective (à l'aide d'un cutimètre) des plis de peau devrait être privilégiée par rapport à la lecture subjective, et une première mesure du pli de peau avant l'injection de la tuberculine serait souhaitable. Reste que ces recommandations ne sont pas toujours compatibles avec les conditions de terrain (notamment lorsque la taille d'élevage est élevée).

Les simulations ont montré que le choix d'un schéma de dépistage privilégiant la spécificité du dépistage (au détriment de la sensibilité) et d'un rythme de prophylaxie allégé (tel que le schéma de prophylaxie des années 2000) ont des conséquences sur le risque de transmission inter-élevages de la tuberculose bovine dans le sens d'une augmentation, en prolongeant la durée entre l'introduction de l'infection et l'assainissement de l'élevage.

Quantification des poids respectifs du schéma de prophylaxie d'une part, et des structures et pratiques d'élevage d'autre part, sur le risque de transmission de la tuberculose bovine entre élevages

Le modèle mis au point a été utilisé pour déterminer, par simulation, les poids respectifs des modifications des schémas de prophylaxie et des structures d'élevage dans le risque de transmission de la tuberculose entre élevages. Les deux principales voies de transmission de la tuberculose entre élevages sont les mouvements de bovins infectés et la transmission au pâturage entre animaux d'élevages voisins. Comme notre modèle simule seulement la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine, nous nous sommes focalisés sur la transmission par voisinage au pâturage, en calculant un indicateur de « risque de transmission entre élevages sur pâtures ». Cet indicateur est un *proxy* du taux de reproduction de base de la tuberculose bovine par contagion sur les pâtures. En faisant varier les paramètres liés au schéma de dépistage, aux structures et aux pratiques d'élevage dans des intervalles de valeurs compatibles avec l'évolution observée entre 1965 et 2000, cette analyse *ex-ante* a montré un poids important des changements des structures et pratiques d'élevage, qui expliquent environ un quart des variations du risque de transmission inter-élevages au pâturage (par rapport à un dixième pour les variations des schémas de prophylaxie).

Ce résultat a des conséquences pratiques sur la conduite de la lutte contre la maladie : il suggère que, contrairement à l'idée reçue, il ne suffirait pas d'adapter ou de modifier le schéma de prophylaxie pour éradiquer la tuberculose, mais il serait aussi nécessaire de faire évoluer les pratiques d'élevage à risque élevé (comme l'absence de séparation stricte entre les lots des bovins ou la taille élevée de ces lots de bovins). Les services vétérinaires n'ont cependant pas de marge de manœuvre importante sur ce dernier point.

Les deux approches utilisées dans ce travail (l'analyse d'une série de données longue et la modélisation mécaniste de la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine) ont donc donné des résultats globalement cohérents, hormis pour deux paramètres : la taille d'élevage et le rythme de prophylaxie. L'influence de la taille d'élevage, facteur de risque dans l'analyse spatio-temporelle, s'explique par l'augmentation de la probabilité de contact entre les bovins dans les troupeaux de grande taille et par la tendance des grandes exploitations à acheter un nombre élevé de

bovins, d'origines multiples, ce qui augmente la probabilité d'introduction d'animaux infectés dans le troupeau (Bekara *et al.*, 2014). Ce dernier élément n'a pas été pris en compte dans le modèle dynamique puisque les troupeaux simulés sont supposés clos. Dans l'analyse spatio-temporelle, l'effet protecteur de l'allègement du rythme de prophylaxie était attendu puisque cette variable était un *proxy* pour l'amélioration de la situation épidémiologique. Ce n'est pas le cas dans le modèle de transmission intra-élevage, ce qui explique que l'allègement du rythme de prophylaxie ait au contraire un effet aggravant sur le risque de transmission entre élevages sur pâtures.

Les résultats obtenus apportent donc des réponses convergentes à la question de recherche posée, en montrant un poids important des structures et pratiques d'élevage sur l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000. Il faut cependant noter que les méthodes employées ne permettent pas d'aller au-delà en inférant les poids respectifs de ces deux groupes de paramètres sur la trajectoire épidémiologique de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000. Le modèle que nous avons utilisé ici est en effet un modèle de simulation intra-élevage, et inférer ces poids supposerait de simuler la diffusion de la maladie dans une population d'élevages de bovins et non pas dans un seul élevage.

2. Point forts et faibles de la méthodologie

2.1. Modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien

Nous avons analysé une série de données longue de 35 ans. Les données ont été obtenues auprès du Ministère de l'Agriculture. Elles étaient agrégées au niveau départemental. Ces données étaient d'une grande qualité et elles correspondaient aux statistiques agricoles annuelles et aux recensements agricoles de 1965, 1977, 1988 et 2000. Peu d'études ont été réalisées dans la littérature pour analyser l'évolution de la tuberculose bovine sur une longue durée (plus de 30 ans). La quantité des données utilisées dans cette analyse était suffisante pour avoir une bonne puissance statistique. Le modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien (BYM CAR : Besag, York & Mollié Conditional Autoregressive model (Besag *et al.*, 1991)) a été choisi afin de prendre en compte le phénomène de surdispersion de risque lors d'estimation des SIR. Ce phénomène est lié au nombre total des cheptels

qui est hétérogène entre les départements. Les prédictions de risque relatif (SIR lissé) étaient proches des SIR observés, ce qui montre une bonne adéquation du modèle aux données observées. Certains facteurs de risque de tuberculose bovine rapportés dans la littérature n'ont pas été pris en compte, notamment les mouvements des bovins, la fragmentation des pâtures (qui multiplie les contacts entre cheptels au pâturage), la densité de bovins par élevage (qui augmente l'intensité des contacts entre animaux d'un même élevage) et la densité de la faune sauvage (notamment de blaireaux). En France, les données de mouvements des bovins ne sont disponibles et jugées fiables qu'à partir de 2005 dans la BDNI (Base d'Identification National des Bovins). L'effet de la faune sauvage n'a pas été pris en compte dans le modèle pour deux raisons : (i) absence des données relatives à la faune sauvage pour la durée d'étude et, (ii) le rôle de la faune sauvage comme réservoir de la tuberculose bovine en France n'est pas encore établi. Cependant, nous supposons que l'espace occupé par les bovins est presque identique dans toutes les exploitations, donc l'utilisation de la taille moyenne des cheptels permet de prendre en compte l'effet de la densité de bovins par élevage. De même, l'utilisation du pourcentage de la surface toujours en herbe dans la surface agricole utilisée et de la densité de cheptels permet aussi de prendre en compte la superficie consacrée aux pâturages dans le département et l'intensité des contacts entre élevages sur pâtures respectivement.

Les données utilisées dans le modèle sont agrégées au niveau départemental. Le choix de l'unité géographique dans ce type d'analyse est un point crucial. L'utilisation des données agrégées peut biaiser les estimations des paramètres du modèle, ce biais est appelé « *ecological fallacy* » ou biais écologique. Ce biais se produit lorsque la distribution du risque d'infection ou les facteurs de risque n'est pas homogène à l'intérieur de l'unité géographique. Pour limiter ce biais, il est préférable d'utiliser un découpage géographique régulier (maillage hexagonal par exemple), dont la finesse est choisie afin d'avoir des unités géographiques les plus homogènes possibles, pour ce qui est du risque d'infection. Malheureusement, les données disponibles ne permettaient pas de définir d'autres unités géographiques que le département.

2.2. Modèle de simulation de la dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine

L'un des points forts du modèle que nous avons construit pour simuler la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine en France est l'estimation des paramètres du modèle à partir de données de terrain et la validation de ce modèle grâce à des données indépendantes (données des années 1980 et contemporaines). L'originalité de ce modèle est la possibilité de l'utiliser pour simuler différents types d'élevage et différents schémas de prophylaxie, avec un degré de complexité quelconque. Cette paramétrisation du modèle nous a permis de reconstituer la dynamique de transmission intra-élevage de la tuberculose bovine en France entre 1965 et 2000.

Cependant, certains facteurs de risque d'infection et de persistance de la tuberculose dans les élevages bovins n'ont pas été pris en compte. Cela pourrait avoir des conséquences sur les résultats d'estimation des paramètres du modèle et sur les résultats des indicateurs simulés par le modèle. Nous n'avons pas inclus dans notre modèle de source d'infection externe par contact avec la faune sauvage, avec d'autres élevages infectés (sur les pâtures) ou par achat des animaux. Nous avons aussi supposé que la réforme des bovins était réalisée uniquement par l'abattage des bovins et non pas par la vente des animaux.

Les 27 cheptels que nous avons utilisés pour l'estimation des paramètres du modèle proviennent tous du département de la Dordogne et ils ont été déclarés infectés entre 2004 et 2010. Le rôle de la faune sauvage dans la réinfection de ces cheptels est considéré négligeable. En effet, les analyses effectuées en Dordogne au cours des années 2005 et 2006 (375 animaux prélevés ; 797 cultures) n'ont pas permis de détecter d'animaux sauvages (cervidés, sangliers) infectés de tuberculose (Bénet, 2007). La médiane du nombre de bovins porteurs de lésion par élevage lors d'abattage total en France entre 2005 et 2007 était 2 (Ministère de l'Agriculture, enquête nationale tuberculose 2005-2007). Ce chiffre suggère que le pourcentage d'animaux infectés était faible et que l'évènement « infection d'un bovin » était rare. On peut donc penser que la probabilité de réintroduction de la bactérie entre l'introduction initiale de *M. bovis* dans l'élevage et son assainissement était faible. Pour ces raisons, on peut supposer que la non-prise en compte de sources d'infection externes n'a pas influé sur l'estimation des paramètres de modèle. Par contre, nous avons supposé dans le modèle que l'introduction de l'infection

se faisait uniquement par contact au pâturage (entre avril et octobre) alors qu'il a pu y avoir dans les 27 élevages une introduction de l'infection entre novembre et mars par l'achat d'un animal infecté. La principale conséquence de cette hypothèse est la modification de la durée entre l'introduction de l'infection et l'assainissement de l'élevage (cette durée est elle-même un indicateur simulé par le modèle), ce qui peut impacter les valeurs estimées des paramètres épidémiologique du modèle (α , $\beta_{\text{étable}}$, $\beta_{\text{pâturage}}$).

En France, le rôle de la faune sauvage comme réservoir de la tuberculose n'est pas encore confirmé. La non-prise en compte de cet élément n'a donc probablement pas eu d'effet important sur les simulations de modèle pour la période entre 1965 et 2000. Entre 1970 et 2000, la mise en place de la carte verte et l'obligation de contrôler les animaux achetés avant de les introduire dans les élevages ont réduit la probabilité d'introduction ou de réintroduction de l'infection par achat de bovins. La non-prise en compte de ce mode de réinfection n'a donc probablement pas eu d'effet sur les indicateurs simulés par le modèle, au moins pour la période de 1970 à 2000. Du fait du faible taux de prévalence individuelle de la maladie (estimée à 10% en 1954, avant la généralisation des mesures de dépistage et de contrôle (Bénet, 2012)), on peut également penser que la réinfection par contact au pâturage est un événement rare qui ne biaise pas significativement les résultats de simulation. Les sorties d'animaux par la vente ne sont pas prises en compte. Ceci conduit à omettre un mode de dépistage, introduit en 2003, les enquêtes épidémiologiques. Ces enquêtes amont et aval à partir des foyers avérés permettent de détecter d'autres foyers parmi les élevages qui, étant épidémiologiquement reliés à un élevage infecté, sont susceptibles d'être infectés, et qui sont de ce fait soumis à un dépistage par IDT. La non-prise en compte de ce mode de dépistage pourrait biaiser l'estimation du délai entre introduction et détection de l'infection.

3. Perspectives

Comme nous l'avons cité ci-dessus, une des limites de l'analyse spatio-temporelle effectuée est la non-prise en compte de certains facteurs de risque importants dans la littérature (mouvements des bovins, contacts avec la faune sauvage et fragmentation des pâtures). Cependant, à partir des années

2000, les données relatives aux mouvements des bovins sont disponibles dans la BDNI (Base d'Identification Nationale des Bovins), de même que les données d'occupation des sols. Il serait donc possible de reprendre le modèle spatio-temporel hiérarchique Bayésien, en incluant ces deux variables, pour analyser l'évolution de l'incidence cheptel de la tuberculose bovine en France entre 2005 et 2013. L'objectif serait d'améliorer le lissage des SIR, afin de rechercher l'existence d'agrégats d'unités géographiques (maillage hexagonal, commune, canton ou département) à risque élevé et de quantifier l'impact des mouvements de bovins, de la faune sauvage et de la fragmentation des pâtures, sur l'incidence de la tuberculose bovine au niveau des unités géographiques définies.

Le modèle de dynamique intra-élevage de la tuberculose bovine mis au point pourra être utilisé pour tester l'efficacité de différentes stratégies de lutte alternatives ou complémentaires à la stratégie de lutte actuelle, et analyser par simulation le meilleur protocole d'assainissement d'un élevage infecté. Le faible nombre d'animaux avec lésions observé lors d'abattages totaux, entre 2005 et 2007 (médiane : 2 bovins) a conduit les autorités sanitaires à accorder une dérogation de l'abattage total (remplacé par un abattage sélectif), dans les départements de Côte d'Or et la Dordogne, à partir de 2009. Il reste cependant nécessaire de définir les conditions de passage d'un abattage sélectif à un abattage total, lorsque le pourcentage des animaux réagissant aux tests de dépistage dépasse un seuil donné par exemple. De plus, une volonté des autorités sanitaires est de standardiser le protocole d'abattage sélectif dont il existe plusieurs variantes (selon la combinaison de tests utilisée et les règles de décision pour passer d'une étape à l'autre). Notre modèle va ainsi être utilisé pour déterminer par simulation le protocole optimal d'abattage sélectif, au niveau épidémiologique et au niveau économique.

Enfin, pour répondre de façon plus précise aux questions posées, la transmission inter-élevages de l'infection pourrait également être modélisée, en prenant en compte tous les facteurs de risque qui influencent la probabilité d'infection et de persistance de la maladie dans une population de bovins, (dont les contacts entre cheptels au pâturage, les mouvements de bovins entre élevages et les contacts avec la faune sauvage). Un tel modèle, incorporant en sous-maille le modèle de dynamique de transmission intra-élevage déjà construit, pourrait être utilisé par simulation pour : (i) déterminer l'impact des changements des schémas de prophylaxie et de structures d'élevage sur l'épidémiologie

de la tuberculose bovine, afin d'identifier les causes de la recrudescence des cas de tuberculose bovine en France à partir de 2005 (date à partir de laquelle les données de mouvements des bovins sont disponibles et fiables) et (ii) évaluer l'efficacité de stratégies de lutte alternatives (abattage sélectif) ou complémentaires (abattage total) dans une méta-population des bovins (échelle régionale ou nationale).

REFERENCES

- Aagaard, C., M. Govaerts, V. Meikle, A. J. Vallecillo, J. A. Gutierrez-Pabello, F. Suarez-Guemes, J. McNair, A. Cataldi, C. Espitia, P. Andersen and J. M. Pollock, 2006. Optimizing antigen cocktails for detection of *Mycobacterium bovis* in herds with different prevalences of bovine tuberculosis: ESAT6-CFP10 mixture shows optimal sensitivity and specificity. *Journal of clinical microbiology*, 44, 4326-4335.
- Abellan, J. J., S. Richardson and N. Best, 2008. Use of space-time models to investigate the stability of patterns of disease. *Environ.Health.Perspect*, 116, 1111-1119.
- Abramson, S., 1952. The failure of chick embryo extract to accelerate the growth of tubercle bacilli. *American review of tuberculosis*, 65, 783-785.
- Aeschbacher, S., M. A. Beaumont and A. Futschik, 2012. A novel approach for choosing summary statistics in approximate Bayesian computation. *Genetics*, 192, 1027-1047.
- Allepuz, A., J. Casal, S. Napp, M. Saez, A. Alba, M. Vilar, M. Domingo, M. A. Gonzalez, M. Duran-Ferrer, J. Vicente, J. Alvarez, M. Munoz and J. L. Saez, 2011. Analysis of the spatial variation of Bovine tuberculosis disease risk in Spain (2006-2009). *Preventive veterinary medicine*, 100, 44-52.
- Alvarez, J., A. Perez, J. Bezos, S. Marques, A. Grau, J. L. Saez, O. Minguez, L. de Juan and L. Dominguez, 2012a. Evaluation of the sensitivity and specificity of bovine tuberculosis diagnostic tests in naturally infected cattle herds using a Bayesian approach. *Veterinary microbiology*, 155, 38-43.
- Alvarez, J., A. M. Perez, J. Bezos, C. Casal, B. Romero, S. Rodriguez-Campos, J. L. Saez-Llorente, R. Diaz, J. Carpintero, L. de Juan and L. Dominguez, 2012b. Eradication of bovine tuberculosis at a herd-level in Madrid, Spain: study of within-herd transmission dynamics over a 12 year period. *BMC veterinary research*, 8, 100.
- Ameni, G., A. Aseffa, H. Engers, D. Young, S. Gordon, G. Hewinson and M. Vordermeier, 2007. High prevalence and increased severity of pathology of bovine tuberculosis in Holsteins

- compared to zebu breeds under field cattle husbandry in central Ethiopia. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 14, 1356-1361.
- Ameni, G., A. Aseffa, H. Engers, D. Young, G. Hewinson and M. Vordermeier, 2006. Cattle husbandry in Ethiopia is a predominant factor affecting the pathology of bovine tuberculosis and gamma interferon responses to mycobacterial antigens. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 13, 1030-1036.
- Ameni, G., H. Miorner, F. Roger and M. Tibbo, 2000. Comparison between comparative tuberculin and gamma-interferon tests for the diagnosis of bovine tuberculosis in Ethiopia. *Tropical animal health and production*, 32, 267-276.
- Anderson, R. M. and R. M. May, 1991. Infectious diseases of humans: dynamics and control, 1st edn. *Oxford University Press Inc, New York*.
- Anon, 2004a. (Bovine Tuberculosis). In: Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, fifth ed. *Office International des Epizooties, Paris, Chapter 2.3.3*.
- Anon, 2004b. Bovine Tuberculosis Eradication: Uniform Methods and Rules. Report January 1, 2005. *United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Washington*.
- Anon, 2005. Annual Report for the Year Ending (2005). *Animal Health Board, Wellington*.
- Anon, 2009. Analysis of bovine tuberculosis surveillance in accredited free states. *United States Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service, Veterinary Services, January 30, 7- 23*.
- Azizi, L., 2011. Champs aléatoires de Markov cachés pour la cartographie du risque en épidémiologie. Grenoble: Université de Grenoble, thèse d'université. 178p.
- Bailey, R. A., 2008. Design of comparative experiments. *Cambridge University Press, Cambridge*.
- Barlow, N. D., J. M. Kean, G. Hickling, P. G. Livingstone and A. B. Robson, 1997. A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Prev. Vet. Med*, 32, 57-75.
- Barnes, C., S. Filippi, M. P. H. Stumpf and T. Thorne, 2012. Considerate approaches to constructing summary statistics for ABC model selection. *Statistics and Computing*, 22, 1181-1197.

- Beaumont, M. A., 2010. Approximate Bayesian computation in evolution and ecology. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 379–406.
- Beaumont, M. A., W. Zhang and D. J. Balding, 2002. Approximate Bayesian computation in population genetics. *Genetics*, 162, 2025-2035.
- Begon, M., M. Bennett, R. G. Bowers, N. P. French, S. M. Hazel and J. Turner, 2002. A clarification of transmission terms in host-microparasite models: numbers, densities and areas. *Epidemiology and infection*, 129, 147-153.
- Bekara, M. E., L. Azizi, J. J. Benet and B. Durand, 2014. Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000. *Transboundary and emerging diseases*, doi:10.1111/tbed.12224.
- Bekara, M. E. A., A. Courcoul, J. J. Benet and B. Durand. Modeling tuberculosis dynamics, detection and control in cattle herds. *PloS one*, sous presse.
- Bénet, J. J., 2007. Rapport de mission à Périgueux (Dordogne). ENVA Alfort.
- Bénet, J. J., 2012. La tuberculose animale. *Polycopié Ecole Nationale Vétérinaire. Unité pédagogique de maladie contagieuses.Mérial.*, 74.
- Bénet, J. J., M. L. Boschioli, B. Dufour and B. Garin-Bastuji, 2006. Lutte contre la tuberculose bovine en France de 1954 à 2004: Analyse de la pertinence épidémiologique de l'évolution de la réglementation *Epidémiol. et santé anim.*, 50, 127-143.
- Berdah, D., 2008. « Suivre la norme sanitaire ou 'périr' : la loi de 1954 sur la prophylaxie collective de la tuberculose bovine. », dans C. Bonneuil, G. Denis, J.L. Mayaud, Science, Chercheurs et Agriculture, Pour une histoire de la recherche agronomique. *Editions Quae / L'Harmattan*, coll. « Histoire des Sciences », Série « Etudes », 203-222.
- Besag, J., J. York and A. Mollie, 1991. Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. *Ann. Inst. Math. Stat*, 43, 1-20.
- Biet, F., M. L. Boschioli, M. F. Thorel and L. A. Guilloteau, 2005. Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). *Veterinary research*, 36, 411-436.

- Blood, D. C., J. A. Henderson and O. M. Radostitis, 1981. Diseases caused by bacteria. IV in: Veterinary medicine. A text book of the disease of cattle, sheep, pigs and horses, 5th edn. Baillière. Tindall, London.
- Brooks-Pollock, E. and M. Keeling, 2009. Herd size and bovine tuberculosis persistence in cattle farms in Great Britain. *Prev. Vet. Med.*, 92, 360-365.
- Brooks-Pollock, E., G. O. Roberts and M. J. Keeling, 2014. A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature*, 511, 228-231.
- Brun, F., D. Wallach, D. Makowski and J. W. Jones, 2006. Working with Dynamic Crop Models: Evaluation, Analysis, Parameterization, and Applications. Elsevier Science.
- Bruner, D. W. and J. H. Gillespie, 1973. Hagan's infectious diseases of domestic animals, 6th edn. Cornell University Press, London.
- Buddle, B. M., A. R. McCarthy, T. J. Ryan, J. M. Pollock, H. M. Vordermeier, R. G. Hewinson, P. Andersen and G. W. de Lisle, 2003. Use of mycobacterial peptides and recombinant proteins for the diagnosis of bovine tuberculosis in skin test-positive cattle. *The Veterinary record*, 153, 615-620.
- Buddle, B. M., T. J. Ryan, J. M. Pollock, P. Andersen and G. W. de Lisle, 2001. Use of ESAT-6 in the interferon-gamma test for diagnosis of bovine tuberculosis following skin testing. *Veterinary microbiology*, 80, 37-46.
- Byrne, D., 1992. Analysis of post-mortem data on tuberculin reactor cattle. *Irish. Vet. J.*, 45, 131-132.
- Cagiola, M., F. Feliziani, G. Severi, P. Pasquali and D. Rutili, 2004. Analysis of possible factors affecting the specificity of the gamma interferon test in tuberculosis-free cattle herds. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*, 11, 952-956.
- Caron, F., 1985. Contribution à l'étude épidémiologique de la tuberculose bovine dans le département du Nord. *Thèse vétérinaire ENVA*. Maisons-Alfort.
- Carrique-Mas, J. J., G. F. Medley and L. E. Green, 2008. Risks for bovine tuberculosis in British cattle farms restocked after the foot and mouth disease epidemic of 2001. *Prev. Vet. Med.*, 84, 85-93.
- Cavirani, S., F. Fanti, S. Conti, A. Calderaro, E. Foni, G. Dettori, C. Chezzi and F. Scatozza, 1999. Detection of *Mycobacterium bovis* in bovine tissue samples by the Abbott LCx

- Mycobacterium tuberculosis* assay and comparison with culture methods. *The new microbiologica*, 22, 343-349.
- Chenal, R., 1994. Contribution au diagnostic de la tuberculose bovine. *Thèse vétérinaire ENVL*. Lyon.
- Cockle, P. J., S. V. Gordon, R. G. Hewinson and H. M. Vordermeier, 2006. Field evaluation of a novel differential diagnostic reagent for detection of *Mycobacterium bovis* in cattle. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 13, 1119-1124.
- Coetzer, J. A. W. and R. C. Tustin, 2004. Infections diseases of livestock. Chapter Mycobacteria- Introduction, section 5 Bacterial disease, 2nd edn. *Oxford Editorial, Oxford*.
- Conlan, A. J., T. J. McKinley, K. Karolemeas, E. B. Pollock, A. V. Goodchild, A. P. Mitchell, C. P. Birch, R. S. Clifton-Hadley and J. L. Wood, 2012. Estimating the hidden burden of bovine tuberculosis in Great Britain. *PLoS computational biology*, 8, e1002730.
- Corner, L. A., 1994. Post mortem diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Veterinary microbiology*, 40, 53-63.
- Costello, E., M. L. Doherty, M. L. Monaghan, F. C. Quigley and P. F. O'Reilly, 1998. A study of cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet J*, 155, 245-250.
- Courcoul, A., H. Monod, M. Nielen, D. Klinkenberg, L. Hogerwerf, F. Beaudeau and E. Vergu, 2011. Modelling the effect of heterogeneity of shedding on the within herd *Coxiella burnetii* spread and identification of key parameters by sensitivity analysis. *Journal of theoretical biology*, 284, 130-141.
- Courcoul, A., J. L. Moyon, L. Brugere, S. Faye, S. Henault, H. Gares and M. L. Boschioli, 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.
- Cousins, D. V., 2001. *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. *Rev Sci Tech*, 20, 71-85.
- Crawshaw, T. R., I. B. Griffiths and R. S. Clifton-Hadley, 2008. Comparison of a standard and a detailed postmortem protocol for detecting *Mycobacterium bovis* in badgers. *The Veterinary record*, 163, 473-477.

- Csillery, K., M. G. Blum, O. E. Gaggiotti and O. Francois, 2010. Approximate Bayesian Computation (ABC) in practice. *Trends in ecology & evolution*, 25, 410-418.
- Csilléry, K., O. François and M. G. B. Blum, 2012. abc: an R package for approximate Bayesian computation (ABC). *Methods in Ecology and Evolution*, 3, 475-479.
- de Jong, M. C. M., 1995. Mathematical modelling in veterinary epidemiology: why model building is important. *Prev. Vet. Med*, 183-193.
- de la Rua-Domenech, R., A. T. Goodchild, H. M. Vordermeier, R. G. Hewinson, K. H. Christiansen and R. S. Clifton-Hadley, 2006a. Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests, gamma-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Research in veterinary science*, 81, 190-210.
- de la Rua-Domenech, R., 2006b. Bovine Tuberculosis in the European Union and other countries : current status, control programmes and constraints to eradication. *Gov.Vet. J*, 16, 19-45.
- Delafosse, A., F. Goutard and E. Thébaud, 2002. Epidemiologie de la tuberculose et de la Brucellose des bovins des zones périurbaine d'Abéché Tchad. *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des pays tropicaux* 55, 5-13.
- Derville, M., S. Patin and L. Avon, 2009. Races bovines de France: Origine, Standard, Sélection, 1st edn. *Edition France Agricole, Paris*.
- Diekmann, O., M. C. M. de Jong, A. A. de Koeijer and P. Reijnders, 1995. The force of infection in populations of varying size: a modelling problem. *Journal of Biological Systems*, 03, 519-529.
- Doherty, M. L., H. F. Bassett, P. J. Quinn, W. C. Davis and M. L. Monaghan, 1995a. Effects of dexamethasone on cell-mediated immune responses in cattle sensitized to *Mycobacterium bovis*. *American journal of veterinary research*, 56, 1300-1306.
- Doherty, M. L., M. L. Monaghan, H. F. Bassett and P. J. Quinn, 1995b. Effect of a recent injection of purified protein derivative on diagnostic tests for tuberculosis in cattle infected with *Mycobacterium bovis*. *Research in veterinary science*, 58, 217-221.
- Drewe, J. A., G. S. Dean, A. L. Michel, K. P. Lyashchenko, R. Greenwald and G. P. Pearce, 2009. Accuracy of three diagnostic tests for determining *Mycobacterium bovis* infection status in live-sampled wild meerkats (*Suricata suricatta*). *Journal of veterinary diagnostic investigation*

- : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc, 21, 31-39.
- Faye, S., 2010. Evaluation de nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose bovine : conditions d'utilisation d'un test de dosage d'IFN gamma et d'un PCR IS6110 en temps réel. *Thèse.Univ.AgroParisThec*. Paris.
- Fischer, E. A., H. J. van Roermund, L. Hemerik, M. A. van Asseldonk and M. C. de Jong, 2005. Evaluation of surveillance strategies for bovine tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) using an individual based epidemiological model. *Preventive veterinary medicine*, 67, 283-301.
- Francis, J., 1958. Tuberculosis in Animals and Man. *London*.
- Francis, J., 1972. Route of infection in tuberculosis. *Australian veterinary journal*, 48, 578.
- Francis, J., R. J. Seiler, I. W. Wilkie, D. O'Boyle, M. J. Lumsden and A. J. Frost, 1978. The sensitivity and specificity of various tuberculin tests using bovine PPD and other tuberculins. *The Veterinary record*, 103, 420-425.
- Gannon, B. W., C. M. Hayes and J. M. Roe, 2007. Survival rate of airborne *Mycobacterium bovis*. *Research in veterinary science*, 82, 169-172.
- Gelman, A. and D. B. Rubin, 1992. Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Stat. Sci*, 7, 457-511.
- Gilbert, M., A. Mitchell, D. Bourn, J. Mawdsley, R. Clifton-Hadley and W. Wint, 2005. Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature*, 435, 491-496.
- Gonzalez Llamazares, O. R., C. B. Gutierrez Martin, D. A. Nistal, V. A. D. P. Redondo, L. Dominguez Rodriguez and E. F. Rodriguez Ferri, 1999. Field evaluation of the single intradermal cervical tuberculin test and the interferon-gamma assay for detection and eradication of bovine tuberculosis in Spain. *Veterinary microbiology*, 55-66.
- Good, M., 2006. Bovine tuberculosis eradication in Ireland. *Irish.Vet. J*, 59, 154-162.
- Goodchild, A. V. and R. S. Clifton-Hadley, 2001. Cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis*. *Tuberculosis (Edinb)*, 81, 23-41.

