



**HAL**  
open science

# Prédiction du statut sérologique vis-à-vis du mycobactérium avium SUBSP paratuberculosis en fonction du statut PCR avant la mise à la reproduction

Jérôme Rolland

► **To cite this version:**

Jérôme Rolland. Prédiction du statut sérologique vis-à-vis du mycobactérium avium SUBSP paratuberculosis en fonction du statut PCR avant la mise à la reproduction. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-04910066

**HAL Id: dumas-04910066**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04910066v1>**

Submitted on 24 Jan 2025

**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.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE  
L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE – ONIRIS

2019

**THESE CONFIDENTIELLE JUSQU'AU 18/10/2024**

PREDICTION DU STATUT SEROLOGIQUE VIS-A-VIS DE  
MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSP PARATUBERCULOSIS  
APRES LE VEAGE EN FONCTION DU STATUT PCR  
AVANT LA MISE A LA REPRODUCTION

THESE  
pour le  
Diplôme d'Etat de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement  
le 18 octobre 2019  
devant  
la Faculté de Médecine de Nantes  
par

**Jérôme ROLLAND**

Né le 28 avril 1993 à Brest (29)

JURY

**Président** : Monsieur Didier Lepelletier

Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

**Rapporteur** : Monsieur Raphaël Guatteo

Professeur à Oniris

**Assesseur** : Monsieur François Beaudeau

Professeur à Oniris

**Membre invité** : Monsieur Alain Joly

Vétérinaire au GDS Bretagne



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE  
L'ALIMENTATION NANTES ATLANTIQUE – ONIRIS

2019

PREDICTION DU STATUT SEROLOGIQUE VIS-A-VIS DE  
MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSP PARATUBERCULOSIS  
APRES LE VEAGE EN FONCTION DU STATUT PCR  
AVANT LA MISE A LA REPRODUCTION

THESE

pour le

Diplôme d'Etat de

DOCTEUR VETERINAIRE

Présentée et soutenue publiquement

le 18 octobre 2019

devant

la Faculté de Médecine de Nantes

par

**Jérôme ROLLAND**

Né le 28 avril 1993 à Brest (29)

JURY

**Président** : Monsieur Didier Lepelletier

Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

**Rapporteur** : Monsieur Raphaël Guatteo

Professeur à Oniris

**Assesseur** : Monsieur François Beaudeau

Professeur à Oniris

**Membre invité** : Monsieur Alain Joly

Vétérinaire au GDS Bretagne

**NOM ET PRÉNOM DU STAGIAIRE :** ROLLAND JEROME  
**FORMATION<sup>1</sup> :** BTS      INGENIEUR      VETERINAIRE      MASTER  
**DATE DE LA SOUTENANCE :** 18      OCTOBRE 19  
**INTITULE DU RAPPORT/MEMOIRE/DE LA THESE<sup>2</sup> :** PREDICTION DU STATUT SEROLOGIQUE VIS-A-VIS DE DE MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSP PARATUBERCULOSIS APRES LE VELAGE EN FONCTION DU STATUT PCR AVANT LA MISE A LA REPRODUCTION

Je soussigné(e) (indiquer le nom et qualité du demandeur : référent ou tuteur de stage ou représentant légal de l'organisme d'accueil) Raphaël GUATTEO, rapporteur de thèse, sollicite de Madame la Directrice Générale d'Oniris, la confidentialité de la diffusion du rapport/du mémoire/thèse<sup>2</sup>.

**Motifs de la demande :**

Donner confidentialité Plan Pastore GDS Bactos

**Éléments à préciser :**

- Durée demandée pour la confidentialité (maximum 5 ans) : 5 ans
- Si la confidentialité ne porte que sur une partie du rapport/mémoire/thèse<sup>1</sup>, préciser laquelle (préciser les parties, chapitres ou pages).

Date et signature du demandeur

R. Guatteo

**Avis conforme du stagiaire :**

Avis favorable     Avis défavorable

Date et Signature du stagiaire

08/10/19

Justine

**Visa de l'encadrant référent ou tuteur du stage, si pas le demandeur**

Date et Signature

**Validation par la Directrice générale d'Oniris**

Date et signature de la directrice générale



**Oniris**  
ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉINAIRE, AGRICOLE, ALIMENTAIRE ET DE LAIMENTATION  
SANTÉ ET ALIMENTATION AU CŒUR DE LA VIE  
Dominique CHÉRON-GATEL  
Directrice Générale

<sup>1</sup> Rayer les mentions inutiles

Ce document doit être rédigé en UN exemplaire puis remis au service des formations concerné

<b>Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment</b>		
<b>Responsable : Carole PROST - adjoint : Jean-Claude DESFONTIS, François MEURENS</b>		
Nutrition et endocrinologie	Henri Dumon* (Pr) Patrick NGuyen* (Pr)	Lucile Martin (Pr)
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude Desfontis (Pr) Yassine Mallem (Pr) Antoine Rostang (MCC)	Martine Kammerer (Pr) Hervé Pouliquen* (Pr)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie Bach (Pr) Lionel Martignat (Pr)	Julie Herve (MC) Grégoire Mignot (MC)
Histologie et anatomie pathologique	Jérôme Abadie* (MC) Laetitia Jaillardon* (MC)	Marie-Anne Colle* (Pr) Frédérique Nguyen* (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie	François Meurens (Pr) Jean-Louis Pellerin* (Pr)	Emmanuelle Moreau (MC HDR) Hervé Sebbag (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Clément Cataneo (MC) Laurent Le Thuaut (MC) Thierry Serot (Pr)	Joëlle Grua (MC) Carole Prost (Pr) Florence Texier (MC)
Microbiotech	Géraldine Boue (MC) Emmanuel Jaffres (MC) Raouf Tareb (MCC) Bénédicte Sorin (IE)	Nabila Haddad (MC) Mathilde Mosser (MC) Hervé Prevost (Pr)
<b>Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique</b>		
<b>Responsable : Alain CHAUVIN - adjoint : Raphaël GUATTEO</b>		
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel Cappelier* (Pr) Michel Federighi (Pr) Catherine Magras* (Pr)	Eriic Dromigny (MC HDR) Bruno Le Bizec (Pr) Marie-France Pilet(Pr)

	Fanny Renois - Meurens (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Sébastien Assie* (MC) Catherine Belloc* (Pr) Isabelle Breyton (MC) Christophe Chartier* (Pr)  Alain Douart* (MC) Raphaël Guatteo* (Pr) Mily Leblanc Maridor (M Anne Relun (MCC)
Parasitologie, aquaculture, Faune sauvage	Albert Agoulon (MC) Suzanne Bastian (MC) Ségolène Calvez (MC) Alain Chauvin* (Pr) Nadine Ravinet (MC)
Maladies réglementées, zoonoses et réglementation sanitaire	Carole Peroz (MC) Nathalie Ruvoen* (Pr)
Zootecnie	Nathalie Bareille* (Pr) François Beaudeau* (Pr) Christine Fourichon* (MC HDR) Aurélien Madouasse (MC) Nora Navarro-Gonzalez (MCC)

#### Département **DSC** Sciences Cliniques

Responsable : **Interim Marc GOGNY**

Anatomie comparée	Eric Betti (MC) Claire Douart (MC) Claude Guintard (MC)
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric Aguado (MC HDR) Olivier Gauthier (Pr) Eric Goyenvallé (MC Béatrice Lijour (MC) HDR) Caroline Tessier* (MC) Gwénola Touzot-Jourde* (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Patrick Bourdeau* (Pr)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Nora Bouhsina (MCC) Nicolas Chouin (MC) Anne Couroucé * (Pr) Jack-Yves Deschamps (Pr) Amandine Drut* (MC) Marion Fusellier-Tesson (MC) Catherine Ibisch (MC) Françoise Roux* (Pr) Odile Senecat (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Djemil Bencharif (MC Lamia Briand (MC HDR) HDR) Francis Fieni* (Pr) Jean-François Bruyas* (Pr)

#### Département **GPA** Génie des Procédés Alimentaires

Responsable : **Olivier ROUAUD** - adjoint : **Sébastien CURET-PLOQUIN**

Lionel Boillereaux (Pr) Marie De Lamballerie (Pr) Francine Fayolle (Pr) Vanessa Jury (MC) Alain Lebail (Pr) Jean-Yves Monteau (MC HDR) Laurence Pottier (MC) Cyril Toublanc (MC)	Sébastien Curet Ploquin (MC) Dominique Della Valle (MC HDR) Michel Havet (Pr) Emilie Korbel (MCC) Catherine Loisel (MC) Olivier Rouaud (Pr) Eve-anne Norwood (MCC)
<b>Département MSC Management,</b>	<b>Statistiques et Communication</b>
<b>Responsable : Sibylle DUCHAINE - adj</b>	<b>ointe : Samira ROUSSELIERE (MC)</b>
Mathématiques, statistiques, Informatique	Véronique Cariou (MC) Philippe Courcoux (MC) El Mostafa Qannari (Pr) Michel Semenou (MC) Chantal Thorin (Pr AG.) Evelyne Vigneau (Pr)
Economie, gestion	Pascal Barillot(MC) Ibrahima Barry (MCC) Florence Beaugrand (MC) Sibylle Duchaine (MC)  Sonia EL Mahjoub (MC) Jean-Marc Ferrandi (Pr) Samira Rousseliere (MC)
Langues et communication	Fabiola Asensio (PCEA) Marc Bridou (PLPa) David Guyler (ens. cont.) Franck Insignares (IE)  Shaun Meehan (ens. cont.) Linda Morris (PCEA)

BTs : **Laurence Freret (PCEA)** Christophe Caron (PLPA), Pascale Fleury(PCEA), Virginie Magin (Ens. Cont.), Françoise Brichet (IAE).

Professeurs émérites : Xavier Dousset

guide de lecture des tableaux suivants :Pr : Professeur, Pr. AG : Professeur agrégé. MC : maître de Conférences, MCC : MC contractuel, PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole, IE : Ingénieur d'Etudes ; IAE : Ingénieur de l'Agriculture et de l'Environnement ; ens. cont.: enseignant contractuel; HDR : Habilité à Diriger des Recherches

\* Vétérinaire spécialiste d'une spécialité européenne, américaine ou française



### **Normes de citation de la these et plagiat**

La reproduction d'extraits est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée comme suit :

**ROLLAND, J. (2019) Prédiction du statut sérologique vis-à-vis de Mycobacterium avium subsp paratuberculosis après le vêlage en fonction du statut PCR avant la mise à la reproduction. Thèse de Médecine Vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique, 79 p.**

Le défaut de citation est considéré comme plagiat. Ce dernier est puni par la loi française et passible de sanctions allant jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 300 000€ d'amende.



**A monsieur Didier LEPELLETIER,**

Professeur à la Faculté de Médecine de Nantes

*Pour nous avoir fait l'honneur d'encadrer notre jury de thèse,*

*Sincères remerciements.*

**A monsieur Raphaël GUATTEO,**

Professeur à L'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes – ONIRIS

*Pour avoir encadré ce travail de thèse, pour ses conseils et sa disponibilité et l'aide apportée,*

*Sincères remerciements.*

**A monsieur François BEAUDEAU,**

Professeur à L'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes – ONIRIS

*Pour nous avoir fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,*

*Sincères remerciements.*

**A monsieur Alain JOLY,**

Responsable technique vétérinaire au GDS Bretagne

*Pour nous avoir proposé ce sujet de thèse, pour toute l'aide et les conseils apportés durant la réalisation de ce travail,*

*Sincères remerciements.*

**A mesdames Nadine BRISSEAU et Anne LEHEBEL,**

Ingénieures de recherche à L'UMR BioEpAR

*Pour leur disponibilité et leur aide précieuse en statistique,*

*Sincères remerciements.*

**A l'ensemble du GDS Bretagne, du laboratoire LABOCEA de Quimper et de l'UMR BioEpAR**

Pour leur accueil et leur gentillesse.



## Table des matières

Liste des tableaux.....	15
Liste des figures.....	17
Liste des abréviations.....	19
Introduction.....	21
Partie 1 : Revue bibliographique.....	23
1.1    L'excrétion fécale de Map.....	23
1.1.1    Age d'occurrence de l'excrétion fécale.....	23
1.1.2    Statuts vis-à-vis de l'excrétion.....	24
1.1.3    Cinétique d'excrétion dans le temps.....	24
1.1.4    Concept de super-excrétion et d'excrétion passive.....	26
1.2    Réponse immunitaire face à la paratuberculose.....	27
1.2.1    Rappels immunologiques vis-à-vis de l'infection.....	27
1.2.2    Age de détection de la réaction immunitaire.....	28
1.2.3    Profils de réaction immunitaire.....	29
1.3    Les tests de laboratoires permettant la détection de Map.....	29
1.3.1    Critères d'évaluation d'un test.....	29
1.3.1.1    Valeurs intrinsèques.....	30
1.3.1.2    Valeurs extrinsèques.....	30
1.3.2    Notions de pathogénie pour le diagnostic.....	31
1.3.3    Présentation des tests.....	31
1.3.4    Combinaison des tests.....	34
2    Partie 2 : Etude personnelle.....	36
2.1    Contexte et objectifs de l'étude.....	36
2.2    Matériel et méthode.....	36
2.2.1    Nature des données disponibles.....	36
2.2.2    Population d'étude et échantillons d'étude.....	37
2.2.2.1    Population PCR.....	37
2.2.2.2    Population sérologie.....	38
2.2.3    Prélèvements et analyses réalisées.....	39
2.2.4    Stratégie d'analyse.....	40
2.2.4.1    Objectif 1 : détermination des facteurs de variations influençant le résultat de la PCR.....	40
2.2.4.1.1    Objectifs.....	40
2.2.4.1.2    Description des sous-échantillons d'étude.....	40

2.2.4.2	Objectif 2 : détermination des facteurs de variations influençant le résultat sérologique.....	45
2.2.4.2.1	Objectifs .....	45
2.2.4.2.2	Facteurs de variations étudiés .....	45
2.2.4.2.3	Description des sous-échantillons d'étude .....	45
2.2.4.3	Traitement statistique.....	47
2.3	Résultats.....	48
2.3.1	Objectif 1 : Détermination des facteurs de variations influençant le résultat de la PCR 48	
2.3.1.1	Résultats bruts.....	48
2.3.1.2	Age au prélèvement .....	48
2.3.1.3	Saison de naissance .....	50
2.3.1.4	Saison de prélèvement.....	51
2.3.1.5	Statut de la mère vis-à-vis de la paratuberculose .....	52
2.3.1.5.1	Génisse issue de mère clinique en paratuberculose.....	52
2.3.1.5.2	Génisses issues de mères séropositives :.....	53
2.3.1.5.3	Génisses issues de mères excrétrices.....	54
2.3.1.6	Prévalence d'excrétion dans le lot .....	55
2.3.1.7	Rang de naissance .....	56
2.3.1.8	Score première visite.....	57
2.3.1.9	Ecart date entrée de plan.....	59
2.3.2	Objectif 2 : Détermination des facteurs de variations influençant le résultat sérologique.....	60
2.3.2.1	Résultats bruts.....	60
2.3.2.2	Variation en fonction du résultat PCR.....	60
2.3.2.3	Ecart entre les dates de la PCR et de la sérologie .....	61
2.3.2.4	Stade de lactation.....	62
2.3.2.5	Vêlage .....	63
2.3.2.6	Saison de naissance .....	64
2.3.2.7	Ecart date ouverture de plan.....	65
2.3.2.8	Analyse multivariée .....	67
3	Partie 3 : Discussion.....	68
4	Conclusion .....	72
5	Bibliographie.....	74

## Liste des tableaux

Tableau 1 : proportion des profils d'excrétion fécale de Map (n=782) (d'après Navarro-Gonzalez, 2019).....	26
Tableau 2 : base de calcul des valeurs intrinsèques d'un test .....	30
Tableau 3 : Utilisation des différents tests en fonction du statut suspecté (Guicharnaud, 2009).....	31
Tableau 4 : valeurs informatives des tests PCR.....	32
Tableau 5 : Répartition du nombre de prélèvement par année. ....	38
Tableau 6: répartition des analyses sérologiques par années .....	39
Tableau 7 : descriptions des kits utilisés et leur interprétation .....	39
Tableau 8 : répartition des effectifs par classe d'âge (en mois).....	41
Tableau 9 : Répartition du nombre de prélèvements par saison de naissance. ....	41
Tableau 10 : répartition du nombre de prélèvements en fonction de la saison de prélèvement. ....	42
Tableau 11 : répartition du nombre de génisses issues de mères ayant un statut connu de paratuberculose. ....	42
Tableau 12 : répartition des individus par rang de naissance.....	43
Tableau 13: répartition des résultats PCR en fonction du résultat obtenu au questionnaire en ouverture de plan.....	44
Tableau 14 : répartition des effectifs en fonction de l'écart à la date d'ouverture de plan .....	44
Tableau 15 : répartition des animaux ayant eu une sérologie en fonction du résultat PCR qualitatif et quantitatif.....	45
Tableau 16 : répartition des échantillons sérologiques en fonction de l'écart de date de prélèvement. ....	46
Tableau 17 : répartition du nombre d'échantillons en fonction du stade de lactation .....	46
Tableau 18 : répartitions des résultats sérologique en fonction de l'occurrence du vêlage .....	46
Tableau 19 : répartitions des résultats sérologique en fonction de la saison de naissance .....	47
Tableau 20 : répartitions des résultats sérologique en fonction de l'écart par rapport à la date d'ouverture de plan.....	47
Tableau 21 : répartitions des résultats sérologique en fonction du statut de la mère vis-à-vis de la PTB.....	47
Tableau 22 : répartition des résultats quantitatifs positifs des PCR en fonction des kits utilisés.....	48
Tableau 23 : répartition des résultats PCR par classe d'âge .....	49
Tableau 24 : répartition des résultats PCR qualitatif en fonction de la saison de naissance.....	50
Tableau 25 : répartition des résultats PCR qualitatif en fonction de la saison de prélèvement.....	51
Tableau 26 : répartition des résultats PCR qualitatif des génisses issues de mères cliniques.....	52
Tableau 27 : répartition des résultats PCR qualitatif des génisses issues de mères séropositives.....	53
Tableau 28 : répartition des résultats PCR qualitatif des génisses issues de mères excrétrices. ....	54
Tableau 29 : répartition des résultats PCR qualitatif en fonction du rang de naissance .....	56
Tableau 30 : répartition des résultats PCR qualitatif en fonction du score obtenu à la première visite. ....	58
Tableau 31 : répartition des résultats PCR qualitatif en fonction de l'écart avec la date d'entrée de plan.....	59
Tableau 32 : description des résultats sérologiques quantitatifs positifs.....	60
Tableau 33 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction du résultat PCR qualitatif. ....	60
Tableau 34 : résidus de $X^2$ pour le test résultat PCR.....	60

Tableau 35 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de l'écart entre les prélèvements PCR et sérologiques. ....	61
Tableau 36 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction du stade de lactation.....	62
Tableau 37 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de l'occurrence du vêlage .....	63
Tableau 38 : résultats de $X^2$ pour la variable vêlage.....	63
Tableau 39 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de la saison de naissance. ....	64
Tableau 40 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de l'écart avec la date d'ouverture de plan. ....	65
Tableau 41 : résidus de $X^2$ pour la variable année de plan .....	66
Tableau 42 : résultat de l'analyse multivariée du résultat sérologique .....	67
Tableau 43 : description des cas sortis de l'études .....	69