- Gormley, E., M. B. Doyle, T. Fitzsimons, K. McGill and J. D. Collins, 2006. Diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle by use of the gamma-interferon (Bovigam) assay. *Veterinary microbiology*, 112, 171-179.
- Green, L. E. and S. J. Cornell, 2005. Investigations of cattle herd breakdowns with bovine tuberculosis in four counties of England and Wales using VETNET data. *Preventive veterinary medicine*, 70, 293-311.
- Griffin, J. M., T. Haahes, K. Lynch, M. D. Salman, J. McCarthy and T. Hurley, 1993. The association of cattle husbandry practices, environmental factors and farmer characteristics with the occurrence of chronic bovine tuberculosis in dairy herds in the Republic of Ireland. *Prev. Vet. Med*, 17, 145-160.
- Griffin, J. M., S. Wayne Martin, M. A. Thorburn, J. A. Eves and R. F. Hammond, 1996. A case-control study on the association of selected risk factors with the occurrence of bovine tuberculosis in the Republic of Ireland. *Prev. Vet. Med*, 27, 217-229.
- Griffin, J. M., D. H. Williams and N. D. Collins, 1999. A compartmental model for the within-herd spread of *Mycobacterium bovis* in Irish cattle herds. *Tuberculosis Investigation Unit, University College Dublin. Selected papers*, pp. 55–58.
- Gumi, B., E. Schelling, R. Firdessa, A. Aseffa, R. Tschopp, L. Yamuah, D. Young and J. Zinsstag, 2011. Prevalence of bovine tuberculosis in pastoral cattle herds in the Oromia region, southern Ethiopia. *Tropical animal health and production*, 43, 1081-1087.
- Hoch, T., C. Fourichon and H. Seegers, 2005. Modélisation de la transmission horizontale d'un agent pathogène : Hypothèses biologiques liées au choix de la fonction et influence sur les résultats simulés. *Epidémiol. et santé anim.*, 47, 103-111.
- Hoyle, F. P., 1990. Suppression of tuberculin skin reactivity in cattle: a case report. *Surveillance*, 17, 28.
- Hughes, M. S., N. W. Ball, J. McCarroll, M. Erskine, M. J. Taylor, J. M. Pollock, R. A. Skuce and S. D. Neill, 2005. Molecular analyses of mycobacteria other than the *M. tuberculosis* complex isolated from Northern Ireland cattle. *Veterinary microbiology*, 108, 101-112.

- Humblet, M. F., M. L. Boschioli and C. Saegerman, 2009. Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Veterinary research*, 40, 50.
- Humblet, M. F., M. Gilbert, M. Govaerts, M. Fauville-Dufaux, K. Walravens and C. Saegerman, 2010. New assessment of bovine tuberculosis risk factors in Belgium based on nationwide molecular epidemiology. *J.Clin. Microbiol*, 48, 2802-2808.
- Ichiyama, S., K. Shimokata and M. Tsukamura, 1988. The isolation of Mycobacterium avium complex from soil, water, and dusts. *Microbiology and immunology*, 32, 733-739.
- Johnston, W. T., F. Vial, G. Gettinby, F. J. Bourne, R. S. Clifton-Hadley, D. R. Cox, P. Crea, C. A. Donnelly, J. P. McInerney, A. P. Mitchell, W. I. Morrison and R. Woodroffe, 2011. Herd-level risk factors of bovine tuberculosis in England and Wales after the 2001 foot-and-mouth disease epidemic. *Int. J. Infect. Dis*, 15, e833-840.
- Kao, R. R., M. G. Roberts and T. J. Ryan, 1997. A model of bovine tuberculosis control in domesticated cattle herds. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 264, 1069-1076.
- Karlson, A. G., 1962. Nonspecific or cross-sensitivity reactions to tuberculin in cattle. *Advances in Veterinary Science*, 7, 148-175.
- Karolemeas, K., R. de la Rua-Domenech, R. Cooper, A. V. Goodchild, R. S. Clifton-Hadley, A. J. Conlan, A. P. Mitchell, R. G. Hewinson, C. A. Donnelly, J. L. Wood and T. J. McKinley, 2012. Estimation of the relative sensitivity of the comparative tuberculin skin test in tuberculous cattle herds subjected to depopulation. *PloS one*, 7, e43217.
- Karolemeas, K., T. J. McKinley, R. S. Clifton-Hadley, A. V. Goodchild, A. Mitchell, W. T. Johnston, A. J. Conlan, C. A. Donnelly and J. L. Wood, 2011. Recurrence of bovine tuberculosis breakdowns in Great Britain: risk factors and prediction. *Prev.Vet. Med*, 102, 22-29.
- Kazda, J. and B. R. Cook, 1988. Mycobacteria in pond waters as a source of non-specific reactions to bovine tuberculin in New Zealand. *New Zealand veterinary journal*, 36, 184-188.
- Kelsall, J. E. and J. C. Wakefield, 1999. Discussion of "Bayesian models for spatially correlated disease and exposure data", by Best et al. In Bayesian Statistics 6. J.M. Bernardo, J.O. Berger, A.P. Dawid and A.F.M. Smith (eds). *Oxford. Univ. Press*, p. 151.

- Ketterer, P. J., R. J. Rogers and B. Donald, 1981. Pathology and tuberculin sensitivity in cattle inoculated with *Mycobacterium avium* complex serotypes 6, 14 and 18. *Australian veterinary journal*, 57, 61-65.
- Kleeberg, H. H., 1960. The tuberculin test in cattle. *Journal of the South African Veterinary Medical Association*, 31, 213-225.
- Knorr-Held, L., 2000. Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. *Stat.Med*, 19, 2555-2567.
- Kobilinsky, A., 1997. Les plans factoriels, In: Droesbeke, J.-J., Fine, J., Saporta, G. Plans d'expériences : applications à l'entreprise. *Editions Technip, Paris*, 69-209.
- Kobilinsky, A., A. Bouvier and H. Monod, 2014. PLANOR: an R package for the automatic generation of regular fractional factorial designs. R package version 0.2-0, Jouy-en-Josas, France
- Kohler, H., H. Gyra, K. Zimmer, K. G. Drager, B. Burkert, B. Lemser, D. Hausleithner, K. Cubler, W. Klawonn and R. G. Hess, 2001. Immune reactions in cattle after immunization with a *Mycobacterium paratuberculosis* vaccine and implications for the diagnosis of *M. paratuberculosis* and *M. bovis* infections. *Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health*, 48, 185-195.
- Lauzi, S., D. Pasotto, M. Amadori, I. L. Archetti, G. Poli and L. Bonizzi, 2000. Evaluation of the specificity of the gamma-interferon test in Italian bovine tuberculosis-free herds. *Vet J*, 160, 17-24.
- Lawson, A. B., W. J. Browne and C. L. V. Rodeiro, 2003. Disease Mapping with WinBUGS and MLwiN, 1st edn. *John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex*.
- Lesslie, I. W., 1960. Tuberculosis in attested herds caused by the human type tubercle bacillus. *Veterinary Record*, 72, 218-224.
- Lesslie, I. W., C. N. Herbert, K. J. Burn, B. N. MacClancy and W. J. Donnelly, 1975. Comparison of the specificity of human and bovine tuberculin PPD for testing cattle. *The Veterinary record*, 96, 332-341.

- Liesegang, T. J. and J. D. Cameron, 1980. *Mycobacterium bovis* infection of the conjunctiva. *Archives of ophthalmology*, 98, 1764-1766.
- Lunn, D., D. Spiegelhalter, A. Thomas and N. Best, 2009. The BUGS project: Evolution, critique and future directions. *Stat. Med*, 28, 3049-3067.
- Lunn, D. J., A. Thomas, N. Best and D. Spiegelhalter, 2000. WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*, 10, 325-337.
- Marjoram, P., J. Molitor, V. Plagnol and S. Tavaré, 2003. Markov chain Monte Carlo without likelihoods. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 15324-15328.
- McCallum, H., N. Barlow and J. Hone, 2001. How should pathogen transmission be modelled?. *Trends in ecology & evolution*, 16, 295-300.
- Menzies, F. D. and S. D. Neill, 2000. Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. *Vet J*, 160, 92-106.
- Monaghan, M. L., M. L. Doherty, J. D. Collins, J. F. Kazda and P. J. Quinn, 1994. The tuberculin test. *Veterinary microbiology*, 40, 111-124.
- Morgenstern, H., 1982. Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am.J Public.Health*, 72, 1336-1344.
- Morgenstern, H., 1995. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu.Rev.Public.Health*, 16, 61-81.
- Morris, R. S., D. U. Pfeiffer and R. Jackson, 1994. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Veterinary microbiology*, 40, 153-177.
- Munroe, F. A., I. R. Dohoo, W. B. McNab and L. Spangler, 1999. Risk factors for the between-herd spread of *Mycobacterium bovis* in Canadian cattle and cervids between 1985 and 1994. *Prev.Vet. Med*, 41, 119-133.
- Neill, S. D., D. G. Bryson and J. M. Pollock, 2001. Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis (Edinb)*, 81, 79-86.
- Neill, S. D., J. Hanna, D. P. Mackie and T. G. Bryson, 1992. Isolation of *Mycobacterium bovis* from the respiratory tracts of skin test-negative cattle. *The Veterinary record*, 131, 45-47.

- Neill, S. D., J. Hanna, J. J. O'Brien and R. M. McCracken, 1988. Excretion of *Mycobacterium bovis* by experimentally infected cattle. *The Veterinary record*, 123, 340-343.
- Neill, S. D., J. Hanna, J. Pollock, D. P. Mackie, J. Cassidy, A. Clements and D. B. Bryson, 1994. The diagnosis of bovine tuberculosis by blood testing. In: Proceedings of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine. *Queen's University, Belfast*, 1-8.
- O'Reilly, L. M. and E. Costello, 1988. Bovine tuberculosis with special reference to the epidemiological significance of pulmonary lesions. *Irish Veterinary News*, 11-21.
- O'Connor, R., A. Conway and M. Murphy, 1993. Study of Socio-Economic Impediments to Bovine Tuberculosis Eradication. *A Report by The Economic and Social Research Institute for the Eradication of Animal Disease Board. Dublin*, 215pp.
- O'Reilly, L. M. and B. N. MacClancy, 1975. A comparison of the accuracy of human and bovine tuberculin PPD for testing cattle with a comparative cervical test. *Irish Veterinary Journal.*, 63-70.
- Ocepek, M., M. Pate, M. Zolnir-Dovc and M. Poljak, 2005. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from human to cattle. *Journal of clinical microbiology*, 43, 3555-3557.
- OIE, 2014. code sanitaire pour les animaux terrestres : notification de maladies et d'informations épidémiologiques, chapitre 1.1. (site web consulté le 26/05/2014 : http://web.oie.int/fr/normes/mcode/fr_chapitre_1.1.1.pdf).
- Olea-Popelka, F. J., P. W. White, J. D. Collins, J. O'Keefe, D. F. Kelton and S. W. Martin, 2004. Breakdown severity during a bovine tuberculosis episode as a predictor of future herd breakdowns in Ireland. *Prev. Vet. Med*, 63, 163-172.
- Palmer, M. V. and W. R. Waters, 2006. Advances in bovine tuberculosis diagnosis and pathogenesis: what policy makers need to know. *Veterinary microbiology*, 112, 181-190.
- Pearson, C. W., L. A. Corner and A. W. Lepper, 1977. Tuberculin sensitivity of cattle inoculated with atypical mycobacteria isolated from cattle, feral pigs and trough water. *Australian veterinary journal*, 53, 67-71.

- Perez, A. M., M. P. Ward, A. Charmandarian and V. Ritacco, 2002a. Simulation model of within-herd transmission of bovine tuberculosis in Argentine dairy herds. *Preventive veterinary medicine*, 54, 361-372.
- Perez, A. M., M. P. Ward and V. Ritacco, 2002b. Simulation-model evaluation of bovine tuberculosis-eradication strategies in Argentine dairy herds. *Preventive veterinary medicine*, 54, 351-360.
- Piet, L., 2005. La construction socio-juridique de la traçabilité des viandes bovines, entre politique sanitaire et organisation du marché (1960-2002). *Cahiers d'économie et sociologie rurale*, 109-138.
- Pluvinage, J., 1971. Regard sur l'élevage bovin français et son avenir, 1st edn. *Editions Genin-Librairies Techniques, Paris*.
- Pollock, J. M., R. M. Girvin, K. A. Lightbody, R. A. Clements, S. D. Neill, B. M. Buddle and P. Andersen, 2000. Assessment of defined antigens for the diagnosis of bovine tuberculosis in skin test-reactor cattle. *The Veterinary record*, 146, 659-665.
- Pollock, J. M., J. McNair, H. Bassett, J. P. Cassidy, E. Costello, H. Aggerbeck, I. Rosenkrands and P. Andersen, 2003. Specific delayed-type hypersensitivity responses to ESAT-6 identify tuberculosis-infected cattle. *Journal of clinical microbiology*, 41, 1856-1860.
- Pollock, J. M. and S. D. Neill, 2002. *Mycobacterium bovis* infection and tuberculosis in cattle. *Vet J*, 163, 115-127.
- Porphyre, T., M. A. Stevenson and J. McKenzie, 2008. Risk factors for bovine tuberculosis in New Zealand cattle farms and their relationship with possum control strategies. *Prev.Vet. Med*, 86, 93-106.
- Pouillot, R., B. Dufour and B. Durand, 2004. A deterministic and stochastic simulation model for intra-herd paratuberculosis transmission. *Veterinary research*, 35, 53-68.
- Proano-Perez, F., W. Benitez-Ortiz, M. Celi-Erazo, L. Ron-Garrido, R. Benitez-Capistros, F. Portaels, L. Rigouts and A. Linden, 2009. Comparative intradermal tuberculin test in dairy cattle in the north of Ecuador and risk factors associated with bovine tuberculosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 81, 1103-1109.

- Quirin, R., V. Rasolofo, R. Andriambololona, A. Ramboasolo, T. Rasolonavalona, C. Raharisolo, H. Rakotoaritahina, S. Chanteau and P. Boisier, 2001. Validity of intradermal tuberculin testing for the screening of bovine tuberculosis in Madagascar. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 68, 231-238.
- R Development Core Team, 2013. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Radunz, B. L. and A. W. Lepper, 1985. Suppression of skin reactivity to bovine tuberculin in repeat tests. *Australian veterinary journal*, 62, 191-194.
- Ramirez-Villaescusa, A. M., G. F. Medley, S. Mason and L. E. Green, 2010. Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Prev.Vet. Med*, 95, 224-230.
- Reilly, L. A. and O. Courtenay, 2007. Husbandry practices, badger sett density and habitat composition as risk factors for transient and persistent bovine tuberculosis on UK cattle farms. *Prev.Vet. Med*, 80, 129-142.
- Richardson, S., I. Stucker and D. Hemon, 1987. Comparison of relative risks obtained in ecological and individual studies: some methodological considerations. *Int.J Epidemiol*, 16, 111-120.
- Ritacco, V., B. Lopez, I. N. De Kantor, L. Barrera, F. Errico and A. Nader, 1991. Reciprocal cellular and humoral immune responses in bovine tuberculosis. *Research in veterinary science*, 50, 365-367.
- Robert, C., 2007. The Bayesian Choice. From Decision-Theoretic Foundations to Computational Implementation, 2nd edn. *Springer, New York*.
- Roumy, B., 1966. Une enzotie de tuberculose bovine transmise par insémination artificielle. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 142, 729-741.
- Ruppert, D. and M. Wand, 1994. Multivariate locally weighted least squares regression. *Annals of Statistics*, 22, 1346-1370.
- Scarset, G., 2008. Traçabilité agro-alimentaire: enjeux et perspectives *Thèse vétérinaire ENVA*. Maisons-Alfort.

- Schiller, I., B. Oesch, H. M. Vordermeier, M. V. Palmer, B. N. Harris, K. A. Orloski, B. M. Buddle, T. C. Thacker, K. P. Lyashchenko and W. R. Waters, 2010. Bovine tuberculosis: a review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication. *Transboundary and emerging diseases*, 57, 205-220.
- Schiller, I., H. M. Vordermeier, W. R. Waters, M. Palmer, T. Thacker, A. Whelan, R. Hardegger, B. Marg-Haufe, A. Raeber and B. Oesch, 2009. Assessment of *Mycobacterium tuberculosis* OmpATb as a novel antigen for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 16, 1314-1321.
- Schliesser, T., 1982. [History and development of the fight against bovine tuberculosis (author's transl)]. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. I. Abt. Originale A, Medizinische Mikrobiologie, Infektionskrankheiten und Parasitologie = International journal of microbiology and hygiene. A, Medical mi*, 251, 326-340.
- Smith, G. C., 2001. Models of *Mycobacterium bovis* in wildlife and cattle. *Tuberculosis (Edinb)*, 81, 51-64.
- Smith, R. L., Y. H. Schukken, Z. Lu, R. M. Mitchell and Y. T. Grohn, 2013a. Development of a model to simulate infection dynamics of *Mycobacterium bovis* in cattle herds in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243, 411-423.
- Smith, R. L., L. W. Tauer, Y. H. Schukken, Z. Lu and Y. T. Grohn, 2013b. Minimization of bovine tuberculosis control costs in US dairy herds. *Preventive veterinary medicine*, 112, 266-275.
- Spiegelhalter, D. J., N. G. Best, B. P. Carlin and A. van der Linde, 2002. Bayesian measures of model complexity and fit. *J. R. Statist. Soc. B.*, 64, 583-639.
- Sunnaker, M., A. G. Busetto, E. Numminen, J. Corander, M. Foll and C. Dessimoz, 2013. Approximate Bayesian computation. *PLoS computational biology*, 9, e1002803.
- Tanaka, M. M., A. R. Francis, F. Luciani and S. A. Sisson, 2006. Using approximate Bayesian computation to estimate tuberculosis transmission parameters from genotype data. *Genetics*, 173, 1511-1520.
- Thakur, A., M. Sharma, V. C. Katoch, P. Dhar and R. C. Katoch, 2010. A study on the prevalence of Bovine Tuberculosis in farmed dairy cattle in Himachal Pradesh. *Vet World*, 3, 408-413.

- Thorel, M. F., 2003. Chapitre 75, La tuberculose, pp. 927-949 In principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail. *Lavoisier, Paris, France, 2032.*
- Toma, B., B. Dufour, M. Sanaa, J. J. Bénet, A. Shaw, F. Moutou and A. Louzã, 2010. Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures, 2nd edn *Edition AEEMA, Paris.*
- Toni, T., D. Welch, N. Strelkova, A. Ipsen and M. P. Stumpf, 2009. Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society, 6, 187-202.*
- Tweddle, N. E. and P. Livingstone, 1994. Bovine tuberculosis control and eradication programs in Australia and New Zealand. *Veterinary microbiology, 40, 23-39.*
- van Pinxteren, L. A., P. Ravn, E. M. Agger, J. Pollock and P. Andersen, 2000. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clinical and diagnostic laboratory immunology, 7, 155-160.*
- Vial, F., W. T. Johnston and C. A. Donnelly, 2011. Local cattle and badger populations affect the risk of confirmed tuberculosis in British cattle herds. *PLoS. One, 6, e18058.*
- Vordermeier, H. M., A. Whelan, P. J. Cockle, L. Farrant, N. Palmer and R. G. Hewinson, 2001. Use of synthetic peptides derived from the antigens ESAT-6 and CFP-10 for differential diagnosis of bovine tuberculosis in cattle. *Clinical and diagnostic laboratory immunology, 8, 571-578.*
- Vordermeier, M., A. Whelan, K. Ewer, T. Goodchild, R. Clifton-Hadley, R. Williams and R. G. Hewinson, 2006. The BOVIGAM assay as ancillary test to the tuberculin skin test. *Gov. Vet. J, 72-80.*
- Vose, D., 2000. *Risk Analysis, A quantitative guide.* Chichester: Wiley and Sons. 752 p.
- Wakefield, J., 2007. Disease mapping and spatial regression with count data. *Biostatistics, 8, 158-183.*
- Watrelet-Virieux, D., E. Drevon-Gaillot, Y. Toussaint and P. Belli, 2006. Comparison of three diagnostic detection methods for tuberculosis in French cattle. *Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health, 53, 321-325.*
- Wilson, G. S. and A. Miles, 1975. Mycobacterium. Pp: 565-612 in: Topley and Wilson's Principles of bacteriology, virology and immunology, 6th edn. *Edward Arnold Publishers Ltd.*

- Wolfe, D. M., O. Berke, D. F. Kelton, P. W. White, S. J. More, J. O'Keeffe and S. W. Martin, 2010. From explanation to prediction: a model for recurrent bovine tuberculosis in Irish cattle herds. *Prev.Vet. Med*, 94, 170-177.
- Wood, P. R., L. A. Corner, J. S. Rothel, C. Baldock, S. L. Jones, D. B. Cousins, B. S. McCormick, B. R. Francis, J. Creeper and N. E. Tweddle, 1991. Field comparison of the interferon-gamma assay and the intradermal tuberculin test for the diagnosis of bovine tuberculosis. *Australian veterinary journal*, 68, 286-290.
- Wood, P. R. and S. L. Jones, 2001. BOVIGAM: an in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 81, 147-155.
- Wood, P. R. and J. S. Rothel, 1994. In vitro immunodiagnostic assays for bovine tuberculosis. *Veterinary microbiology*, 40, 125-135.

Textes Règlementaires

Règlementation française

- Loi du 7 juillet 1933 portant sur la prophylaxie de la tuberculose des bovidés et sur le contrôle de la salubrité des viandes. *JORF*, 9 juillet 1933, 7142.
- Loi du 6 décembre 1954 modifie et complète la loi du 7 juillet 1933, articles 1 (prophylaxie de la tuberculose), 6 (animaux vendus pour la boucherie) et 8 (usage des préparations destinées au diagnostic). *JORF*, 7 décembre 1954, 11407.
- Arrêté du 14 août 1963 fixant les mesures techniques et administratives prises pour l'application du décret n°63-301 du 19 mars 1963 relatif à la prophylaxie de la tuberculose bovine. *JORF*, 22 août 1963, 7744.
- Arrêté du 23 juin 1965 modifie le règlement de la station de pilotage du 26-10-1953, articles 2, 3, (1^{ère} et 2^{ème} alinéas), 5, 11 (Paragr. 1^{er}). *JORF*, 30 juin 1965, 5450.
- Décret n°69-422 du 6 mai 1969 portant sur l'identification des animaux et enregistrements zootechniques. *JORF*, 11 mai 1969, 4741.

- Décret n°78-415 du 23 mars 1978 portant sur l'identification permanente et généralisée (IPG) du cheptel bovin. *JORF*, 25 mars 1978, 1317.
- Arrêté du 15 juin 1978 modifiant l'arrêté du 14 août 1963 fixant les mesures techniques et administratives prises pour l'application du décret n°63-301 du 19 mars 1963 relatif à la prophylaxie de la tuberculose bovine. *JORF*, 30 juin 1978, 5079.
- Arrêté du 16 mars 1990 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective de la tuberculose bovine. *JORF*, 14 avril 1990, 4601-4605.
- Arrêté du 4 mai 1999 modifiant l'arrêté du 16 mars 1990 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective de la tuberculose bovine et le complétant en matière de tuberculose caprine. *JORF*, 2 juin 1999, 8131-8133.
- 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*, 30 septembre 2003, 16680-16685.
- Arrêté du 4 septembre 2008 relatif à l'abattage partiel à titre expérimental de certains troupeaux de bovins infectés de tuberculose dans les départements de la Côte-d'Or et de la Dordogne. *JORF*, n°0217 du 17 septembre 2008, 14290.

Directive Européenne

- Directive du Conseil de la Communauté Economique Européenne du 26 juin 1964, 64/432/CEE, relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intra-communautaires d'animaux des espèces bovine et porcine. *JOCE*, n°121 du 29 juillet 1964, 1977-2012.
- Directive du Conseil de l'Union Européenne du 17 mars 1997, 97/12/CE, portant modification et mise à jour de la directive 64/432/CEE relative à des problèmes de police sanitaire en matière d'échanges intra-communautaires d'animaux des espèces bovine et porcine. *JOCE*, n° L 109 du 25 avril 1997, 0001 - 0037.

ANNEXES

Annexe 1. Les causes d'erreurs par défaut ou par excès des tests d'intradermotuberculation.

Intradermotuberculation simple IDS

Il existe d'autres causes d'erreurs par défaut (faux négatifs) pour l'interprétation des résultats de l'IDS hors la phase ante-allergique ou anergique chez les bovins infectés :

- Les vaches qui ont vêlé dans les 4 à 6 semaines avant le test de dépistage sont en état d'immunodépression et par conséquent peuvent donner une réaction négative (Monaghan *et al.*, 1994).
- L'administration des corticoïdes réduit significativement la taille de la réaction cutanée (Doherty *et al.*, 1995a)

Il existe de nombreuses causes d'erreur par excès (faux positifs) pour l'interprétation des résultats de l'IDS :

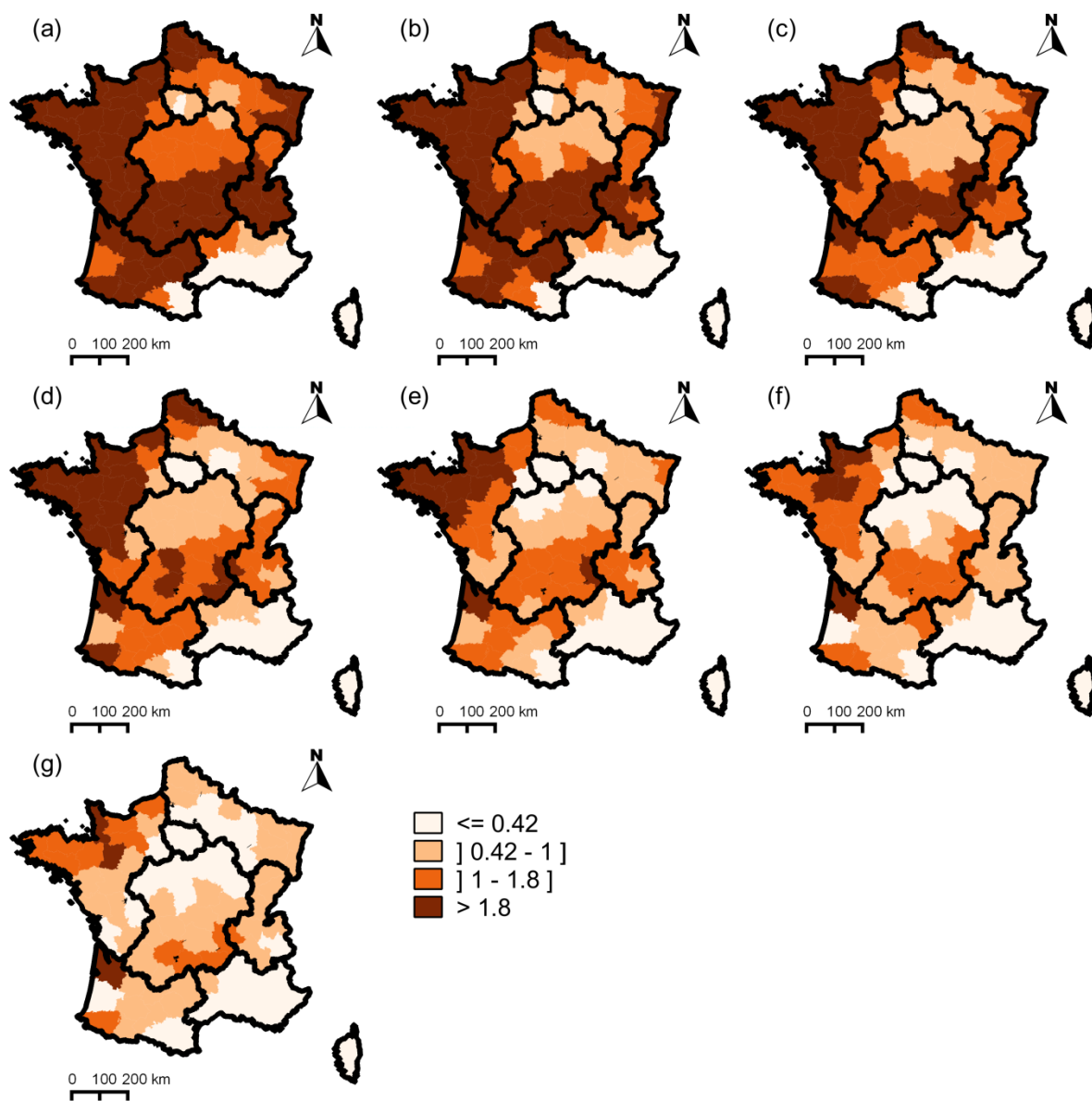
- lecture trop précoce, interprétation abusive d'une réaction négative (Lauzi *et al.*, 2000, Chenal, 1994).
- La prévalence des mycobactéries atypiques : une réaction positive à l'IDS chez un bovin est peut être une réaction croisée avec d'autres mycobactéries : *M. tuberculosis* (Karlson, 1962, Lesslie, 1960, Ocepek *et al.*, 2005) ; infection par *M. avium* subsp, ex : alimentation contaminé (Ichiyama *et al.*, 1988, Karlson, 1962, Ketterer *et al.*, 1981, Lauzi *et al.*, 2000) ; immunisation des veaux par la vaccination contre la paratuberculose (Kohler *et al.*, 2001) ; infection par la thélite nodulaire (Hughes *et al.*, 2005, Pearson *et al.*, 1977) ; où des agents infectieux autres que *Mycobacterium* : *Nocardia* spp.(Karlson, 1962).