## Liste des figures

Figure 1 : prévalence d'animaux excréteurs de moins de deux ans en fonction de la prévalence apparente sérologique dans le troupeau d'après Webber 2010 .....	23
Figure 2 : représentation schématique des profils d'excrétions. Chaque marque correspond à un test (+ : 1-9 UFC/tube, ++ : 10-49 UFC/tube, +++ : >50 UFC/tube) (d'après Nielsen, 2008) .....	25
Figure 3 : variation de la réponse immunitaire en fonction du temps (d'après Douart, 2015) .....	28
Figure 4 : profils de réaction envisageables pour la paratuberculose (1 : détection avant le début d'excrétion ; 2 : détection après le début d'excrétion ; 3 : détection inconstante ; 4 anérgie ; 5 : pas de séropositivité détectée) d'après Grandjean 2013 .....	29
Figure 5 : répartitions de l'âge (en mois) en fonction de la valeur qualitative du résultat PCR .....	49
Figure 6 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction des classes d'âge. (à gauche kit Adia-gène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654) .....	50
Figure 7 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction de la saison de naissance. (à gauche kit Adia-gène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654) .....	51
Figure 8 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction de la saison de prélèvement. (n=3126, ici il n'y a pas de prélèvements analysés par le kit IDvet) .....	52
Figure 9 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR des génisses issues de mère clinique vis-à-vis de la PTB. (à gauche kit Adia-gène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654, les génisses « 0 » sont les génisses issues de mères non cliniques) .....	53
Figure 10 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR des génisses issues de mère séropositives vis-à-vis de la PTB. (à gauche kit Adia-gène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654, les génisses « 0 » sont les génisses issues de mères séronégatives) .....	54
Figure 11 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR des génisses issues de mère excrétrice de Map. (à gauche kit Adia-gène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654, les génisses « 0 » sont les génisses issues de mères non excrétrice) .....	55
Figure 12 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction de la prévalence d'excréteur dans le lot (n=3126) .....	56
Figure 13 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction du rang de naissance. (à gauche kit Adia-gène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654) .....	57
Figure 14 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction du score obtenu à la première visite. (à gauche kit Adia-gène n= 1204, à droite kit IDvet n= 348) .....	58
Figure 15 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction du résultat sérologique .....	61
Figure 16 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de l'écart entre les dates de prélèvement sérologique et PCR en année. ....	62
Figure 17 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction du stade de lactation (exprimé en jours). ....	63
Figure 18 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de l'occurrence du vêlage. ....	64
Figure 19 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de la saison de naissance	65
Figure 20 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de l'écart avec la date d'ouverture de plan (exprimé en année). ....	66



## Liste des abréviations

%E/P : pourcentage du rapport de densité optique de l'échantillon analysé sur la densité du contrôle positif

Ac : anticorps

Ct : treshold cycle

DO : densité optique

ELISA : enzyme linked immuno sorbent assey

FN : faux négatif

FP : faux positif

GDS : groupement de défense sanitaire

GS : gold standard

Map : *Mycobacterium avium subsp paratuberculosis*

PCR : polymerase chain reaction

qPCR : PCR quantitative

PTB : paratuberculose

Se : sensibilité

Sp : spécificité

VN : vrai négatif

VP : vrai positif

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive



## Introduction

La Paratuberculose (PTB) ou maladie de Johne, ainsi nommé en hommage au bactériologiste qui a décrit la maladie pour la première fois en 1895, est une affection bactérienne contagieuse touchant principalement les ruminants domestiques et sauvages bien qu'elle puisse affecter d'autres espèces de manière occasionnelle (Beard et al., 2001). Elle est due à une à une bactérie de la famille des mycobactériaceae : *Mycobacterium avium subsp paratuberculosis* (*Map*) ou bacille de Johne. Cette maladie est présente mondialement dans les troupeaux bovins mais à l'heure actuelle, il est difficile de connaître la prévalence de la maladie à cause de la faible fiabilité des tests disponibles et à l'absence de gold standard satisfaisant.

Dans l'espèce bovine, la contamination se fait principalement chez les jeunes veaux avant l'âge de 1 an (Lombard, 2011). La voie principale de diffusion de la maladie est la voie oro-fécale mais les animaux peuvent se contaminer par le lait, le colostrum, in-utero et de manière anecdotique par voie aérienne (Fecteau, 2018). Cependant la maladie ne se déclare que chez les adultes car il existe une longue période d'incubation qui dure en moyenne 2 ans. La majorité des animaux atteints le sont de manière asymptomatique mais ils représentent une source de contamination importante puisqu'ils excrètent la bactérie dans l'environnement via leurs fèces. Il apparaît alors essentiel de détecter ces animaux de manière à diminuer la contamination de l'environnement. A la faveur d'un stress tel que le vêlage, le bovin peut déclencher une forme clinique de PTB, elle se caractérise par une diarrhée chronique incoercible non hyperthermisanse associée à une cachexie extrême malgré un appétit conservé. La phase clinique évolue irrémédiablement vers la mort de l'animal.

A l'échelle du troupeau la PTB évolue de manière enzootique et est très impactante sur le plan économique, avec des pertes dues à la mortalité des animaux d'une part, des difficultés pour l'échange et l'achat d'animaux d'autre part mais aussi à cause de la baisse de production. En effet, il a été montré que dans des troupeaux infectés il existe une baisse de la production laitière. Dans une étude de 2007 réalisées en Bretagne, les auteurs estiment que la baisse de production varie de 2,1 à 6,2 kg/j selon le statut de l'animal infecté (Beauveau, 2007). La maladie est donc importante à contrôler.

Au-delà de ces considérations de contagiosité et économique, ces dernières années différentes études ont posé la question d'un potentiel pouvoir zoonotique de *Map* (Kuenstner et al., 2017). Bien qu'encore très controversé, les auteurs évoquent l'implication de la bactérie comme un des agents causaux de la maladie de Crohn. Si cette théorie venait à se confirmer, l'impact de la maladie pourrait augmenter puisqu'à ce jour le lait et la viande des animaux paratuberculeux peuvent être utilisés dans l'alimentation humaine, et que le bacille est très résistant dans le milieu extérieur.

Il est donc important de mettre en place des plans de lutte contre la PTB. La maladie étant incurable avec la pharmacopée disponible à l'heure actuelle, les méthodes de gestion sont basées sur des mesures sanitaires. Dans le monde différents plans de lutte ont été mis en place à différentes échelles pour contrôler la paratuberculose. Ces plans ont pour but de limiter l'introduction et la diffusion de la bactérie dans les élevages. En effet, les tests disponibles actuellement ne sont pas assez fiables pour pouvoir éradiquer la maladie. Parmi les mesures mises en place dans le monde, un certain nombre d'actions repose sur la détection et l'élimination des animaux excréteurs qui est un axe essentiel de la lutte contre la PTB (Lu et al., 2008). En France, la maladie n'étant pas sur la liste des

dangers sanitaires de première catégorie, il n'y a pas de plans de lutte national organisé par l'état. La gestion de la maladie se fait donc sur la base de plans volontaires et sont organisés à l'échelle départementale ou régionale par les groupements de défense sanitaire (GDS). En Bretagne, le GDS a mis en place un nouveau plan de lutte en 2013 pour tenter de maîtriser la paratuberculose et ses conséquences dans les troupeaux infectés. Ce plan consiste à limiter la contamination des jeunes par des mesures prophylactiques et d'hygiène et à détecter et réformer les excréteurs de manière précoce pour limiter la pression d'infection dans l'environnement.

C'est dans ce contexte, que cette étude a été réalisée avec pour objectif d'évaluer la valeur informative de la PCR réalisée sur les jeunes animaux dans le cadre du plan de maîtrise breton de la PTB et ensuite de déterminer si ce résultat PCR est prédictif d'une éventuelle excrétion des animaux après le premier vêlage. Ces résultats permettront de déterminer si le résultat PCR correspond à de vrais infectés ou juste des individus transitoirement excréteurs ou excréteurs passifs. Enfin nous étudierons l'impact de différents facteurs pouvant influencer les résultats de ces analyses.

## Partie 1 : Revue bibliographique

### 1.1 L'excrétion fécale de Map

Le but de cette partie est de décrire l'excrétion fécale de Map par les bovins. Pour cela, nous décrivons l'âge à partir duquel on peut détecter une excrétion fécale de la bactérie avant d'étudier les différents profils face à l'infection et la cinétique d'excrétion dans le temps. Pour finir nous décrivons les différents profils à l'intérieur des troupeaux.

#### 1.1.1 Age d'occurrence de l'excrétion fécale

Il est communément admis que la voie principale de transmission de la paratuberculose est la voie oro-fécale faisant donc des fèces les principales matières virulentes. Il convient donc, dans le but de contrôler cette voie de transmission d'en connaître les mécanismes. Une des premières questions qui se pose alors est l'âge à partir duquel les bovins sont capables d'excréter Map dans leur environnement. En effet, si l'on sait que la paratuberculose clinique ne se déclenche très rarement avant l'âge de deux ans (Joly, 2009) l'excrétion dans le pré-troupeau n'est que peu décrite.

Plusieurs études ont démontré que l'excrétion chez les jeunes animaux (i.e avant l'âge de 2 ans) était possible. Dans une étude de 2007, Von Roermund et al. ont étudié la capacité des veaux à transmettre la paratuberculose via leur fèces. Pour ce faire, ils ont mis en contact des veaux sains avec des vaches paratuberculeuses pendant 3 mois. Ces veaux ont ensuite été mis en contact avec d'autres veaux naïfs pendant 3 mois aussi. Ensuite tous les veaux ont été élevés jusqu'à leurs 4 ans. Durant les deux premières périodes des cultures fécales ont été réalisées toutes les 2 semaines puis tous les deux mois durant la période 3. Les résultats ont montré que les veaux excrètent la bactérie dans leurs fèces durant les 3 périodes soit dès le plus jeune âge. Ils observent une première phase d'excrétion suivie d'une phase sans excrétion avant que celle-ci ne reprenne. Cependant, ces résultats sont à nuancer puisqu'ils ont été obtenus dans des conditions expérimentales qui ne reflètent pas forcément les conditions de terrain. C'est notamment vrai pour les élevages laitiers puisqu'ici les veaux sont laissés pendant 3 mois avec les adultes lors de la première phase (van Roermund, 2007).

D'autres auteurs ont eux aussi montré l'existence de cette phase d'excrétion précoce avant les 2 ans de l'animal. Ces études ont aussi étudié les facteurs influençant cette excrétion précoce et il en ressort que la prévalence apparente du troupeau adulte est un facteur majeur (Grooms, 2011; Weber, 2010). En effet, la première étude conduite sur 1200 animaux montre qu'une prévalence apparente supérieure à 10% est un facteur de risque significatif d'avoir une plus forte proportion d'animaux excréteurs avant l'âge de 2 ans avec un odd ratio de 4,73. La deuxième étude a étudié la proportion d'animaux excréteurs de moins de 2 ans. Ils ont montré que cette proportion est positivement corrélée à la prévalence dans le troupeau, comme on peut le voir dans la figure suivante.

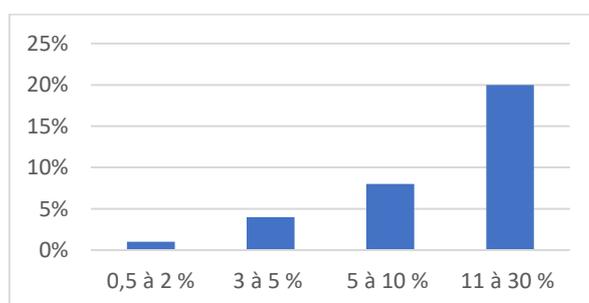


Figure 1 : prévalence d'animaux excréteurs de moins de deux ans en fonction de la prévalence apparente sérologique dans le troupeau d'après Webber 2010

**Etant donné qu'une excrétion de la bactérie est possible pour les animaux jeunes (de moins de 2 ans), il peut donc être intéressant de détecter ces animaux dans les troupeaux afin de les réformer et ainsi de diminuer la pression d'infection dans l'environnement.**

### 1.1.2 Statuts vis-à-vis de l'excrétion

Dans la littérature on retrouve différentes classifications des bovins en fonction de leurs statuts vis-à-vis de la paratuberculose. En 2008 Nielsen et Toft proposent le classement suivant qui est largement repris :

- Bovin affecté : Ce sont les animaux qui présentent des signes cliniques (diarrhée persistante ou non, amaigrissement chronique ou baisse de la production laitière). Ces bovins peuvent être diagnostiqués, par des tests directs (histologie, culture fécale ou PCR fèces)
- Bovin infectieux : Ce sont des animaux qui excrètent Map dans leurs fèces au moment du test et qui présentent donc un risque de contagion pour leur cohorte. Ce groupe comprend donc aussi les bovins affectés mais aussi les bovins excréteurs passifs. Ces derniers sont définis comme des animaux qui ont ingéré des bactéries dans un environnement chargé en Map et qui l'excrètent sans avoir été infectés, ces animaux peuvent donc être considérés comme des infectieux transitoires (Nielsen & Toft, 2008).
- Bovin infecté : Ce sont des animaux qui sont porteurs de Map en position intracellulaire. Chez ces bovins le pathogène peut se développer ou être en latence. Une fois infecté, l'animal est considéré comme tel à vie. Cette catégorie englobe les deux précédentes.
- Bovin non affecté, non infectieux ou non infecté : Ici on retrouve les animaux qui ne rentrent pas dans les classes précédentes.

On remarque donc qu'il existe une grande diversité de statut possible vis-à-vis de l'infection ce qui complique sa détection. En effet, cela implique d'utiliser des tests différents suivant l'objectif que l'on se fixe pour détecter la maladie dans un troupeau. Par exemple si l'objectif est de détecter les animaux infectieux il est préférable d'utiliser des tests directs sur les fèces qui mettent en évidence une excrétion mais il y a alors le risque de détecter des excréteurs passifs qui ne sont pas infectés. A l'inverse, en recherchant les animaux infectés par des méthodes immunologiques on ne détecte pas forcément les animaux qui se de réelles sources de contagions pour le troupeau.

**Dans un cheptel, il existe plusieurs profils d'animaux vis-à-vis de la paratuberculose. Le choix des outils de diagnostiques mis en place doit donc être réfléchi en fonction des objectifs fixés**

### 1.1.3 Cinétique d'excrétion dans le temps

L'excrétion fécale de Map est variable au cours du temps, dans un troupeau on peut différencier différents statuts vis-à-vis de cette excrétion.

Dans une méta-analyse en 2012, Mitchell et al. proposent 3 stades d'excrétion dans le temps pour les animaux atteints par la paratuberculose. Dans les analyses retenues dans leur étude, l'excrétion fécale est détectée par culture fécale.

- Phase d'excrétion précoce : au cours de laquelle les animaux peuvent excréter Map dans leurs fèces dans les 12 mois après l'exposition. Cette phase est facultative. Au cours de leur étude, 74% des 173 veaux suivis entrent dans cette phase. De plus, ces animaux sont plus à risque d'entrer dans la phase d'excrétion tardive plus rapidement.
- Phase de latence : au cours de cette phase les animaux n'excrètent pas Map dans leurs fèces. Dans l'étude, les auteurs distinguent deux phases de latences différentes, une phase dite rapide qui fait suite à l'excrétion précoce. Les animaux sont considérés dans cette phase lorsque les animaux ont des CF négatives pendant 2 mois après la phase d'excrétion précoce. 44% des animaux ayant eu une excrétion précoce rentrent dans cette phase au cours de l'étude. L'autre phase est dite lente et correspond aux animaux infectés qui ne montrent pas d'excrétion précoce, c'est le cas pour 14% des veaux de l'étude.
- Phase d'excrétion tardive : elle correspond à l'excrétion fécale faisant suite à une phase de latence. (MITCHELL, 2012)

D'autres auteurs, ont proposé de classer l'excrétion fécale dans le temps en fonction des individus. Dans une étude longitudinale (Nielsen & Toft, 2008) 5 statuts sont définis après avoir suivi près de 2000 bovins par culture fécale à raison de 4 tests par an sur 3 ans. Il définit alors les statuts suivants :

- Non excréteur : aucun résultat bactériologique positif
- Excréteur transitoire : au moins un résultat positif mais les 4 derniers sont négatifs
- Excréteur faible : après un premier résultat positif tous les suivants le sont aussi et les résultats sont tous  $\leq 50$  UFC/tube.
- Excréteur fort : même définition que les excréteurs faibles mais avec au moins un des tests  $\geq 50$  UFC/tube
- Excréteur intermittent : au moins un résultat positif et ne rentrant pas dans les autres catégories

Les résultats sont repris dans la figure suivante.

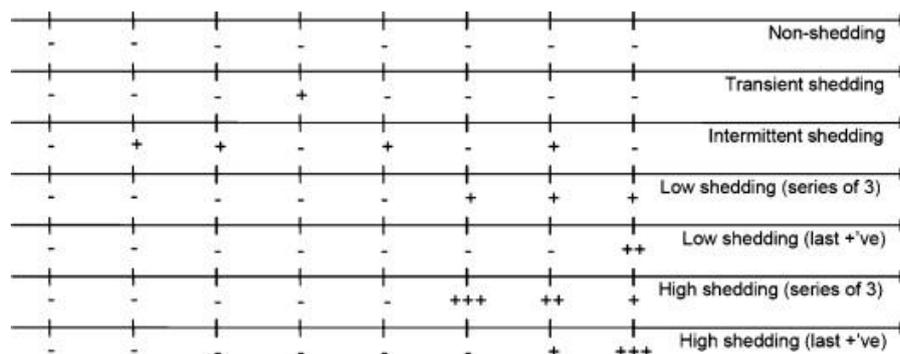


Figure 2 : représentation schématique des profils d'excrétions. Chaque marque correspond à un test (+ : 1-9 UFC/tube, ++ : 10-49 UFC/tube, +++ : >50 UFC/tube) (d'après Nielsen, 2008)

Une étude récente (Navarro-Gonzalez, 2019) classe aussi les animaux par profil d'excrétion dans le temps mais avec une détection par PCR sur fèces. L'étude a été conduite pendant plus de 2 ans sur 22 troupeaux normands présentant une séroprévalence  $\geq 8$  %. Cette étude a permis d'avoir une estimation de la proportion d'animaux présents dans chaque catégorie à la suite de 4 tests. Les résultats sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 1 : proportion des profils d'excrétion fécale de Map (n=782) (d'après Navarro-Gonzalez, 2019)

Profil d'excrétion	Définition	Proportion
Jamais excréteur	Tous les résultats sont négatifs	11.6 %
Excréteur persistant	Tous les résultats sont positifs avec un Ct < 37	8.8 %
Excréteur persistant intermédiaire	Pas de résultat négatif et au moins un résultat avec un Ct entre 37 et 40	14.2 %
Excréteur transitoire	Seul un résultat avec un Ct > 40	18.3 %
Principalement excréteur	Au moins deux prélèvements consécutifs non négatifs	37.3 %
Excréteur intermittent	Plus d'un résultat non négatif mais pas de rang	9.6 %

Ces proportions montrent que la majorité des animaux (88,4% dans cette étude) excrète au moins transitoirement Map dans leurs fèces et donc contaminent l'environnement dans des conditions où la paratuberculose est installée dans les troupeaux.

**La cinétique d'excrétion fécale de Map est donc complexe puisqu'elle évolue d'une part dans le temps et d'autre part en fonction des individus. Il est à noter que dans les troupeaux infectés, une majorité des animaux peut excréter des bactéries dans l'environnement, il est donc important de détecter ces animaux, et précocément afin de maîtriser le niveau de contamination de l'environnement.**

#### 1.1.4 Concept de super-excrétion et d'excrétion passive

Le concept de super-excrétion est un concept commun à de nombreuses maladies bactériennes telles que les colibacillose (Chase-Topping, 2008) ou les salmonellose (Lawley et al., 2008). Selon cette théorie, un nombre restreint d'individu est capable de contribuer de manière très importante à la charge infectieuse pouvant contaminer les individus sensibles.

Dans le cadre de la paratuberculose, les super-excréteurs ont été définis comme des individus excréteur plus de 10 000 UFC/g de fèces (Whitlock, 2005). Ces individus sont alors supposés comme jouant un rôle central dans la transmission de la paratuberculose au sein des élevages.

Cependant, une étude récente (Slater et al., 2016) a montré que le rôle des super-excréteurs dans la transmission de la maladie ne devait pas être surestimé. Les auteurs avancent que pour une excrétion 1000 fois supérieure, l'infectiosité n'est multipliée que par 3.

Le concept d'excrétion passive lui se définit comme la capacité de certains individus d'excréter la bactérie dans leurs fèces sans être infecté pour autant (Kralik, 2014). Il s'agit alors d'un transit passif suite à l'ingestion de Map. Cependant la définition reste encore floue et varie selon les études. Les individus excréteurs passifs se définissent alors comme des individus :

- Ayant une culture fécale positive alors que les autres tests sont négatifs (Click & Van Kampen, 2010)
- Ayant au moins 2 CF négatives à la suite d'une positive et un test sérologique négatif (Schukken et al., 2015)
- Ayant une excrétion faible (>21 UFC/g de fèces) et transitoire ainsi qu'un test histologique négatif (Pradhan et al., 2011).

Ces deux concepts semblent être liés puisque la présence d'excréteurs passifs et de super-excréteurs est concomitante dans les troupeau (Whitlock, 2000).

**Les animaux super-excréteur sont donc des animaux à surveiller puisqu'ils contribuent majoritairement à la quantité de bactérie émise dans l'environnement.**

**La présence d'individus excréteurs passifs rend difficile les interprétations de tests positifs puisque le seul bas niveau d'excrétion n'est pas suffisant (Kralik, 2014)**

## 1.2 Réponse immunitaire face à la paratuberculose

### 1.2.1 Rappels immunologiques vis-à-vis de l'infection

Suite à l'infection, Map cible essentiellement les macrophages ou la bactérie va pouvoir se multiplier. Parallèlement ces macrophages vont aussi servir de cellules présentatrices d'antigènes et vont initier la réponse immunitaire.

On observe alors une réponse immunitaire à médiation cellulaire. La première phase est une réponse de type Th1 qui correspond à une maîtrise de l'infection et la production d'interféron. Ensuite cette phase décroît et c'est la réponse de type Th2 qui prend le relais. C'est au cours de cette phase qu'il y a activation des lymphocytes B et production d'anticorps. (Coussens, 2004)

En général cette phase correspond aussi au début de l'excrétion fécale. Cependant cette corrélation n'est pas stricte et l'apparition d'anticorps peut précéder ou faire suite au début de l'excrétion fécale avec des différences chez chaque animal (Douart, 2015).

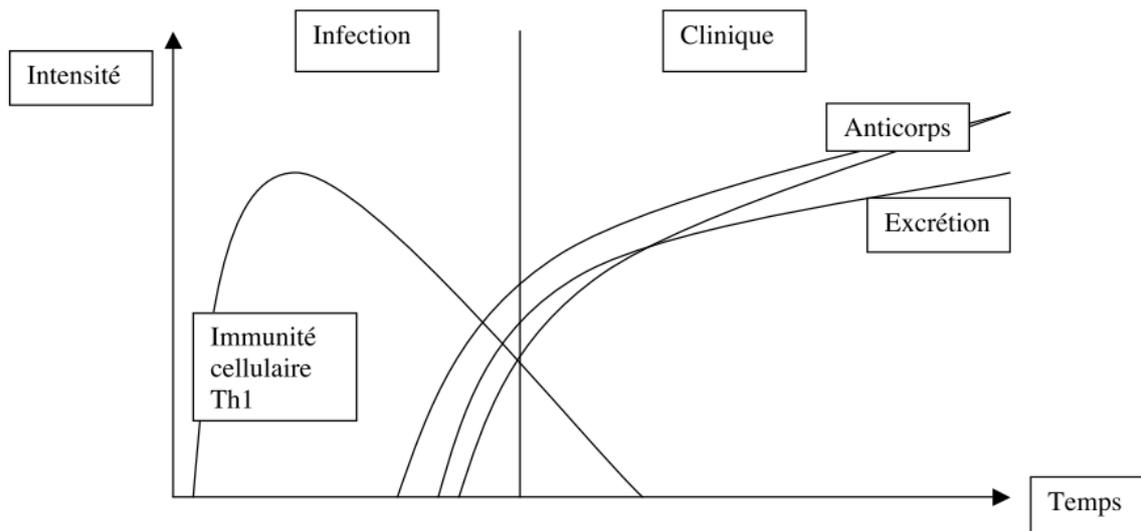


Figure 3 : variation de la réponse immunitaire en fonction du temps (d'après Douart, 2015)

**La production d'anticorps est concomitante au début de l'excrétion fécale mais la corrélation n'est pas stricte**

### 1.2.2 Age de détection de la réaction immunitaire

La production d'anticorps étant plus ou moins concomitante à l'excrétion fécale (Fecteau, 2018) il est donc normal de s'attendre à retrouver des individus ELISA positifs avant l'âge de 2 ans. En effet dans les études ayant un suivi parallèle de l'excrétion fécale et la production d'anticorps on retrouve bien des animaux séropositifs parmi les jeunes animaux (Von Roermund, 2007, Navarro-Gonzalez 2019). Dans une autre étude menée par Waters et al. en 2003 la détection de l'infection par Map est démontrée par ELISA à partir de 4 mois mais dans l'étude l'infection est réalisée de manière expérimentale (Waters et al., 2003).

Cependant la proportion d'animaux précocement positifs est faible, dans l'étude de Von Roermund, seul 1 veau est positif en ELISA et un autre à l'interféron- $\gamma$ , alors que 8 veaux sont positifs en CF.

En effet, la probabilité la plus élevée de détecter de animaux positif en ELISA est située entre 2,5 et 4,5 ans (Nielsen & Ersbøll, 2006) avec une sensibilité qui augmente avec l'âge (Nielsen & Toft, 2006)

**La détection de la réaction immunitaire est possible à un jeune âge.**

**Cependant, la capacité de détection des tests ELISA avant 2 ans est mauvaise.**

### 1.2.3 Profils de réaction immunitaire

A notre connaissance on ne trouve pas dans la littérature d'études étudiants les différents profils de réactions immunitaires possibles dans le cas de l'infection à Map.

Nous pouvons cependant émettre l'hypothèse de divers profils à la manière des profils d'excrétion fécale.

Ces profils sont représentés dans la figure suivante.

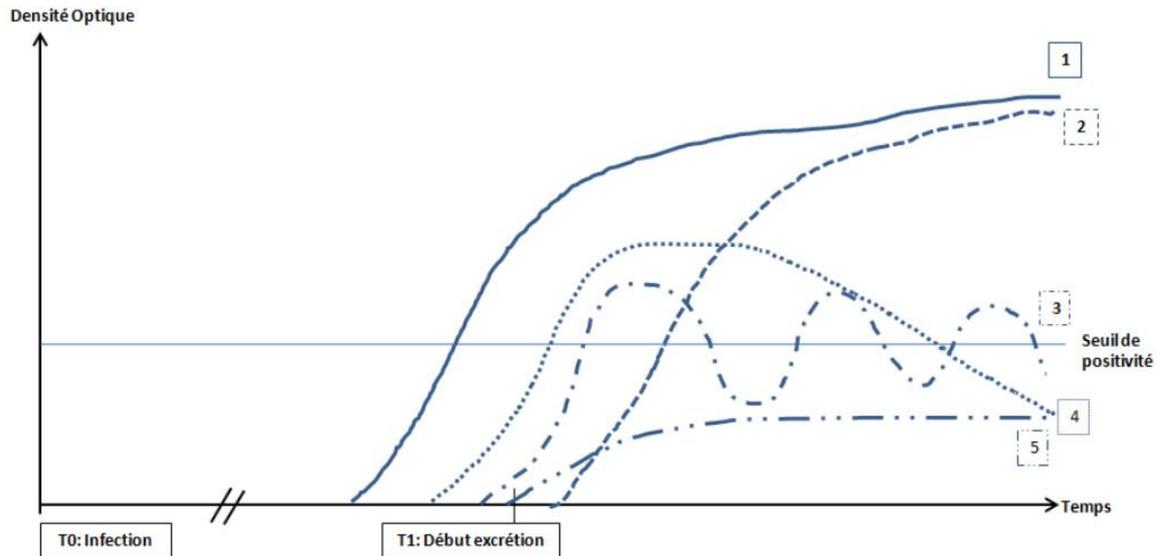


Figure 4 : profils de réaction envisageables pour la paratuberculose (1 : détection avant le début d'excrétion ; 2 : détection après le début d'excrétion ; 3 : détection inconstante ; 4 anergie ; 5 : pas de séropositivité détectée) d'après Grandjean 2013

On remarque donc que la détection de l'infection par des méthodes immunologiques varie beaucoup en fonction des animaux et que cette détection peut se faire avant ou après le début de l'excrétion.

## 1.3 Les tests de laboratoires permettant la détection de Map

### 1.3.1 Critères d'évaluation d'un test

La qualité d'un test diagnostique est évaluée par ce que l'on appelle les valeurs intrinsèques d'un test. Ces valeurs sont la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp).

Ces valeurs sont propres au test et sont en général déterminées à partir du test de référence appelé Gold standard. Le gold standard est censé détecter tous les malades vrais et tous les vrais sains. Les valeurs de sensibilité et de spécificité pour le Gold standard sont alors de 100%.

Les valeurs d'un test se calculent de la manière représentée dans le tableau suivant.

Tableau 2 : base de calcul des valeurs intrinsèques d'un test

		Gold standard	
		Malades vrais	Sains vrais
Test	Positifs	Vrais positifs	Faux positifs
	Négatifs	Faux négatifs	Vrais négatifs

Du fait de l'expression complexe de la maladie, il n'existe pas de gold standard satisfaisant pour évaluer les tests de diagnostics de la paratuberculose. Dans la plupart des cas les valeurs des tests sont calculées par rapport à la culture fécale.

#### 1.3.1.1 Valeurs intrinsèques

La sensibilité (Se) se définit comme la capacité du test à donner une réponse positive chez un individu infecté. Plus la sensibilité d'un test est grande c'est-à-dire proche de 1 plus le risque d'obtenir des faux négatifs est faible. On a :

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}$$

Avec VP = vrai positif et FN = faux négatif

La spécificité (Sp) se définit elle comme la capacité d'un test à donner une réponse négative chez un individu indemne. Plus la spécificité est grande, donc proche de 1, plus le risque d'obtenir des faux positifs est faible. On a

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}$$

Avec VN = vrai négatif et FP = faux positif

Ces valeurs sont fixes pour un test donné lorsque le seuil de positivité est constant. Mais pour la paratuberculose ce n'est pas le cas, la sensibilité augmente avec l'âge (Nielsen 2006)

#### 1.3.1.2 Valeurs extrinsèques

En plus des notions de valeurs intrinsèques de tests, il existe des valeurs extrinsèques de tests qui permettent de déterminer la probabilité de la véracité de la réponse d'un test. Ces valeurs sont la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN).

La VPP correspond donc à la probabilité qu'un résultat positif donné par un test corresponde réellement à un individu infecté. Cette dernière est positivement corrélée avec la spécificité du test et avec la prévalence réelle.

La VPN correspond elle à la probabilité qu'un résultat négatif donné par un test corresponde réellement à un individu sain. Elle est positivement corrélée à la sensibilité du test et négativement corrélée à la prévalence réelle.

**Il est donc important de connaître les caractéristiques du test utilisé ainsi que la prévalence dans le troupeau pour en interpréter le résultat.**

### 1.3.2 Notions de pathogénie pour le diagnostic

Nous avons vu précédemment qu'il existait plusieurs stades dans la paratuberculose. Cependant tous les tests ne sont pas utilisables à tous les stades.

Le tableau ci-dessous répertorie les tests utilisables pour la détection d'animaux paratuberculeux en fonction des différents stades possibles de la maladie.

Les tests peuvent se classer en deux catégories : les tests directs qui mettent en évidence la bactérie. Parmi ces tests on retrouve la culture fécale, la PCR, la coloration de Ziehl-Neelsen (ZN). La seconde catégorie regroupe les tests indirects qui explorent la phase immunitaire. Ici on retrouve les tests à l'interféron- $\gamma$  et l'intradermoréaction (IDR) qui explorent la phase cellulaire et l'ELISA qui explore la phase humorale.

*Tableau 3 : Utilisation des différents tests en fonction du statut suspecté (Guicharnaud, 2009)*

	IDR	ELISA	ZN	CF	PCR
Infectés asymptomatiques non excréteurs	OUI	Plus ou moins	NON	NON	NON
Infectés asymptomatique excréteurs	Plus ou moins	Plus ou moins	OUI si excréteurs forts	OUI	OUI
Infectés symptomatiques excréteurs	NON	OUI sauf anergie	OUI	OUI	OUI
Infectés transitoires	OUI	OUI	OUI si excréteurs forts	OUI	OUI
Excréteurs passifs	NON	NON	OUI	OUI	OUI

### 1.3.3 Présentation des tests

Dans cette partie ne seront détaillés que les tests utilisés lors de notre étude. Le tableau regroupe des valeurs non exhaustives de PCR alors que le tableau fait de même pour l'ELISA.

Tableau 4 : valeurs informatives des tests PCR

Caractéristique du test	Avantage	Inconvénient	Kit utilisé dans l'étude (cible)	Cut off	Se	Sp	Étude
<p>Reconnaissance spécifique d'une partie de l'ADN de l'agent pathogène testé</p> <p>Plusieurs séquences sont utilisées pour Map</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- F57 (sonde la plus spécifique) <ul style="list-style-type: none"> <li>- HspX</li> <li>- ISmav2</li> </ul> </li> <li>- IS900 (inconvénient de posséder des séquences présente chez d'autres Mycobactéries)</li> </ul> <p>Test qualitatif voir semi-quantitatif en qPCR</p>	<p>Utilisation possible sur plusieurs matrices (fèces et lait)</p> <p>Rapidité d'exécution (quelques heures)</p>	<p>Coût (de 20 à 40€ par test)</p> <p>Détection possible de bactéries non viables</p> <p>Manque de spécificité notamment pour l'IS900</p> <p>Pas possible si les animaux ne sont pas excréteurs</p>	TaqMan (*)	<37	73,5	99	Prendergast, 2018
				<39,91	78	99	
			Adiagène (IS900)	<45	81	97	
				<40,81	81	99	
			LSI (IS900)	<45	93	100	
				<43,67	93	100	
			Tetracore (HspX)	<42	77,6	*	Laurin, 2015

Caractéristique du test	Avantage	Inconvénient	Kit utilisé dans l'étude	Se	Sp	Étude
<p>Détection des anticorps anti-Map.</p> <p>La lecture se fait par mesure de la densité optique (DO)</p> <p>La DO augmente avec la quantité d'anicorps présente dans le sérum testé.</p> <p>Test qualitatif et quantitatif.</p>	<p>Détection des bovins non excréteurs</p> <p>Coût faible (environ 10 €)</p> <p>Simple pour des dépistage à grande échelle</p> <p>Plusieurs matrices possibles (lait, sérum)</p>	<p>Faible sensibilité</p> <p>Possible erreur en cas d'anergie</p> <p>Pas de possibilité de détection précoce pendant la phase cellulaire de l'immunité</p>	IDEXX	30,2	99,7	Fry, 2008
			IDscreen	41,5	99,4	
			Pourquier	37,7	99	
			Parachek	37,7	99,42	

#### 1.3.4 Combinaison des tests.

Nous avons vu dans la partie précédente que les valeurs intrinsèques des tests variaient beaucoup et notamment lorsque l'on compare les valeurs des tests PCR avec celles des tests sérologiques.

Il est alors intéressant de se demander à quel point les résultats de ces tests sont similaires lorsqu'ils sont réalisés de manière concomitante sur les mêmes animaux.

Dans une étude de 2013, Grandjean a étudié cette corrélation entre la sérologie ELISA et la PCR. Dans son étude réalisée sur environ 2600 animaux elle montre alors que la corrélation entre les tests est mauvaise lorsque l'on s'intéresse aux résultats qualitatifs avec un coefficient de kappa de 0,076. Cependant, elle a pu observer en s'intéressant aux valeurs quantitatives des tests que certains profils d'animaux étaient liés. En effet il ressort de l'étude que des animaux ayant un résultat en sérologie supérieur à 120% E/P étaient majoritairement positifs en PCR. En revanche des animaux négatifs en ELISA n'étaient pas liés à des résultats négatifs en PCR.

**Il ressort alors que la prédiction même concomitante entre le résultat PCR et le résultat ELISA est mauvaise.**

**Il est tout de même intéressant de noter que les animaux fortement positifs en sérologie sont majoritairement excréteurs mais l'inverse n'est pas vrai.**

#### **Conclusion :**

**La paratuberculose apparaît donc comme une maladie complexe. Elle présente en grande variabilité de réponse individuelle que ça soit au niveau de la réaction immunitaire ou au niveau de l'excrétion fécale.**

**Bien que couramment décrite comme une maladie de « l'adulte » avec une expression intervenant souvent après le premier vêlage (Joly, 2009), il est possible de détecter les animaux avant l'âge de 2 ans. A cet âge-là l'outil PCR semble être le mieux adapter du fait de sa meilleure sensibilité.**

**Du fait de l'impact économique et sanitaire, il est important de mettre en place des plans de maîtrise de la paratuberculose. Ces plans peuvent notamment passer par la détection et la réforme précoce des individus excréteurs dans le but de diminuer la pression d'infection dans les élevages.**



## 2 Partie 2 : Etude personnelle

### 2.1 Contexte et objectifs de l'étude

Cette étude s'inscrit dans le plan de maîtrise de la paratuberculose lancé depuis 2013 par le GDS Bretagne. L'objectif de ce plan est de limiter, dans les troupeaux infectés, les pertes liées à la maladie et de ramener les élevages à un niveau d'infection compatible avec les objectifs de production. Ce plan repose sur deux axes principaux : d'une part limiter la contamination au sein du pré-troupeau par des mesures d'hygiène et environnementales, et d'autre part détecter et réformer les excréteurs forts qui sont la principale source de propagation de la paratuberculose à l'intérieur des élevages. L'entrée dans le plan se fait suite à l'apparition d'un ou plusieurs cas cliniques dans l'élevage, par la suite un audit est réalisé pour étudier les pratiques d'élevage des veaux et des prélèvements d'environnement sont effectués. Cette étape forme le niveau 1 du plan de maîtrise. Si les résultats du niveau 1 sont satisfaisants c'est-à-dire si les risques de contaminations des jeunes sont globalement maîtrisés dans l'élevage, le plan passe au niveau 2. A ce stade, des analyses individuelles sont réalisées pour détecter les animaux excréteurs. Une PCR sur fèces est effectuée sur les génisses de 12 à 18 mois avant la mise à la reproduction. Au regard des résultats, un conseiller du GDS discute avec l'éleveur au sujet de de l'insémination, le but étant ici de réformer si possible les animaux excréteurs forts. La deuxième analyse est une sérologie qui est effectuée sur les vaches après leur vêlage. La méthode choisie est une sérologie de mélange de 5 animaux avec reprise individuelle si le mélange est positif. Une deuxième sérologie peut être réalisée sur des animaux ayant un deuxième vêlage.