Intradermotuberculation comparative IDC

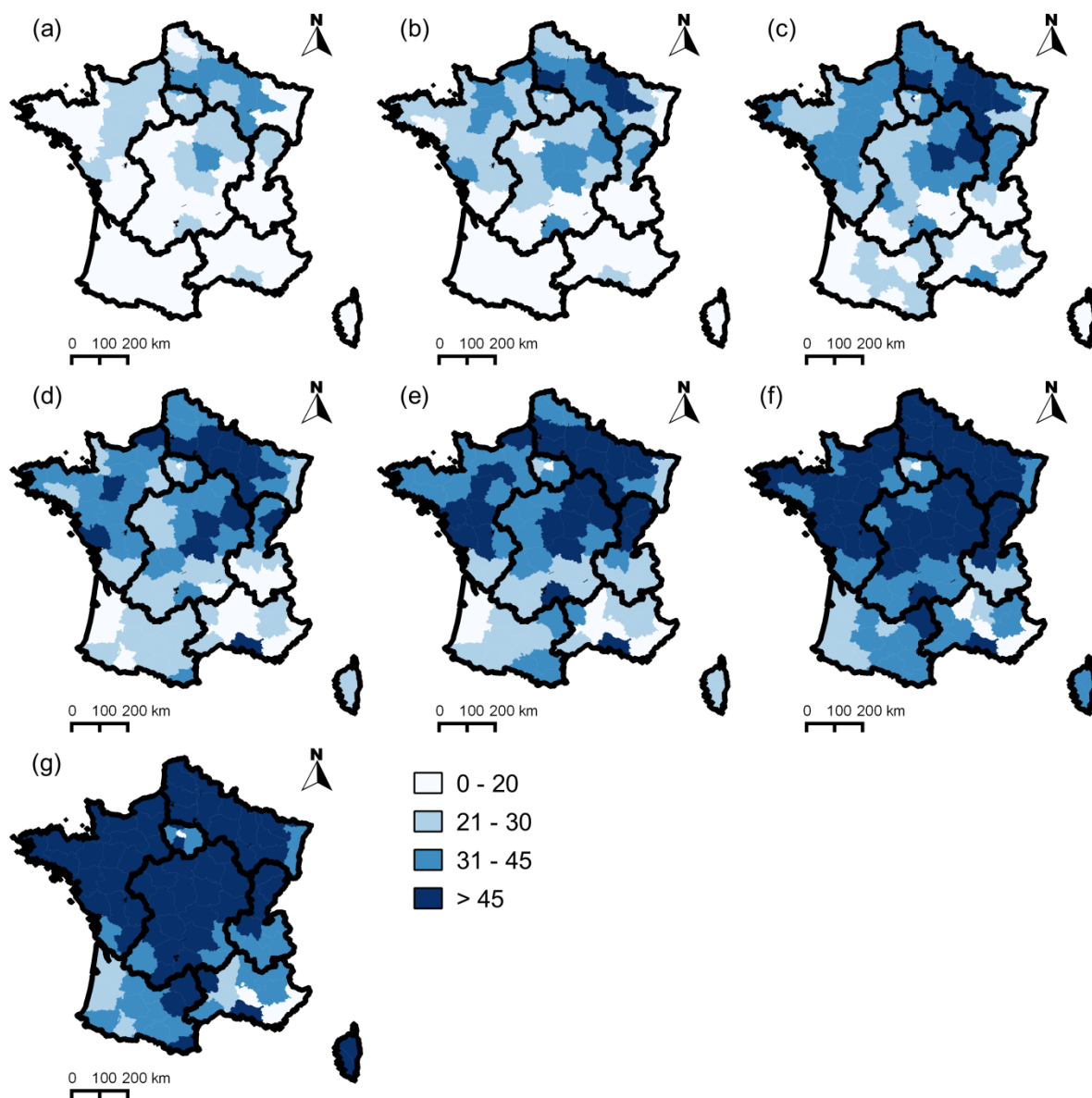
L'IDC est plus coûteuse et également plus difficile à réaliser que l'IDS et les résultats ne sont pas toujours suffisants pour décider du statut de cheptel. En Irlande et en Grande Bretagne, entre 50% à 80% des animaux IDC positifs n'ont pas de lésion à l'abattoir (Goodchild & Clifton-Hadley, 2001,

Tweddle & Livingstone, 1994, Byrne, 1992, Anon, 2005). Comme l'IDC est souvent appliquée après une IDS non négative, nous avons le phénomène de désensibilisation, où la réaction cutané à une deuxième injection de la tuberculine bovine sera faible pour certains temps (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006a). Cette désensibilisation peut entraîner la non identification des animaux infectés (Doherty *et al.*, 1995b, Hoyle, 1990, Monaghan *et al.*, 1994, Radunz & Lepper, 1985). Pour prendre en compte de ce phénomène, dans la réglementation un délai de 42 jours au minimum doit être respecté entre deux tuberculinations pour éviter les interférences entre les deux tests (Annexe B de la Directive 97/12/CE).

Annexe 2. Evolution de la densité de cheptels par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.



Annexe 3. Evolution de la taille moyenne des élevages par zone, entre 1965 et 2000 : (a) 1965-1970 ; (b) 1971-1974 ; (c) 1975-1978 ; (d) 1979-1984 ; (e) 1985-1990 ; (f) 1991-1995 ; (g) 1996-2000.



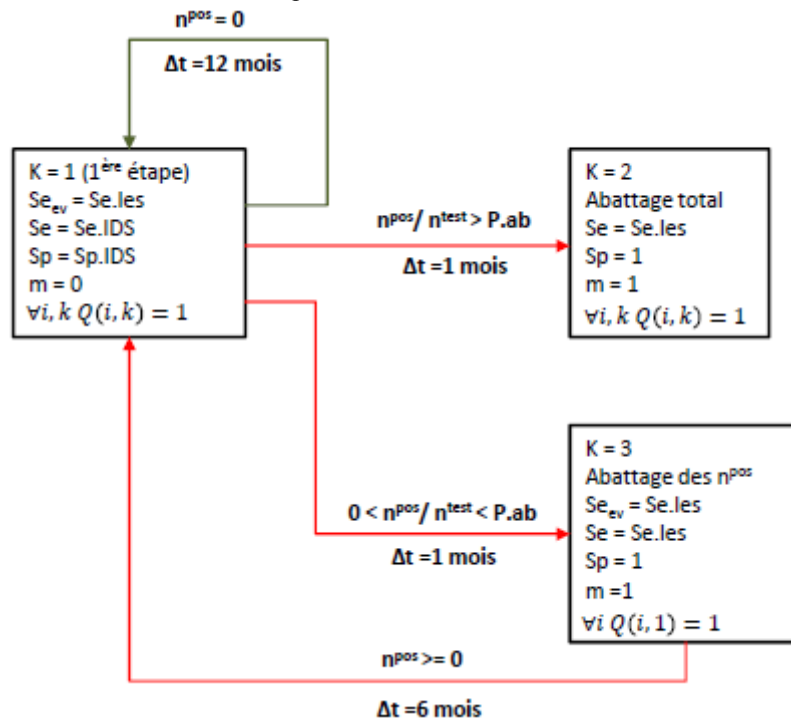
Annexe 4. Schéma de prophylaxie A appliqué dans le département du Nord entre 1981 et 1983.

Étape 1 : dépistage annuel en utilisant l'IDS (le troupeau est considéré comme indemne de la maladie). Tous les animaux sont testés ($\forall i, k Q(i, k) = 1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDS. Transition à l'étape 2 si la proportion d'animaux positifs dépasse un seuil prédéfini ($n^{pos}/n^{test} > P.ab$), un mois plus tard ($\Delta t = 1$ mois). Si la proportion d'animaux positifs est inférieure au seuil prédéfini, transition à l'étape 3 un mois plus tard.

Étape 2 : abattage total. Tous les animaux ($\forall i, k Q(i, k) = 1$) sont abattus ($m = 1$).

Étape 3 : abattage partiel. Les animaux positifs de l'étape 1 ($\forall i, k Q(i, 1) = 1$) sont abattus ($m = 1$). Transition à l'étape 1, 6 mois plus tard ($\Delta t = 6$ mois).

Voir le tableau 7 pour la définition des autres paramètres.



Annexe 5. Schéma de prophylaxie D appliqué dans le département de Côte d'Or entre 2005 et 2009.

Etape 1 : dépistage biennal en utilisant l'IDC (le troupeau est considéré comme indemne de la maladie). Tous les animaux sont testés ($\forall i, k Q(i, k) = 1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDC. Passage immédiat à l'étape 2 si un animal est non négatif ($n^{\text{pos}} > 0$).

Etape 2 : interprétation des résultats non négatifs de l'IDC. Tous les animaux positifs de l'étape 1 ($\forall i, k Q(i, 1) = 1$) sont concernés. Sensibilité (Se): la probabilité pour un animal infecté (dans l'état de santé *E* ou *I*) qu'un résultat non négatif à l'IDC est positif (p_i : probabilité d'avoir un résultat IDC douteux pour les animaux en état de santé *E* ou *I*) ; spécificité (Sp) : la probabilité pour un animal susceptible (dans l'état de santé *S*) qu'un résultat non négatif à l'IDC est douteux (p_s : la probabilité d'avoir un résultat IDC douteux pour les animaux en état de santé *S*). Transition à l'étape 3 si tous les animaux non-négatifs à l'IDC de l'étape 1 sont douteux, 2 mois plus tard; sinon: transition à l'étape 4, trois mois plus tard ($\Delta t = 3$ mois).

Etape 3 : confirmation des résultats positifs de l'étape 1 en utilisant l'IDC. Tous les animaux positifs de l'étape 1 sont testés ($\forall i Q(i, 1) = 1$), ainsi que 10% des animaux négatifs ($\forall i Q(i, 0) = 0,1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDC. Transition à l'étape 5 si un animal est positif ($n^{\text{pos}} > 0$), trois mois plus tard; sinon: transition à l'étape 1.

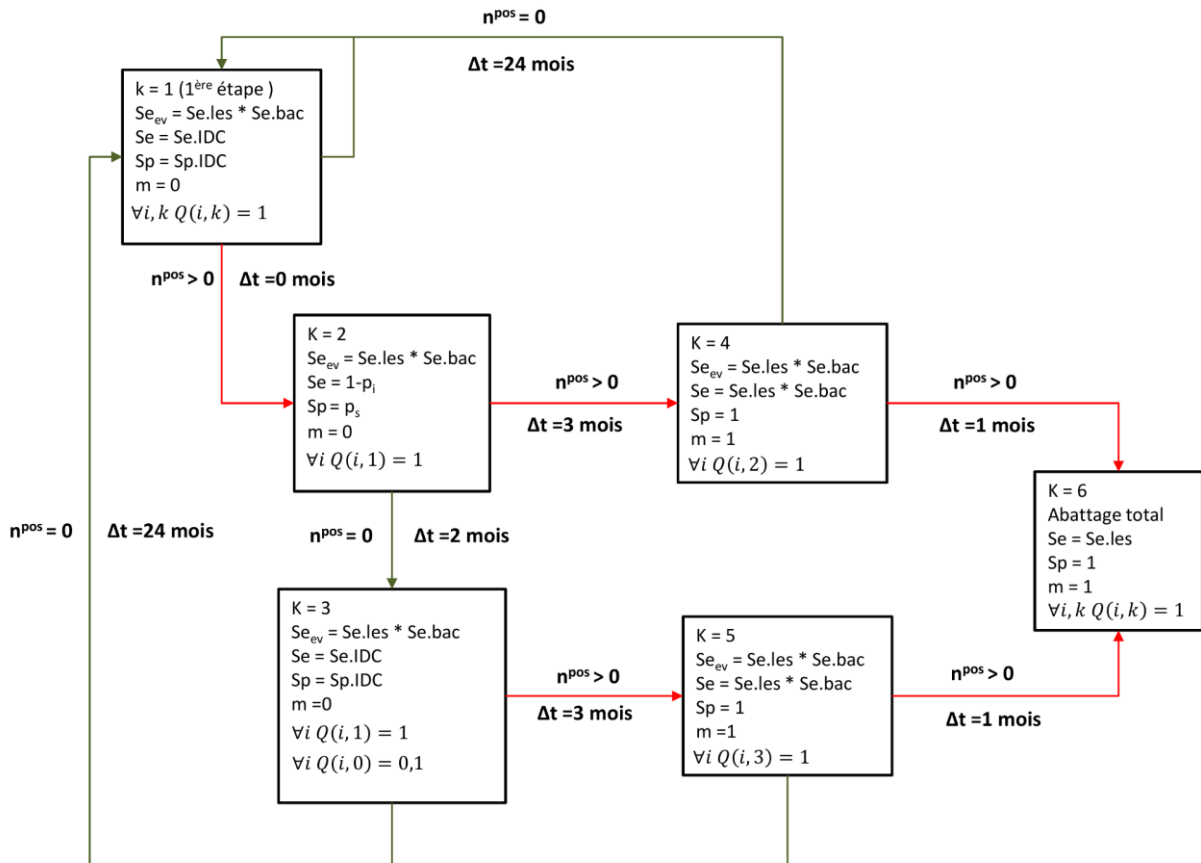
Etape 4 : abattage des animaux IDC positifs de l'étape 2 et isolement de *M. bovis* à partir des lésions. Tous les animaux positifs de l'étape 2 ($\forall i Q(i, 2) = 1$), sont abattus ($m = 1$) et la culture bactérienne est réalisée sur des lésions observées. Sensibilité (Se) : combinaison séquentielle d'une inspection visuelle à l'abattoir et d'une culture bactérienne. Transition à l'étape 6 si un animal est positif ($n^{\text{pos}} > 0$), un mois plus tard ($\Delta t = 1$ mois).

Etape 5 : abattage des animaux IDC positifs de l'étape 3 et isolement de *M. bovis* sur des lésions. Tous les animaux positifs de l'étape 3 ($\forall i Q(i, 3) = 1$), sont abattus ($m = 1$) et la culture bactérienne est réalisée sur des lésions observées. Sensibilité (Se): combinaison séquentielle d'une inspection visuelle à l'abattoir et d'une culture bactérienne. Transition à l'étape 6 si un animal est positif ($n^{\text{pos}} > 0$), un mois plus tard ($\Delta t = 1$ mois).

Etape 6 : abattage total. Tous les animaux ($\forall i, k Q(i, k) = 1$) sont abattus ($m = 1$).

Détection systématique des lésions à l'abattoir : Sensibilité (Se_{ev}) : combinaison séquentielle d'une inspection visuelle à l'abattoir et d'une culture bactérienne. Si un animal positif est ainsi détectée, quel que soit l'étape actuelle de schéma de prophylaxie, la prochaine étape est 6.

Voir le tableau 7 pour la définition des autres paramètres.

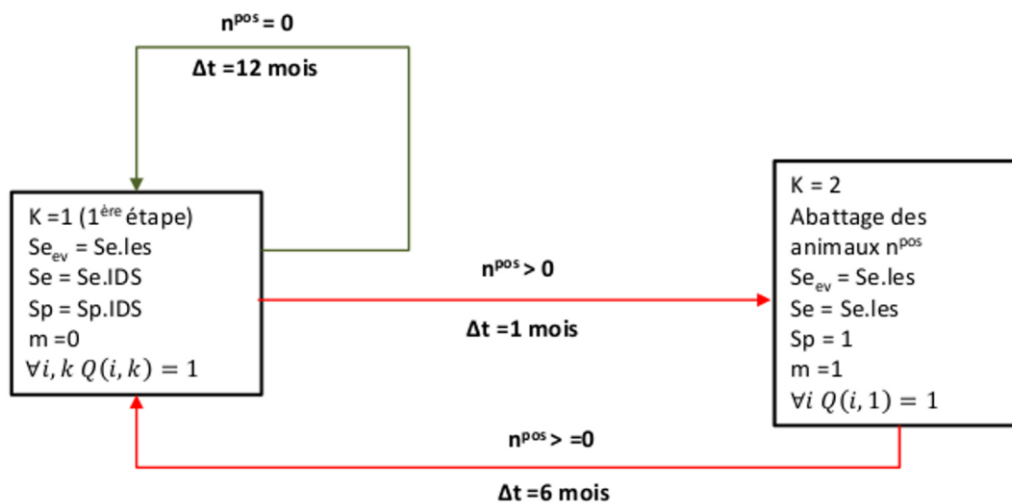


Annexe 6. Schéma de prophylaxie appliqué dans les années 1965.

Etape 1 : dépistage annuel en utilisant l'IDS (le troupeau est considéré comme indemne de la maladie). Tous les animaux sont testés ($\forall i, k Q(i, k) = 1$). Sensibilité (Se) et spécificité (Sp): ceux de l'IDS. Transition à l'étape 2, un mois plus tard ($\Delta t = 1$ mois). Si un seul animal est positif ($n^{\text{pos}} > 0$) ; sinon refaire l'étape 1, dans un délai de 12 mois plus tard.

Etape 2 : abattage partiel. Les animaux positifs de l'étape 1 ($\forall i, k Q(i, 1) = 1$) sont abattus ($m = 1$). Transition à l'étape 1, 6 mois plus tard ($\Delta t = 6$ mois).

Voir le tableau 7 pour la définition des autres paramètres.



Annexe 7. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 1965 : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.

Voir le tableau 11 pour la définition des autres paramètres.

	Extinction par réforme	Détection par surveillance abattoir	Détection par dépistage	Durée entre l'infection et la détection	Durée pour l'assainissement après la détection	Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures
<i>α</i>	+ (-29,2%)	+ (97%)				
<i>$\beta_{\text{étable}}$</i>	++ (-32,4%)		+ (0,7%)			
<i>$\beta_{\text{pâturage}}$</i>						+ (430%)
<i>Sp.IDS</i>	+++ (93%)	+++ (+147%)	++++ (-2,4%)	+ (37,6%)		
<i>Se.IDS</i>	+++ (-46,8%)	+++ (-57,8%)	+++ (2,2%)	+ (-25,7%)	++ (-94,1%)	++ (-96,7%)
<i>Se.les</i>		++ (89,8%)				
<i>Taux de réforme</i>		+ (52%)				

+ : 5 % < TS ≤ 10%

++ : 10 % < TS ≤ 25%

+++ : 25 % < TS ≤ 50%

++++ : TS > 50%

Annexes 8. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 1980-L : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.

Voir le tableau 11 pour la définition des autres paramètres.

	Extinction par réforme	Détection par surveillance abattoir	Détection par dépistage	Assainissement par abattage total	Durée entre l'infection et la détection	Durée entre la détection et l'assainissement	Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures (laitier intensif)	Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures (laitier semi-intensif)
<i>α</i>	+	+						
	(-34,3%)	(67,2%)						
<i>$\beta_{\text{étable}}$</i>	+							+
	(-40,3%)							(127%)
<i>$\beta_{\text{pâturage}}$</i>							+	
							(308%)	
<i>Sp.IDS</i>	+++	+++	++++	++++	++	+		+
	(197%)	(389%)	(-1,3%)	(-97,1%)	(50,3%)	(383%)		(129%)
<i>Se.IDS</i>	+++	+++	+++		++	++	+	++
	(-66,4%)	(-80%)	(1,1%)		(-27,1%)	(-92,7%)	(-82,8%)	(98,7%)
<i>P.ab</i>				++				
				(-59,8%)				
<i>Se.les</i>		+						
		(91,5%)						
<i>Taux de réforme</i>	++	+	++					
	(129%)	(124%)	(-0,6%)					

+ : 5 % <TS ≤ 10%

++ : 10 % <TS ≤ 25%

+++ : 25 % <TS ≤ 50%

++++ : TS > 50%

Annexes 9. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 1980-A : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.

Voir le tableau 11 pour la définition des autres paramètres.

	Extinction par réforme	Détection par surveillance abattoir	Détection par dépistage	Assainissement par abattage total	Durée entre l'infection et la détection	Durée entre la détection et l'assainissement	Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures
<i>α</i>	+ (-31%)	+ (82,8%)					
<i>β_{étable}</i>	+ (-32,8%)						
<i>β_{pâturage}</i>							+ (599%)
<i>Sp.IDS</i>	++++ (91,1%)	+++ (139%)	++++ (-2,4%)	++++ (-98,9%)	+ (32%)		
<i>Se.IDS</i>	+++ (-36,6%)	+++ (-46,2%)	+++ (1,5%)		+ (-18,8%)	++ (-92,1%)	+ (-97,1%)
<i>P.ab</i>				++ (-57,2%)			
<i>Se.les</i>		++ (91,9%)					
<i>Taux de réforme</i>		+ (42,1%)					

+ : 5 % <TS ≤ 10%

++ : 10 % <TS ≤ 25%

+++ : 25 % <TS ≤ 50%

++++ : TS > 50%

Annexes 10. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 2000-L : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.

Voir le tableau 11 pour la définition des autres paramètres.

	Extinction par réforme	Détection par surveillance abattoir	Détection par dépistage	Durée entre l'infection et la détection	Durée entre la détection et l'assainissement	Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures (laitier intensif)	Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures (laitier semi- intensif)
α	++ (-48%)		+++ (24,8%)				
$\beta_{\text{étable}}$	++ (-48%)	+ (43,7%)	++ (19,2%)				+ (401%)
$\beta_{\text{pâturage}}$						+ (604%)	
$Sp.IDS$						+ (-0,5%)	
$Se.IDS$	++ (75,5%)	++ (-49,4%)	+ (1,02%)				
$Sp.IDC$							
$Se.IDC$	+++ (89,5%)	++++ (-57,1%)	++ (1,2%)				
$qIDC$							
$Se.les$	+ (-19,4%)		++ (10%)				
$Taux deréforme$		+ (35,6%)	++ (-14%)				
$Se.bac$							

+: 5 % <TS ≤ 10%

++ : 10 % <TS ≤ 25%

+++ : 25 % <TS ≤ 50%

++++ : TS > 50%

Annexes 11. Résultats de l'analyse de sensibilité pour le scénario 2000-A : + indice de sensibilité total (TS), (%) variation relative.

Voir le tableau 11 pour la définition des autres paramètres.

	Extinction par réforme	Détection par surveillance abattoir	Détection par dépistage	Durée entre l'infection et la détection	Durée entre la détection et l'assainissement	Probabilité d'infection d'un animal contact sur pâtures
<i>α</i>	++ (-43,7%)		+++ (31%)			
<i>$\beta_{\text{étable}}$</i>	++ (-44,5%)		+++ (31%)			
<i>$\beta_{\text{pâturage}}$</i>			+ (8,7%)			++ (304%)
<i>Sp.IDS</i>						
<i>Se.IDS</i>	++ (55,7%)	+++ (-50,6%)	+ (-3%)			
<i>Sp.IDC</i>						
<i>Se.IDC</i>	+++ (63%)	++++ (-57%)	++ (-3,8%)		+ (-41,3%)	+ (-56%)
<i>qIDC</i>						
<i>Se.les</i>	+ (-19%)		+ (9,5%)			
<i>Taux de réforme</i>		+ (28%)	++ (11%)			
<i>Se.bac</i>						

+ : 5 % < TS ≤ 10%

++ : 10 % < TS ≤ 25%

+++ : 25 % < TS ≤ 50%

++++ : TS > 50%

Annexe 12. Article 1: Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000.

Transboundary and Emerging Diseases

Transboundary and Emerging Diseases

ORIGINAL ARTICLE

Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000

M. E. A. Bekara¹, L. Azizi², J.-J. Bénet³ and B. Durand¹

¹ University Paris-Est, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (Anses), Epidemiology Unit, Animal Health Laboratory, Maisons-Alfort, France

² Animal Epidemiology Unit, INRA Clermont-Ferrand-Theix/MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK

³ University Paris Est, National Veterinary School of Alfort (ENVA), EpiMAI unit, Maisons-Alfort, France

Keywords:

bovine tuberculosis; spatiotemporal; professionalization; specialization

Correspondence:

B. Durand, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES), Epidemiology Unit, Animal Health Laboratory, 23 avenue du Général de Gaulle, Maisons-Alfort 94706, France.
Tel.: +(33) 1 49 77 13 34;
Fax: +(33) 1 49 77 22 57;
E-mail: benoit.durand@anses.fr

Received for publication July 12, 2013

doi:10.1111/tbed.12224

Summary

We analysed the spatiotemporal variations of bovine tuberculosis (bTB) incidence between 1965 and 2000 in France at the department level (95 areas). Using a Bayesian space–time model, we studied the association between the evolution of bTB incidence and changes of cattle population structure and of herd management practices. Several spatiotemporal hierarchical Bayesian models were compared, and the deviance information criterion was used to select the best of them. Southern France remained a high-risk area over the analysed period, whereas central and western regions were low-risk areas. Besides the frequency of tuberculin skin testing (fixed according to bTB incidence in the preceding years), four factors were associated with an increased risk of bTB: the average herd density and size, the percentage of dairy cows in the cattle population, and the percentage of permanent grassland in cultivated surfaces area. These four factors are linked to the progressive professionalization and specialization of cattle farming, with the disappearance of family farms and of the intensification of breeding systems (especially in dairy farms after the application of the milk quota system in the 1980s). Both trends probably played a significant role in reducing the risk of bTB in France between 1965 and 2000, besides mandatory detection and control procedures.

Introduction

In France, the bovine tuberculosis (bTB) eradication programme started in 1954 and became compulsory throughout France by 1965. In 2000, France was recognized officially free of bTB (herd prevalence rate <0.1% for at least 6 years) by the European Union (E.U). The instantaneous prevalence of bTB in French herds has been decreased from about 13% in 1965 to 1.5% in 1980 and then to <0.1% in 2000 (Fig. 1); the prevalence thus decreased rapidly between 1965 and 1980 and more slowly thereafter (Fig. 1). This evolution, however, has not been even across the country, and the decrease was faster in some departments than in others (Figure S1). For example, on the 1st of January of the years 1965, 1980 and 2000, the herd prevalence in the Cantal department was, respectively, 21.3%, 4.06% and 0.06%, whereas in the

Vienne department, the rates were 21.2%, 0.8% and 0.02%, respectively.