Notre étude s'axe principalement sur les analyses individuelles réalisées ses dernières années par le GDS Bretagne. Le premier objectif, est de déterminer à partir de l'analyse des données les facteurs de variations des résultats PCR obtenus. Dans un deuxième temps, nous évaluerons la valeur informative de la PCR au regard du devenir des animaux d'un point de vue sérologique et de voir à terme s'il est possible de prédire un statut sérologie vis-à-vis de Map après vêlage en fonction du statut PCR avant la mise à la reproduction et ainsi de déterminer si la détection faite par la PCR traduit de réels infectés et non des excréteurs transitoires ou passifs.

### 2.2 Matériel et méthode

#### 2.2.1 Nature des données disponibles

Les données étudiées sont les données du GDS Bretagne provenant des résultats des élevages inclus dans le plan de maîtrise de la paratuberculose du GDS Bretagne.

Pour rentrer dans ce plan, les élevages doivent satisfaire aux conditions suivantes :

- Avoir eu un cas clinique de paratuberculose confirmé par un test direct de laboratoire (PCR ou coloration de zhiel),
- Satisfaire les conditions de passage au niveau 2 du plan, c'est-à-dire avoir un score supérieur à 65/100 au questionnaire d'entrée de plan,
- Volonté de l'éleveur à rentrer dans le plan.

Dans le cadre de notre étude, nous nous intéressons exclusivement aux analyses individuelles effectuées dans le cadre du plan. A savoir, les PCR réalisées sur les génisses et les sérologies effectuées après le vêlage.

Les données brutes disponibles sont les suivantes :

Pour chaque animal :

- Le numéro national (EDE), le numéro de cheptel, le numéro de la mère
- La date de naissance et le rang de naissance
- Le sexe
- La race
- La date de prélèvement, sa nature et la méthode d'analyse utilisée
- L'interprétation (positif ou négatif)
- La date d'entrée en plan de maîtrise (date niveau 1, niveau 2)

Pour certains animaux d'autres données supplémentaires sont disponibles

- La valeur du résultat quantitatif
- Les dates du 1<sup>er</sup> et du dernier vêlage
- Le statut de la mère vis-à-vis de la paratuberculose (vache clinique, ELISA positive ou excrétrice)

## 2.2.2 Population d'étude et échantillons d'étude

Si la population cible correspond à l'ensemble des bovins, la population d'étude est restreinte aux animaux faisant partie des cheptels inclus dans le plan de maîtrise de la paratuberculose du GDS Bretagne.

Pour ces animaux les prélèvements étudiés sont ceux réalisés depuis 2013 pour concorder avec la nouvelle version du plan de maîtrise. Pour la suite de l'étude, on distinguera deux échantillons d'étude en fonction des objectifs étudiés. Une première population qui a fait l'objet d'une analyse PCR sur fèces et une deuxième qui est un sous échantillon de la première qui correspond aux animaux qui ont été testés par ELISA sur sérum après leur analyse PCR.

### 2.2.2.1 Population PCR

La première population d'étude regroupe les animaux dont les résultats seront étudiés à l'objectif 1. Ces animaux ont fait l'objet d'une analyse PCR individuelle sur fèces avant leur vêlage. Au total, cela correspond à une population de 34341 animaux provenant de 1044 cheptels bretons. Les analyses étudiées dans ce travail ont été réalisées depuis 2013 avec la répartition suivante.

Tableau 5 : Répartition du nombre de prélèvements par année.

Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre d'animaux prélevés	311	2223	3739	4183	6420	13886	3579*

\* pour 2019 les résultats ne sont analysés que jusqu'au 08 avril.

Parmi ces 34341 animaux les résultats qualitatifs étaient disponibles pour tous alors que les résultats quantitatifs n'étaient disponibles que pour 21844 individus.

Ces animaux sont issus d'une vingtaine de races avec cependant une grande majorité de bêtes de race Prim'Holstein (85%) qui fait que le facteur race ne pourra pas être étudié. L'âge moyen des génisses au moment de l'analyse PCR est de 15,82 mois.

Afin d'évaluer certains facteurs de variations, des sous-populations ont été créées et seront détaillées plus loin dans le manuscrit.

#### 2.2.2.2 Population sérologie

Cette population est en réalité une sous-population de celle des animaux ayant fait l'objet d'une analyse PCR. En effet, elle correspond aux animaux ayant eu au moins une analyse sérologique après leur PCR.

Dans cette population d'étude on retrouve 11411 individus issus de 557 cheptels ayant eu une PCR et une sérologie. On remarque ici un écart important au niveau du nombre d'animaux entre ces deux populations. Cet écart s'explique de plusieurs manières. Premièrement, les animaux prélevés en 2019 ne seront évalués en sérologie que l'année prochaine. Ensuite un certain nombre de génisses n'ont pas encore vêlé or dans le plan, la sérologie n'est mise en place qu'après le vêlage, cela est le cas pour 12596 animaux. Une partie des animaux a été réformée et envoyée à la boucherie soit 5907 animaux. La cause de cette réforme peut être la paratuberculose car suite aux résultats de la PCR les conseillers du GDS peuvent préconiser de réformer les animaux fortement positifs ou faisant partie de lignées avec un historique de paratuberculose connu. Cependant ce n'est pas la seule cause de réforme, l'infertilité ou d'autres maladies peuvent en être la raison. Malheureusement les données à notre disposition ne permettent pas de connaître les raisons des réformes. D'autres animaux sont morts entre les deux prélèvements, c'est le cas pour 1669 individus. Une autre raison de l'écart entre 2 populations est que 4767 génisses ont été vendues entre les 2 analyses. Enfin il reste 4355 animaux qui ne rentrent pas dans ces catégories, ces animaux n'ont sans doute pas été prélevés pour des raisons pratiques (contention impossible sur des animaux au pré par exemple)

Les analyses sérologiques étudiées dans cette étude ont-elles été effectuées depuis 2014 selon la répartition suivante.

Tableau 6: répartition des analyses sérologiques par années

Année	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Nombre de prélèvements réalisés	67	740	2015	2740	4098	1751*

\* pour 2019 les résultats ne sont analysés que jusqu'au 08 avril.

Parmi les résultats sérologiques les résultats quantitatifs individuels étaient accessibles pour 626 individus. Ces animaux correspondent donc aux seules vaches ayant eu un résultat de sérologie de mélange positif.

L'âge moyen des vaches au moment de la première analyse sérologique est de 30,75 mois.

Au niveau des résultats bruts, on observe pour la première sérologie environ 0,96% de sérologie individuelle positive. Là encore, la grande majorité des résultats sont négatifs.

De même que pour les PCR les sous-population utilisées pour effectuer les analyses sur les facteurs de variations seront décrites plus loin dans le manuscrit.

### 2.2.3 Prélèvements et analyses réalisées

Pour les analyses étudiées dans les études, les prélèvements ont été effectués par les vétérinaires traitants des exploitations inscrite dans le plan de lutte. Les analyses étaient ensuite envoyées dans les laboratoires d'analyses vétérinaires : les laboratoires du groupe LABOCEA pour les cheptels des départements des Côtes d'Armor (22), du Finistère (29) et d'Ille et Vilaine (35) et au laboratoire départemental d'analyse du Morbihan (LDA56) pour les cheptels de ce département.

Les tests effectués sont décrits dans le tableau suivant

Tableau 7 : descriptions des kits utilisés et leur interprétation

Matrice	Analyse	Kit	Nombre prélèvements	Interprétation	
Fèces	PCR individuelle	Adiagène	29055	Ct <45	positif
				Ct ≥45	négatif
		IDvet	5286	Ct <40	positif
				Ct ≥40	négatif
Sérum	ELISA en mélange de 5	IDvet	11341	E/P >30%	positif
				E/P ≤30%	négatif
	E/P >70%			positif	
	60% ≤E/P ≤70%			douteux	
	Reprise individuelle			E/P <60%	négatif

On remarque qu'au niveau des analyses PCR deux kits ont été utilisés. Cette différence n'existe que pour les analyses faites dans les laboratoires du groupe LABOCEA qui ont changé de kit depuis novembre 2018. De fait, pour l'analyse des résultats dans notre étude, lorsque les facteurs de variations seront étudiés d'un point de vue quantitatif, les résultats des deux kits seront différenciés.

D'un point de vue quantitatif, le laboratoire classe les résultats en 2 catégories, les positifs forts et les positifs faibles. Les individus positifs forts sont alors les animaux ayant des valeurs de Ct inférieures à 34 pour le kit Adiagène et inférieures à 31 pour le kit IDvet.

En ce qui concerne les analyses sérologiques, les échantillons sont dans un premier temps testé en mélange de 5 animaux avec reprise individuelle en cas de positivité du mélange. Pour le mélange la valeur seuil de positivité a été abaissée suite à un essai inter-laboratoire de sorte que le mélange ressorte positif s'il existe un individu positif fort parmi des individus négatifs.

## 2.2.4 Stratégie d'analyse

### 2.2.4.1 *Objectif 1 : détermination des facteurs de variations influençant le résultat de la PCR*

#### 2.2.4.1.1 Objectifs

L'objectif de cette partie est d'évaluer l'impact de différents facteurs sur le résultat PCR des animaux testés et donc sur l'excrétion fécale supposée.

Concernant les résultats PCR, les facteurs de variations que nous allons étudier dans l'étude, en plus des résultats bruts, sont les suivants :

- L'âge au moment du prélèvement
- Le statut de la mère vis-à-vis de la paratuberculose
- La saison de naissance
- La saison de prélèvement
- La prévalence d'animaux excréteurs par lot
- L'écart par rapport à la date d'ouverture du plan
- Le rang de naissance
- Le score de la visite d'entrée de plan

Ces facteurs ont été choisis en fonction des données qui étaient disponibles et donc de la faisabilité de l'étude.

#### 2.2.4.1.2 Description des sous-échantillons d'étude

##### **Age au moment du prélèvement :**

L'objectif de cette partie est d'évaluer l'influence de l'âge au moment du prélèvement sur le résultat de la PCR. Avoir une idée de l'âge où l'on retrouve le plus de PCR positives permettrait de mieux cibler le moment du prélèvement pour détecter les génisses excrétrices.

Pour étudier ce facteur nous nous sommes intéressés à deux populations d'étude. La première pour étudier les résultats d'un point de vue qualitatif (positif ou négatif) est la même que la population d'étude décrite précédemment. La seconde correspond à un sous-échantillon pour lequel nous avons accès aux résultats quantitatifs exprimés en Ct. Etant donné que la grande majorité des résultats sont négatifs nous avons décidé, pour l'étude des résultats quantitatifs de ne nous intéresser qu'aux résultats positifs pour ne pas avoir des valeurs biaisées.

Afin d'étudier si un âge était plus favorable à la détection d'animaux excréteurs nous avons étudié les résultats par classes d'âges décrites dans le tableau suivant.

Tableau 8 : répartition des effectifs par classe d'âge (en mois)

Classe d'âge	0-9 mois	9-12 mois	12-15 mois	15-18 mois	18-21 mois	21-24 mois	24-27 mois	27-30 mois
Nombre de résultats qualitatifs	195	1568	15024	10899	4013	1608	699	586
Nombre de résultats quantitatifs	13 <sup>a</sup> 1 <sup>b</sup>	99 <sup>a</sup> 27 <sup>b</sup>	1248 <sup>a</sup> 265 <sup>b</sup>	1044 <sup>a</sup> 222 <sup>b</sup>	409 <sup>a</sup> 100 <sup>b</sup>	165 <sup>a</sup> 28 <sup>b</sup>	80 <sup>a</sup> 6 <sup>b</sup>	68 <sup>a</sup> 5 <sup>b</sup>

a : kit Adiaagène, b : kit IDvet

#### **Saison de naissance :**

Le but ici est d'étudier l'impact de la saison de naissance de la génisse sur son résultat PCR. L'hypothèse de départ est que la majorité des animaux l'hiver naissent dans un environnement plus contaminé due à la plus forte densité en bâtiment et puisque l'infection se produit chez les animaux durant leurs premiers mois de vie, un environnement plus contaminé serait plus à risque d'infection et donc d'excrétion plus précoce.

Pour étudier ce facteur nous avons arbitrairement séparer les génisses en 2 saisons de naissance, une saison « d'hiver » allant d'octobre à mars et une saison « d'été » allant d'avril à septembre.

La encore nous allons étudier deux populations afin d'aborder les résultats d'une manière qualitative dans un premier temps et d'une manière quantitative ensuite. Les effectifs de ces populations sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 9 : Répartition du nombre de prélèvements par saison de naissance.

Saison de naissance	Hiver	Eté
Nombre de résultats qualitatifs	17595	16997
Nombre de résultats quantitatifs	1598 330 <sup>b</sup>	1528 324 <sup>b</sup>

a : kit Adiaagène, b : kit IDvet

### **Saison de prélèvement :**

L'objectif de cette partie est d'étudier l'influence de la saison de prélèvement sur le résultat de la PCR. L'hypothèse de travail est qu'à travers ces résultats on puisse observer une possible excrétion passive des animaux l'hiver lorsque la densité en bâtiment est plus élevée.

Afin de réaliser cette étude, nous avons utilisé la même séparation en deux saisons « hiver » et « été » que pour les saisons de naissances.

Les effectifs sont résumés dans le tableau suivant.

*Tableau 10 : répartition du nombre de prélèvements en fonction de la saison de prélèvement.*

Saison de prélèvement	Hiver	Eté
Nombre de résultats qualitatifs	23647	10945
Nombre de résultats quantitatifs	1950	1176
	654 <sup>b</sup>	*

*a : kit Adiaagène, b : kit IDvet, \* : absence de résultat.*

### **Statut de la mère vis-à-vis de la paratuberculose :**

L'objectif de cette partie est d'évaluer si les génisses nées de mères ayant un historique connu de paratuberculose sont plus à risque d'être positives au test PCR. L'hypothèse ici étant que les mères positives sont plus à risque de transmettre la maladie à leurs veaux soit par contact, ou de manière in-utero. De plus il existe une part d'héritabilité génétique pour la sensibilité à la paratuberculose.

Pour étudier cela, nous avons accès à 3 types de statut des mères :

- Positives en ELISA
- Excrétrices
- Clinique

Certaines des mères ont plusieurs statuts à la fois.

Nous étudierons donc l'influence de ces statuts des mères sur le résultat PCR des génisses.

Les effectifs des génisses issues de ces mères sont résumés dans le tableau suivant.

*Tableau 11 : répartition du nombre de génisses issues de mères ayant un statut connu de paratuberculose.*

Statut des génisses	Issu de mère ELISA+	Issu de mère excrétrice	Issu de mère clinique
Nombre de résultats qualitatifs	1576	719	215
Nombre de résultats quantitatifs	258	109	43
	32 <sup>b</sup>	10 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>

*a : kit Adiaagène, b : kit IDvet*

### **Prévalence d'excréteur dans le lot :**

L'objectif ici est de déterminer la variation du résultat de la PCR en fonction du nombre d'animaux excréteur dans le lot de l'animal testé. L'hypothèse faite ici est que, plus la prévalence d'animaux excréteurs est forte plus l'animal a de chance d'avoir un résultat positif en PCR.

En fonction des données mises à notre disposition, nous avons défini un lot comme tous les animaux d'un même cheptel prélevés à une même date. Afin que la prévalence ne soit pas trop biaisée par des lots trop petits nous avons choisi de ne garder pour notre étude que les lots contenant au minimum 5 animaux. Cela représente 2310 lots contenant en moyenne 14 génisses. Au total l'étude se porte ici sur 3126 animaux.

Dans cette partie les résultats seront traités uniquement de manière quantitative.

### **Rang de naissance :**

L'objectif de cette partie est d'évaluer l'influence du rang de naissance sur le résultat PCR. L'hypothèse avancée ici est qu'étant donné que la paratuberculose est une maladie à incubation longue et que le vêlage est un facteur de stress pouvant déclencher la maladie les veaux de plus haut rang de vêlage sont plus à risque d'être contaminés.

Afin de ne pas avoir des catégories de trop faibles poids statistique, les veaux avec un rang de vêlage supérieur ou égal à 6 ont été rassemblés dans une même catégorie. Les effectifs sont détaillés dans le tableau suivant.

*Tableau 12 : répartition des individus par rang de naissance.*

Rang de naissance	1	2	3	4	5	6 et plus
Nombre de résultats qualitatifs	13860	8496	5344	3286	1837	1511
Nombre de résultats quantitatifs	1229 <sup>a</sup> 262 <sup>b</sup>	822 <sup>a</sup> 172 <sup>b</sup>	470 <sup>a</sup> 93 <sup>b</sup>	298 <sup>a</sup> 71 <sup>b</sup>	173 <sup>a</sup> 37 <sup>b</sup>	143 <sup>a</sup> 19 <sup>b</sup>

*a : kit Adiaigène, b : kit IDvet*

### **Score de la visite première visite :**

L'objectif ici était d'évaluer si le score obtenu lors de la visite d'ouverture de plan relatif aux conditions d'élevage du pré troupeau avait une influence sur le résultat de la PCR.

Ce score issu d'un questionnaire visible en annexe est noté sur 100 et conditionne la mise en place des tests réalisés sur les animaux lorsque le score est supérieur à 65. Lorsque ce score est

inférieur, les éleveurs ont 6 mois pour améliorer leurs conditions d'élevage vis-à-vis du risque de contamination à la paratuberculose lors d'une contre-visite.

Ici nous nous intéressons uniquement au score obtenu lors de la première visite qui peut donc être inférieur à 65 dans le but de déterminer si les conditions d'élevages qui étaient pratiquées dans les élevages au score les plus bas sont plus à risque d'obtenir des résultats positifs en PCR sur les génisses.

Pour l'étude, nous avons choisi de regarder les résultats PCR en fonction de l'obtention ou non d'un score de 65 lors de la première visite. Le seuil de 65 a été évalué à dire d'experts.

Les effectifs sont détaillés dans le tableau suivant

Tableau 13: répartition des résultats PCR en fonction du résultat obtenu au questionnaire en ouverture de plan.

Score en ouverture de plan	Inférieur à 65	Supérieur à 65
Nombre de résultats qualitatifs	11808	2905
Nombre de résultats quantitatifs	933	271
	286 <sup>b</sup>	62 <sup>b</sup>

a : kit Adiaigène, b : kit IDvet

#### **Ecart par rapport à la date d'entrée de plan :**

L'objectif est d'ici d'évaluer l'efficacité du plan de maîtrise grâce aux résultats PCR en fonction de l'écart par rapport à la date d'ouverture du plan. L'hypothèse est que plus l'on s'éloigne de la date d'ouverture du plan, plus le nombre de bovins excréteurs diminue et plus la quantité excrétée, approchée par le résultat quantitatif de la PCR, est faible.

Les effectifs des populations d'études sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : répartition des effectifs en fonction de l'écart à la date d'ouverture de plan

Année du plan	Première année	Deuxième année	Troisième année	Quatrième année	Cinquième année
Nombre de résultats qualitatifs	9465	9709	8051	4625	866
Nombre de résultats quantitatifs	518 <sup>a</sup> 109 <sup>b</sup>	266 <sup>a</sup> 154 <sup>b</sup>	849 <sup>a</sup> 111 <sup>b</sup>	523 <sup>a</sup> 169 <sup>b</sup>	168 <sup>a</sup> 81 <sup>b</sup>

a : kit Adiaigène, b : kit IDvet

## 2.2.4.2 Objectif 2 : détermination des facteurs de variations influençant le résultat sérologique

### 2.2.4.2.1 Objectifs

L'objectif de cette partie est d'évaluer l'influence de différents facteurs de variation sur le résultat sérologique individuel.

### 2.2.4.2.2 Facteurs de variations étudiés

Concernant les résultats sérologiques, les facteurs de variations que nous allons étudier dans l'étude, en plus des résultats bruts, sont les suivants :

- Résultat de la PCR
- Le statut de la mère vis-à-vis de la paratuberculose
- La saison de naissance
- Stade de lactation
- Occurrence du vêlage
- L'écart par rapport à la date d'ouverture du plan
- Le score de la visite d'entrée de plan

Ces facteurs ont été choisis en fonction des données qui étaient disponibles et donc de la faisabilité de l'étude, ainsi qu'en fonction d'hypothèses de travail qui sont détaillées par la suite.

### 2.2.4.2.3 Description des sous-échantillons d'étude

#### **Résultat PCR :**

L'objectif ici est d'évaluer si le résultat de la PCR réalisé avant la mise à la reproduction influe sur le résultat sérologique par la suite. Cela nous permettra d'évaluer la valeur prédictive de la PCR réalisée sur les génisses.

De même que pour l'analyse des résultats des PCR nous évaluerons les résultats sérologiques de manière qualitative puis quantitative. Ici nous ne nous intéressons qu'à la première sérologie effectuée après la PCR. Les résultats sérologiques ici pris en compte sont les résultats individuels si le résultat de mélange est positif. Si le mélange est négatif, le résultat individuel est considéré comme négatif aussi.

La répartition des populations d'étude est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15 : répartition des animaux ayant eu une sérologie en fonction du résultat PCR qualitatif et quantitatif.

	Individus ayant un résultat de PCR qualitatif	Individus ayant un résultat de PCR quantitatif
Nombre de résultats sérologiques	11411	4692

#### **Ecart date de prélèvement :**

Le but ici est d'étudier l'impact de l'écart entre les dates de prélèvement de la PCR et de la sérologie.

Pour étudier cette variable nous avons classé les écarts par années.

Les effectifs sont décrits dans le tableau suivant.

Tableau 16 : répartition des échantillons sérologiques en fonction de l'écart de date de prélèvement.

Ecart en année	0 à 1	1 à 2	2 à 3
Nombre de résultats qualitatifs	3461	7034	675
Nombre de résultats quantitatifs	20	59	6

### **Stade de lactation :**

Le but est ici d'évaluer si le stade de lactation joue un rôle sur le résultat sérologique.

Pour approcher le stade de lactation, nous avons calculer l'écart entre la date de vêlage et la date de prélèvement de la sérologie. Puis nous nous somme basé sur la durée moyenne de lactation de la vache prim'holstein qui est de 371 jours. Afin d'étudier les variations suivant le stade de lactation nous avons réparti cette lactation théorique en 3 tiers.

Les effectifs restants après retrait des valeurs extrêmes sont détaillés ci-dessous.

### **Tableau XX : répartition du nombre d'échantillons en fonction du stade de lactation**

Tableau 17 : répartition du nombre d'échantillons en fonction du stade de lactation

Stade de lactation	1 <sup>er</sup> tiers	2 <sup>ème</sup> tiers	3 <sup>ème</sup> tiers
Nombre de résultats qualitatifs	3716	2206	1212
Nombre de résultats quantitatifs	19	21	10

### **Vêlage :**

L'objectif est ici d'observer l'influence du vêlage sur le résultat sérologique. L'hypothèse étant que le stress induit par le vêlage puisse influencer sur le résultat sérologique.

Même si dans le plan la sérologie est sensée être faite après le vêlage, dans la pratique certaines bêtes sont prélevées avant pour des raisons de praticité.

Tableau 18 : répartitions des résultats sérologique en fonction de l'occurrence du vêlage

	Nombre de bêtes ayant vêlées	Nombre de bêtes n'ayant pas vêlées
Nombre de prélèvements qualitatifs	10331	1080
Nombre de prélèvements quantitatifs	77	17

Pour les autres facteurs de variations, les objectifs et les hypothèses sont les mêmes que pour le résultat PCR mais appliqués au résultat sérologique.

**Saison de naissance :**

Tableau 19 : répartitions des résultats sérologique en fonction de la saison de naissance

Saison de naissance	Hiver	Été
Nombre de résultats qualitatifs	5702	5709
Nombre de résultats quantitatifs	44	50

**Ecart date ouverture de plan :**

Tableau 20 : répartitions des résultats sérologique en fonction de l'écart par rapport à la date d'ouverture de plan

Année du plan	Première année	Deuxième année	Troisième année	Quatrième année	Cinquième année
Nombre de résultats qualitatifs	239	1575	3950	3567	1458
Nombre de résultats quantitatifs	4	32	22	21	9

**Statut de la mère vis-à-vis de la paratuberculose :**

Tableau 21 : répartitions des résultats sérologique en fonction du statut de la mère vis-à-vis de la PTB

Statut des génisses	Issu de mère ELISA+	Issu de mère excrétrice	Issu de mère clinique
Nombre de résultats qualitatifs	651	240	77
Nombre de résultats quantitatifs	17	5	3

2.2.4.3 *Traitement statistique*

Les résultats ont été analysés avec le logiciel R (R Core Team, 2016). Les différences statistiques ont été objectivées par des test de  $X^2$  ou de Fisher exact lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. Pour les résultats quantitatifs, la différence des moyennes a été objectivée par des test de Student ou ANOVA lorsque la variable qualitative avait plus de deux modalités.

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 Objectif 1 : Détermination des facteurs de variations influençant le résultat de la PCR

#### 2.3.1.1 Résultats bruts

Sur la population totale des résultats PCR on observe une majorité de résultats négatifs qui représente 86% de la population. Parmi la population pour laquelle nous avons accès au résultat quantitatif les résultats positifs ne représentent que 17%. C'est pourquoi par la suite, les résultats quantitatifs ne seront étudiés que parmi les résultats positifs pour ne pas écraser les moyennes.

Les résultats quantitatifs bruts sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 22 : répartition des résultats quantitatifs positifs des PCR en fonction des kits utilisés.

Kit	Nombre de prélèvements positifs	Nombre de prélèvement positifs forts	Moyenne exprimée en Ct
Adiagène	3126	386	38 <sup>a</sup>
			32,24 <sup>b</sup>
			38,81 <sup>c</sup>
IDvet	654	39	35,91 <sup>a</sup>
			28,92 <sup>b</sup>
			36,35 <sup>c</sup>

a : moyenne générale, b : moyenne des positifs forts, c : moyenne des positifs faibles

On remarque que la proportion d'individus positifs fort est faible (6 à 12% en fonction du kit).

#### 2.3.1.2 Age au prélèvement

Pour ce qui est de l'âge au prélèvement nous avons étudié plusieurs résultats. Dans un premier temps nous avons étudié l'âge moyen des animaux en fonction du résultat qualitatif de la PCR. Ces résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.

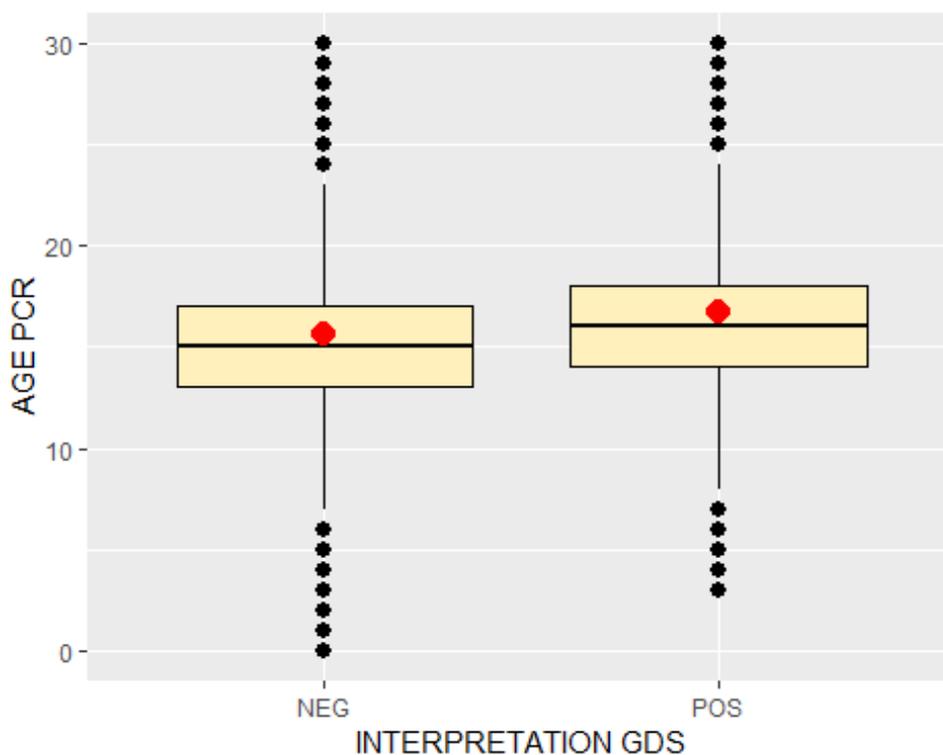


Figure 5 : répartition de l'âge (en mois) en fonction de la valeur qualitative du résultat PCR

On observe ici une différence significative ( $p\text{-value} < 2,2 \times 10^{-16}$ ) avec un âge moyen de 16,7 mois pour les animaux positifs contre 15,7 mois pour les animaux négatifs.

Ensuite, nous avons regardé s'il y avait des variations de résultats par classe d'âge d'un point de vue qualitatif d'abord puis quantitatif dans un second temps.

**Résultats qualitatifs :**

Tableau 23 : répartition des résultats PCR par classe d'âge

Classe d'âge	0-9 mois	9-12 mois	12-15 mois	15-18 mois	18-21 mois	21-24 mois	24-27 mois	27-30 mois
Nombre de prélèvements	195	1568	15024	10899	4013	1608	699	586
Pourcentage de résultats qualitatifs positifs	9	10	12	14	16	17	27	34

## Résultats quantitatifs :

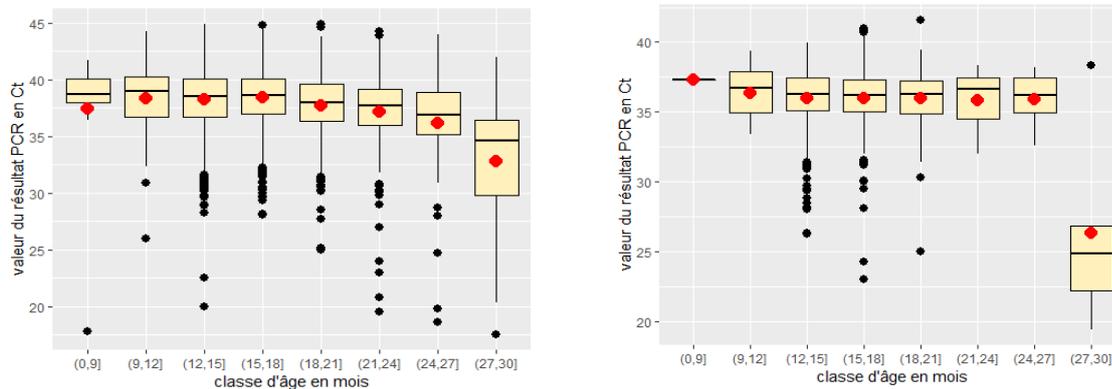


Figure 6 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction des classes d'âge. (à gauche kit Adiaène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654)

**On remarque ici que plus le prélèvement est effectué tard plus la proportion d'animaux positifs est forte avec une différence significative pour les animaux de plus de deux ans. D'un point de vue quantitatif, la différence se retrouve seulement pour les animaux entre 27 et 30 mois avec des valeurs de Ct plus basses (32 contre 37 pour le kit adiaène ( $p < 0,05$ ) et 26 contre 36 pour le kit IDvet ( $p = 1,63 \cdot 10^{-14}$ ))**

### 2.3.1.3 Saison de naissance

Sous l'hypothèse que la saison de naissance avait une influence sur la contamination des veaux du fait de la plus forte densité en bâtiment et donc d'une pression d'infection plus élevées nous avons regardé les variations entre hiver et été. D'abord d'un point de vue qualitatif dans le tableau suivant :

## Résultats qualitatifs :

Tableau 24 : répartition des résultats PCR qualitatifs en fonction de la saison de naissance

Saison de naissance	Hiver	Eté
Nombre de prélèvements	17595	16997
Pourcentage de résultats positifs	13,9	13,9

La proportion de résultat positifs est identique pour les deux saisons.

Nous avons ensuite regardé les résultats d'un point de vue quantitatif.

## Résultats quantitatifs :

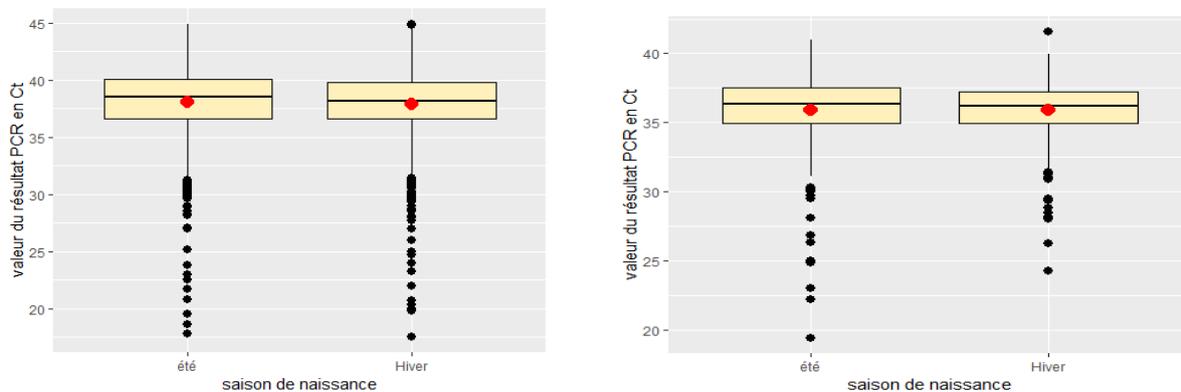


Figure 7 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction de la saison de naissance. (à gauche kit Adiaène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654)

Ici on n'observe de pas de différence significative entre les deux sous populations ( $p=0,06$  pour le kit Adiaène et  $p= 0,77$  pour le kit IDvet). La variable saison de naissance n'a pas d'influence sur le résultat de la PCR dans cet échantillon.

### 2.3.1.4 Saison de prélèvement

De même que pour la saison de naissance, nous avons regardé l'impact de la saison de prélèvement avec l'hypothèse de trouver notamment plus d'excréteurs passifs lors des prélèvements en saison hivernale.

## Résultats qualitatifs :

Tableau 25 : répartition des résultats PCR qualitatifs en fonction de la saison de prélèvement

Saison de prélèvement	Hiver	Eté
Nombre de prélèvements	23647	10945
Pourcentage de résultats positifs	13,5	14,6

### Résultats quantitatifs :

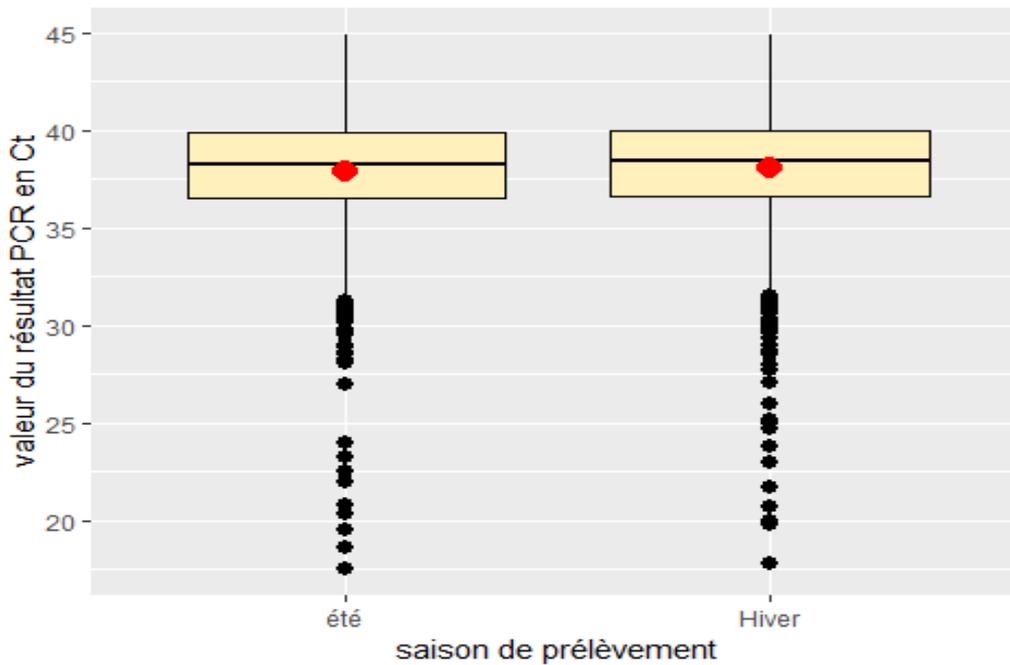


Figure 8 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction de la saison de prélèvement. (n=3126, ici il n’y a pas de prélèvements analysés par le kit IDvet)

**On n’observe pas de différence significative ni d’un point de vue qualitatif, ni d’un point de vue quantitatif (p=0,27)  
Le facteur de la saison de prélèvement n’influe pas sur le résultat de la PCR**

#### 2.3.1.5 Statut de la mère vis-à-vis de la paratuberculose

Pour les statuts des mères, les résultats sont présentés pour les 3 statuts pour lesquels nous avons des informations dans la base de données du GDS.

##### 2.3.1.5.1 Génisse issue de mère clinique en paratuberculose

#### Résultats qualitatifs :

Tableau 26 : répartition des résultats PCR qualitatifs des génisses issues de mères cliniques.

Statut de la mère vis-à-vis de la PTB	Clinique	Non clinique
Nombre de prélèvements	215	34066
Pourcentage de résultats positifs	30,2	13,8

Il existe un lien entre le résultat de la PCR et le statut de la mère. D’un point de vue qualitatif on observe une sur représentation de la proportion de génisses positives en PCR lorsque ces dernières sont issues de mères ayant développé une paratuberculose clinique.

## Résultats quantitatifs :

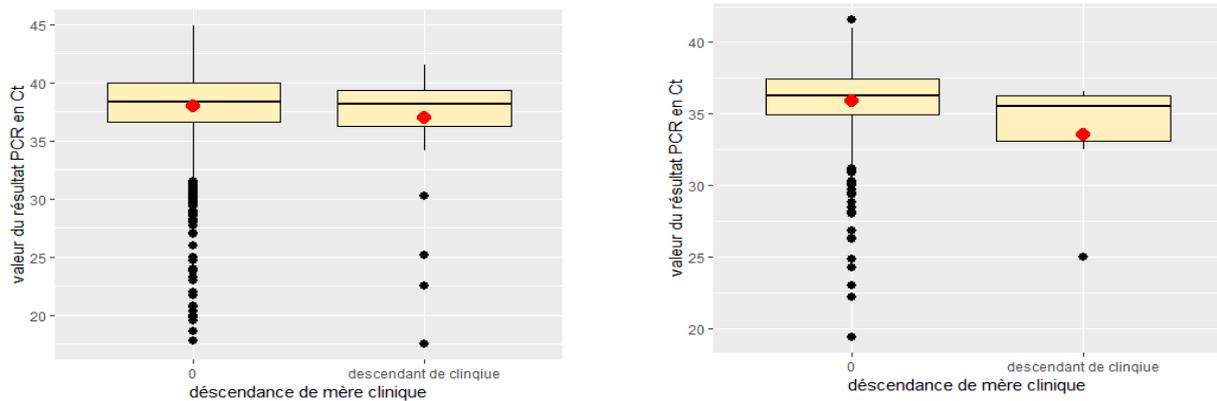


Figure 9 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR des génisses issues de mère clinique vis-à-vis de la PTB. (à gauche kit Adiaène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654, les génisses « 0 » sont les génisses issues de mères non cliniques)

Il n’y a pas de différence significative d’un point de vue quantitatif dans les 2 kits ( $p=0,15$  et  $0,25$ ).