Since 1965, the national control programme has been based on detection of infected herds by: (i) screening for infected animals using the intradermal tuberculin test (IDTT) and (ii) inspection of carcasses at slaughterhouse. Intradermal tuberculin test reactors are culled to prevent spread. In 1990, the control programme was reinforced by an important measure to protect free herds: introduced animals can only come from bTB-free farms and are submitted to an IDTT on arrival (movement restrictions are imposed if this measure is not applied by the farmer). From 1999, the low bTB prevalence allowed introducing in the control programme the slaughter of all cattle in infected herds. Although the same control programme has been implemented in all departments, the frequency of tuberculin skin testing has been adapted to the herd prevalence rate

Bovine Tuberculosis Incidence in France

M. E. A. Bekara et al.

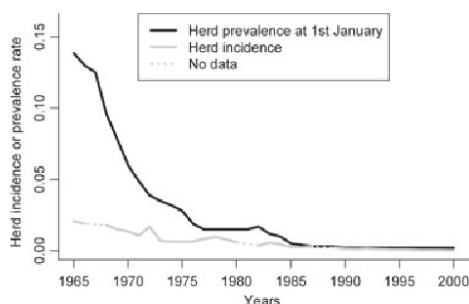


Fig. 1. Evolution of the incidence and prevalence rates of bovine tuberculosis in France, from 1965 to 2000.

in each department, according to the EU Council Directive (64/432/EEC). Thus, tuberculin skin testing could be annual in some departments, biennial, triennial or quadrennial in others, and this frequency could change according to the year. In some cases, IDTT screening was stopped. Similarly, although infected herds are in theory subjected to a total slaughter since 1999, an exception to this rule was applied in the Camargue region from 2003 and in the Côte d'Or and Dordogne departments since 2009.

The population of cattle in France has profoundly changed since the 1950s. Between 1950 and 1980, the dominant production was milk in traditional structures of family type, and herd sizes were generally small. From 1980, the dairy production declined, whereas meat production increased. This was the consequence of European regulations that aimed at limiting milk production (via the introduction of milk quotas in 1984) and that supported beef production. In parallel, the number of cattle herds decreased by three quarters between 1965 and 2000, although the total number of cattle has remained roughly unchanged: the average herd size thus significantly increased. Cattle herd bTB status is strongly dependent on herd management practices: Munyeme et al. (2008) reported that the risk of bTB infection in Zambia was greater for transhumant herds than for sedentary herds [odds ratio (OR) = 3 (1.1–8.6)] (Munyeme et al., 2008). In the UK, Reilly and Courtenay (2007) analysed bTB breakdowns using case-control studies: they reported that the storage of manure for ≥ 6 months increased the odds ratio of transient (i.e. under breakdown restrictions for ≤ 6 months) bTB breakdown [OR = 4.4 (1.3–15.4)] (Reilly and Courtenay, 2007). Similarly, in a study conducted in the southwest of England between 2001 and 2004 by Ramirez-Villaescusa et al. (2010), spreading slurry or manure all year round was found to be associated with an increased risk of bTB herd breakdown [OR = 2.23 (1.10–4.51)] (Ramirez-Villaescusa et al., 2010). In Belgium, Humblet et al. (2010) analysed bTB outbreaks identified

between 1995 and 2006 ($n = 415$) and reported that cattle density was a risk factor for bTB (Humblet et al., 2010). In several studies, the risk of bTB was higher for dairy herds than for other herd types (beef/mixed) (Ramirez-Villaescusa et al., 2010; Karolemeas et al., 2011; Vial et al., 2011; Alvarez et al., 2012). Herd size has also been identified as a risk factor in several studies conducted at the herd level (Griffin et al., 1996; Munroe et al., 1999; Green and Cornell, 2005; Reilly and Courtenay, 2007; Carrique-Mas et al., 2008; Brooks-Pollock and Keeling, 2009; Ramirez-Villaescusa et al., 2010; Wolfe et al., 2010). Other authors highlighted the association between cattle herd bTB status and the number of cattle movements in the infected area (Gilbert et al., 2005). A study conducted in Belgium identified the proportion of cattle movements from an infected area during the current year as the main risk factor for bTB (Humblet et al., 2010). History of tuberculosis, in the herd or in the region, has also been identified as a risk factor in several studies (Olea-Popelka et al., 2004; Carrique-Mas et al., 2008; Humblet et al., 2010; Karolemeas et al., 2011). Finally, the proximity to an outbreak was a risk factor for between-herd transmission of bTB (Griffin et al., 1996; Gilbert et al., 2005; Karolemeas et al., 2011).

In France, between 1950 and 2000, there have been simultaneous changes in farming practices (with the disappearance of family farms and professionalization of breeder activity), herd structures (changes in both size and type of herd), in the pattern of disease (the incidence of tuberculosis decreasing more or less rapidly depending on the department) and in the control programme (gradually adapted, according to the evolution of the disease, in each department). The declining prevalence and incidence of bTB in France since the 1950s is presumably due to the effectiveness of the bTB control programme, but the profound changes to herd structures and management practices during this period are also likely to have contributed.

The aim of this work was to analyse the spatiotemporal variations of the incidence of bTB in France between the implementation of mandatory prophylaxis (in 1965) and obtaining the bTB-free status (in 2000). In particular, this work (i) highlights areas of high and low relative risks that remained so throughout the 35-year period and (ii) analyses the association between the evolution of the incidence of bTB and the evolution of cattle population structure and of herd management practices.

Materials and Methods

Data

Bovine tuberculosis incidence

The number of newly reported infected herds (herds that became positive for bTB during a given year after having

been negative the previous year) was obtained from the French Ministry of Agriculture, Food and Forestry (MAFF). The annual incidence has been recorded only since 1981. The herd incidence (n) before that date was calculated from the number of infected herds on the 1st of January for each year (N_1), the number of herds cleaned during the year (A) and the remaining number of infected herds on the 31st of December (N_2): $n = N_2 + A - N_1$. Herd incidence data were thus obtained for each year between 1965 and 2000 included, with the exception of 3 years (1967, 1981, 1988) for which the MAFF annual detailed report on bTB did not include these data, for unknown reasons.

Frequency of tuberculin skin testing

During the study period, French cattle herds were tested every 1, 2, 3 or 4 years using the simple intradermal tuberculin test (IDTT) for evidence of infection with *M. bovis*. Moreover, screening was stopped in some areas for part of the study period. For each department and for the period 1989–2000, the frequency of tuberculin skin testing was obtained from MAFF. For the period before 1988, we used the frequency of tuberculin skin testing recommended by the EU Council Directive (64/432/EEC), implemented by the MAFF. This directive sets the rules for changing the frequency of testing according to the observed herd prevalence in the area:

- 1 Screening should be biennial if the herd prevalence rate in the area has been <1% for 2 years.
- 2 Screening should be triennial if the herd prevalence rate in the area has been <0.2% for 4 years.
- 3 Screening should be quadrennial (or can be stopped) if herd prevalence rate in the area has been <0.1% for 6 years.

Breeding structures and farming practices

Annual data for permanent grassland (ha), cultivated surface (ha), number of cattle, number of dairy cows and number of cattle herds for each department were provided by the MAFF.

Model

Model structure

We considered a spatiotemporal hierarchical Bayesian approach to model the incidence of bTB by department, taking into account a set of covariates: the proportion of dairy cows in the cattle population, the proportion of permanent grassland in the total cultivated area, the average herd size (number of animals) and the cattle herds density (herds/km²). Note that the proposed model is an extension of the hierarchical Bayesian spatial model proposed by Besag, York and Mollie (Besag et al., 1991). This spatial model has been widely used in epidemiology because they

improve the estimation of the relative risk by taking into account the spatial dependence between the epidemiological units.

At the first level of the hierarchy of our model, we assumed that the number of reported infected cases (denoted Y_{it}) in department i ($1 \leq i \leq N$), during period t ($1 \leq t \leq T$), follows a Poisson distribution:

$$Y_{it} \sim \text{Position}(E_{it}\lambda_{it})$$

Where

- 1 E_{it} is the number of expected cases (i.e. the product of the national incidence rate during period t by the number of cattle herds in the department i during the same period) and
- 2 λ_{it} is the unknown relative risk (RR) in department i and period t , which corresponds to the standardized incidence ratio (SIR) in that department for that period.

At the second level, the log-RRs are decomposed into:

$$\log(\lambda_{it}) = \alpha + \mu_i + v_i + \gamma_t + \zeta_{it} + \sum_{k=1}^K \beta_k X_{ik}$$

Where:

α is the intercept of the model,

X_{ik} is a vector of K covariates, and β_k are the associated coefficients,

μ_i is the main spatial random effect for department i ,

v_i is the spatial unstructured heterogeneity random effect for department i ,

γ_t is the main temporal random effect of the period t .

ζ_{it} is the space–time interaction random effect for department i and period t .

The two spatial random effects μ_i and v_i represent latent variables capturing the effects of risk factors that may be unknown or unmeasured, spatially structured μ_i or not v_i . Similarly, the temporal random effect γ_t represents a latent variable capturing temporal changes due to unknown or unmeasured risk factors in the whole study region. The space–time interaction term ζ_{it} captures any departure from the main spatial and temporal patterns.

The random unstructured heterogeneity v_i was specified as a Normal distribution:

$$v_i \sim N(0, \sigma_v^2)$$

where σ_v is the standard deviation parameter for the unstructured heterogeneity effect.

The spatially correlated heterogeneity component μ_i had been specified by a Gaussian conditional autoregressive (CAR) model (Kunsch, 1987), which allows to express the spatial dependence between observations in adjacent locations. It is defined as follows:

$$p(\mu_i | \mu_j, j \neq i) \sim N\left(\frac{\sum_{j \neq i} w_{ij} \mu_j}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}, \frac{\sigma_\mu^2}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}\right)$$

With $W = (w_{ij})$ is an adjacency matrix, where $w_{ij} = 1$ if we consider departments i and j adjacent and 0 otherwise. σ_μ is the standard deviation parameter that controls the conditional variability of relative risk in the spatially structured component.

Similarly, for the temporal effect, a (CAR) model had been specified as:

$$p(\gamma_t | \gamma_d, d \neq t) \sim N\left(\frac{\sum_{d \neq t} z_{td} \gamma_d}{\sum_{d \neq t} z_{td}}, \frac{\sigma_\gamma^2}{\sum_{d \neq t} z_{td}}\right)$$

with $Z = (z_{td})$ is the temporal adjacency matrix, where $z_{td} = 1$ if t and d are neighbours and 0 otherwise. Here, we consider the first-order neighbourhood system which considers periods $t-1$ and $t+1$ as the neighbours for period t . σ_γ is the standard deviation parameter.

Knorr-Held (2000) distinguished four different types of space-time interactions, namely space-time exchangeable, spatial independent but linked in time, time-independent linked in space and space-time inseparable (Knorr-Held, 2000). For the sake of generality, we considered a space-time inseparable interaction, using the approach proposed by Abellan et al. (2008). The space-time interaction was assumed to be generally low, departures from this rule being, however, possible. This led to use a mixture model with two components for the distribution of the ζ_{it} (Abellan et al., 2008):

$$\zeta_{it} \sim \pi N(0, \sigma_1^2) + (1 - \pi)N(0, \sigma_2^2)$$

The two components have Gaussian distributions with mean 0 and variances σ_1^2 and σ_2^2 , respectively, with σ_1^2 assumed to be small. To insure identification of both components, we used the re-parametrization proposed by Robert (2007), according to which $\sigma_2^2 = \sigma_1^2 + k$ (Robert, 2007).

Model parameterization

In some departments, few or even no infected herds were reported during some years (especially after 1990). Thus,

data sets were aggregated over seven 5-year periods: 1965–1970, 1971–1974, 1975–1978, 1979–1984, 1985–1990, 1991–1995 and 1996–2000 (Table 1). As data were missing for 3 years (1967, 1981, 1988), periods 1 (1965–1970), 4 (1979–1984) and 5 (1985–1990) are periods of 6 years corresponding to 5 years with data and 1 year for which data were missing. To define five periods of average duration 5 years, periods 2 (1971–1974) and 3 (1975–1978) had to be shortened to 4 years. These two ‘shortened’ periods were chosen in a plateau of the national incidence curve to minimize effects on the estimation of incidence ratios by the model (Fig. 1).

All quantitative covariates were standardized. To assess the effect of these covariates on the herd incidence of bTB, we used a difference of one standard deviation.

The frequency of tuberculin skin testing obtained by IDTT was grouped into three categories: annual, biennial (reference) and ‘lightened’: triennial, quadrennial, mixed (several different rhythms during the period) or stopped.

Following a Bayesian approach, the parameters are treated as random variables and therefore prior knowledge is incorporated via prior distributions. Specifically we used an improper uniform distribution for the fixed effects α , β . The prior for π was uniform on [0,1]. We chose an inverse gamma with parameters 0.5 and 0.0005 for the standard deviation parameters (σ_μ , σ_ν , σ_γ), following (Kelsall and Wakefield, 1999).

Half-normal distributions were used for σ_1 and k as in Abellan et al. (2008):

$$\sigma_1 \sim N(0, 0.01)I_{(0,+\infty)}$$

$$k \sim N(0, 100)I_{(0,+\infty)}$$

Bayesian estimation is carried out using the WinBUGS software (version 1.4) (Lunn et al., 2000, 2009), generating with Markov chain Monte Carlo (MCMC) multiple samples of the parameters of the statistical model. We

Table 1. Evolution at the national level of the herd incidence rate, of the frequency of tuberculin skin testing and of indicators of cattle population structures and of farming practices

Variables	1965–1970	1971–1974	1975–1978	1979–1984	1985–1990	1991–1995	1996–2000
Permanent grassland (%)	41.21%	41.88%	40.54%	39.89%	38.54%	37.07%	35.78%
Dairy cows (% of cattle population)	38.96%	37.64%	36.91%	30.23%	26.97%	23.01%	21.55%
Herd density (herds/km ²)	2.28	1.81	1.55	1.31	1.04	0.78	0.62
Herd size	17.37	23.43	28.53	31.71	39.58	48.80	60.21
Frequency of tuberculin skin testing (number of departments)							
Stopped or quadrennial	1	1	2	2	0	1	8
Annual	94	86	74	69	35	23	13
Biennial	0	4	13	24	52	48	38
Triennial	0	0	0	0	7	23	36
Mixed	1	5	7	1	2	0	0
Herd incidence rate	0.0175	0.01035	0.00765	0.00519	0.00233	0.00109	0.000473
Herd prevalence rate (1st January)	0.0718	0.0236	0.0149	0.0108	0.0043	0.0016	0.00053

M. E. A. Bekara et al.

generated a total of 50 000 iterations (with a thin = 50) discarding the first 20 000 iterations as a burn-in period of MCMC. To check the convergence of the simulated sequences, we used the convergence diagnostic (Gelman and Rubin, 1992), which was nearer to 1.0 for all parameters as well as visual inspection of the plots of the sampled parameters. A sensitivity analysis on prior distributions of hyper parameters was performed to measure the robustness of the results. The posterior distributions showed the consistency of results.

Model exploitation

To detect collinearity between dependent variables, Spearman's rank correlation coefficients were computed for each pair of covariates. Different models have been compared to choose the best one describing our data. This was achieved by first fitting the model just with fixed effects which allowed us, using a forward stepwise approach, to choose the best combination of covariates. Then we included the different random effects and selected the best model including both fixed and random effects. Models were compared by considering the deviance information criterion (DIC) (Spiegelhalter et al., 2002), which is computed routinely by WinBUGS. The model with smaller DIC value was chosen.

Residuals, that can be used to assess how well the data fits the selected model, were computed as the difference between the predicted standardized incidence ratios (λ_{it}) and the estimated SIRs: the ratio of the number of herds reported infected in a given department for a given period over the expected number of herds reported infected (i.e. the product of the national incidence rate during the period by the number of herds in the department) (Figure S1).

For each department, we computed a 0–7 score corresponding to the number of periods for which the department was at risk ($\lambda_{it} > 1$). To map SIRs and covariates, we used the zoning proposed by Pluvinage (1971), with a small modification to take into account the evolution of the agricultural situation in some departments since 1970. This zoning groups the French departments into six major areas (Fig. 2a), each presenting relatively homogeneous characteristics for cattle population:

- 1 North area (N): cattle farms in this area are mostly dairy herds in lowlands.
- 2 East area (E): a mountainous dairy production area. Meat production is limited to lightweight calves for slaughter and culled cows.
- 3 Centre area (C): the 'Massif Central' region and the bordering regions in the North; it is specialized in the production of meat, and most cattle are beef cows.
- 4 Southeast area (SE): cattle farming is poorly developed, due to the Mediterranean climate which is poorly conducive to forage production. This area, however,

Bovine Tuberculosis Incidence in France

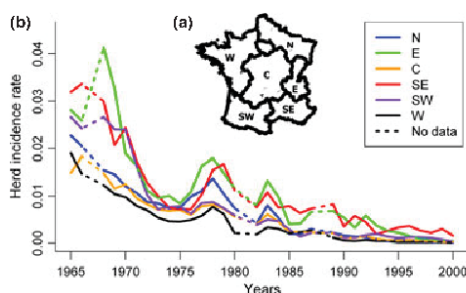


Fig. 2. Evolution of the incidence rate for each region in France between 1965 and 2000; (a) definition of six homogeneous zones for the characteristics of the cattle (adapted from Pluvinage, 1971); (b) evolution of incidence rate.

contains the Camargue region where a specific type of extensive breeding exists for fighting bulls.

- 5 Southwest area (SW): cattle farming is not of primary importance here, but the herd density is not negligible, with similar proportions of dairy and beef herds.
- 6 West area (W): this is the leading dairy region and also the leading region for meat production (calves for slaughter and culled cows) although the cows are mainly dairy cows.

Choropleth maps were constructed using the Quantum Gis software (QGIS Development Team, 2012).

Results

Descriptive analysis

National-level herd incidence rate quickly declined between 1965 and 1983 and more slowly afterwards. It became roughly stable from 1990 (Fig. 1). This decrease occurred in parallel in the six areas, starting from different incidence levels in 1965: at that time, the most severely affected area was E, and the least affected was W (Fig. 2b). Since 1990, the incidence rate has been low and similar in all areas, except in the SE area where it remained higher than elsewhere (Fig. 2b).

At the national level, the proportion of dairy cows decreased over time, as well as the herd density and the proportion of permanent grassland in the cultivated surface area (that decreased only slowly) (Table 1). The average herd size increased significantly; it was 3.5 times larger during period 7 (1996–2000) than during period 1 (1965–1970) (Table 1). The W area had the highest herd density throughout the study period and the SE area the lowest (Figs 3a and S2). Average herd size did increase continuously and generally homogeneously in the six areas (Figs 3c and S3). The largest average herd sizes were

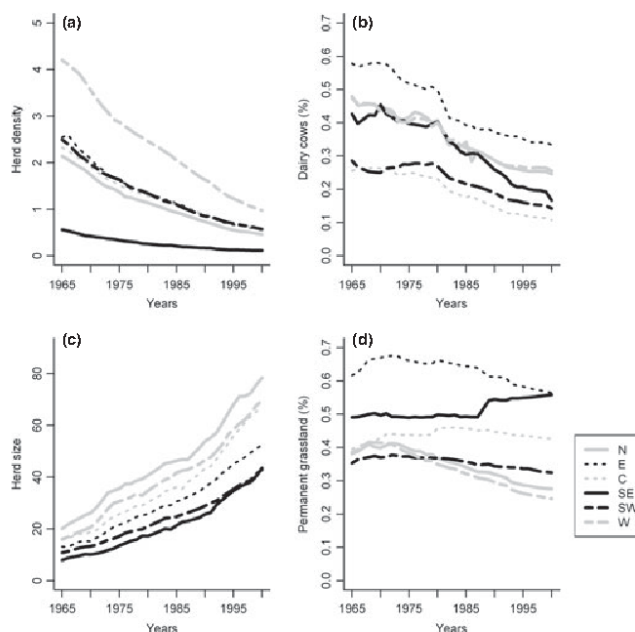


Fig. 3. Evolution, from 1965 to 2000, of (a) herd density per km²; (b) the percentage dairy cows in the total cattle population; (c) the average herd size; (d) the percentage of permanent grassland in the cultivated area.

observed in the N area and the lowest in the SE area (Figs 3c and S3). Between periods 1 (1965–1970) and 3 (1975–1978), the percentage of dairy cows was high ($\geq 41\%$) in four areas: W, N, E and SE (Figs 3b and S4). From period 4 (1979–1984) and because of the application of the milk quota system, the percentage of dairy cows decreased in all areas (Figs 3b and S4). The proportion of permanent grassland in the cultivated surface area remained stable between periods 1 (1965–1970) and 3 (1975–1978) (Figs 3d and S5). It decreased afterwards in all areas, except in the SE area where it continuously increased (Figs 3d and S5).

The percentage of departments with yearly tuberculin skin testing was above 70% from 1965 until 1984 and then decreased gradually to 13.5% during the most recent period (1996–2000) (Table 1).

Spatiotemporal hierarchical Bayesian model

None of the covariate pairs were significantly correlated (maximal value of the Spearman's rank correlation coefficient: 0.62), and all of the covariates were thus kept for multivariate analysis.

Using our model selection procedure, as described in section Model exploitation, the DIC suggested for the fixed effects selection that all the covariates need to be kept in the model. As for the inclusion of the random effects, the lower DIC value was associated with the model that includes the spatial, temporal and space–time effects, in addition to the five covariates (Table 2).

In the selected model, as expected, a significantly higher SIR was associated with an annual rather than biennial rhythm of prophylaxis [incidence ratio (IR) = 1.13, 95%

Table 2. Model comparison criterion (DIC) for all fitted models

Model	DIC
PGC + SH + HDN + PDC + FREQ + μ_t + γ_t + ν_t + $\zeta_{t,r}$	5189.1
PGC + SH + HDN + PDC + FREQ + μ_t + γ_t + ν_t	34490.0
PGC + SH + HDN + PDC + FREQ + γ_t + ν_t	34463.8
PGC + SH + HDN + PDC + FREQ + μ_t + ν_t	35437.0

PGC: percentage of the permanent grassland area in the total cultivated area; SH: average herd size; HDN: herd density per km²; PDC: percentage of dairy cows in cattle population; FREQ: frequency of tuberculin skin testing; γ_t : temporal autocorrelation; μ_t : spatial autocorrelation; $\zeta_{t,r}$: space-time interaction; ν_t : unstructured spatial heterogeneity.

credible interval (CI): (1.02–1.26)] (Table 3). No significant difference in incidence was associated with the 'lightened' rhythm (Table 3). The increase in average herd size was associated with a significantly higher SIR, with an IR of 1.15 for an increase of one standard deviation (19 animals) [95% CI: (1.01–1.40)] (Table 3). Similarly, an increase of the proportion of permanent grassland in the total cultivated area was a risk factor for bTB incidence, with an IR of 1.03 for an increase of one standard deviation (24%) [95% CI: (1.001–1.13)] (Table 3). An increase in herd density in the department was associated with a significantly higher SIR, with an IR of 1.02 for an increase of one standard deviation (1.3 herds/km²) [95% CI: (1.0005–1.08)] (Table 3). Likewise an aggravating effect was associated with the percentage of dairy cows in the cattle population, with an IR of 1.02 for an increase of one standard deviation (16%) [95% CI: (1.001–1.09)] (Table 3).

The temporal autocorrelation γ_t did not show any clear trend, with positive or negative values according to the period (Table 3). The spatial autocorrelation μ_i was negatively linked to bTB risk in the W and C areas and in some departments of the N, E and SW areas. On the contrary, it

was positively linked to bTB risk in the SE area and in some departments of the N, E and SW areas (Figure S6).

The distribution of departments according to the number of times the department was predicted to be at risk ($\lambda_{it} > 1$) is shown in Fig. 4 (see also Table S1). The areas E (southeastern part), SE, SW and C (for departments bordering the SE and SW areas) were high-risk areas ($\lambda_{it} > 1$ for 6 or 7 of the seven periods). Conversely, the areas C (northern and central parts) and W (northern part) were low-risk areas ($\lambda_{it} > 1$ for 0 or 1 of the seven periods).

Three patterns were observed for the evolution of the predicted SIR over time (Fig. 5):

- 1 An increase and followed by a decrease, in the N area and in the C area,
- 2 A decrease in the W area and
- 3 A stability in the south of E area or an increase in the south of France (SE and SW areas, the western part of the SW area being, however, predicted to be at low risk until period 6).

Residuals analysis showed that the model predictions for periods 1, 2, 3, 4 and 5 (1965–1990) were good, with a single department for which the predicted SIR was slightly over-estimated (Fig. 6). For periods 6 and 7 (1991–2000), the model slightly under- or over-estimated the SIR for some departments of the SE area. However, the absence of spatial and/or temporal clustering of the departments where the SIR was either overestimated or underestimated suggests a good quality of predictions.

Discussion

Bovine tuberculosis (bTB) is a slowly progressing disease, and long data series are necessary for studying bTB risk factors or for analysing the efficacy of control programmes at the country level. Only few data sets are available in

Table 3. Posterior medians and 95% CIs for the different parameters of the selected model

Variable	Median	Credible interval at 95%
Permanent grassland (%)	1.03 ^a	1.001–1.13
Herd size	1.15 ^b	1.01–1.40
Herd density (Herds/km ²)	1.02 ^c	1.0005–1.08
Dairy cows (% of cattle population)	1.02 ^d	1.001–1.09
Frequency of tuberculin testing:		
Every 2 years	Ref	–
Every year	1.13 ^e	1.02–1.26
Other	0.98 ^e	0.96–1.05
Temporal autocorrelation:		
1965–1970	0.09	0.08; 0.46
1971–1974	0.15	0.27; 0.04
1975–1978	0.004	0.09; 0.10
1979–1984	0.10	0.02; 0.18
1985–1990	0.09	0.0002; 0.18
1991–1995	0.02	0.15; 0.11
1996–2000	0.10	0.32; 0.085
σ_{γ}^2	0.029	0.005; 0.10
σ_{μ}^2	0.53	0.27; 0.91
σ_{ϵ}^2	0.10	0.021; 0.227
σ_{η}^2	0.409	0.36; 0.45
σ_{ζ}^2	3.32	1.47; 7.63

^aIncidence ratio computed for a difference of 24% (standard deviation of the variable). ^bIncidence ratio computed for a difference of 19.2 animals (standard deviation of the variable). ^cIncidence ratio computed for a difference of 1.3 herds/km² (standard deviation of the variable). ^dIncidence ratio computed for a difference of 16% (standard deviation of the variable). ^eIncidence ratios.

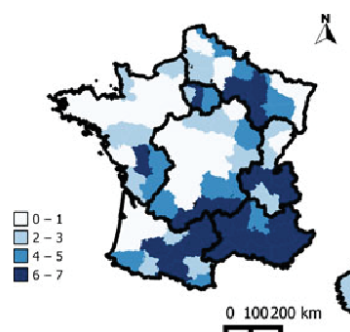


Fig. 4. Number of periods for which departments-specific predicted standardized incidence ratios were >1.

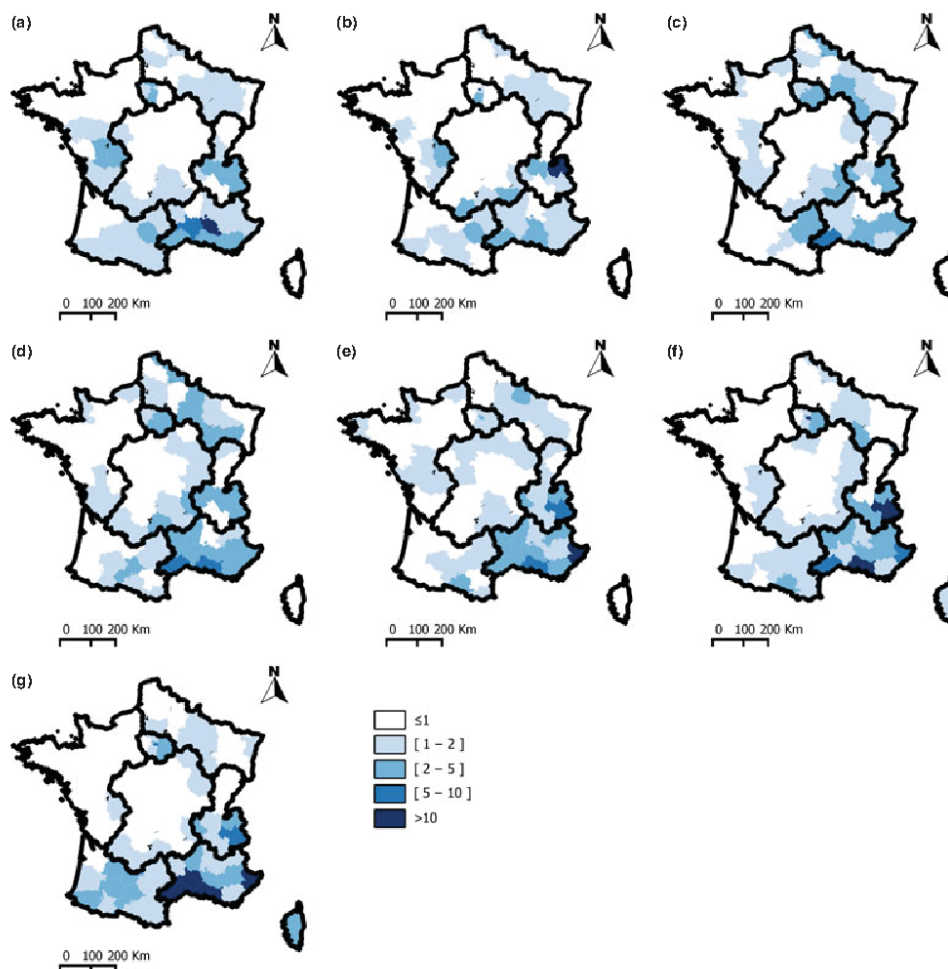


Fig. 5. Posterior means of relative risks between 1965 and 2000. (a) 1965–1970; (b) 1971–1974; (c) 1975–1978; (d) 1979–1984; (e) 1985–1990; (f) 1991–1995; (g) 1996–2000.