Bien qu’il y ait une différence d’un point de vue qualitatif, le fait d’être issue d’une mère clinique en paratuberculose ne se retrouve pas en termes de Ct.

### 2.3.1.5.2 Génisses issues de mères séropositives :

## Résultats qualitatifs

Tableau 27 : répartition des résultats PCR qualitatifs des génisses issues de mères séropositives.

Statut de la mère vis-à-vis de la PTB	Séropositive	Séronégative
Nombre de prélèvements	1576	32705
Pourcentage de résultats positifs	25,8	13,3

Là encore les génisses issues de mères ont une plus forte proportion de résultat positif.

La figure 10 présente elle, les résultats quantitatifs des PCR effectués chez les génisses issues de mères séropositives par rapport au reste de la population d’étude.

## Résultats quantitatifs

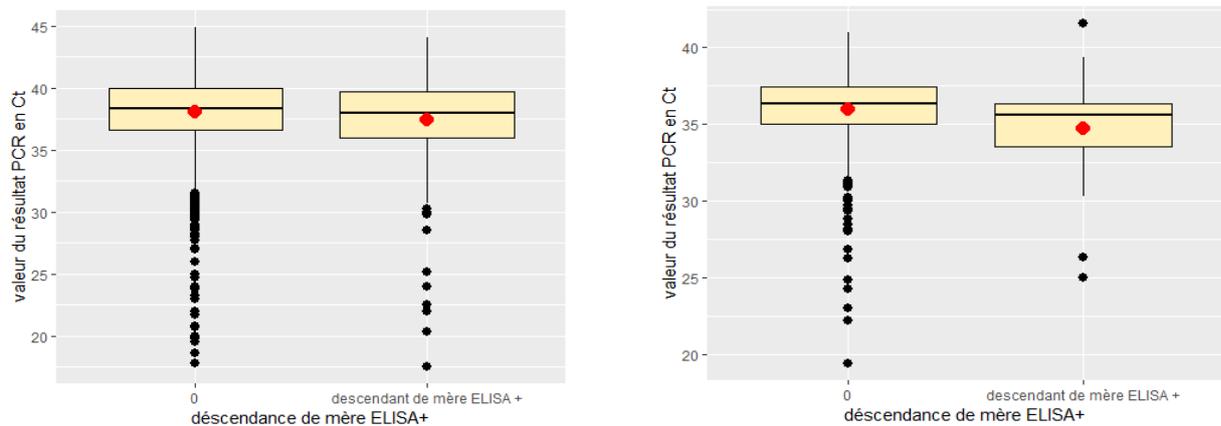


Figure 10 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR des génisses issues de mère séropositives vis-à-vis de la PTB. (à gauche kit Adiaène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654, les génisses « 0 » sont les génisses issues de mères séronégatives)

Il n’y a pas de différence significative d’un point de vue quantitatif dans les 2 kits ( $p=0,08$  et  $0,06$ )

### 2.3.1.5.3 Génisses issues de mères excrétrices

## Résultats qualitatifs

Tableau 28 : répartition des résultats PCR qualitatifs des génisses issues de mères excrétrices.

Statut de la mère vis-à-vis de la PTB	Excrétrice	Non excrétrice
Nombre de prélèvements	719	33562
Pourcentage de résultats positifs	23,5	13,7

Les résultats du tableau 28 montrent un qu’il existe un lien entre le résultat qualitatif de la PCR et le fait d’avoir une mère séropositive vis-à-vis de la paratuberculose.

D’un point de vue quantitatif cette fois, les résultats sont présentés dans la figure suivante.

## Résultats quantitatifs

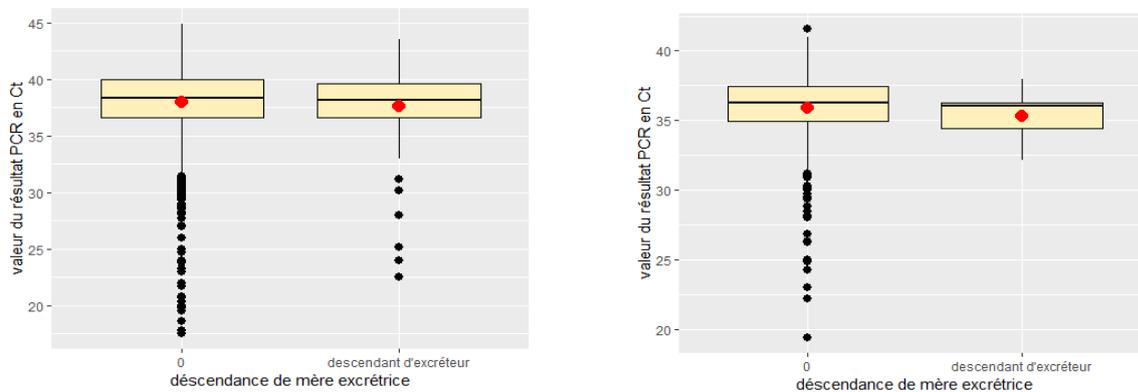


Figure 11 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR des génisses issues de mère excrétrice de Map. (à gauche kit Adia-gène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654, les génisses « 0 » sont les génisses issues de mères non excrétrice)

Il n'y a pas de différence significative d'un point de vue quantitatif dans les 2 kits ( $p=0,21$  et  $0,43$ )

**Les animaux issus de mères ayant un statut particulier vis-à-vis de la paratuberculose sont plus à risque d'avoir un résultat PCR positif. Cette différence se retrouve d'un point de vue et qualitatif uniquement pour les trois statuts.**

### 2.3.1.6 Prévalence d'excrétion dans le lot

Pour la prévalence d'excrétion nous avons uniquement regarder les résultats d'un point de vue quantitatif puisque les résultats qualitatifs correspondaient aux prévalences. Les données sont présentées dans le graphique ci-dessous.

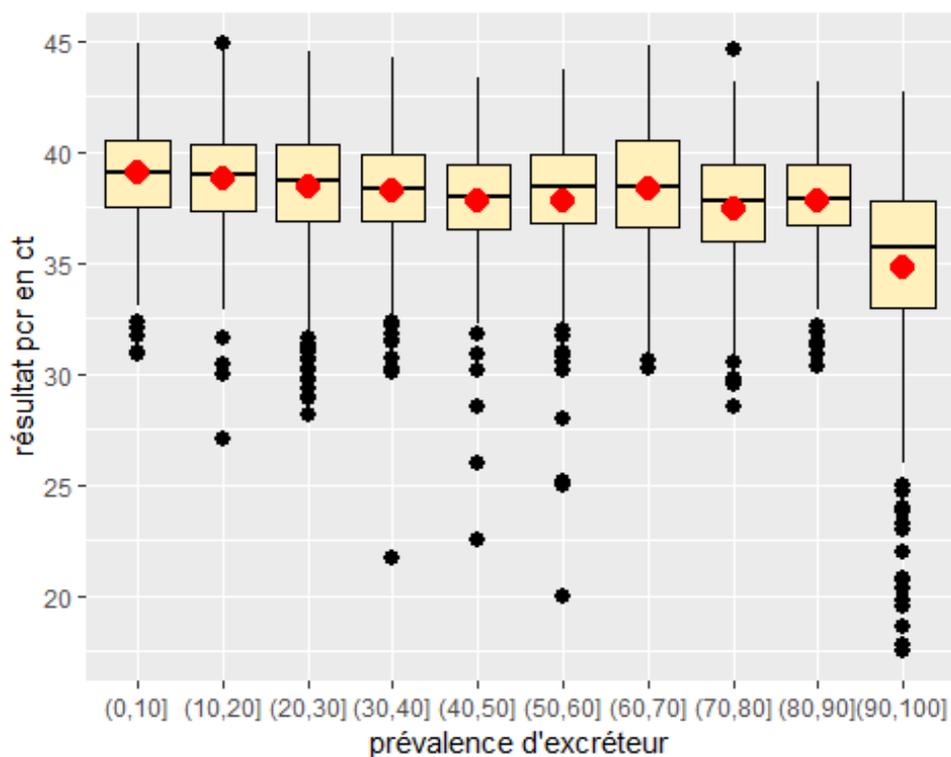


Figure 12 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction de la prévalence d'excréteur dans le lot (n=3126)

**La proportion d'animaux excréteurs n'influence pas le résultat de la PCR à l'exception des lots ayant une très forte prévalence  $\geq 90\%$  d'individus excréteurs. (38 contre 35)**

### 2.3.1.7 Rang de naissance

Etant donné que la paratuberculose est une maladie qui se déclare tard dans la vie des animaux infectés nous avons voulu observer si les veaux nés de vaches plus âgées étaient plus à risque d'excréter au moment de la PCR. Nous avons approché l'âge des mères par le rang de naissance des veaux.

### Résultats qualitatifs

Tableau 29 : répartition des résultats PCR qualitatifs en fonction du rang de naissance

Rang de naissance	1	2	3	4	5	6 et plus
Nombre de résultats quantitatifs	13860	8496	5344	3286	1837	1511
Pourcentage de résultats positifs	13,7	14,7	13,9	13,9	15,1	13,6

D'un point de vue qualitatif, les proportions d'animaux positifs sont similaires dans toutes les catégories.

### Résultats quantitatifs

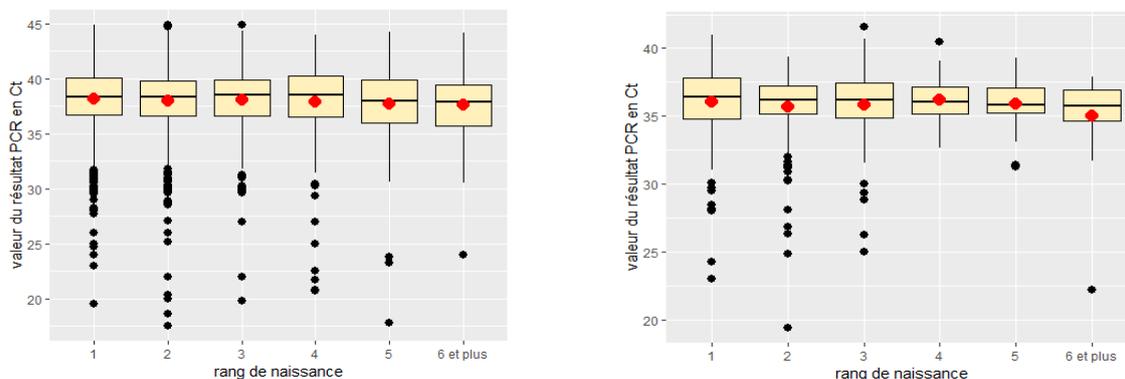


Figure 13 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction du rang de naissance. (à gauche kit Adiagène n= 3126, à droite kit IDvet n= 654)

Il n'y a pas de différence significative d'un point de vue quantitatif dans les 2 kits ( $p=0,32$  et  $0,38$ )

**Le rang de naissance n'est pas un facteur de variation du résultat PCR**

#### 2.3.1.8 Score première visite

Ici l'idée était que les génisses issues d'élevages ayant des pratiques moins bonnes vis-à-vis de la gestion de l'infection à la paratuberculose chez les veaux avaient probablement un risque plus élevé de présenter une excrétion précoce.

## Résultats qualitatifs

Tableau 30 : répartition des résultats PCR qualitatifs en fonction du score obtenu à la première visite.

	Score inférieur à 65	Score supérieur à 65
Nombre de résultats qualitatifs	11808	2905
Pourcentage de résultats positifs	12,7	13

Au niveau des résultats qualitatifs, on n'observe cependant pas de lien entre le score obtenu en première visite et le pourcentage d'animaux positifs en PCR.

## Résultats quantitatifs

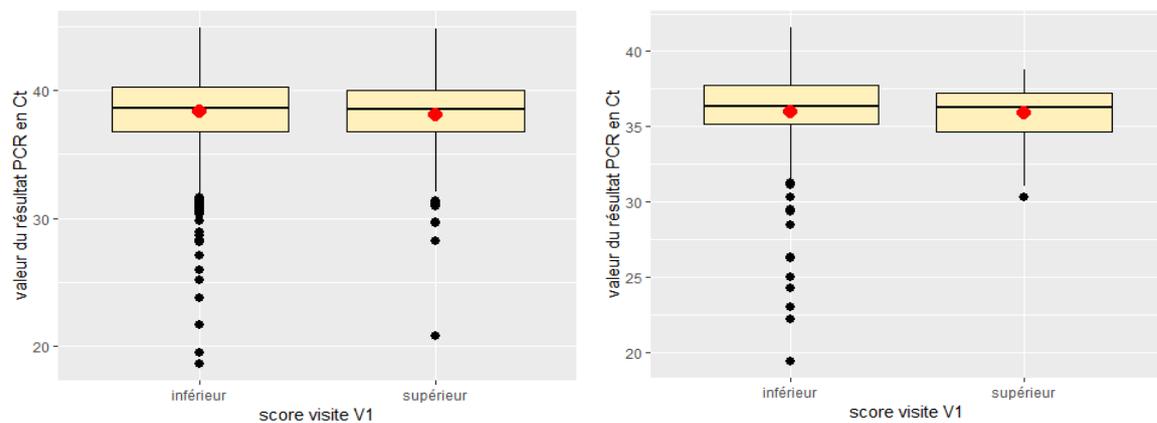


Figure 14 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction du score obtenu à la première visite. (à gauche kit Adiagène n= 1204, à droite kit IDvet n= 348)

Il n'y a pas de différence significative d'un point de vue quantitatif dans les 2 kits ( $p=0,32$  et  $0,65$ )

**On n'observe pas de différence entre les animaux appartenant à des élevages ayant eu un score favorable (>65) au moment de la première visite et ceux présents dans les élevages ayant eu un score défavorable. Ce score ne semble pas influencer l'excrétion précoce dans notre échantillon.**

### 2.3.1.9 Ecart date entrée de plan

Dans le tableau suivant, nous avons essayé de voir si lorsque le plan était présent dans les élevages depuis plusieurs années, la proportion d'animaux positifs en PCR diminuait ce qui pourrait traduire une efficacité du plan de maîtrise.

Tableau 31 : répartition des résultats PCR qualitatif en fonction de l'écart avec la date d'entrée de plan.

Année du plan	Première année	Deuxième année	Troisième année	Quatrième année	Cinquième année
Nombre de résultats qualitatifs	9465	9709	8051	4625	866
Pourcentage de résultats positifs	16,2	13	12,4	10,9	9,8

**On observe une diminution de la proportion de résultats positifs lorsque l'on s'éloigne de la date d'ouverture du plan de maîtrise. Cette différence est significative pour les deux premières années ( $p=4,8 \cdot 10^{-7}$ )**

#### **Conclusion de l'objectif 1.**

**Au global, on n'observe peu de facteur de variations associés au résultat de la PCR.**

**Les facteurs tels que la saison de naissance, la saison de prélèvement, le rang de naissance ou le score de la première visite ne montrent pas d'impact sur le résultat de la PCR.**

**En revanche, il semble que lorsque le prélèvement est réalisé tardivement (après 2 ans), que la génisse est issue d'une mère ayant un statut défavorable vis-à-vis de la PTB ou que le prélèvement soit fait dans un lot avec un grand nombre d'animaux excréteur (>90%) les chances de retrouver des animaux positifs augmentent**

## 2.3.2 Objectif 2 : Détermination des facteurs de variations influençant le résultat sérologique

### 2.3.2.1 Résultats bruts

En ce qui concerne le résultat de la première sérologie faite après la PCR le nombre d'animaux positif en individuel est extrêmement faible. Cela correspond à 110 animaux soit 0,96% des résultats sérologiques.

Pour les résultats quantitatifs, nous avons analysés comme pour les PCR les résultats des animaux positifs pour une meilleure lecture des valeurs.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 32 : description des résultats sérologiques quantitatifs positifs

Nombre de résultats quantitatifs positifs	Valeur moyenne en %E/P
95	144,02

On remarque alors que dans notre échantillon, la valeur moyenne des résultats positifs correspond à une valeur de forte positivité.

### 2.3.2.2 Variation en fonction du résultat PCR

Le tableau et la figure suivante donne les résultats sérologiques réalisés après le vêlage en fonction du résultat PCR obtenu avant la mise à la reproduction. Cela constitue le résultat majeur de notre étude.

#### **Résultats qualitatifs :**

Tableau 33 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction du résultat PCR qualitatif.

	PCR +	PCR -
ELISA +	54	56
ELISA -	1492	9809

Kappa = 0,4. L'accord est faible entre les 2 tests.

La proportion d'animaux PCR positif devenant positifs en sérologie est plus élevée que celle des animaux PCR négatifs devenant séropositifs (3% contre 1%).

Tableau 34 : résidus de  $\chi^2$  pour le test résultat PCR

	ELISA +	ELISA -
PCR +	10,13*	-0,99
PCR -	-4,09*	0,40

\*résultats significatifs

Les résultats positifs des deux tests sont positivement liés et à l'inverse sont négativement liés pour les PCR + et ELISA +. Les bovins ayant eu une PCR positives sont donc sur-représentés dans la population d'individus séropositifs.

### Résultats quantitatifs :

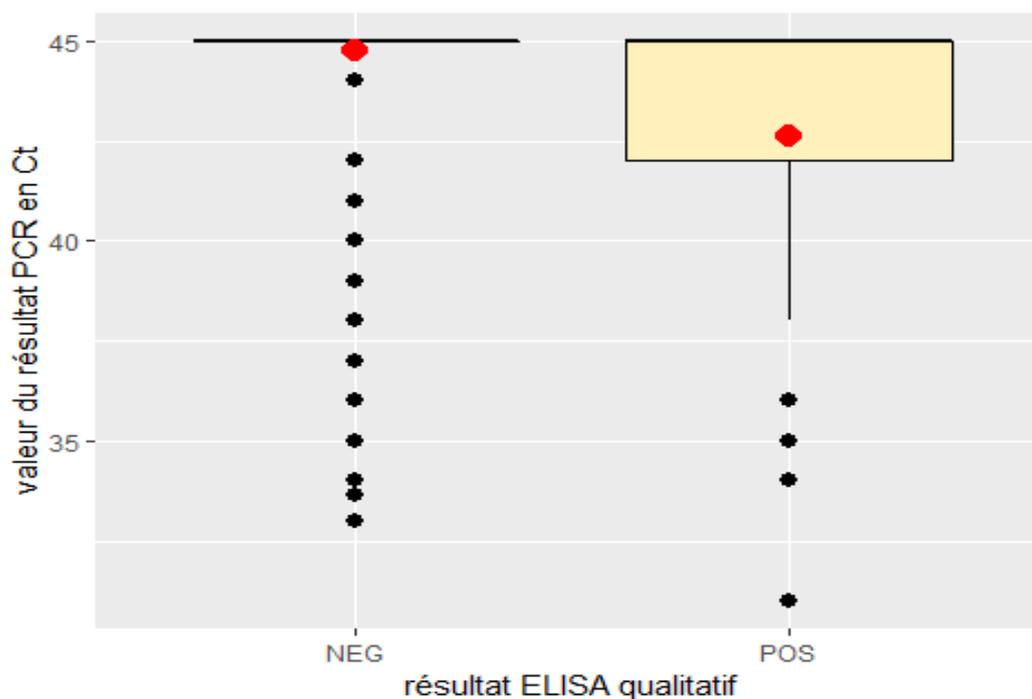


Figure 15 : Répartition des résultats quantitatifs en PCR en fonction du résultat sérologique.