European countries to document the evolution of bTB herd incidence or prevalence over long periods (>30 years). However, some descriptive studies have been published about the evolution of the epidemiological situation of bTB and about disease control strategies since the beginning of bTB control. In the Irish Republic, bTB incidence decreased from 2.99% in 1960 to 0.33% in 2004 (Good, 2006). In Great Britain, the control programme launched in 1950 reduced the number and incidence of

IDTT reactors from nearly 15 000 (16.2 reactors per 10 000 cattle tests) in 1961 to 569 (2.3 reactors per 10 000 tests) in 1982 (de la Rua-Domenech, 2006). This progress was stopped in the mid-1980s, when the situation began to gradually worsen to a point where in 2004 Great Britain has one of the highest incidences of bTB in the EU (number and incidence of IDTT reactors: more than 25 000, more than 50 reactors per 10 000 cattle tested) (de la Rua-Domenech, 2006). In West Germany, the percentage of

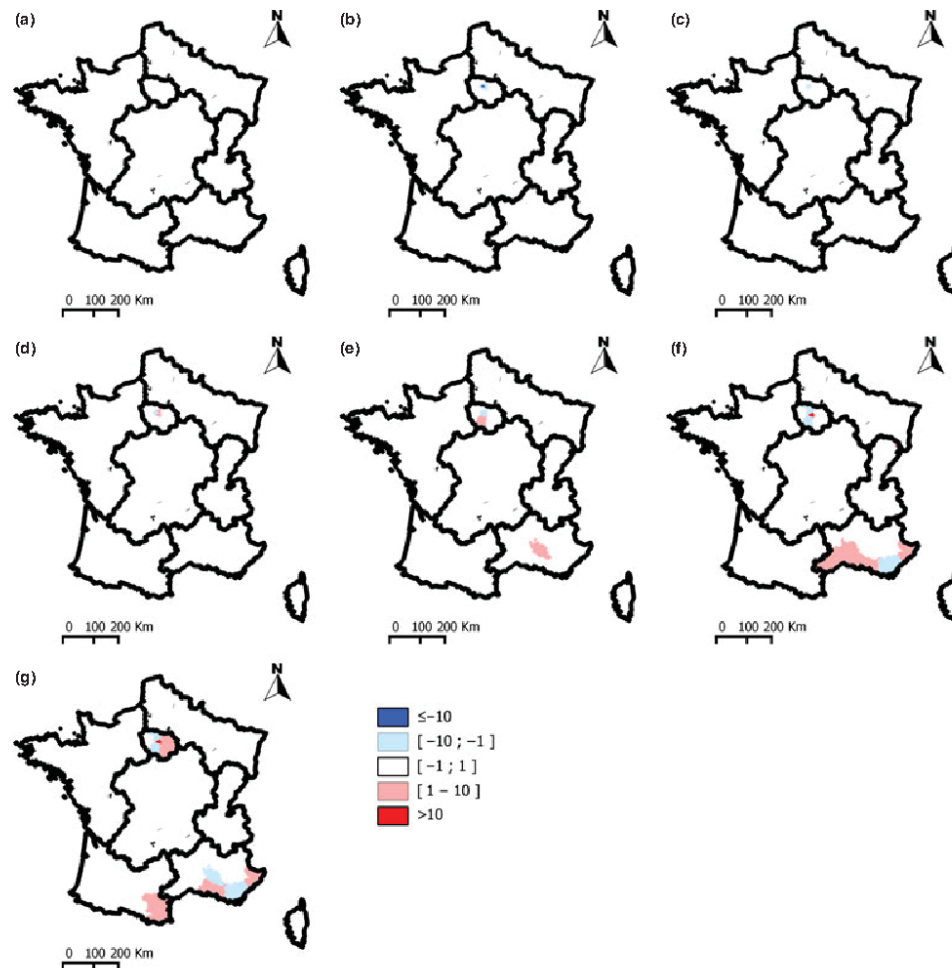


Fig. 6. Spatiotemporal distribution of model residuals. (a) 1965–1970; (b) 1971–1974; (c) 1975–1978; (d) 1979–1984; (e) 1985–1990; (f) 1991–1995; (g) 1996–2000.

IDTT reactors decreased from 1.52% in 1961 to 0.20% in 1980 (Schliesser, 1982).

Our study is the first that describes both the evolution of the incidence and prevalence of bTB from the start of the compulsory control programme (1965) to the free status (2000), and analyses the association between bTB control progress and changes to cattle population structures and herd management practices. This study was performed on aggregated data (in time and space) and is thus subjected to

ecologic bias (ecological fallacy) when making causal inferences at the herd level (Morgenstern, 1982; Richardson et al., 1987). Aggregated data capture only partly the heterogeneity of the exposure level and of the values of covariates between herds of the same department, during the same period (Morgenstern, 1995). Therefore, the effect of covariates, estimated at department level, should be interpreted with caution when inferring results at the herd level or when comparing with others studies conducted at the farm level.

The predicted SIRs allowed us to describe the evolution of the distribution of bTB in France. Most at-risk departments were those of the southern half of France, where SIRs remained stable or increased during the seven periods. Conversely, the northern half of France (especially the C and W areas) was a low-risk area, with a rapid decrease in SIR over time.

This geographical variation in the distribution of bTB between the south (SE area) and the north (W and C areas) of France may be linked to development of cattle breeding and to the dominant herd type in these areas. Indeed, the type and the economic importance of livestock cattle vary greatly between these three areas. Cattle farming is strongly developed in the W area: it is the leading region for both dairy and meat production. The C area mainly produces sucklers, a sector that has undergone a significant professionalization since the implementation of the European regulations that aimed at limiting milk production (via the introduction of milk quotas, in the early 1980s). Cattle farming remains poorly developed in the SE area and is of little weight in the local economy: the Mediterranean climate is not suitable for the production of fodder needed to feed cattle. However, this area contains the Camargue region where fighting bulls are bred. The difficulty in applying screening tests by IDTT and the low sensitivity of these tests due to the stress of animals when tested may explain why this region remained at risk.

According to the DIC criterion, the best model incorporated all the covariates, the spatial autocorrelation, the temporal autocorrelation and the space–time interaction random effect. Several factors are known to influence the epidemiology of bTB, including herd size, herd (or animal) density (Humblet et al., 2010), herd management practices (Allepuz et al., 2011) and environmental variables such as the annual amplitude of mean middle-infrared temperature (Humblet et al., 2010). Due to the absence of data for the whole study period (1965–2000), it was not possible to incorporate in the model covariates describing cattle movements or environmental conditions.

In our study, the average herd size was a risk factor for bTB outbreaks, [IR = 1.15 (1.01–1.40)]. This result is consistent with previous findings (Griffin et al., 1996; Munroe et al., 1999; Green and Cornell, 2005; Reilly and Courtenay, 2007; Carrique-Mas et al., 2008; Brooks-Pollock and Keeling, 2009; Ramirez-Villaescusa et al., 2010; Wolfe et al., 2010). A study of 151 dairy and 477 beef herds between 1985 and 1994 in Canada showed that increasing herd size was associated with an increased risk of being positive for bTB, herds of >80 animals having an odds ratio of 9.3 [3.2–27.6] compared to herds of <16 animals (Munroe et al., 1999). In the United Kingdom, Brooks-Pollock and Keeling (2009) showed that herd size was a risk factor for bTB persistence: after a breakdown, nearly 90% of herds with fewer

than 20 animals successfully passed two IDTT, against 55% for herds containing 400 animals (Brooks-Pollock and Keeling, 2009). In the Republic of Ireland, Wolf et al., (2010) found in a retrospective study that herds of 30–79 animals were more at risk than herds <30 cattle [hazard ratio: 1.8 (1.5–2.1)] (Wolfe et al., 2010). Several studies in the UK have shown that an increase of one log unit in herd size was associated with an OR significantly higher than 1 (Griffin et al., 1996; Green and Cornell, 2005; Reilly and Courtenay, 2007; Carrique-Mas et al., 2008; Ramirez-Villaescusa et al., 2010). British scientists explain the effect of size on bTB by an increased probability of contact between cattle, and because large farms buy more cattle, thus increasing the likelihood of introducing infected animals. Furthermore, the likelihood of detecting at least one infected animal during IDTT screening increases with herd size, as herd sensitivity of screening tests increases with the number of tested animals.

Like herd size, we found increasing herd density to be a risk factor for bTB [IR = 1.02 (1.0005–1.08) IC 95%]. This result was expected: as the number of herds in a region increases, the probability for a herd to be exposed to infection increases, due to contacts on pastures between animals of different farms. During the 35 years of the study period, the cattle herd density decreased in all French regions. This decrease is linked to the professionalization of farming, with the disappearance of family farms and of small herds, which were no more economically viable. In Belgium, cattle density was identified as a risk factor for bTB (Humblet et al., 2010).

The extent of permanent grassland (as a percentage of cultivated surface area) was identified as a risk factor for bTB [IR = 1.03 (1.001–1.13)]. This covariate is a proxy for the area dedicated to pastures. A higher pasture density increases the number of neighbouring herds, thus the risk of bTB transmission, as suggested by an English questionnaire-based study performed in 1999 (Humblet et al., 2009). Furthermore, a higher pasture density increases the probability of contact with wildlife and the corresponding bTB transmission risk (Johnston et al., 2005).

The model identified the percentage of dairy cows as a risk factor [IR = 1.02 (1.001–1.09)]. Today dairy farms are intensively managed, the animals being frequently or continuously kept in stables. Intensively managed herds are at higher risk of bTB breakdowns than other herds (Griffin et al., 1993; O'Connor et al., 1993): in stables, cattle tend to have closer contacts than when at pasture, potentially increasing both cattle-to-cattle transmission and the interactions with wildlife visiting the buildings (Johnston et al., 2011). Whatever the management system (intensive or extensive, as it was the case in France until the 1970s), close contact between cows during milking increases the risk of bTB transmission (Barlow et al., 1997), and production

stresses experienced by dairy cattle may increase their susceptibility or lessen their immune resistance to infection (Griffin et al., 1993). All these elements suggest that the within-herd transmission of *M. bovis* is more intense in dairy herds than in suckling herds. Several studies in the UK showed an association between the risk of bTB and dairy production: Ramirez-Villaescusa et al. (2010), in a retrospective cohort study in the southwest of England, found that the presence of dairy cows on a farm was a risk factor [OR = 2.18 (1.12–4.24)] (Ramirez-Villaescusa et al., 2010). In the case-control study (including 1150 case-herds and 2852 control farms) by Vial et al. (2011), dairy herds showed a significantly higher risk of bTB than non-dairy herds [OR = 1.30 (1.12–1.58)] (Vial et al., 2011). The case-control study (including 84 case-herds and 213 control farms) by Karolemeas et al. (2011) found that the risk of bTB breakdown recurrence was higher in dairy herds than beef/other herds [OR = 2.5 (1.3–5.1)] (Karolemeas et al., 2011). In a study in New Zealand (Porphyre et al., 2008) between 1984 and 2004, the risk was higher for dairy herds than for beef herds [RR = 3.43 (1.70–6.92)]. In Spain, Alvarez et al. (2012) showed that within-herd transmission dynamics (β) of bTB was higher in dairy herds (median 4.7) than in beef or bullfighting herds (2.3 and 2.2 respectively) (Alvarez et al., 2012). The authors explain these results as a consequence of dairy cattle reaching an older age than beef cattle and therefore being exposed to the risk of bTB infection for longer, there being more time to incubate infection (Ramirez-Villaescusa et al., 2010). This argument is valid for France until the 1980s, but after the implementation of milk quotas, the age at culling of dairy cows decreased: 90% of dairy cows are now culled after 2.5 lactations (Derville et al., 2009). Indeed, the application of the milk quota system from 1984 induced changes in the demographic structure of dairy herds, with a decrease in the age at culling, an increase in the culling rate and a wider use of heifers born on the farm to restock cow herds. These changes reduced the bTB risk in dairy herds during the last three periods. Nevertheless, the percentage of dairy cows was a risk factor when considering the seven time periods, from 1965 to 2000.

A significant association was observed between the frequency of tuberculin skin testing and the risk of bTB in the department. This result was expected because the frequency of tuberculin testing was determined by the annual herd prevalence rate. The absence of association between SIR and 'lightened' frequencies of tuberculin testing suggests that having stopped IDTT screening does not explain the resurgence of the disease, observed in some departments from 2004.

The predicted spatial autocorrelation values were negatively linked to bTB risk in the northern half of the country (except the centre of the N area) and positively linked to

bTB risk in the southern half of France. This contrast was also observed for the predicted SIRs. It may reflect disparities in the application of the control programme, linked to lower financial resources allocated by local authorities in southern France where the importance of cattle breeding in the local economy is weak. It may also reflect a higher proportion of professional farms in the northern half of France than in the southern half.

Indeed, the professionalization of cattle farming had a significant effect on the evolution of bTB. The transition from family structures to professional farming was accompanied by improvements of biosafety conditions, regular veterinary monitoring, compliance with good breeding practices (quarantine, control of introduced animals, husbandry) and the separation of animals in distinct groups (according to their age). The professionalization of farming thus improved the effectiveness of control programme both in dairy and in beef herds and allowed implementing key measures for cattle traceability, such as the individual identification of animals. In our study, the predicted SIR values rapidly decreased in areas where professionalization began earlier (the W, N and C areas). Cattle farming has a weak economic weight in the southern half of France, where professionalization was less marked, and SIR values remained stable or even increased over time in that part of the country. These north-south differences in the professionalization of cattle farming persisted to the end of study period, as illustrated by the higher percentage of non-professional farms (defined by the MAFF as farms with <20 cattle) in the southern half of France, in 2000 (Fig. 7). The specialization over time of professionally farmed herds has been associated with the decline of dairy herds and the increase in beef herds. These developments are direct consequences

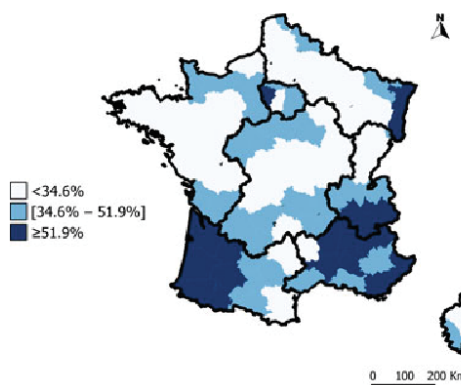


Fig. 7. Geographical variations of the non-professional cattle herds (<20 animals) in 2000 (34.6% is the national-level percentage).

of European regulations limiting milk production, via the introduction of milk quotas (decreasing the percentage of dairy cows and inducing changes in demographic structure) and the financial incentives that favoured beef production from 1980. This specialization may partly explain the reduction of SIR values from period 5 (1979–1984) in the northern part of France.

In conclusion, our study shows that the evolution of the herd incidence of bTB in France between the beginning of the compulsory control programme (1965) and the bTB-free status (2000) was partly attributable to changes in herd management practices and in cattle population structures. Professionalization has also been a factor reducing the risk of bTB, especially in northern France. In the southern part of France where the professionalization of herds is lower, the risk of the disease remained stable over time. The effects of European regulations limiting milk production and favouring beef production may also have contributed to reducing the disease risk.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Ministry of Agriculture, Food and Forestry (MAFF) and especially Mrs. Colombani from AGRESTE service, for providing of historical data.

References

- Abellan, J. J., S. Richardson, and N. Best, 2008: Use of space-time models to investigate the stability of patterns of disease. *Environ. Health Perspect.* 116, 1111–1119.
- Allepuz, A., J. Casal, S. Napp, M. Saez, A. Alba, M. Vilar, M. Domingo, M. A. Gonzalez, M. Duran-Ferrer, J. Vicente, J. Alvarez, M. Munoz, and J. L. Saez, 2011: Analysis of the spatial variation of Bovine tuberculosis disease risk in Spain (2006–2009). *Prev. Vet. Med.* 100, 44–52.
- Alvarez, J., A. Perez, J. Bezos, S. Marques, A. Grau, J. L. Saez, O. Mínguez, L. de Juan, and L. Domínguez, 2012: Eradication of bovine tuberculosis at herd-level in Madrid, Spain: study of within-herd transmission dynamics over a 12 year period. *BMC. Vet. Res.* 8, 100.
- Barlow, N. D., J. M. Kean, G. Hickling, P. G. Livingstone, and A. B. Robson, 1997: A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Prev. Vet. Med.* 32, 57–75.
- Besag, J., J. York, and A. Mollie, 1991: Bayesian image restoration with applications in spatial statistics. *Ann. Inst. Stat. Math.* 43, 1–20.
- Brooks-Pollock, E., and M. Keeling, 2009: Herd size and bovine tuberculosis persistence in cattle farms in Great Britain. *Prev. Vet. Med.* 92, 360–365.
- Carrique-Mas, J. J., G. F. Medley, and L. E. Green, 2008: Risks for bovine tuberculosis in British cattle farms restocked after the foot and mouth disease epidemic of 2001. *Prev. Vet. Med.* 84, 85–93.
- Derville, M., S. Patin, and L. Avon, 2009: Races bovines de France: Origine, Standard, Sélection. 1st edn. Edition France Agricole, Paris.
- Gelman, A., and D. B. Rubin, 1992: Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Stat. Sci.* 7, 457–511.
- Gilbert, M., A. Mitchell, D. Bourn, J. Mawdsley, R. Clifton-Hadley, and W. Wint, 2005: Cattle movements and bovine tuberculosis in Great Britain. *Nature* 435, 491–496.
- Good, M., 2006: Bovine tuberculosis eradication in Ireland. *Ir. Vet. J.* 59, 154–162.
- Green, L. E., and S. J. Cornell, 2005: Investigations of cattle herd breakdowns with bovine tuberculosis in four counties of England and Wales using VETNET data. *Prev. Vet. Med.* 70, 293–311.
- Griffin, J. M., T. Haheesy, K. Lynch, M. D. Salman, J. McCarthy, and T. Hurley, 1993: The association of cattle husbandry practices, environmental factors and farmer characteristics with the occurrence of chronic bovine tuberculosis in dairy herds in the Republic of Ireland. *Prev. Vet. Med.* 17, 145–160.
- Griffin, J. M., S. Wayne Martin, M. A. Thorburn, J. A. Eves, and R. F. Hammond, 1996: A case-control study on the association of selected risk factors with the occurrence of bovine tuberculosis in the Republic of Ireland. *Prev. Vet. Med.* 27, 217–229.
- Humblet, M. F., M. L. Boschiroli, and C. Saegerman, 2009: Classification of worldwide bovine tuberculosis risk factors in cattle: a stratified approach. *Vet. Res.* 40, 50.
- Humblet, M. F., M. Gilbert, M. Govaerts, M. Fauville-Dufaux, K. Walravens, and C. Saegerman, 2010: New assessment of bovine tuberculosis risk factors in Belgium based on nationwide molecular epidemiology. *J. Clin. Microbiol.* 48, 2802–2808.
- Johnston, W. T., G. Gettinby, D. R. Cox, C. A. Donnelly, J. Bourne, R. Clifton-Hadley, A. M. Le Fevre, J. P. McInerney, A. Mitchell, W. I. Morrison, and R. Woodroffe, 2005: Herd-level risk factors associated with tuberculosis breakdowns among cattle herds in England before the 2001 foot-and-mouth disease epidemic. *Biol. Lett.* 1, 53–56.
- Johnston, W. T., F. Vial, G. Gettinby, F. J. Bourne, R. S. Clifton-Hadley, D. R. Cox, P. Crea, C. A. Donnelly, J. P. McInerney, A. P. Mitchell, W. I. Morrison, and R. Woodroffe, 2011: Herd-level risk factors of bovine tuberculosis in England and Wales after the 2001 foot-and-mouth disease epidemic. *Int. J. Infect. Dis.* 15, e833–e840.
- Karolemeas, K., T. J. McKinley, R. S. Clifton-Hadley, A. V. Goodchild, A. Mitchell, W. T. Johnston, A. J. Conlan, C. A. Donnelly, and J. L. Wood, 2011: Recurrence of bovine tuberculosis breakdowns in Great Britain: risk factors and prediction. *Prev. Vet. Med.* 102, 22–29.
- Kelsall, J. E., and J. C. Wakefield, 1999: Discussion of “Bayesian models for spatially correlated disease and exposure data”, by Best et al. In: Bernardo, J. M., J. O. Berger, A. P. Dawid, and A. F. M. Smith (eds) *Bayesian Statistics* 6, pp. 151. Oxford, University Press.

- Knorr-Held, L., 2000: Bayesian modelling of inseparable space-time variation in disease risk. *Stat. Med.* 19, 2555–2567.
- Kunsch, H. R., 1987: Intrinsic autoregressions and related models on the two dimensional lattice. *Biometrika* 74, 517–524.
- Lunn, D. J., A. Thomas, N. Best, and D. Spiegelhalter, 2000: WinBUGS – a Bayesian modelling framework: concepts, structure, and extensibility. *Stat. Comput.* 10, 325–337.
- Lunn, D., D. Spiegelhalter, A. Thomas, and N. Best, 2009: The BUGS project: evolution, critique and future directions. *Stat. Med.* 28, 3049–3067.
- Morgenstern, H., 1982: Uses of ecologic analysis in epidemiologic research. *Am. J. Public Health* 72, 1336–1344.
- Morgenstern, H., 1995: Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu. Rev. Public Health* 16, 61–81.
- Munroe, F. A., I. R. Dohoo, W. B. McNab, and L. Spangler, 1999: Risk factors for the between-herd spread of *Mycobacterium bovis* in Canadian cattle and cervids between 1985 and 1994. *Prev. Vet. Med.* 41, 119–133.
- Munyeme, M., J. B. Muma, E. Skjerve, A. M. Nambota, I. G. Phiri, K. L. Samui, P. Dorny, and M. Tryland, 2008: Risk factors associated with bovine tuberculosis in traditional cattle of the livestock/wildlife interface areas in the Kafue basin of Zambia. *Prev. Vet. Med.* 85, 317–328.
- O'Connor, R., A. Conway, and M. Murphy, 1993: Study of Socio-Economic Impediments to Bovine Tuberculosis Eradication. A Report by The Economic and Social Research Institute for the Eradication of Animal Disease Board. Dublin. pp. 215.
- Olea-Popelka, F. J., P. W. White, J. D. Collins, J. O'Keeffe, D. F. Kelton, and S. W. Martin, 2004: Breakdown severity during a bovine tuberculosis episode as a predictor of future herd breakdowns in Ireland. *Prev. Vet. Med.* 63, 163–172.
- Pluvinaige, J., 1971: *Regard sur l'élevage Bovin Français et Son Avenir*. 1st edn. Editions Genin-Librairies Techniques, Paris.
- Porphyre, T., M. A. Stevenson, and J. McKenzie, 2008: Risk factors for bovine tuberculosis in New Zealand cattle farms and their relationship with possum control strategies. *Prev. Vet. Med.* 86, 93–106.
- QGIS Development Team, 2012: version 1.7.4. QGIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. Available at <http://qgis.osgeo.org>.
- Ramirez-Villaescusa, A. M., G. F. Medley, S. Mason, and L. E. Green, 2010: Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Prev. Vet. Med.* 95, 224–230.
- Reilly, L. A., and O. Courtenay, 2007: Husbandry practices, badger sett density and habitat composition as risk factors for transient and persistent bovine tuberculosis on UK cattle farms. *Prev. Vet. Med.* 80, 129–142.
- Richardson, S., I. Stucker, and D. Hemon, 1987: Comparison of relative risks obtained in ecological and individual studies: some methodological considerations. *Int. J. Epidemiol.* 16, 111–120.
- Robert, C. 2007: *The Bayesian Choice*. From Decision-Theoretic Foundations to Computational Implementation, 2nd edn. Springer, New York.
- de la Rua-Domenech, R., 2006: Bovine Tuberculosis in the European Union and other countries: current status, control programmes and constraints to eradication. *Gov. Vet. J.* 16, 19–45.
- Schliesser, T., 1982: History and development of the fight against bovine tuberculosis (author's transl). *Zbl. Bakt-Int. J. Med. M.* 251, 326–340.
- Spiegelhalter, D. J., N. G. Best, B. P. Carlin, and A. van der Linde, 2002: Bayesian measures of model complexity and fit. *J. Roy. Stat. Soc. B.* 64, 583–639.
- Vial, F., W. T. Johnston, and C. A. Donnelly, 2011: Local cattle and badger populations affect the risk of confirmed tuberculosis in British cattle herds. *PLoS ONE* 6, e18058.
- Wolfe, D. M., O. Berke, D. F. Kelton, P. W. White, S. J. More, J. O'Keeffe, and S. W. Martin, 2010: From explanation to prediction: a model for recurrent bovine tuberculosis in Irish cattle herds. *Prev. Vet. Med.* 94, 170–177.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1. Maps of SIRs for bovine tuberculosis in France for each period between 1965 and 2000: (a):1965–1970; (b) 1971–1974; (c) 1975–1978; (d) 1979–1984; (e) 1985–1990; (f) 1991–1995; (g) 1996–2000.

Figure S2. Maps of herd density by area, between 1965 and 2000: (a):1965–1970; (b) 1971–1974; (c) 1975–1978; (d) 1979–1984; (e) 1985–1990; (f) 1991–1995; (g) 1996–2000.

Figure S3. Maps of herd size by area, between 1965 and 2000: (a):1965–1970; (b) 1971–1974; (c) 1975–1978; (d) 1979–1984; (e) 1985–1990; (f) 1991–1995; (g) 1996–2000.

Figure S4. Maps of the percentage of dairy cows by area, between 1965 and 2000: (a):1965–1970; (b) 1971–1974; (c) 1975–1978; (d) 1979–1984; (e) 1985–1990; (f) 1991–1995; (g) 1996–2000.

Figure S5. Maps of the percentage of permanent grassland by area, between 1965 and 2000: (a):1965–1970; (b) 1971–1974; (c) 1975–1978; (d) 1979–1984; (e) 1985–1990; (f) 1991–1995; (g) 1996–2000.

Figure S6. Posterior mean of the spatial component of bTB incidence for each region.

Table S1. Evolution by zone of the number of departments for which the predicted standardized incidence ratio was >1.

Annexe 13. Article 2: Modeling tuberculosis dynamics, detection and control in cattle herds

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Modeling Tuberculosis Dynamics, Detection and Control in Cattle Herds

Mohammed El Amine Bekara¹, Aurélie Courcoul¹, Jean-Jacques Bénét², Benoit Durand^{1*}¹ University Paris Est, Anses, Laboratory of Animal Health, Epidemiology Unit, Maisons-Alfort, France, ² University Paris Est, National Veterinary School of Alfort (ENVA), EpiMAI Unit, Maisons-Alfort, France

Abstract

Epidemiological models are key tools for designing and evaluating detection and control strategies against animal infectious diseases. In France, after decades of decrease of bovine tuberculosis (bTB) incidence, the disease keeps circulating. Increasing prevalence levels are observed in several areas, where the detection and control strategy could be adapted. The objective of this work was to design and calibrate a model of the within-herd transmission of bTB. The proposed model is a stochastic model operating in discrete-time. Three health states were distinguished: susceptible, latent and infected. Dairy and beef herd dynamics and bTB detection and control programs were explicitly represented. Approximate Bayesian computation was used to estimate three model parameters from field data: the transmission parameter when animals are inside (β_{inside}) and outside (β_{outside}) buildings, and the duration of the latent phase. An independent dataset was used for model validation. The estimated median was 0.43 [0.16–0.84] month⁻¹ for β_{inside} and 0.08 [0.01–0.32] month⁻¹ for β_{outside} . The median duration of the latent period was estimated 3.5 [2–8] months. The sensitivity analysis showed only minor influences of fixed parameter values on these posterior estimates. Validation based on an independent dataset showed that in more than 80% of herds, the observed proportion of animals with detected lesions was between the 2.5% and 97.5% percentiles of the simulated distribution. In the absence of control program and once bTB has become enzootic within a herd, the median effective reproductive ratio was estimated to be 2.2 in beef herds and 1.7 in dairy herds. These low estimates are consistent with field observations of a low prevalence level in French bTB-infected herds.