Parmi les animaux positifs en PCR, les animaux qui deviennent séronégatif ont un résultat PCR significativement plus fort (42,6 en Ct contre 44,7 en moyenne)  $p = 0,006$

**Un résultat PCR positif et a fortiori un résultat positif fort est un facteur de variation associé à des résultats sérologiques fortement positifs.**

#### 2.3.2.3 Ecart entre les dates de la PCR et de la sérologie

##### Résultats qualitatifs :

Tableau 35 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de l'écart entre les prélèvements PCR et sérologiques.

Ecart en année	0 à 1	1 à 2	2 à 3
Nombre de résultats qualitatifs	3461	7034	675
Pourcentage de résultats positifs	0,7	1	0,9

Il n'y a pas de lien significatif entre le résultat sérologique et l'écart dans le temps entre les deux prélèvements.

### Résultats quantitatifs

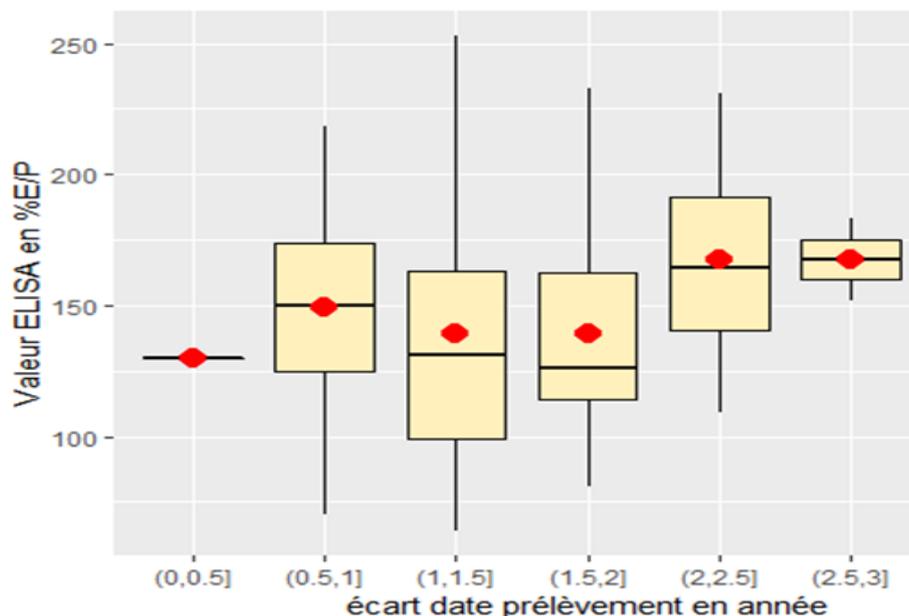


Figure 16 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de l'écart entre les dates de prélèvement sérologique et PCR en année.

**Statistiquement il n'y a pas d'écart entre ces résultats ( $p=0,27$ )  
L'écart entre les dates de prélèvements n'est pas un facteur de variation du résultat sérologique.**

#### 2.3.2.4 Stade de lactation

### Résultats qualitatifs :

Tableau 36 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction du stade de lactation.

Stade de lactation	1 <sup>er</sup> tiers	2 <sup>ème</sup> tiers	3 <sup>ème</sup> tiers
Nombre de résultats qualitatifs	3716	2206	1212
Pourcentage de résultats positifs	0,6	1	1

D'un point de vue qualitatif, il n'y a pas de lien ( $p=0,11$ ) entre le résultat sérologique et le stade de lactation dans lequel se trouve la vache au moment du prélèvement sanguin.

### Résultats quantitatifs :

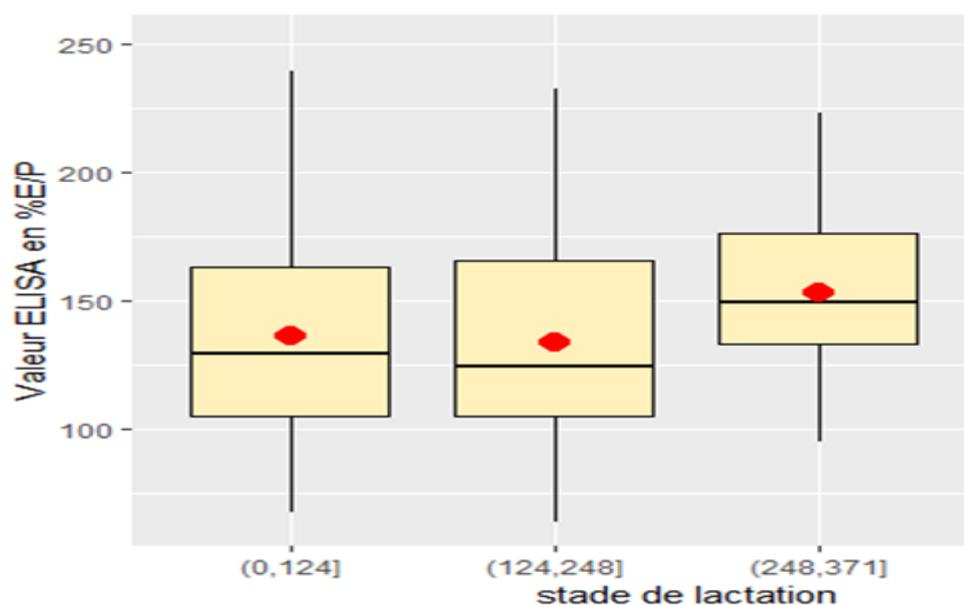


Figure 17 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction du stade de lactation (exprimé en jours).

Il n'y a pas de différences non plus au niveau quantitatif ( $p=0,15$ ), les valeurs moyennes sont similaires au cours des trois stades de lactations.

**Le stade de lactation n'est donc pas un facteur de variation du résultat sérologique**

### 2.3.2.5 Vêlage

#### Résultats qualitatifs :

Tableau 37 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de l'occurrence du vêlage

	Nombre d'individus ayant vêlé	Nombre d'individus n'ayant pas vêlé
Nombre de prélèvements qualitatifs	10331	1080
Pourcentage de résultats positifs	0,8	2

Il existe un lien significatif entre le résultat sérologique et l'occurrence du vêlage. ( $p=3,78 \cdot 10^{-5}$ )

Tableau 38 : résultats de  $\chi^2$  pour la variable vêlage

	Vêlée	Non vêlé
ELISA +	-1,26	3,90*
ELISA -	0,12	-0,38

\*résultat significatif

La proportion d'animaux séropositifs parmi la population des animaux n'ayant pas vêlé est significativement plus grande que celle parmi les animaux ayant vêlé.

**Résultats quantitatifs :**

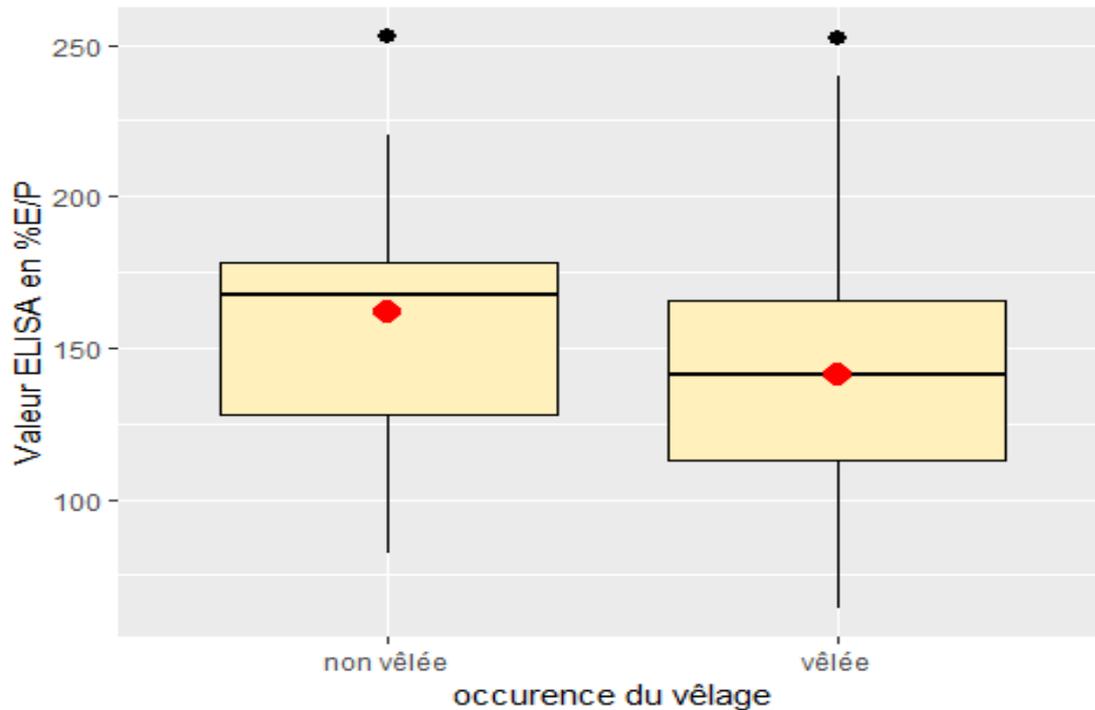


Figure 18 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de l'occurrence du vêlage.

Les résultats quantitatifs ne montrent pas de différence (p=0,08)

**L'occurrence du vêlage est donc un facteur de variation du résultat sérologique et ici les résultats montrent que les animaux n'ayant pas vêlé ont plus de chance d'être séropositifs.**

2.3.2.6 Saison de naissance

**Résultats qualitatifs :**

Tableau 39 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de la saison de naissance.

Saison de naissance	Hiver	Été
Nombre de résultats qualitatifs	9153	2148
Pourcentage de résultats positifs	0,9	1,4

Il n'y a pas de lien entre la saison de naissance et le résultat sérologique. (p=0,84)

**Résultats quantitatifs :**

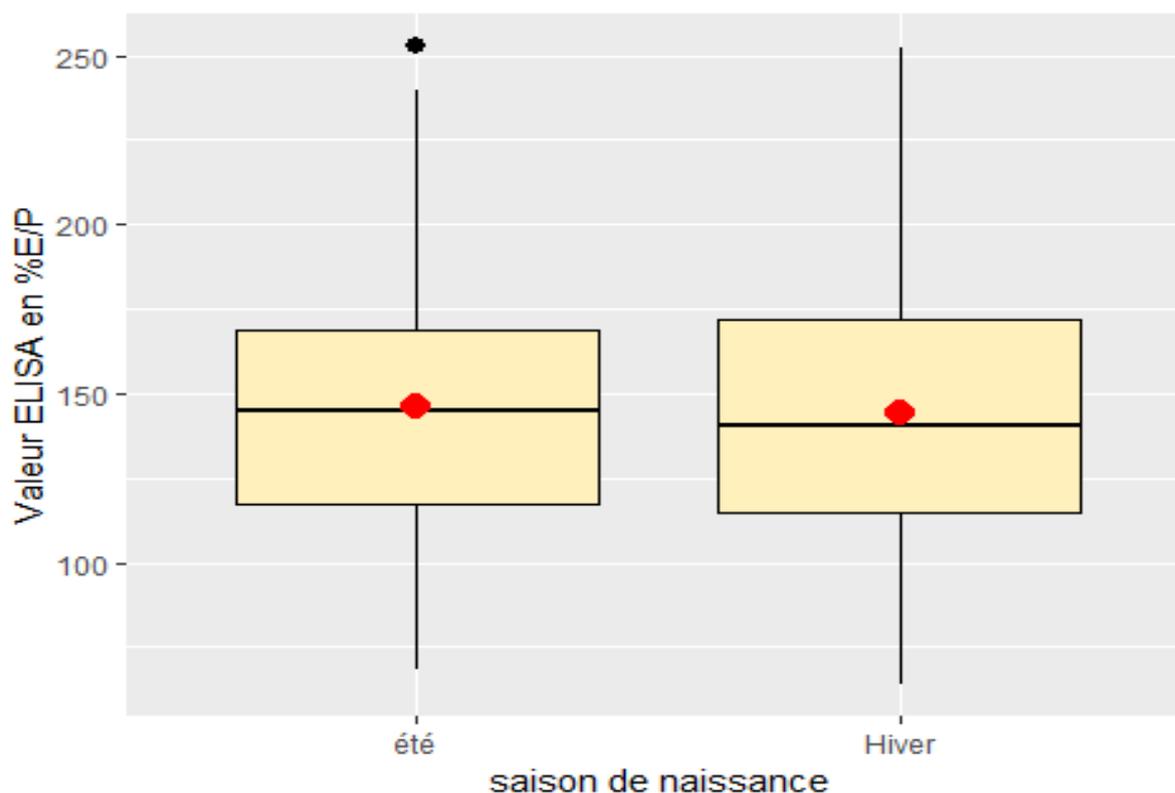


Figure 19 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de la saison de naissance

Il n'y a pas de différence au niveau quantitatif ( $p=0,85$ )

**Il n'y a pas de différence entre les deux populations.  
La saison de naissance n'est pas un facteur de variation du résultat PCR**

### 2.3.2.7 Ecart date ouverture de plan

#### Résultats qualitatifs :

Tableau 40 : répartition des résultats sérologiques individuels qualitatifs en fonction de l'écart avec la date d'ouverture de plan.

Année du plan	Première année	Deuxième année	Troisième année	Quatrième année	Cinquième année
Nombre de résultats qualitatifs	235	1539	3545	1449	10693
Pourcentage de résultats positifs	1,6	2,2	0,6	0,6	0,6

Il existe un lien entre la durée du plan et le résultat sérologique  $P = 4,53 \cdot 10^{-07}$  lien

Tableau 41 : résidus de  $\chi^2$  pour la variable année de plan

Année du plan	Première année	Deuxième année	Troisième année	Quatrième année	Cinquième année
ELISA -	-0,12	-0,55	0,16	0,16	0,10
ELISA +	1,28	5,87*	-1,71	-1,72	-1,10

\*résultat significatif

Les proportions d'animaux séropositifs sont significativement plus élevées lors de la deuxième année de plan.

### Résultats quantitatifs :

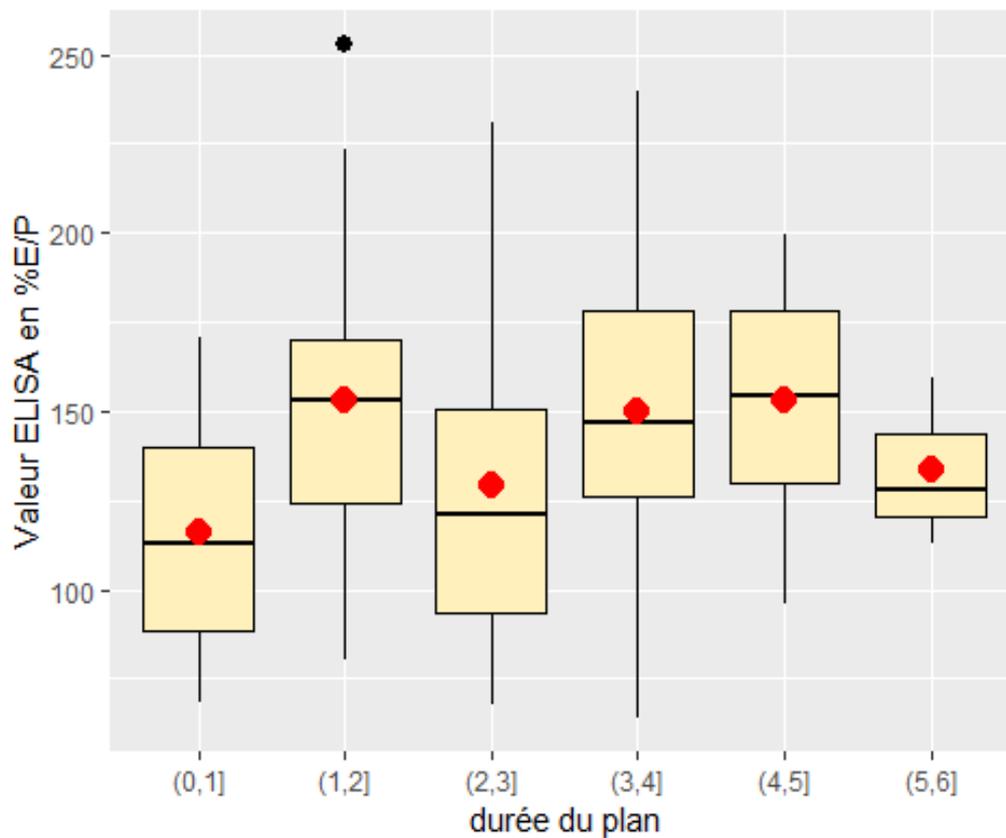


Figure 20 : Répartition des résultats quantitatifs sérologiques en fonction de l'écart avec la date d'ouverture de plan (exprimé en année).

On n'observe en revanche pas de différence dans les résultats quantitatifs ( $p = 0,24$ )

**On retrouve une proportion d'animaux positifs lors de la sérologie plus forte lors des deux premières années de plan.**

#### 2.3.2.8 Analyse multivariée

Pour l'analyse multivariée seul deux facteurs de variations ont pu être étudiés du fait des p value obtenues et de la non-indépendance de certaines variables.

Ces facteurs sont le résultat PCR et la saison de naissance

Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant

Tableau 42 : résultat de l'analyse multivariée du résultat sérologique

Variable	Odd ratio	Intervalle de confiance
Résultat positif en PCR	6,4	3,9 – 10,4
Naissance en hiver	0,8	0,5 – 1,2

Un résultat positif en PCR augmente significativement les chances d'être séropositif.

#### **Conclusion de l'objectif 2.**

**Concernant le résultat sérologique, on observe peu de facteurs de variations parmi les facteurs étudiés.**

**Le stade de lactation, la saison de naissance et l'écart entre les dates de prélèvements ne semblent pas avoir d'impact sur le résultat sérologique.**

**En revanche ne pas avoir vêlé et avoir un résultat de PCR positif semblent augmenter le risque d'être séropositifs.**

**De même que pour l'objectif 1 les résultats tendent à montrer une efficacité relative du plan de maîtrise car la proportion d'animaux séropositifs diminue lorsque que l'on s'éloigne de la date d'ouverture de plan**

### 3 Partie 3 : Discussion

L'objectif de cette étude était d'étudier la partie « analyse individuelle » du plan de maîtrise de la paratuberculose du GDS Bretagne. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps étudié les résultats des PCR effectuées sur les génisses et les facteurs pouvant influencer ce résultat et dans un deuxième temps nous avons analysé les résultats des sérologies qui sont faites à la suite des PCR et les facteurs pouvant en modifier le résultat.

Un des points forts de notre étude était la taille de notre échantillon d'étude qui permet d'avoir une valeur statistique forte de nos résultats.

Avant de discuter les résultats par objectif il convient ici de parler d'un des biais de l'étude qui s'applique aux 2 parties. En effet du fait de la mise en place du plan, les résultats que nous étudions proviennent d'animaux ayant des conditions d'élevage favorables à une maîtrise de la paratuberculose. En effet, en moyenne, les troupeaux inscrits dans le plan de maîtrise ont une séroprévalence en entrée de plan de l'ordre de 3%. Cela entraîne donc des prévalences faibles en PCR et en sérologie et diminue la valeur informative des facteurs de variations étudiés. Un autre biais de cette étude est la perte d'information en ce qui concerne les résultats quantitatifs qui ne sont pas toujours présents dans la base de données et qui donc minimise la valeur des résultats obtenus.

#### **La PCR est-elle prédictive du résultat sérologique ?**

Bien qu'ayant une faible concordance entre les deux tests les animaux étant positifs en PCR ont significativement plus de chance de devenir séropositif. (OR = 6,4). C'est un résultat très encourageant et bien sûr informatif dans le cadre du plan.

De plus cette prédictivité a pu être minimisée. En effet, au cours du plan une partie des animaux est réformée à la suite du résultat PCR. On remarque alors que dans les causes de perte d'individus entre la PCR et la sérologie, les animaux réformés ont une plus forte proportion de positifs (25%) ainsi que des résultats plus forts en termes de Ct comme on peut le voir dans le tableau 43.

Tableau 43 : description des cas sortis de l'études

Cause perte d'information	Nombre de résultats qualitatif	Pourcentage de résultats positifs (qualitatifs)	Nombre de résultats quantitatifs positifs	Valeur moyenne du résultat en Ct des positifs
Boucherie	2683	25,5	382 <sup>a</sup> 39 <sup>b</sup>	36,35 <sup>a</sup> 31,67 <sup>b</sup>
Mort	941	24,2	116 <sup>a</sup> 4 <sup>b</sup>	35,39 <sup>a</sup> 33 <sup>b</sup>
Auto-consommation	102	20,6	12 <sup>a</sup> *	36,98 <sup>a</sup> *
Vente	3126	14	303 <sup>a</sup> 27 <sup>b</sup>	37,99 <sup>a</sup> 35,24 <sup>b</sup>
Pension	211	9,5	18 <sup>a</sup> *	39,32 <sup>a</sup> *
Non-vélée	12596	11,5	805 <sup>a</sup> 615 <sup>b</sup>	38,69 <sup>a</sup> 36,25 <sup>b</sup>
Pas d'information	4355	11,5	376 <sup>a</sup> 3 <sup>b</sup>	38,44 <sup>a</sup> 36,57 <sup>b</sup>

a : kit Adia-gène, b : kit IDvet, \* : pas de valeur

Bien qu'il aurait été intéressant de pouvoir voir le devenir de ces animaux en sérologie, les résultats de notre étude suggèrent que les réformes mises en place par les conseillers du GDS permettent une sortie d'animaux qui auraient été positifs après le vêlage.

Mais il ne faut pas oublier que la majorité des animaux positifs en PCR sont négatifs par la suite. On peut imputer cela à la complexité de l'excrétion de la maladie, à la présence d'excréteurs précoces et enfin au manque de sensibilité de la sérologie.

### Quelle est la valeur informative du résultat PCR ?

Dans notre étude, le test PCR est celui qui nous permet de détecter le plus d'animaux positifs en comparaison avec la sérologie (environ 13% d'animaux positifs contre 1% pour la sérologie). Ce test semble donc le meilleur outil pour la détection de la paratuberculose dans les troupeaux étudiés.

Nos résultats sont cohérents avec la littérature puisque que nous retrouvons bien une proportion non négligeable d'animaux excréteurs avant l'âge de 2 ans. Ce taux de 13% de génisses excrétrices est même supérieur à ce que l'on retrouve dans les études avec une proportion d'excréteurs de moins de 2 ans de 8% dans des troupeaux avec une séroprévalence apparente inférieure à 10% comme c'est le cas pour notre étude (Weber et al., 2010). Cette meilleure détection pourrait s'expliquer par l'utilisation de la PCR qui a une meilleure sensibilité que la culture fécale utilisée alors. La PCR semble donc être un outil adapté pour détecter les animaux excréteurs de manière précoce.

En ce qui concerne les facteurs de variations que nous avons étudiés, nous pouvons remarquer que la majorité n'a pas d'impact sur le résultat obtenu. Contrairement aux hypothèses émises dans la partie matériel et méthodes, seul l'âge au moment du prélèvement et le fait d'être descendant de mère atteinte de paratuberculose semble influencer sur l'excrétion précoce. Le facteur âge semble être

en accord avec la littérature puisque la sensibilité augmente avec l'âge (Nielsen & Toft, 2006). Pour le phénomène de lignée il peut y avoir deux explications, la première est qu'une infection in utero est possible et même peut atteindre 28% (Aly & Thurmond, 2005).

Cependant plusieurs nuances doivent être apportées à la lecture de nos résultats.

Premièrement, étant donné que le test PCR n'est réalisé qu'une seule fois par animal, il peut être délicat à interpréter. Au vu de la complexité de l'excrétion fécale de Map on ne peut pas statuer sur le profil d'excrétion des animaux et donc sur le caractère plus ou moins permanent de leur excrétion. De même il n'est pas possible de savoir si les animaux ayant un résultat positif sont réellement excréteurs ou si ce sont des excréteurs passifs bien que cette notion soit controversée puisque la littérature en fournit plusieurs définitions qui diffèrent (Click & Van Kampen, 2010; Pradhan et al., 2011). Pour pallier cette difficulté il serait intéressant d'établir un seuil plus fiable pour le résultat PCR, ou de multiplier les tests, ce qui est contraignant financièrement pour l'éleveur et pour le GDS.

Deuxièmement, parmi les résultats quantitatifs disponibles dans l'étude, très peu de résultats donnent les valeurs de Ct fortement positives ce qui correspond à des valeurs inférieures à 34 pour le kit Adiaène et inférieures à 31 pour le kit IDvet. Au total seulement 425 animaux rentrent dans cette catégorie soit 8% des génisses positives. De plus d'après le laboratoire LABOCEA les résultats compris entre des Ct de 34 et 45 pour le kit Adiaène ou 31 et 40 pour le kit IDvet ne sont pas toujours répétables. Cela implique donc que pour 92% des résultats positifs pour lesquels nous avons l'information quantitative ne sont pas complètement fiables. L'interprétation des résultats est donc d'autant plus délicate.

Enfin la sonde utilisée ici dans les tests PCR est la sonde IS900. Étant donné que cette sonde peut entraîner des réactions croisées avec d'autres mycobactéries, il est possible que nos résultats soient surévalués.

### **Quelle est la valeur informative de la sérologie ?**

Dans notre étude, il a été difficile de dégager des informations sur le résultat sérologique à cause du très faible nombre de résultats positifs (110 animaux dont 95 avec l'information quantitative).

Cependant nous pouvons noter que nos résultats diffèrent légèrement de la littérature. C'est le cas pour le stade de lactation, en effet en test ELISA les résultats sont souvent plus élevés en début de lactation (Nielsen & Toft, 2008) or nous n'obtenons pas de différence dans cette étude.

De même le fait que les génisses n'ayant pas vêlé soient présentes en plus grande proportion parmi les animaux séropositifs nous interroge.

Ces résultats sont donc à interpréter délicatement vu la faible proportion de résultats positifs.

### **Que peut-on retenir de l'étude pour le plan ?**

Le premier résultat à retenir est que la PCR semble bien, en tout cas en partie être prédictive du résultat sérologique. Il est donc important de continuer à réformer les animaux positifs en PCR. Il serait intéressant d'essayer de dégager un seuil en termes de Ct qui aurait une très bonne concordance avec le devenir sérologique.

Ce que l'on peut noter ensuite c'est que l'écart entre les dates de prélèvements de la PCR et de la sérologie ne semble pas avoir d'impact. Cela a pour conséquence pratique d'avoir une plus grande souplesse pour la mise en place des chantiers de prélèvements sur le terrain.

Pour améliorer le taux de détection des individus excréteurs en PCR il apparaît intéressant de faire les tests plus tard, autour de 2 ans. Cependant sur le terrain c'est plus difficilement réalisable étant donné l'objectif mis en place lors du plan de détecter et de réformer les individus excréteurs avant la mise à la reproduction.

Ensuite étant donné que les animaux issus de mères positives vis-à-vis de la paratuberculose sont plus à risque d'être excréteurs, un axe de la maîtrise pourrait être de sélectionner des lignées d'animaux résistants à la paratuberculose.

Enfin que ça soit au niveau des résultats PCR ou des sérologies, on observe une baisse en proportion des résultats positifs quand on s'éloigne de la date d'ouverture de plan dans es élevage. Cela traduit une efficacité du plan de maîtrise mis en place par le GDS Bretagne même si rapporté à la taille de l'élevage la différence semble minime.

## 4 Conclusion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive d'une PCR avant la mise à la reproduction sur le devenir sérologique suite au vêlage.

Pour ce faire nous avons dans un premier temps étudié individuellement les résultats PCR ainsi que les facteurs pouvant en faire varier le résultat.

Ensuite nous avons fait de même pour les résultats sérologiques.

Il en ressort qu'au niveau des tests séparément il n'y a que peu de facteurs qui font varier les résultats. Nous pouvons noter que l'âge et le fait d'appartenir à une lignée de bovin positifs vis-à-vis de la paratuberculose ont un impact sur le résultat PCR.

Concernant l'objectif principal, nos résultats montrent que le résultat PCR et plus particulièrement un résultat positif est bien un facteur prédictif du résultat sérologique.

D'un point de vue opérationnel, nos résultats viennent conforter les pratiques qui sont déjà mises en place sur le terrain à savoir les conseils de mise à la réforme sur la base du résultat PCR et l'appartenance à une lignée à risque vis-à-vis de la paratuberculose.

En ce qui concerne les perspectives de cette étude il serait intéressant de combiner les deux volets du plan de maîtrise de la paratuberculose actuel du GDS breton, à savoir la partie détection et réforme précoce des excréteurs étudiée dans cette étude avec le volet hygiène de gestion de l'infection dans le pré-troupeau qui a fait l'objet d'un autre travail de thèse réalisé cette année. La combinaison de ces deux volets permettrait d'avoir un regard d'ensemble du plan de maîtrise et de pouvoir l'évaluer dans sa globalité.



## 5 Bibliographie

- Joly A, Fourichon C, Beaudeau F, Guatteo R, Le Dréan E, Dore C and Roger G. 2009. Assessing the informative value of tools applied to different pooled fecal and milk samples to determine the status of dairy herds for *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection. In European Buiatrics Forum, pp. 167
- Aly, S. S., & Thurmond, M. C. (2005). Evaluation of *Mycobacterium avium* subsp *paratuberculosis* infection of dairy cows attributable to infection status of the dam. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(3), 450–454. Retrieved from
- Beard, P. M., Daniels, M. J., Henderson, D., Pirie, A., Rudge, K., Buxton, D., ... Sharp, J. M. (2001). Paratuberculosis Infection of Nonruminant Wildlife in Scotland. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(4), 1517–1521.
- Beaudeau, F., Belliard, M., Joly, A., & Seegers, H. (2007). Reduction in milk yield associated with *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (Map) infection in dairy cows. *Veterinary Research*, 38(4),
- Chase-Topping, M., Gally, D., Low, C., Matthews, L., & Woolhouse, M. (2008). Super-shedding and the link between human infection and livestock carriage of *Escherichia coli* O157. *Nature Reviews. Microbiology*, 6(12), 904–912.
- Click, R. E., & Van Kampen, C. L. (2010). Comparison of ante-mortem assays to assess progression/regression of paratuberculosis in individual dairy animals. *Virulence*, 1(3), 134–144.
- Coussens, P. M. (2004). Model for immune responses to *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in cattle. *Infection and Immunity*, 72(6), 3089–3096.
- Crossley, B. M., Zagmutt-Vergara, F. J., Fyock, T. L., Whitlock, R. H., & Gardner, I. A. (2005). Fecal shedding of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* by dairy cows. *Veterinary Microbiology*, 107(3–4), 257–263.
- Fecteau, M.-E. (2018). Paratuberculosis in Cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 34(1), 209–222.
- Grooms, D. L., Mauer, W. A., Pillars, R. B., Kaneene, J. B., & Bolton, M. W. (2011). Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in naturally exposed dairy heifers and associated risk factors. *Journal of Dairy Science*, 94(9), 4669–4675.
- Kralik, P., Pribylova-Dziedzinska, R., Kralova, A., Kovarcik, K., & Slana, I. (2014). Evidence of passive faecal shedding of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in a Limousin cattle herd. *The Veterinary Journal*, 201(1), 91–94.
- Kuenstner, J. T., Naser, S., Chamberlin, W., Borody, T., Graham, D. Y., McNees, A., ... Kuenstner, L. (2017). The Consensus from the *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* (MAP) Conference 2017. *Frontiers in Public Health*, 5, 208.
- Lawley, T. D., Bouley, D. M., Hoy, Y. E., Gerke, C., Relman, D. A., & Monack, D. M. (2008). Host transmission of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota. *Infection and Immunity*, 76(1), 403–416.
- Lombard, J. E. (2011). Epidemiology and Economics of Paratuberculosis. *Veterinary Clinics of North*

*America: Food Animal Practice*, 27(3), 525–535.

- Lu, Z., Mitchell, R. M., Smith, R. L., Van Kessel, J. S., Chapagain, P. P., Schukken, Y. H., & Grohn, Y. T. (2008). The importance of culling in Johne's disease control. *Journal of Theoretical Biology*, 254(1), 135–146.
- MITCHELL, R. M., MEDLEY, G. F., COLLINS, M. T., & SCHUKKEN, Y. H. (2012). A meta-analysis of the effect of dose and age at exposure on shedding of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) in experimentally infected calves and cows. *Epidemiology and Infection*, 140(2), 231–246.
- Nielsen, S. S., & Ersbøll, A. K. (2006). Age at Occurrence of *Mycobacterium avium* Subspecies *paratuberculosis* in Naturally Infected Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*, 89(12), 4557–4566.
- Nielsen, S. S., & Toft, N. (2006). Age-specific characteristics of ELISA and fecal culture for purpose-specific testing for *paratuberculosis*. *Journal of Dairy Science*, 89(2), 569–579.
- Nielsen, S. S., & Toft, N. (2008). Ante mortem diagnosis of *paratuberculosis*: A review of accuracies of ELISA, interferon- $\gamma$  assay and faecal culture techniques. *Veterinary Microbiology*, 129(3–4),
- Pradhan, A. K., Mitchell, R. M., Kramer, A. J., Zurakowski, M. J., Fyock, T. L., Whitlock, R. H., ... Schukken, Y. H. (2011). Molecular Epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in a Longitudinal Study of Three Dairy Herds. *Journal of Clinical Microbiology*,
- Schukken, Y. H., Whitlock, R. H., Wolfgang, D., Grohn, Y., Beaver, A., VanKessel, J., ... Mitchell, R. (2015). Longitudinal data collection of *Mycobacterium avium* subspecies *Paratuberculosis* infections in dairy herds: the value of precise field data. *Veterinary Research*, 46(1), 65.
- Slater, N., Mitchell, R. M., Whitlock, R. H., Fyock, T., Pradhan, A. K., Knupfer, E., ... Louzoun, Y. (2016). Impact of the shedding level on transmission of persistent infections in *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP). *Veterinary Research*, 47(1), 38.
- van Roermund, H. J. W., Bakker, D., Willemsen, P. T. J., & de Jong, M. C. M. (2007). Horizontal transmission of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in cattle in an experimental setting: Calves can transmit the infection to other calves. *Veterinary Microbiology*, 122(3–4), 270–279.
- Waters, W. R., Miller, J. M., Palmer, M. V, Stabel, J. R., Jones, D. E., Koistinen, K. A., ... Bannantine, J. P. (2003). Early induction of humoral and cellular immune responses during experimental *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection of calves. *Infection and Immunity*, 71(9),
- Weber, M. F., Kogut, J., de Bree, J., van Schaik, G., & Nielen, M. (2010). Age at which dairy cattle become *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* faecal culture positive. *Preventive Veterinary Medicine*, 97(1), 29–36.
- Whitlock, R. ., Wells, S. ., Sweeney, R. ., & Van Tiem, J. (2000). ELISA and fecal culture for *paratuberculosis* (Johne's disease): sensitivity and specificity of each method. *Veterinary Microbiology*, 77(3), 387–398.
- GRANDJEAN, M. (2013). Etude longitudinale des profils d'excrétion de *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* existants chez des bovins en troupeaux laitiers infectés. Thèse de Médecine Vétérinaire, Faculté de Médecine de Nantes. Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique, 168 p.



Vu : L'enseignant Rapporteur

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,  
Agroalimentaire et de l'Alimentation  
Oniris



Vu : La Directrice Générale

De l'Ecole Nationale Vétérinaire,  
Agroalimentaire et de l'Alimentation  
Oniris

D. BUZONI-GATEL  
**Oniris**  
ÉCOLE NATIONALE  
VÉTÉRIINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION  
SANTÉ ET ALIMENTATION AU CŒUR DE LA VIE

Isabelle LEDUC  
Responsable du Service des  
Formations Vétérinaires-Masters

Nantes, le 10 octobre 2019

Vu :  
**Le Président de la Thèse**

Professeur

Jidiv LEPEUENIER  
D. Jolliet

Vu :  
Le Doyen de la Faculté de  
Médecine de Nantes

Professeur Pascale JOLLIET

**Vu et permis d'imprimer**

NOM : ROLLAND  
Prénom : Jérôme



PREDICTION DU STATUT SEROLOGIQUE VIS-A-VIS DE MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSP  
PARATUBERCULOSIS APRES LE VELAGE EN FONCTION DU STATUT PCR AVANT LA MISE A LA  
REPRODUCTION

RESUME

L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive d'une PCR avant la mise à la reproduction sur le résultat sérologique réalisé après le vêlage vis-à-vis de Mycobacterium avium subsp paratuberculosis.

Pour ce faire, nous avons eu accès aux données de 34341 génisses provenant de 1044 cheptels bretons engagés dans le plan de maîtrise de la paratuberculose mis en place dans sa version actuelle par le GDS Bretagne en 2013. De plus, nous avons accès aux résultats sérologiques pour 11411 animaux parmi ceux ayant eu une PCR. Il en ressort que les animaux ayant eu un résultat positif en PCR sont plus à risque de devenir positifs en sérologie par la suite (OR = 6,4). Nos résultats ont aussi souligné une efficacité du plan avec une diminution de la proportion des résultats positifs en PCR et en sérologie au fil des ans. Pour les autres facteurs étudiés, nous n'avons pas pu mettre en évidence un impact sur les résultats des tests.

MOTS CLES

- BOVIN
- PARATUBERCULOSE BOVINE
- MYCOBACTERIUM AVIUM SUBSPECIES PARATUBERCULOSIS
- REACTION DE POLYMERISATION
- DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE
- FECES

JURY

Président : Monsieur le Professeur Didier Lepelletier, Professeur à  
la Faculté de médecine de Nantes

Rapporteur : Monsieur Raphaël Guatteo, Professeur à ONIRIS

Assesseur : Monsieur François Beaudeau, Professeur à ONIRIS

Membre invité : Monsieur Alain Joly, Vétérinaire au GDS Bretagne

ADRESSE DE L'AUTEUR

3 rue Jacques Carné

29460 DIRINON