Citation: Bekara MEA, Courcoul A, Bénét J-J, Durand B (2014) Modeling Tuberculosis Dynamics, Detection and Control in Cattle Herds. PLoS ONE 9(9): e108584. doi:10.1371/journal.pone.0108584

Editor: Caroline Colijn, Imperial College London, United Kingdom

Received: May 26, 2014; **Accepted:** September 2, 2014; **Published:** September 25, 2014

Copyright: © 2014 Bekara et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was supported by the French Ministry of Agriculture. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: benoit.durand@anses.fr

Introduction

Bovine tuberculosis (bTB) is a chronic animal disease most often caused by *Mycobacterium bovis*, that mainly affects the respiratory system [1]. The main route of transmission of the infection between cattle is the respiratory route [2]. In France, a control program for bTB became mandatory in 1965. Detection of infected herds was based on an annual screening of animals using skin tests, and on routine inspection of carcasses at slaughter for bTB-like lesions (with subsequent isolation of *M. bovis* at the laboratory). Since 1990, the control program was reinforced by the compulsory screening (using skin tests) of animals introduced in bTB-free herds, these animals always originating from other bTB-free herds. In 1999, herd prevalence fell below 0.1% and the slaughter of all cattle in infected herds (termed below “total slaughter”) was introduced in the control program. In 2001, France was declared officially free of bTB by the European Union. However, in recent years, an increase in bTB incidence has been observed in some departments. Similar trends have been observed in other European countries. In Great Britain and Ireland, the control programs became mandatory in 1950 and 1957, respectively. They were also based on an annual screening by skin test,

the slaughter of positive animals and the inspection of carcasses at the slaughterhouse [3]. bTB incidence decreased in both countries, but the epidemiological situation began to deteriorate gradually from the 1980s, partly because of the existence of a wildlife reservoir in badger populations [4]. In France, such a wildlife reservoir has not been identified, although wild boars, red deer and badgers with *M. bovis* lesions have been found in several departments. Unlike France, Great Britain or Ireland, there are countries where “test and slaughter” control programs were successful in eradicating bTB: Sweden was considered bTB-free in 1958, after 40 years of this type of control program [5] (sporadic cases have been reported afterwards, the last one in 1978 [6]).

In France, data collected over 35 years, between 1965 and 2000, have shown parallel evolutions of herd management practices (with a disappearance of family farms and a professionalization of breeders) and of herd structures (with changes in herd types with a switch from dairy to beef and increasing herd sizes). Besides the effectiveness of control programs, the decrease of bTB incidence between 1965 and 2000 could be partly attributable to these changes in herd management practices and in herd structures [7].

Table 1. Description of the four datasets.

Id	Data type	Number of herds (animals)		Period (geographic origin)	Control program
		Dairy	Beef		
A	Aggregated	5 (134)		1981–1983 (Nord)	Annual screening by SITT, slaughter of all cattle if >40% of SITT-positive animals, otherwise slaughter of SITT-positive only
B	Individual	1 (60)	12 (625)	2004–2006 (Dordogne)	Biennial screening by SITT confirmed by SICCT, slaughter of SICCT-positive animals, slaughter of all cattle in case of lesions and <i>M. bovis</i> isolation
	Aggregated	9 (684)	16 (1,011)		
C	Individual	3 (142)	11 (596)	2007–2010 (Dordogne)	Annual screening by SITT with second control by γ IFN ¹ and confirmation by SICCT, slaughter of SICCT-positive, slaughter of all cattle in case of lesions and <i>M. bovis</i> isolation
	Aggregated	7 (530)	22 (1,344)		
D	Aggregated		29 (6,317)	2005–2009 (Côte d'Or)	Biennial screening by SICCT, slaughter of SICCT-positive animals, slaughter of all cattle in case of lesions and <i>M. bovis</i> isolation

¹To improve the specificity of the control program C, the γ IFN assay used in this control program is a combination of two tests: the PPD γ IFN and the ESAT-6 γ IFN. The modified γ IFN test can be positive (both tests are positive), negative (both tests are negative) or divergent (the results of the two tests are discordant). doi:10.1371/journal.pone.0108584.t001

Neither ante-mortem tests [8] nor post-mortem tests [6,9] used in bTB control programs have perfect sensitivity and specificity. With the decrease of infection prevalence and because of the increase of herd sizes (multiplied on average by 3.5 between 1965 and 2000 in France [7]), ante-mortem false-positive reactions became a major problem for the surveillance and control program and its acceptability by breeders. This led to an increasing complexity of testing procedures over the past fifteen years, with combinations of several tests: single intradermal tuberculin test (SITT), single intradermal comparative cervical tuberculin test (SICCT) and gamma interferon test (γ IFN). Additionally, total slaughter has been replaced in some areas by the slaughter of reactive animals only. All these adaptations allowed reducing the number of animals slaughtered due to false-positive tests, the counterpart being the burdensomeness of control programs due to prolonged restriction of cattle movements.

The failure of the eradication of bTB in France and other European countries seems therefore the result of a complex interaction between the evolution of herd management practices and herd structures, the evolution of control programs, and the implication of wildlife as a reservoir for infection in cattle.

Mathematical modelling is used for the study of complex phenomena such as the dynamics of infectious agents [10]. Diseases with a long incubation period, such as bTB, are difficult to study experimentally or in the field because of prolonged waiting times for obtaining results and the high costs of conducting experimental studies [2]. Mathematical simulation models offer the possibility to test a range of control programs in a short time and to identify the most effective one [2].

A number of mathematical models have been developed to represent the spread of bTB and assess the effectiveness of control measures, especially for wildlife (badgers, opossums and white-tailed deer) [11]. Several models have been built to simulate the dynamics of bTB within cattle herds, to quantify the importance of within-farm bTB transmission by estimating the within-herd transmission coefficient of infection [2,12–14] or to evaluate detection and control strategies against bTB [2,13,15,16].

Each of these models incorporates three processes that shape the within-herd bTB infection dynamics: (i) the natural history of the disease, (ii) husbandry practices and (iii) the surveillance and control program [15]. Because points (ii) and (iii) are specific to a

particular context (geographical area and time period), the models mentioned above are difficult to extrapolate to other countries.

The aim of this study was to design, calibrate and validate a model of spread of *M. bovis* within a cattle herd. Parameter definition was designed to allow simulating various herd management practices as well as control programs of arbitrary complexity.

Materials and Methods

Ethical statement

bTB is a notifiable disease for which there are control and surveillance campaigns in France. Official methods for diagnosis of this disease are culture, PCR and histopathology. Therefore, all the datasets included in this study are issued from animals analyzed within an official context. No purpose killing of animals was performed for this study. All datasets were in complete agreement with national and European regulations. No ethical approval was necessary.

Data

Four datasets denoted A, B, C and D were used, which had been collected at different periods (between 1980 and 2010) in 3 French departments (Nord, Dordogne, and Côte d'Or). At that time and in these departments, four specific control programs were applied, also denoted A, B, C and D (Table 1).

The total number of herds in the four datasets was 115. All were submitted to a total slaughter. Out of all these 115 farms, detailed data for each animal (individual data) were available for 27 herds, namely the year of birth, the screening tests used, the date and results of these tests, the date of slaughter and the result of carcass inspection at the slaughterhouse (presence or absence of lesions). For the 88 remaining farms, we obtained a single data point aggregated at the herd level: the within-herd proportion of animals with detected lesions at total slaughter (Table 1). Dataset A was obtained from a case study conducted by Camon [17]. The median percentage of animals with lesions per herd was 34.6% (min: 20.8%, max: 86.4%). Dataset B and C were obtained from the official veterinary services of Dordogne department. In dataset B, the median percentage of animals with lesions per herd was 6.4% (min: 0.1%, max 52%). In dataset C, it was 3.1% (min: 0.6%, max 43%). Data set D was obtained from the Alfort

National Veterinary School. The median percentage of animals with lesions per herd was 1% (min: 0.3%, max: 5%).

Model

The within-herd spread of bTB was modelled using a compartmental stochastic model operating in discrete time (Figure 1). The time step was one month. Hereafter, t represents the current time step and m the current month. Each cattle was represented by its age in years $i \in A = \{0, \dots, A_{\max}\}$ and its health state $j \in H = \{S, E, I\}$, with: S (susceptible): the animal is not infected, E (latent): the animal is infected but does not have lesions and does not excrete bacteria, and I (infectious): the animal is infected, has lesions and excretes bacteria. Animals were assumed to be grouped into batches according to their age class. To each age class i ($i \in A$) was assigned a batch denoted $L(i)$ (with $L(i) \subset A$). A given batch thus contained animals of one or several age classes. In practice, these batches are often placed by farmers on distant pastures and sometimes in separate buildings, animals from distinct batches having little contact with each other.

The control program was represented by a succession of steps numbered from 1 to D_{\max} . During each of these steps, biological tests were performed on the entire or part of the herd; the results of these tests determined the following step. For example, in the control program B which was applied between 2004 and 2006 in the department of Dordogne (Figure 2), the first step is the yearly screening of all animals by SIT. If one animal is positive, the second step of control program is performed two months later: positive animals of step 1 are tested by SICCT, as well as a group of randomly selected negative animals. If one animal is positive in step 2, step 3 is performed 3 months later: positive animals of step 2 are slaughtered and, when lesions are observed, bacterial cultures are performed. If one animal is positive to the bacterial culture, the total slaughter (step 4) is performed 1 month later. The status of each animal with respect to the step of the control program was represented by an integer $k \in D = \{0, \dots, D_{\max}\}$, with: $k=0$ if the animal has never been tested or always had negative test results, and $k>0$ if the animal had positive results to tests performed in step k of the control program, and negative tests thereafter.

The state of a herd at time step t was represented by a triplet (X_t, y_t, z_t) , where y_t is the number of the current step of the control program ($1 \leq y_t \leq D_{\max}$), z_t is the date on which the biological tests associated with this step must be performed ($z_t \geq t$), and X_t is a state variable structured on age class, health status and step of the control program, which represents the state of the animals at time step t : $X_t(i, j, k)$ represents the number of animals in age class i ($i \in A$), health state j ($j \in H$), which have the status k ($k \in D$) with respect to the control program.

The dynamic of infection in the herd resulted from the implementation of three sequential processes (Figure 1): the demographic process (ageing and renewal of animals), the infectious process (transmission of infection and evolution of infected animals) and the process of detection and control. A full description of the model is given in Appendix S1.

The size of the herd was assumed constant over time and the herd was assumed closed. Slaughtered animals (routine slaughter or implementation of the control program) being replaced by susceptible young animals (0–1 years old) born in the same herd. The culling rate $k \in D$ was assumed to vary according to the month and to the age class.

We made the simplifying assumption that transmission can occur only between animals of the same batch. However, because of the ageing of animals, the composition of the batch changes every year. Animal transfers between batches then allowed the

between-batch infection spread. The within-herd transmission of bTB was modelled by a frequency-dependent function. Because *M. bovis* transmission intensity was assumed to vary according to whether the animals are housed inside a stable (where the intensity of within-batch transmission is assumed to be high) or allowed to graze (where the intensity of within-batch transmission is assumed to be low), the transmission parameter (β_m) was assumed to vary according to the month. The transition from the latent (E) to the infectious (I) state was based on the transition rate α , where $1/\alpha$ is the duration of the latency period in months.

A step of the control program represented the implementation of one or more biological tests, some of which potentially requiring the slaughter of the animal (for detecting lesions). Tests implemented in the context of a control program could be performed on the entire or part of the herd; the sample of tested animals depending on the results of previous steps of the control program. A step k of the control program was then represented by the quadruplet (Se_k, Sp_k, M_k, Q_k) , where:

- Se_k and Sp_k are the joint sensitivity and specificity of tests (assumed independent of age and identical for animals in health states E and I)
- m_k equals 1 if the tests require the slaughter of the animal and 0 otherwise
- Q_k is a parameter structured according to age class and to the status of animals with respect to the step of the control program, which defines the sampling plan for testing animals: $Q_k(i, k)$ is the probability that an animal is tested if it has age i and status k for the control program. This parameter verifies: $\sum_{j \in (i, k) \in A \times D} Q_k(i, k) = 1$.

The step $k=1$ of the control program corresponded to a screening in a bTB-free herd. The steps $k>1$ corresponded to detection and control measures conducted in a herd known or suspected to be infected.

At each time step, it was further assumed that slaughterhouse surveillance allowed the detection of lesions in culled animals. This slaughterhouse surveillance combined the visual inspection of carcasses with the isolation of *M. bovis* from lesions (Figures 2 and 3).

Parameterisation

Fixed parameters. Consistent estimates of the sensitivity and specificity of diagnostic tests are found in the literature, and herd management practices were assumed homogeneous in a given region. The values of the corresponding parameters were thus fixed according to literature or based on expert opinion.

Three batches were distinguished in beef herds: young heifers (1–2 years), heifers of reproductive age (2–3 years), and cows (after the first calving at 4 years) with calves and heifers fed by their mothers (<1 year). In dairy herds, animals were also separated into three batches: young heifers (<1 year), heifers of reproductive age (1–2 years), and cows (after the first calving, at 3 years).

For both types of herds, the stabling period was between November and March. Renewal and routine cull of animals was assumed to occur between January and March, animals being culled from the age of 3 years in dairy herds and from the age of 4 years in beef herds. The maximum age of the cattle (A_{\max}) was set to 15 years. Other fixed parameters (culling rate, sensitivity and specificity of screening and diagnostic tests) are given in Table 2.

Month-specific transmission parameters allowed representing the difference between the stabling and grazing period, with $\beta_w = \beta_{\text{inside}}$ during the stabling period (between November and March) and $\beta_m = \beta_{\text{outside}}$ for the remainder of the year. Because of

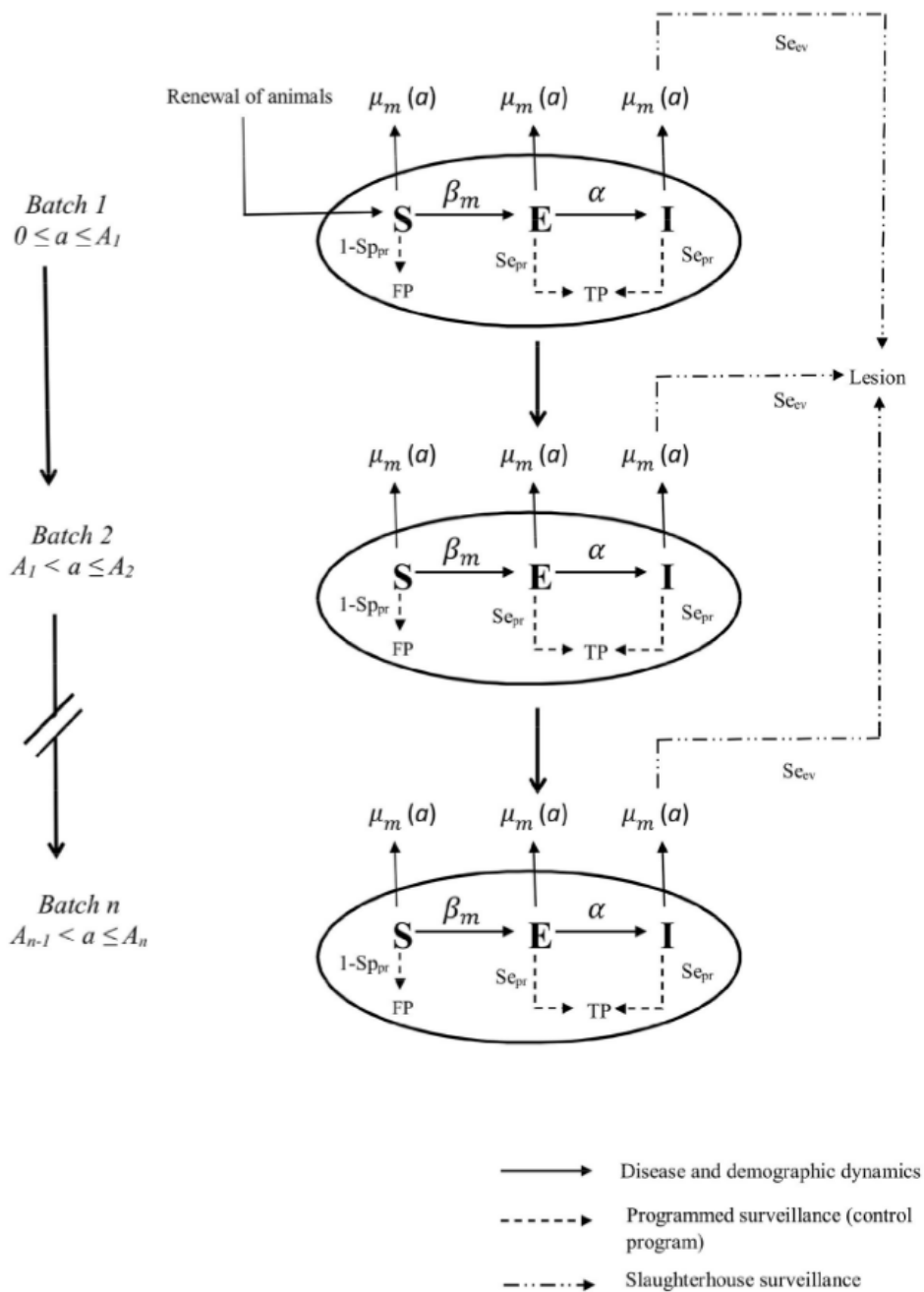


Figure 1. Schematic representation of the model of within-herd transmission of bTB by three processes: the demographic process (renewal of cattle, reform and change of batches), the infectious process (transitions between health states S: susceptible, E: latent, I: infectious) and the process of detection and control. a : age class in years; Batch: group of animals; m : month; μ_m (a): culling rate for month m and age class a ; β_{in} : month-specific transmission coefficient; Se_{pk} : test sensitivity of step k of programmed surveillance (control program); Sp_{pk} : test specificity of step k of programmed surveillance (control program); FP: false positive; TP: true positive; Se_{ov} : sensitivity of passive surveillance at the slaughterhouse.
doi:10.1371/journal.pone.0108584.g001

the close contact between dairy cows that occurs twice per day in the milking parlour, β_{inside} was used throughout the year in dairy herds for the cows' batch.

Initial conditions assumed the presence of a single infected animal in the state E . To represent the introduction of infection through contact during grazing, this animal was randomly selected among animals that had access to pasture (all batches for beef herds and the first two batches in dairy herds). Simulations were stopped when there were no more infected animals (thanks to routine cull and/or to the control program), the current step of the control program being 1 (i.e. screening in a bTB-free herd).

Parameter estimation. As estimates available in the literature are divergent or uncertain, and because many aspects of bTB pathogenesis are yet to be elucidated, three parameters were estimated from field data: α (transition rate between the health states E and I), β_{inside} (transmission parameter when animals are inside the stable) and $\beta_{outside}$ (transmission parameter when animals are grazing). Individual-level data from datasets B and C were used, corresponding to 27 herds and 1423 animals (Table 1). Control programs B (Figure 2) and C (Figure 3) were modelled according to memos of the French Ministry of Agriculture, Food and Forestry.

The ABC (Approximate Bayesian Computation) method was used to estimate the parameters (α , β_{inside} and $\beta_{outside}$). This method aims at estimating the posterior distributions of the parameters where the calculation of the likelihood is difficult or burdensome [18].

The generic form of the ABC method's "rejection algorithm" is [18]:

- 1- Sample parameter values θ^* from the prior distribution $\pi(\theta)$.
- 2- Simulate a dataset χ^* using parameter values θ^* .

3- Calculate the summary statistics for the observed data $S(\chi_0)$ and simulated data $S(\chi^*)$.

4- Compare the simulated data, $S(\chi^*)$, and the observed data, $S(\chi_0)$, using the distance function, d , and the tolerance ϵ ; if $d(S(\chi_0), S(\chi^*)) \leq \epsilon$, the value of θ^* is accepted. When $\epsilon = 0$, the posterior distribution is exactly $\pi(\theta/S(\chi_0))$, whereas when $\epsilon \rightarrow +\infty$, the posterior distribution is equal to the prior distribution [19].

Other algorithms have been proposed for the ABC method (e.g. Markov Chain Monte Carlo or Sequential Monte Carlo). We used the rejection algorithm followed by a step of local linear regression as proposed by Beaumont *et al.* [19]. This step aims at reducing the variance of the posterior estimation in order to try to correct errors that are due to a non-zero value of the tolerance ϵ . A total of 100,000 simulations were performed for parameter estimation.

Prior distributions were uniform distributions $U[0.027-0.50]\text{month}^{-1}$ for α and $U[0-2]\text{month}^{-1}$ for β_{inside} and $\beta_{outside}$. For α , these values correspond to a period of latency between 2 and 36 months. The lower bound (2 months) is the rounded value of the lower bound (87 days) of the estimation obtained by Neill *et al.* in an experimental study [20], while the upper bound (36 months) is a rounded value of the upper bound (34 months) of the estimated duration of latency in Perez *et al.* [2]. For β_{inside} and $\beta_{outside}$, the upper bound of the prior distribution was chosen arbitrarily after having verified by simulation that, using this value, the median simulated percentage of animals with lesions at total slaughter (22% and 17% for dairy and beef farms, respectively) was significantly higher than the observed value in dataset B (6.4%).

The choice of summary statistics is a crucial step in the ABC method. This choice involves a compromise between information loss and size of the statistic [21]. Using a poorly chosen set of summary statistics can often lead to an overestimation of credible

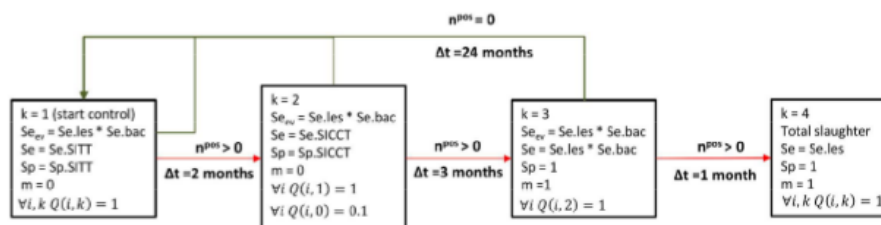


Figure 2. Control program B applied in the Dordogne department between 2004 and 2006. Step 1: biennial bTB screening using SITT (the herd being considered disease-free). All animals are tested ($\forall i, k Q(i, k) = 1$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): those of SITT. Transition to step 2 if an animal is positive ($n^{pos} > 0$), two months later ($\Delta t = 2$ months). Step 2: confirmation of SITT positive results using SICCT. All the positive animals of step 1 are tested ($\mu \mid Q(i, 1) = 1$), as well as 10% of the negative animals ($\mu \mid Q(i, 1) = 0$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): those of SICCT. Transition to step 3 if an animal is positive, three months later. Step 3: slaughter of SICCT-positive animals and isolation of *M. bovis* from lesions. All the positive animals of step 2 ($\mu \mid Q(i, 2) = 1$) are slaughtered ($m = 1$) and bacterial culture is performed from observed lesions. Sensitivity (Se): sequential combination of a visual inspection at the slaughterhouse and of a bacterial culture. Transition to step 4 if an animal is positive, 1 month later. Step 4: total slaughter. All the animals ($\forall i, k Q(i, k) = 1$) are slaughtered ($m = 1$). Routine detection of lesions at slaughterhouse. Sensitivity (Se_{ov}): sequential combination of a visual inspection at the slaughterhouse and of a bacterial culture. If a positive animal is thus detected, regardless of the current stage of control program, transition to step 4. See table 2 for the definition of the other parameters.
doi:10.1371/journal.pone.0108584.g002

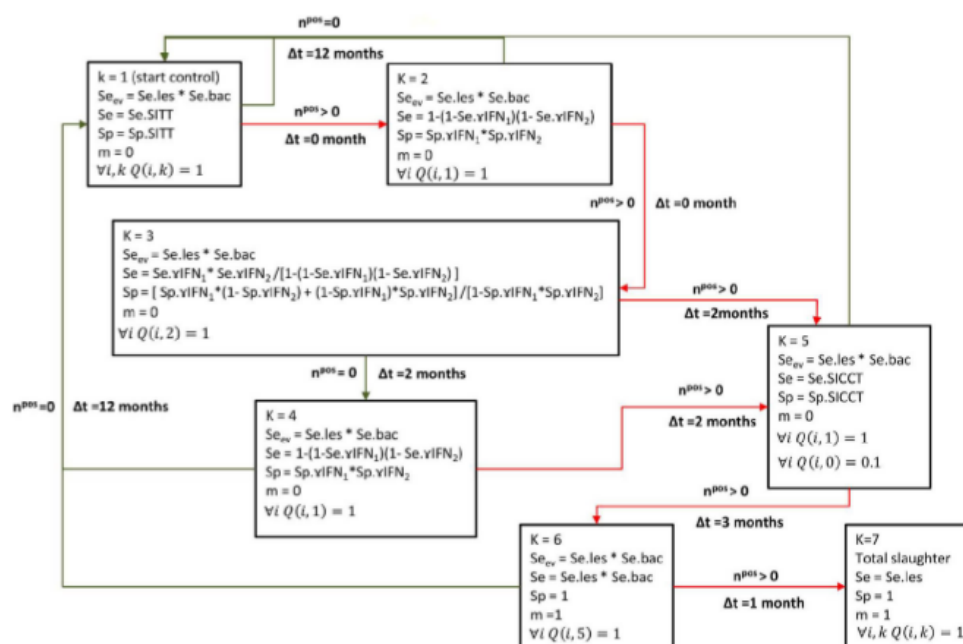


Figure 3. Control program C applied in the Dordogne department between 2007 and 2010. Step 1: yearly bTB screening using SITT (the herd being considered disease-free). All animals are tested (μ i k $Q(i, k) = 1$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): those of SITT. Immediate transition to step 2 if an animal is positive ($n^{pos} > 0$). Step 2: confirmation of SITT positive results using PDD γ IFN (γ IFN1) and ESAT-6 γ IFN (γ IFN2). All the positive animals of step 1 are tested (μ i $Q(i, 1) = 1$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): parallel combination of both tests (positivity to any of both tests). Immediate transition to step 3 if an animal is positive; otherwise: transition to step 1. Step 3: interpretation of the positive results of step 2 as convergent (both γ IFN tests are positive) or not (only one of both tests is positive). All the positive animals of step 2 (μ i $Q(i, 2) = 1$) are concerned. Sensitivity (Se) and Specificity (Sp): sequential combination of both tests in positive animals of step 2. Transition to step 5 if an animal is positive, and to step 4 otherwise, two months later. Step 4: second confirmation of SITT positive results using PDD γ IFN (γ IFN1) and ESAT-6 γ IFN (γ IFN2). All the positive animals of step 1 are tested (μ i $Q(i, 1) = 1$), 12 months later. Step 5: confirmation of SITT positive results using SICCT. All the positive animals of step 1 are tested (μ i $Q(i, 1) = 1$), as well as 10% of the negative animals (μ i $Q(i, 0) = 0.1$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): those of SICCT. Transition to step 6 if an animal is positive, three months later. Step 6: slaughter of SICCT-positive animals and isolation of *M. bovis* from lesions. All the positive animals of step 5 (μ i $Q(i, 5) = 1$) are slaughtered ($m = 1$) and bacterial culture is performed from observed lesions. Sensitivity (Se): sequential combination of a visual inspection at the slaughterhouse and of a bacterial culture. Transition to step 7 if an animal is positive, 1 month later ($\Delta t = 1$ month). Step 7: total slaughter. All the animals (μ i k $Q(i, k) = 1$) are slaughtered ($m = 1$). Routine detection of lesions at slaughterhouse. Sensitivity (Se_{ev}): sequential combination of a visual inspection at the slaughterhouse and of a bacterial culture. If a positive animal is thus detected, regardless of the current stage of control program, transition to step 7. See table 2 for the definition of the other parameters. doi:10.1371/journal.pone.0108584.g003

intervals due to the loss of information [22]. One way to capture most of the information present in the data would be to use many statistics, but the accuracy and stability of the ABC method decrease rapidly with an increasing number of summary statistics [22,23]. In order to choose the best combination of summary statistics, eight combinations (Table 3) were tested on simulated data obtained using arbitrarily fixed parameter values. The tested summary statistics combined two types of variables, the time between the last negative control and the detection of infection and the percentage of animals with detected lesions, taking into account or not the batch, the type of herd and the year. The procedure used to select the best summary statistics among the eight tested combinations is described in Appendix S2. Briefly, parameter values were set to arbitrarily chosen values and used to generate 100 simulated datasets. In a first step, one of these

datasets was chosen and considered a pseudo-observation. Each set of summary statistics was then successively used to estimate the posterior distribution of the parameters, and we kept for further analysis the set of summary statistics for which the arbitrarily chosen parameter values were inside the corresponding 95% credibility interval. In a second step, the preceding procedure was successively applied to the 100 simulated datasets and we selected the set of summary statistics that maximized the proportion of cases for which the arbitrarily chosen parameter values were inside the 95% credibility interval of the posterior distribution of parameters.

The tolerance threshold ε was determined by choosing the proportion of retained simulations p_ε . A leave-one-out procedure was applied to a set of 100 datasets simulated using parameters (α , β_{inside} , $\beta_{outside}$) sampled from the prior distributions, to evaluate the

Table 2. Definitions and values of fixed parameters in the model.

Parameters	Description	Value	Range ¹	Reference
μ_m (β)	Culling rate			(Prof. Coureau, Alfort National Veterinary School, pers. Comm.)
	Dairy herd, 2000's	0.35	0.25; 0.45	
	Beef herd, 2000's	0.25	0.15; 0.35	
	All herds, 1980's	0.25		
Se.SITT	Sensitivity of single intradermal tuberculin test		0.635; 1	[8]
	1980's	0.72		
	2000's	0.839		
Sp.SITT	Specificity of single intradermal tuberculin test		0.755; 0.99	[8]
	1980's	0.988		
	2000's	0.968		
Se.SICCT	Sensitivity of single intra dermal comparative cervical tuberculin test	0.80	0.52; 1	[8]
Sp.SICCT	Specificity of single intra dermal comparative cervical tuberculin test	0.995	0.788; 1	[8]
Se.PPD γ IFN	Sensitivity of gamma interferon test (PPD)	0.876	0.73; 1	[8]
Sp.PPD γ IFN	Specificity of gamma interferon test (PPD)	0.966	0.850; 0.996	[8]
Se.ESAT-6 γ IFN	Sensitivity of gamma interferon test (ESAT-6)	0.763	0.690; 0.836	[51]
Sp.ESAT-6 γ IFN	Specificity of gamma interferon test (ESAT-6)	0.992	0.976; 1	[51]
qSICCT	Proportion of animals non-reactors to SITT tested six weeks later by SICCT	0.10	0.05; 0.15	(French Ministry of agriculture, Food and Forestry)
Se.bac	Sensitivity of bacterial culture	0.78	0.729; 0.828	[52]
Se.les	Sensitivity of visual inspection of carcass	0.50	0.255; 0.755	[6]

¹Values used in the sensitivity analysis.
doi:10.1371/journal.pone.0108584.t002

Table 3. Selection of the set of summary statistics based on simulated datasets generated using arbitrarily fixed parameter values: $\alpha = 0.083$ months, $\beta_{\text{inside}} = 0.5$, and $\beta_{\text{outside}} = 0.1$.

Id	Summary statistics	Dimension	Median [95% credible interval]			p ¹
			α	β_{inside}	β_{outside}	
A	Average percentage of animals with detected lesions ²	1	0.72 [0.60–0.78]	0.79 [0.44–1.27]	0.61 [0.03–1.92]	–
B	Average percentage of animals with detected lesions in each batch	3	0.42 [0.00–2.43]	0.33 [0.28–0.70]	0.29 [0.00–3.9]	73%
C	Percentage of animals with detected lesions in each batch (n=3) of each herd (n=27)	81	0.13 [0.06–0.67]	0.35 [0.02–1.97]	0.44 [0.01–2.21]	49%
D	Same as C+percentage of herds submitted to total slaughter	82	0.97 [0.48–2.04]	0.05 [0.01–0.15]	0.03 [0.00–0.12]	–
E	Same as C+time between the last negative test and the detection of infection for each herd	108	0.29 [0.07–0.69]	0.35 [0.00–0.77]	0.07 [0.00–0.84]	32%
F	Same as E+percentage of herds submitted to total slaughter	109	0.33 [0.12–0.65]	0.29 [0.08–0.57]	0.08 [0.00–0.79]	–
G	Average percentage of animals with detected lesion for each batch, period ³ and herd type ⁴ ; average time between the last negative test and the detection of infection for each period and herd type	16	0.26 [0.07–0.74]	0.27 [0.04–0.75]	0.07 [0.00–0.52]	71%
H	Same as G+percentage of herds submitted to total slaughter for each period and herd type	20	0.073 [0.05–0.54]	0.48 [0.03–0.76]	0.12 [0.00–0.59]	88%

¹Proportion of cases for which each of the three arbitrarily fixed parameter values were inside the 95% credible interval of the posterior distributions (100 repetitions).

²For herds submitted to a total slaughter.

³Before 2007 (control program B) and after 2007 (control program C).

⁴Dairy of beef.

doi:10.1371/journal.pone.0108584.t003

robustness of the estimates to the tolerance rate. Each of the 100 simulated datasets was successively considered a pseudo-observation and parameter values were estimated using the above procedure. A prediction error coefficient was calculated for each estimated parameter, for values of p_e ranging from 0.1% to 5% [24]. The smallest value of p_e for which the prediction error coefficient was stable for the three parameters (α , β_{inside} , $\beta_{outside}$) was thus selected.

We used the “abc” package of software R [25]. The function `cv4abc` was used to select the value for the proportion of retained simulations p_e .

A sensitivity analysis was performed to evaluate the effect of changing the fixed parameter values (Table 2) on the estimated values of the transition rate (α) and of the transmission parameters (β_{inside} and $\beta_{outside}$). Two different values were selected for each fixed parameter (Table 2) according to literature (SITT, SICCT, γ IFN and bacterial culture) or using fixed deviations ($\pm 10\%$ or $\pm 5\%$). Only first-order effects were analyzed and, for each scenario, α , β_{inside} and $\beta_{outside}$ were estimated by the ABC method, as described above. This operation was repeated 24 times (12 fixed parameters and 2 points per parameter) resulting in 24 posterior distributions for α , β_{inside} and $\beta_{outside}$. These were analysed using three generalised linear model (GLMs) (one per estimated parameter). The explanatory variables were the fixed parameters values (their deviation from their default values).

The GLMs were used to predict the effect of an increase of 5% of each fixed parameter on the average values of α , β_{inside} and $\beta_{outside}$. To identify the most influential fixed parameters, we compared the coefficient of variation of the posterior distributions (obtained using the default values of fixed parameters) with the relative error induced by a 5% change of fixed parameters, as predicted by the GLMs.

Validation

An internal validation was first performed using a leave-one-out cross-validation procedure. One hundred triples of parameter values (α , β_{inside} and $\beta_{outside}$) were randomly chosen among the 100,000 used for parameter estimation. Each was successively used to generate a dataset considered a pseudo-observation, and posterior distributions were estimated using the above procedure (without using the pseudo-observation). The reliability of the estimation procedure was quantified by the proportion of cases for which the triple (α , β_{inside} and $\beta_{outside}$) used to generate the dataset was within the 95% credible interval.

An external validation was performed to test the ability of the model to reproduce the observational data of bTB in France between 1980 and 2010, using the data that were not used for parameter estimation: dataset A, aggregated data from datasets B and C, and dataset D (Table 1). Each herd of these datasets was successively used to parameterize the model (herd size and type, control program - Figures 2, 3, S1 and S2), and the posterior distributions of parameters (α , β_{inside} and $\beta_{outside}$) were sampled to perform 1000 simulations. Those ending by a total slaughter were kept to compute the distribution of the proportion of animals with detected lesions. For each herd of the above datasets, the observed proportion was compared with the simulated distribution thus obtained. Furthermore, for dataset A, the predicted proportion of simulations ending by a total slaughter was compared with the percentage observed in the corresponding department in the 1980s: 5%.

Model exploitation

The basic reproduction ratio (R_0) is used to measure the transmission potential of a disease. It is the number of secondary

infections produced by an infectious animal in a fully susceptible population that is totally susceptible. This indicator is of great importance in infectious disease modelling as, when $R_0 < 1$, the disease tends to vanish, whereas when $R_0 > 1$, the disease tends to spread and a large epidemic may occur [26]. However, in real situations, the population is rarely entirely susceptible, mainly because of the spread of infection (and the corresponding decrease in the number of susceptible individuals). We computed the effective reproductive ratio $R(t)$: the average number of cases secondary to an infectious case in a population consisting of susceptible and infected individuals. Two average herds, respectively representative of a French dairy herd (81 cattle) and a French beef herd (70 cattle) in the 2000s, were considered. Disease dynamics was simulated in these herds without a control program, and the distribution of the effective reproductive ratio $R(t)$ was calculated each month after the introduction of *M. bovis*, during 360 months (twice the maximal age of cows in the model: 15 years). Details of $R(t)$ calculation are given in Appendix S3.

Results

Parameter estimation

The procedure used to choose the set of summary statistics first led to select B, C, E, G and H, for which, when using one simulated dataset as a pseudo-observation, the arbitrarily chosen parameter values were all inside the 95% credible interval of posterior distributions of parameters (Table 3). Their dimensions varied between 3 for B and 109 for F (Table 3). Among these five sets of summary statistics, H maximized the proportion of cases (88%) where the arbitrarily fixed parameters (α , β_{inside} and $\beta_{outside}$) were all within the credible interval of 95% of posterior distributions when using the 100 simulated datasets as pseudo-observations (Table 3). This set of summary statistics was thus chosen: a combination of statistics describing the percentage of animals with detected lesions per batch and the percentage of herds with total slaughter per herd type (dairy/beef) and per period (periods where control program B and C were applied). The evolution of the values of the prediction error coefficient according to the proportion of retained simulations led to select $p_e = 2\%$.

The median of the posterior distribution of α was 0.28 (95% credible interval [CI]: [0.13–0.56]), which corresponds to a median latency period for bTB of 3.5 months (95% CI: [2–8] months) (Figure 4). The median value of bTB transmission coefficients were 0.43 month⁻¹ (95% CI [0.16–0.84] month⁻¹) inside the stable (β_{inside}) and 0.08 month⁻¹ (95% CI [0.01–0.32] month⁻¹) outside the stable ($\beta_{outside}$) (Figure 4). The median of the ratio $\beta_{inside}/\beta_{outside}$ was 5 (95% CI [0.8–100]). It was > 1 in 95.6% of cases (Figure 4). Negative values of Spearman’s rank correlation coefficient were observed between α and β_{inside} (-0.47 , $p < 0.0001$), between α and $\beta_{outside}$ (-0.31 , $p < 0.0001$), and between β_{inside} and $\beta_{outside}$ (-0.35 , $p < 0.0001$). These negative correlations were expected, as the summary statistics (such as the proportion of animals showing lesions) may remain approximately the same if a higher value of α (i.e. a shorter latency period) is compensated by smaller values of β_{inside} and $\beta_{outside}$ or if a higher value of β_{inside} is compensated by a lower value of $\beta_{outside}$. The results of the sensitivity analysis of parameter estimates to variations of fixed parameter values are summarised in a tornado chart (Figure 5). A 5% increase in the values of the fixed parameters had limited effects on the estimation of α and $\beta_{outside}$ (Figure 5). For β_{inside} , the relative difference of the average posterior estimate greater than the coefficient of variation computed from the posterior distribution of for a single parameter: the specificity of the ESAT-6 γ IFN

Modeling Tuberculosis Dynamics

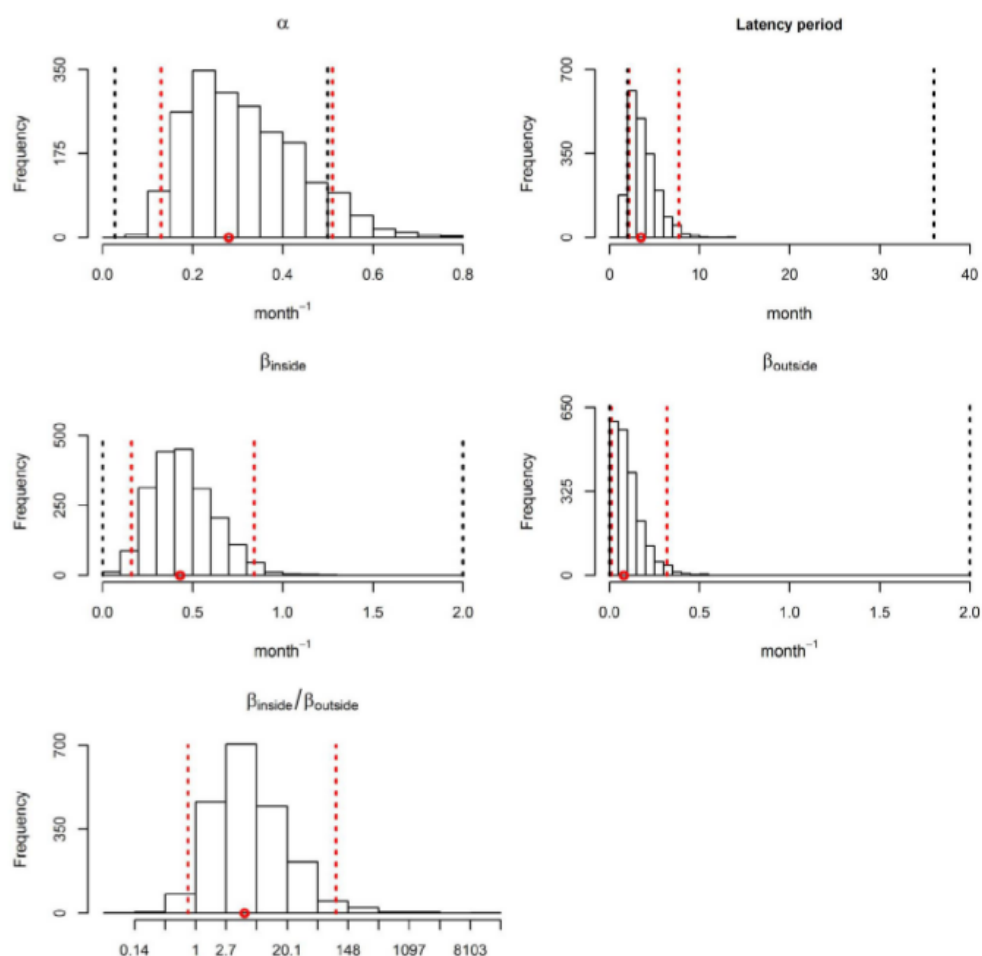


Figure 4. Posterior distribution of parameters α , β_{inside} and $\beta_{outside}$. Red dots: median value of parameter estimates; black dotted lines: lower and higher bounds of parameter prior distributions; red dotted lines: 95% credible intervals of the parameter posterior distributions. Histogram $\beta_{inside}/\beta_{outside}$ represents the value of log ratio $\beta_{inside}/\beta_{outside}$ but the x-axis values are not expressed in log.
doi:10.1371/journal.pone.0108584.g004

test. A 5% increase of the specificity of the ESAT-6 γ IFN test led to a 48.5% decrease of the average posterior estimate of β_{inside} .

Predicted bTB dynamics

Figure 6 and Table 4 represents the predicted bTB dynamics in two herds representing dairy farms (average size in 2000:81 animals) and beef herds (average size in 2000:70 animals) in France, with and without a control program (control program B, Table 1 and Figure 2). When the control program was simulated, after its introduction in a susceptible herd, bTB was predicted to disappear in 22% of cases in beef herds and in 17% of cases in dairy farms, thanks to routine cull: the median time from disease

introduction and disease extinction was less than 10 months, in both types of herds, with or without a control program (Table 4). In most cases, *M. bovis* did not disappear from the simulated herds and the disease was predicted to be detected through passive surveillance (at slaughterhouse) (13% for beef herds and 21% for dairy farms) or through active surveillance (screening using skin tests) (65% for beef herds and 62% for dairy farms). In both cases, the median time period between the introduction of infection and total slaughter was less than 3 years in the two types of herds (Table 4). In the absence of a control program (Figure 6a and 6b), the median proportion of infected animals was predicted to increase until reaching a plateau at 61 months in beef herds and

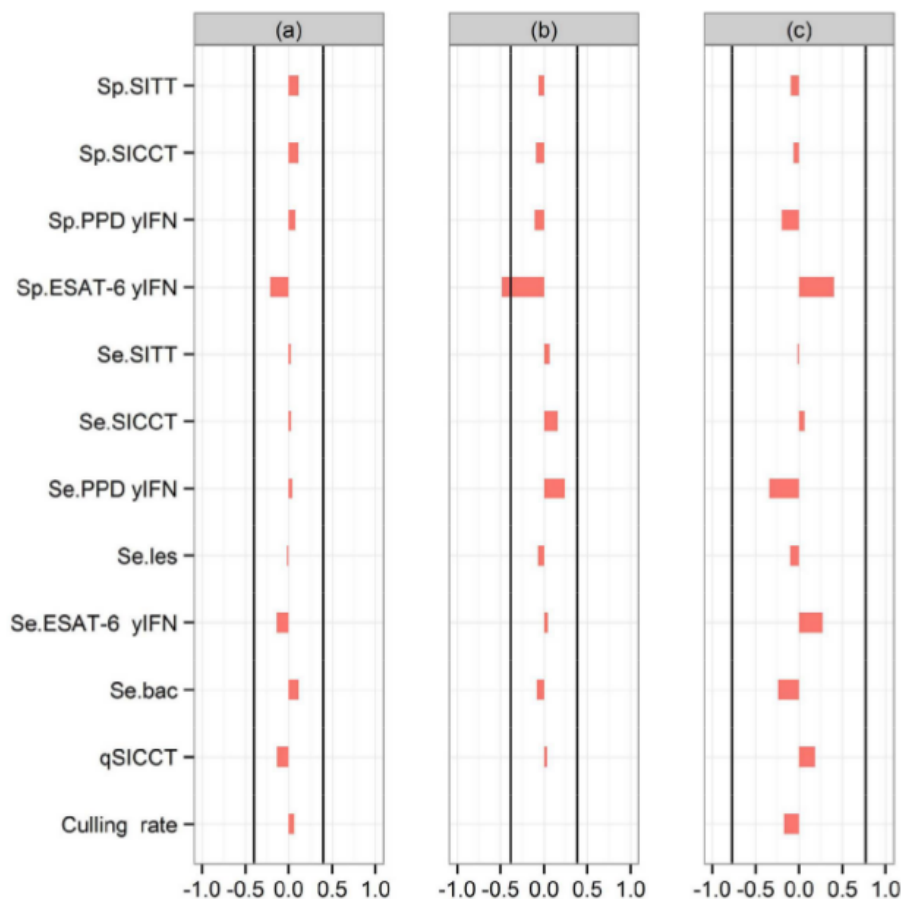


Figure 5. Impact of changes of fixed parameter values on the estimates of α , β_{inside} and $\beta_{outside}$. (a): relative error for α ; (b): relative error for β_{inside} ; (c): relative error for $\beta_{outside}$; black line: value of the coefficient of variation of the posterior distributions obtained when we using the default values of fixed parameters; if the relative error value is within the two black lines, the effect of fixed parameters values on parameter estimates in the model is considered limited; qSICCT: percentage of SITT-negative animals tested 6 weeks after by SICCT; see table 2 for the definition of the other parameters.

doi:10.1371/journal.pone.0108584.g005

40 months in dairy herds (Figure 6a and 6b). The corresponding level of infection prevalence was predicted to be higher in beef herds (Figure 6a) than in dairy herds (Figure 6b): once reached the enzootic infection level the median prevalence of infected animals was 93% in beef farms and 53% in dairy herds. As expected, when a control program was used, the maximum percentage of infected animals was predicted to be lower in both types of herds (Figure 6c and 7d).

Validation

Internal validation showed that, for 83 of the 100 randomly selected simulations, the fixed values of the three parameters α ,

β_{inside} and $\beta_{outside}$ were inside the 95% credible interval of the posterior distributions.

Using dataset A, external validation showed that, in four of five herds (farms 1, 2, 3 and 4), the observed percentage of cattle with lesions was between the 2.5% and 97.5% percentiles of the simulated proportion of animals with lesions at total slaughter (Figure 7). In the fifth herd, the observed percentage of animals with lesions was very high (86.6%) and was above the 97.5% percentile of the simulated distribution (Figure 7). The proportion of simulations ending with a total slaughter varied between 3% and 7%, depending on the herd. These values are close to the proportion of 5% reported by the French Ministry of Agriculture, Food and Forestry for that department at that time.

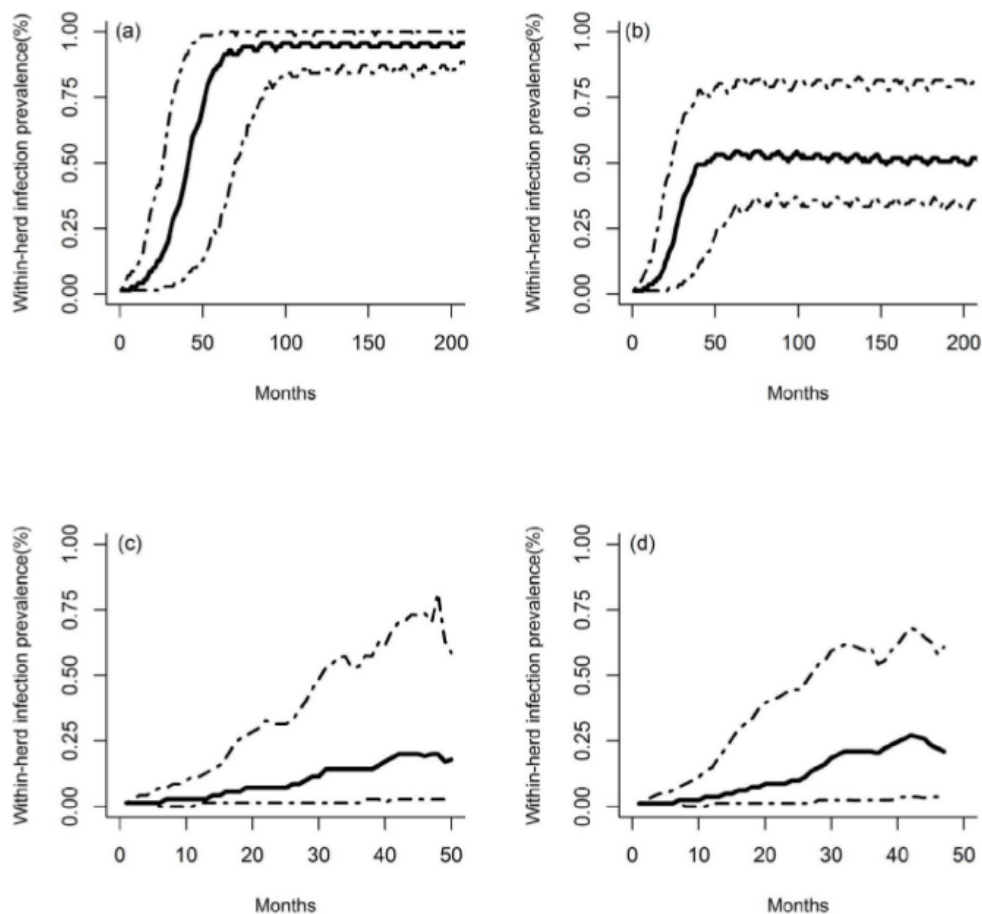


Figure 6. Monthly evolution of the simulated proportion of infected animals (animals in E or I health state; solid line: median, dashed: 2.5% and 97.5% percentiles) in standard French beef (a and c, 70 animals) and dairy (b and d, 81 animals) herds without (a and b) or with (c and d) implementation of control program B (1,000 simulations per scenario).
doi:10.1371/journal.pone.0108584.g006

The observed percentage of animals with lesions was located between the 2.5% and 97.5% percentiles of the simulated proportion of animals with lesions in 92% (23 herds out of 25) and 83% (24 herds out of 29) of herds of datasets B and C, respectively. This percentage was 100% (29 herds out of 29) for dataset D.

Effective reproductive ratio

Figures 8a and 8b show the evolution of $R(t)$ values over time. In both types of herds, the shape of the curve was similar, with an increase in the values of $R(t)$ that reached a plateau 72 months after disease introduction in dairy herds and at 96 months after disease introduction in beef herds. After 30 simulated years, which corresponds to a situation of enzootic circulation of *M. bovis*

within the herd, the value of $R(t)$ was slightly higher for beef herds than for dairy herds. The median value and the percentiles [2.5%–97.5%] of the predicted distribution of $R(t)$ were 2.2 [1.8–2.8] for beef herds and 1.7 [1.5–2.2] for dairy herds (Figure 8a and Figure 8b). It was higher than 1 for each of the 1,000 simulations and higher than 2 for 11% of simulations in dairy herds and 79% in beef herds (Figure 8c and Figure 8d).

Discussion

In this work, we have built a stochastic discrete-time model to simulate bTB dynamics and control in cattle herds. The model accounts for interactions among the three processes that influence the within-herd evolution of bTB: (i) the natural history of the disease (infectious process), (ii) husbandry practices (demographic

Table 4. Predicted median and percentiles [2.5%–97.5%] of the distribution of outbreak duration (in months) in standard French beef herds (70 animals) and dairy herds (81 animals) without or with control programs (1,000 simulations per scenario).

		Beef herds	Dairy herds
Time to natural extinction of infection	Without a simulated control program	7 [3–30]	8 [4–32]
	With a simulated control program		
	No detection of infection	6 [3–11]	7 [4–16]
	Infection suspected but not confirmed ¹	8 [3–25]	8 [3–23]
Time to total slaughter of the herd after infection detection by routine skin testing		24 [9–50]	23 [9–48]
Time to total slaughter of the herd after infection detection by slaughterhouse surveillance		24 [8–50]	30 [9–47]

¹No isolation of *M. bovis*, total slaughter is thus not applied.
doi:10.1371/journal.pone.0108584.t004

process) and (iii) control programs (detection and control process). The model has been designed to allow simulating control programs of arbitrary degree of complexity. Parameterization allows representing various herd types and farming practices (in particular the differences between dairy herd and beef herd management). Epidemiological parameters of the within-herd transmission of bTB (duration of the latent state, transmission parameters) were estimated using a first set and the model was validated using a second set of field data collected between 1980 and 2010. Herd management practices and bTB control programs have evolved during this period and the model could be successfully adapted by changing parameter values, suggesting a good level of genericity and an ability to simulate various herd management systems and bTB detection and control programs of arbitrary complexity. The simulated effective reproductive ratio $R(t)$ may allow assessing the effectiveness (*i.e.* whether $R(t) < 1$) of different bTB control strategies or the effect of changes in herd management practices on the bTB within-herd dynamic.

Internal validation showed a good reliability of the estimation procedure of model parameters by the ABC method. External validation showed that the model was able to reproduce field data regarding bTB collected between 1980 and 2010 in several French departments. This suggests that the transmission coefficients (β_{inside} and $\beta_{outside}$) and the duration of the latent period ($1/\alpha$) have remained roughly constant between the 1980s and today, despite changes in parameters related to herd management practices such as the culling rate, the age at culling and the herd size.

Health states used in the proposed model (susceptible, latent and infectious) are consistent with the pathology of infection. However, published models often divide the latent state into two sub-states (latent, non-skin test-responsive and latent, skin test-responsive [13–15]) and use shorter time steps (day or week). Latent non-skin test-responsive animals spend an average of four weeks in this state before developing a positive skin test reaction [13,14,27]. Conlan *et al.* [28] estimated the median period of the latent non-skin test-responsive state at 28 days. As we used a monthly time step, it was thus not necessary to represent this health state. Infectious state I was defined by the presence of detectable lesions at slaughter. The type (open or stabilised) and the location of the lesions were not taken into account. This may induce an underestimation of within-herd transmission: an animal with so-called “open tuberculosis lesions” may infect the rest of the herd in a short period of time. However, much is unclear about open tuberculosis lesions, including the probability of developing this type of lesion, its duration and its infectivity [15]. Therefore we did not incorporate

the type of lesion in our model. This choice is in line with other epidemiological models of bTB [13–15].

Most of the models previously developed in the literature that simulated the within-herd spread of bTB used a single transmission parameter. In our model, we used two transmission parameters to distinguish transmission inside buildings and in pastures. Both transmission coefficients are related to herd practices, allowing to use the model for representing various farming systems by changing the grazing periods and the composition of batches. The within-herd transmission of bTB is considered higher in dairy herds than in beef herds [12]. This is attributed to a combination of several factors that contribute to the spread of infections in dairy herds such as the high contact rate, especially in the milking parlour [13], the high animal density and stress factors related to intense animal management [12,29–32]. The estimated value of β_{inside} was greater than that of $\beta_{outside}$ in 96% of cases, suggesting that the definition of two transmission coefficients allowed capturing the difference between dairy herds and beef herds in terms of within-herd transmission of bTB. Indeed, although the 95% credible intervals of the two within-herd transmission coefficients of bTB (β_{inside} and $\beta_{outside}$) overlapped, the median within-herd transmission coefficient inside the stable was 5 times as high as in the pasture: 0.43 month^{-1} [0.16–0.84] and 0.08 month^{-1} [0.01–0.32] for β_{inside} and $\beta_{outside}$ respectively. These estimated medians were consistent with the estimates of within-herd transmission of bTB in Spain proposed by Alvarez *et al.* [12], with higher transmission coefficients in dairy herds (median 0.39 month^{-1}) than in beef herds (0.19 month^{-1}). The estimated values of the transmission coefficients are also in the same range as values obtained by other studies: 0.22 month^{-1} in the study of Barlow *et al.* [13] and 0.18 month^{-1} in the study of Perez *et al.* in Argentina [2].

The only transmission route taken into account in our work is the direct transmission between animals of the same batch. Indirect transmission, the potential role of wildlife, contacts with cattle from other herds at pastures and contacts between cattle of different batches are not taken into account. In particular, between-batch disease transmission was not taken into account because we assumed that the probability of contact between animals of different batches was low: different batches of the same herd are often placed by the breeder on different and distant pastures and even sometimes in separate buildings. It should be noted that the transmission between batches does nevertheless occur in the model: as bTB is a chronic, slowly evolving disease, between-batch transmission occurs when animals are moved from one batch to another. However, the closed herd assumption would

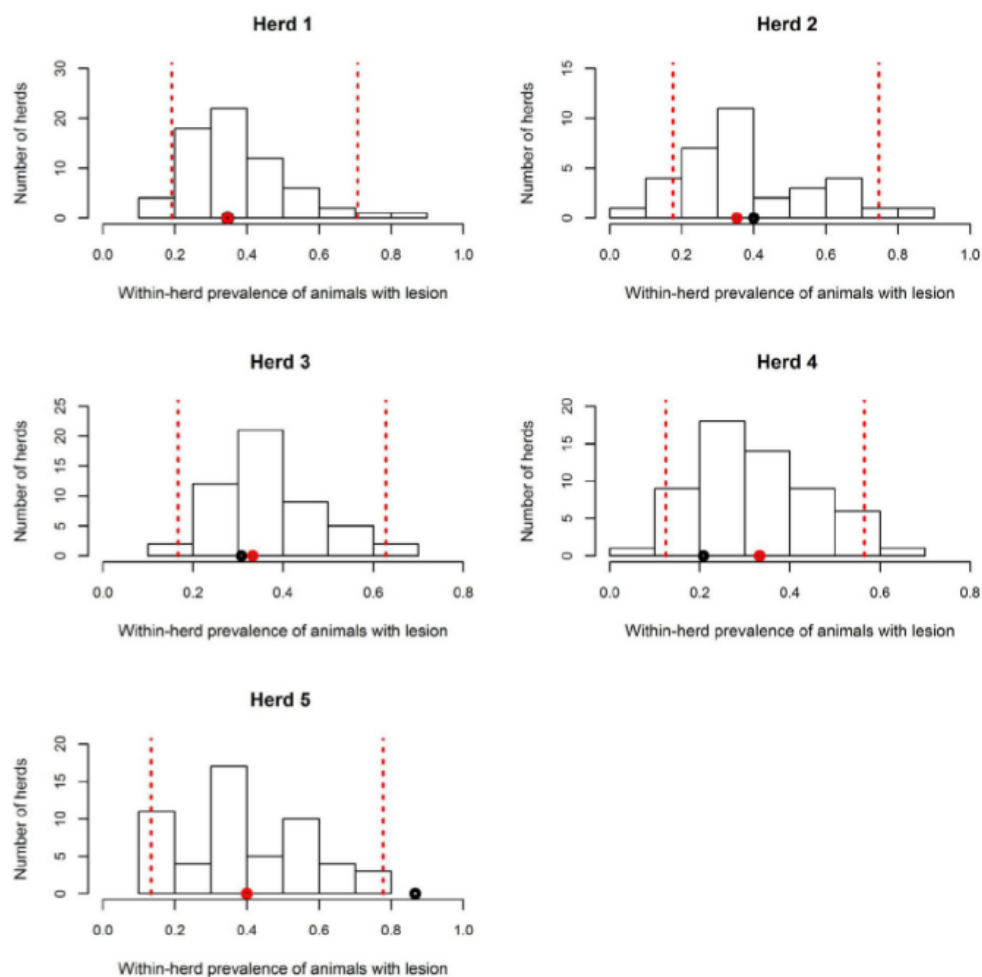


Figure 7. Observed and simulated proportions of animals with detected lesions when total slaughter is performed, for the 5 herds of dataset A. Black point: observed proportion of animals with bTB-like lesions in each herd; red point: simulated median proportion of animals with bTB-like lesions in each herd; dotted lines: 2.5% and 97.5% percentiles of the simulated distributions. doi:10.1371/journal.pone.0108584.g007

likely underestimate the persistence of *M. bovis* infection in herds, if wildlife or introduced animals can reintroduce infection [33].

The median duration of the estimated latency period (state *E*) was 3.5 months [2–8] months. This range of values is consistent with the chronic nature of bTB. However, our estimate of the latency duration was lower than the mean estimated duration of 24 months (95% confidence interval: 15–34 months) that was obtained by a simulation model of the within-herd transmission of bTB in Argentina [2]. This difference may be explained by differences among animals in the two countries, as the incubation period depends on the susceptibility of the host [34].

Model predictions for 2000 showed that the infected herds (dairy or beef) were in 15 to 20% of cases detected by slaughterhouse surveillance. This result was expected because the frequency of intradermal skin test applied in control program B was biennial. The percentage of spontaneous extinction of the disease (thanks to routine cull) was almost identical between dairy and beef herds.

When no control program was applied, simulated within-herd prevalence reached >50% in both types of farms. This simulated prevalence is high compared to the values observed in some parts of Africa and Asia (between 6% and 15%), where no control

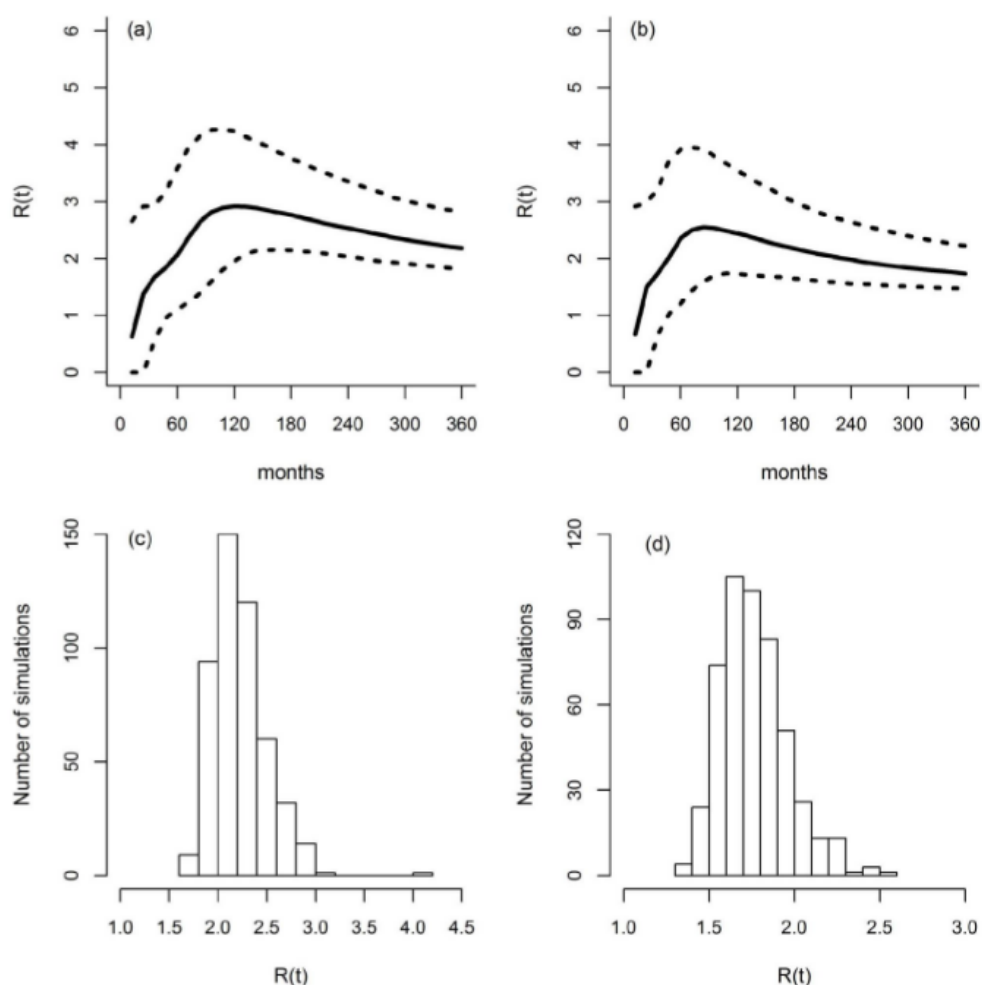


Figure 8. Monthly evolution of the simulated effective reproductive ratio $R(t)$ (a and b), and distribution of this $R(t)$ (c and d) when the disease has become enzootic (after 30 years) in standard French beef (a and c, 70 animals) and dairy (b and d, 81 animals) herds. Solid line: median; dashed: 2.5% and 97.5% percentiles.
doi:10.1371/journal.pone.0108584.g008

program is applied [35,36]. In Africa and in Asia, most cattle are zebu (*B. indicus*) [37]. Ameni *et al.* [38] report that, under identical field husbandry conditions, a higher susceptibility to bTB was observed in Holstein cows than in zebus: (odds ratio: 2.32). In France dairy cattle are kept most of the time indoors, while beef cattle have stabling periods of approximately five months each year. Oppositely, in Africa and in Asia, cattle are most of the time kept outdoors, where contacts between animals are less intense than indoors, hence the lower observed within-herd prevalence in these regions.

The low predicted values of the effective reproductive ratio $R(t)$ over time are consistent with field observations of a low bTB prevalence in French infected herds in the 2000s, and support the results of transmission trials indicating that cattle do not readily infect other cattle [39,40]. According to our estimation, when no control program is applied and once bTB has become enzootic within the herd, the median number of animals infected by an infectious animal is 2.2 in beef herds and 1.7 in dairy herds. This difference is due to a lower age at culling for dairy cows than for beef cows.

Several models have been proposed in the literature to simulate the dynamic of within-herd transmission of bTB: stochastic Reed-Frost model in discrete time [2,12], Reed-Frost model in continuous time [14], stochastic individual based model [15], compartmental stochastic model in continuous time [28] and compartmental stochastic model in discrete time [13,33,41]. We used a compartmental stochastic model operating in discrete time. Bovine TB health states are best represented using discrete health states (S-E-I), we thus chose to use a compartmental model. The scarcity and the discrete nature of the main simulated event which is the infection of animals (in a national survey in France between 2005 and 2007 in infected herds, the median of animals with lesion was 2), led us to use a stochastic approach rather than a deterministic approach. ABC methods are computationally cumbersome. Discrete time simulation was chosen as it appeared less computationally demanding than continuous time simulation. The duration of the time step (one month) was chosen because in literature the estimated duration of the latent state (in models with a single latent state [2] or with two states of latency [28]) was greater than one month. In addition, for the modeled screening, control and demographic processes, a one month time step also appeared satisfactory (frequency of tuberculin test, stabling period).

While this type of model is relatively easy to simulate, it is analytically difficult to manage when the number of states is high. In this case, numerical resolution by simulation is the only way to estimate the parameters [42]. The likelihood is difficult to calculate in our model, because the infection process is only partially observed (only a fraction of infectious animals is detected at the slaughterhouse, depending on the sensitivity of the visual inspection of carcasses). We thus chose to use the ABC method for the estimation of model parameters because this method does not require the calculation of the likelihood [43]. The choice of summary statistics and of the tolerance threshold are two sources of error in the ABC method [44]. To reduce errors linked to the choice of summary statistics, a preliminary step was performed in which several summary statistics were tested and compared using simulated data. Other methods have been proposed in the literature such as the algorithm developed by Barnes *et al.* [45] to choose a set of summary statistics from all possible summary statistics. This algorithm uses the mutual information as a selection tool [45]. Choosing a non-zero value for tolerance, ϵ , can bias the posterior estimation of the parameters [44]. To reduce errors due to non-zero values of ϵ , the local linear regression algorithm of the ABC method was used in our work for estimating the model parameters [19]. ABC-SMC (Sequential Monte Carlo) algorithm allows using specific methods to select the tolerance threshold [46,47]. But, according to Filippi *et al.* [48], more work needs to be done on the choice of tolerance threshold in the ABC-SMC algorithm. Besides, the use of the local linear regression algorithm is however not without problems, as the relationship between summary statistics and parameters is highly non-linear in most cases, which may bias the estimation of parameters [19].

The sensitivity analysis of a model is of great interest [42] because it helps to determine the most influential parameters. The sensitivity analysis performed here was used to independently assess the effect of fixed parameters values on the posterior parameter estimates. For practical reasons (of computation time required to perform this sensitivity analysis), the sensitivity analysis did not assess the effect of interactions among fixed parameters. Nevertheless, according to the literature, this method is the first step in exploring global associations (between the estimated and non-estimated parameters in the model), excluding interactions [49]. The results of the sensitivity analysis showed that fixed

parameters have only limited effects on the posterior parameter estimates, except for the effect of the specificity of ESAT-6 γ IFN test on β_{inside} . The specificity of ESAT-6 γ IFN test is used in control program C (Figure 3), which includes a 2-steps confirmation of positive SITTT using γ IFN test (steps 2 and 3 in Figure 3). When the specificity of ESAT-6 γ IFN test is increased to 100% (see Table 2), the overall specificity of the 3rd step of control program C also reaches 100% (see Figure 3). Because the overall sensitivity of both γ IFN-based confirmation steps is low, the time required to detect bTB increases, which induces a decrease of β_{inside} estimate.

We assumed that the sensitivity and the specificity of the screening tests were independent of cattle age. Proaño-Perez *et al.* [50] reported a negative correlation between the age of cattle and the response to avian tuberculin. This result suggests that young animals are more likely to show false positive reactions to SITTT than adult animals. The impact on our results is however likely to be limited, as the sensitivity analysis showed that the specificity of screening test had a little effect on the estimated values of the epidemiological model parameters (α , β_{inside} and $\beta_{outside}$).

In conclusion, the model proposed here has been designed to be generic enough to allow simulating various herd management systems and bTB detection and control programs. Its parameters have been estimated using field data and it has been validated using an independent dataset. In the future, this model will be used to analyse the impacts of changes of control programs and of herd management practices on the dynamics of bTB in France, between the beginning of the control program (in 1965) and obtaining the bTB-free status (in 2000). Besides, it will be used to assess the effectiveness of bTB control programs, in order to identify alternative strategies to the total slaughter protocol currently applied in infected herds.

Supporting Information

Figure S1 Control program A applied in the Nord department between 1981 and 1983. Step 1: yearly bTB screening using SITTT (the herd being considered disease-free). All animals are tested ($\mu_{i,k} Q_{i,k} = 1$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): those of SITTT. Transition to step 2 if the proportion of positive animals exceeds a predefined threshold ($n^{pos}/n^{tot} > P.ab$), one month later ($\Delta t = 1$ months). Transition to step 3 if positive results are observed, the proportion being below the threshold. Step 2: total slaughter. All the animals ($\mu_{i,k} Q_{i,k} = 1$) are slaughtered ($m = 1$). Step 3: selective slaughter. Positive animals of step 1 ($\mu_{i,k} Q_{i,k} = 1$) are slaughtered ($m = 1$). Transition to step 1, 6 months later. See table 2 for the definition of the other parameters. (TIF)

Figure S2 Control program D applied in the Côte d'Or department between 2005 and 2009. Step 1: biennial bTB screening using SICCT (the herd being considered disease-free). All animals are tested ($\mu_{i,k} Q_{i,k} = 1$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): those of SICCT. Immediate transition to step 2 if non-negative results are observed ($n^{pos} > 0$). Step 2: interpretation of SICCT non-negative results. All the positive animals of step 1 ($\mu_{i,k} Q_{i,k} = 1$) are concerned. Sensitivity: for an infected animal, probability that a non-negative positive result is not doubtful (π : probability of a doubtful SICCT result for animals in health states E or I); specificity: for a susceptible animal, probability that a non-negative SICCT result is doubtful (ρ : probability of a doubtful SICCT result for animals in health state S). Transition to step 3 if all the non-negative SICCT animals are doubtful, 2 months later; otherwise: transition to step 4, 3 months later. Step 3: confirmation of the positive results of step 1 using SICCT. All the positive animals of step 1 are tested ($\mu_{i,k} Q_{i,k} = 1$), as well as 10% of the

negative animals ($i Q_{i,0} = 0.1$). Sensitivity (Se) and specificity (Sp): those of SICCT. Transition to step 5 if an animal is positive, three months later; otherwise: transition to step 1. Step 4: slaughter of the positive animals of step 2 and isolation of *M. bovis* from lesions. All the positive animals of step 2 ($\mu_i Q_{i,2} = 1$) are slaughtered ($m=1$) and bacterial culture is performed from observed lesions. Sensitivity (Se): sequential combination of a visual inspection at the slaughterhouse and of a bacterial culture. Transition to step 6 if an animal is positive, 1 month later ($\Delta t=1$ month). Step 5: slaughter of the positive animals of step 3 and isolation of *M. bovis* from lesions. All the positive animals of step 3 ($\mu_i Q_{i,3} = 1$) are slaughtered ($m=1$) and bacterial culture is performed from observed lesions. Sensitivity (Se): sequential combination of a visual inspection at the slaughterhouse and of a bacterial culture. Transition to step 6 if an animal is positive, 1 month later ($\Delta t=1$ month). Step 6: total slaughter. All the animals ($\mu_{i,k} Q_{i,k} = 1$) are slaughtered ($m=1$). Routine detection of lesions at slaughterhouse. Sensitivity (Se_{seq}): sequential combination of a visual inspection at the slaughterhouse and of a bacterial culture. If a positive animal is thus detected, regardless of the current stage of control program, transition to step 6. See table 2 for the definition of the other parameters. (TIF)

References

- Radostits OM, Blood DC, Gay CC, Arundel JH, Ikede BO, et al. (1994) Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses. London: Bailliere Tindall. 1763 p.
- Perez AM, Ward MP, Chamman-darian A, Ruscio V (2002) Simulation model of within-herd transmission of bovine tuberculosis in Argentine dairy herds. *Prev Vet Med* 54: 361–372.
- Reynolds D (2006) A review of tuberculosis science and policy in Great Britain. *Vet Microbiol* 112: 119–126.
- de la Rúa-Domenech R (2006) Bovine Tuberculosis in the European Union and other countries: current status, control programmes and constraints to eradication. *Gov Vet J* 16: 19–45.
- Wahlstrom H, Carpenter T, Giesecke J, Andersson M, Englund L, et al. (2000) Herd-based monitoring for tuberculosis in extensive Swedish deer herds by culling and meat inspection rather than by intradermal tuberculin testing. *Prev Vet Med* 43: 103–116.
- Cousins DV (2001) Mycobacterium bovis infection and control in domestic livestock. *Rev Sci Tech* 20: 71–85.
- Bekara ME, Azizi I, Benet JJ, Durand B (2014) Spatial-temporal Variations of Bovine Tuberculosis Incidence in France between 1965 and 2000. *Transbound Emerg Dis*.
- de la Rúa-Domenech R, Goodchild AT, Vordermeier HM, Hewinson RG, Christiansen KH, et al. (2006) Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests, gamma-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res Vet Sci* 81: 190–210.
- Corner LA (1994) Post mortem diagnosis of Mycobacterium bovis infection in cattle. *Vet Microbiol* 40: 53–63.
- de Jong MCM (1995) Mathematical modelling in veterinary epidemiology: why model building is important. *Prev Vet Med* 25: 183–193.
- Smith S, Anders B (1994) Tuberculosis mastoiditis caused by Mycobacterium bovis. *Pediatr Infect Dis J* 13: 538–539.
- Alvarez J, Perez AM, Bezos J, Casal C, Romero B, et al. (2012) Eradication of bovine tuberculosis at a herd-level in Madrid, Spain: study of within-herd transmission dynamics over a 12 year period. *BMC Vet Res* 8: 100.
- Barlow ND, Kean JM, Hickling G, Livingstone PG, Robson AB (1997) A simulation model for the spread of bovine tuberculosis within New Zealand cattle herds. *Prev Vet Med* 32: 57–75.
- Griffin JM, Williams DH, Collins JD (1999) Tuberculosis Investigation Unit, University College Dublin. Selected papers: 55–58.
- Fischer EA, van Roemund HJ, Hemerik L, van Asseldonk MA, de Jong MC (2005) Evaluation of surveillance strategies for bovine tuberculosis (Mycobacterium bovis) using an individual based epidemiological model. *Prev Vet Med* 67: 283–301.
- Kao RR, Roberts MG, Ryan TJ (1997) A model of bovine tuberculosis control in domesticated cattle herds. *Proc Biol Sci* 264: 1069–1076.
- Camon F (1985) Contribution à l'étude épidémiologique de la tuberculose bovine dans le département du Nord. Maisons-Alfort: Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. 210 p.
- Toni T, Welch D, Strelkova N, Ipsen A, Stumpf MP (2009) Approximate Bayesian computation scheme for parameter inference and model selection in dynamical systems. *J R Soc Interface* 6: 187–202.
- Beaumont MA, Zhang W, Balding DJ (2002) Approximate Bayesian computation in population genetics. *Genetics* 162: 2025–2035.
- Neill SD, Hanna J, Mackie DP, Bryson TG (1992) Isolation of Mycobacterium bovis from the respiratory tracts of skin test-negative cattle. *Vet Rec* 131: 45–47.
- Aeschbacher S, Beaumont MA, Futschik A (2012) A novel approach for choosing summary statistics in approximate Bayesian computation. *Genetics* 192: 1027–1047.
- Csilléry K, Blum MG, Gaggiotti OE, François O (2010) Approximate Bayesian Computation (ABC) in practice. *Trends Ecol Evol* 25: 410–418.
- Beaumont MA (2010) Approximate Bayesian computation in evolution and ecology. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics* 41: 379–406.
- Csilléry K, François O, Blum MGB (2012) abc: an R package for approximate Bayesian computation (ABC). *Methods in Ecology and Evolution* 3: 475–479.
- R Development Core Team (2013) R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Anderson RM, May RM (1991) Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford and New York: Oxford University Press. 768 p.
- Kleber HH (1960) The tuberculin test in cattle. *J South African Vet Med Assoc* 31: 213–225.
- Conlan AJ, McKinley TJ, Karolemeas K, Pollock EB, Goodchild AV, et al. (2012) Estimating the hidden burden of bovine tuberculosis in Great Britain. *PLoS Comput Biol* 8: e1002730.
- Karolemeas K, McKinley TJ, Clifton-Hadley RS, Goodchild AV, Mitchell A, et al. (2011) Recurrence of bovine tuberculosis breakdowns in Great Britain: risk factors and prediction. *Prev Vet Med* 102: 22–29.
- Porphyre T, Stevenson MA, McKenzie J (2008) Risk factors for bovine tuberculosis in New Zealand cattle farms and their relationship with possum control strategies. *Prev Vet Med* 86: 93–106.
- Ramirez-Villaescusa AM, Medley GF, Mason S, Green LE (2010) Risk factors for herd breakdown with bovine tuberculosis in 148 cattle herds in the south west of England. *Prev Vet Med* 95: 224–230.
- Vial F, Johnston WT, Donnelly CA (2011) Local cattle and badger populations affect the risk of confirmed tuberculosis in British cattle herds. *PLoS One* 6: e18058.
- Smith RL, Schukken YH, Lu Z, Mitchell RM, Grohn YT (2013) Development of a model to simulate infection dynamics of Mycobacterium bovis in cattle herds in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 243: 411–423.
- Hagan WA, Bruner DW, Gillespie JH (1973) Hagan's Infectious diseases of domestic animals: with special reference to etiology, diagnosis, and biologic therapy. California: Comstock Pub. Associates. 1385 p.
- Gumi B, Schelling E, Firdessa R, Aseffa A, Tschopp R, et al. (2011) Prevalence of bovine tuberculosis in pastoral cattle herds in the Oromia region, southern Ethiopia. *Trop Anim Health Prod* 43: 1081–1087.
- Thakur A, Sharma M, Katoch VC, Dhar P, Katoch RC (2010) A study on the prevalence of Bovine Tuberculosis in farmed dairy cattle in Himachal Pradesh. *Vet World* 3: 408–413.
- Ameni G, Aseffa A, Engers H, Young D, Hewinson G, et al. (2006) Cattle husbandry in Ethiopia is a predominant factor affecting the pathology of bovine tuberculosis and gamma interferon responses to mycobacterial antigens. *Clin Vaccine Immunol* 13: 1030–1036.

Modeling Tuberculosis Dynamics

38. Ameni G, Aeffa A, Engers H, Young D, Gordon S, et al. (2007) High prevalence and increased severity of pathology of bovine tuberculosis in Holsteins compared to zebu breeds under field cattle husbandry in central Ethiopia. *Clin Vaccine Immunol* 14: 1356–1361.
39. Costello E, Doherty ML, Monaghan ML, Quigley FC, O'Reilly PF (1998) A study of cattle-to-cattle transmission of *Mycobacterium bovis* infection. *Vet J* 155: 245–250.
40. O'Reilly LM, Costello E (1988) Bovine tuberculosis with special reference to the epidemiological significance of pulmonary lesions. *Irish Veterinary News*: 11–21.
41. Brooks-Pollock E, Roberts GO, Keeling MJ (2014) A dynamic model of bovine tuberculosis spread and control in Great Britain. *Nature* 511: 228–231.
42. Pouillot R, Dufour B, Durand B (2004) A deterministic and stochastic simulation model for intra-herd paratuberculosis transmission. *Vet Res* 35: 53–68.
43. Tanaka MM, Francis AR, Luciani F, Sisson SA (2006) Using approximate Bayesian computation to estimate tuberculosis transmission parameters from genotype data. *Genetics* 173: 1511–1520.
44. Sunnaker M, Busetto AG, Numminen E, Corander J, Foll M, et al. (2013) Approximate Bayesian computation. *PLoS Comput Biol* 9: e1002803.
45. Barnes C, Filippi S, Stumpf MPH, Thorne T (2012) Considerate approaches to constructing summary statistics for ABC model selection. *Statistics and Computing* 22: 1181–1197.
46. Del Moral P, Doucet A, Jasra A (2012) An adaptive sequential Monte Carlo method for approximate Bayesian computation. *Statistics and Computing* 22: 1009–1020.
47. Drovandi CC, Pettitt AN (2011) Estimation of parameters for macroparasite population evolution using approximate bayesian computation. *Biometrics* 67: 225–233.
48. Filippi S, Barnes CP, Cornebise J, Stumpf MP (2013) On optimality of kernels for approximate Bayesian computation using sequential Monte Carlo. *Stat Appl Genet Mol Biol* 12: 87–107.
49. Vose D (2000) *Risk Analysis, A quantitative guide*. Chichester: Wiley and Sons, 752 p.
50. Prusno-Perez F, Benitez-Ortiz W, Cell-Eraza M, Ron-Garrido L, Benitez-Capitros R, et al. (2009) Comparative intradermal tuberculin test in dairy cattle in the north of Ecuador and risk factors associated with bovine tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 81: 1103–1109.
51. Pollock JM, Girvin RM, Lightbody KA, Clements RA, Neill SD, et al. (2000) Assessment of defined antigens for the diagnosis of bovine tuberculosis in skin test-reactor cattle. *Vet Rec* 146: 659–665.
52. Courcoual A, Møyen JL, Brugere L, Faye S, Henault S, et al. (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.