



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 27 octobre 2009

## Avis

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments  
relatif à des précisions concernant l'application de l'article 39 point II  
de l'arrêté ministériel du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques  
et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire  
de la tuberculose des bovinés et des caprins**

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

### Rappel de la saisine

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie par la Direction générale de l'alimentation (DGAI), par courrier réceptionné le 19 juin 2009, d'une demande d'avis relatif aux conditions d'autorisation de la vaccination contre la paratuberculose des petits ruminants en France. L'avis de l'Afssa est plus précisément sollicité sur les interférences potentielles de cette prophylaxie médicale avec le dépistage de la tuberculose et sur les conditions à respecter pour le maintien d'une qualification officiellement indemne dans les élevages soumis à ce dépistage.

### Rapport du Comité d'experts spécialisé « Santé animale »

Les membres du Comité d'experts spécialisé « Santé animale » (CES SA), réunis à l'Afssa les 9 septembre et 14 octobre 2009, ont formulé les éléments suivants :

#### « Contexte »

*L'arrêté du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et caprins précise notamment dans ses articles 22, 35 et 36 que les caprins sont soumis à des mesures de lutte proches de celles des bovins. Toutefois, dans cette espèce, la prophylaxie de la tuberculose n'est obligatoire que si les caprins sont entretenus dans une exploitation mixte (caprins/bovins) et si le cheptel bovin est « non indemne » de tuberculose (paragraphe 3° de l'article 35).*

*Cet arrêté définit également les conditions d'autorisation de la vaccination contre la paratuberculose dans les troupeaux bovins et caprins (articles 37, 38 et 39). Les vaccins, vivants ou inactivés, employés dans le cadre de la prévention de la paratuberculose présentent l'inconvénient majeur de provoquer une sensibilisation à la tuberculine. C'est pourquoi l'arrêté n'autorise le recours à cette vaccination que sous certaines réserves et conditions : l'absence de cas de tuberculose, l'existence confirmée de paratuberculose, l'administration du vaccin avant l'âge d'un mois et, pour le maintien de la qualification officiellement indemne de tuberculose, le recours à l'intradermotuberculination comparative chez les bovins vaccinés, seulement à partir de l'âge de deux ans et plus, ainsi que chez les tous les autres bovins non vaccinés, dès l'âge de six semaines. En revanche, aucune mesure n'est précisée pour le maintien de la qualification vis-à-vis de la tuberculose des cheptels de petits ruminants pratiquant cette vaccination antiparatuberculeuse. Jusqu'au début des années 2000, cette vaccination contre la paratuberculose était assez largement pratiquée en France dans les élevages de ruminants où les mesures sanitaires de lutte classiques, en particulier la séparation jeunes – adultes, s'avèrent difficilement applicables (cheptels bovins allaitants et petits ruminants). Le seul vaccin disponible en France*

27-31, avenue  
du Général Leclerc  
94701

Maisons-Alfort cedex  
Tel 01 49 77 13 50  
Fax 01 49 77 26 13  
www.afssa.fr

REPUBLIQUE  
FRANÇAISE

(Neoparasec® - vaccin vivant Souche 316 F en adjuvant huileux) a cessé d'être fabriqué fin 2001 et aucun vaccin jusqu'à présent n'avait obtenu d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'autorisation à l'importation (pays tiers). La situation a évolué depuis peu, puisque des autorisations ponctuelles d'importation sont délivrées par l'ANMV pour un vaccin produit en Espagne (Gudair® - CZ Veterinaria SA – Souche 316 F inactivée et adjuvant huileux). Ce vaccin n'est utilisable que chez les petits ruminants.

*Dans la saisine, le pétitionnaire indique :*

« Alors que l'Agence nationale du médicament vétérinaire estime désormais pouvoir délivrer des autorisations d'importation de vaccin, il est donc important de spécifier [les conditions nécessaires à l'emploi du vaccin] pour les petits ruminants.

Il est envisagé de traiter différemment les élevages soumis à dépistage régulier vis-à-vis de la tuberculose et les autres :

- dans les élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » non soumis à un dépistage régulier vis-à-vis de la tuberculose (non mentionnés à l'article 35 point 3 de l'arrêté), l'utilisation d'un vaccin anti-paratuberculeux sera autorisée sous réserve du respect des dispositions prévues aux articles 37 et 38 ;

- dans les élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » soumis à un dépistage régulier vis-à-vis de la tuberculose (mentionnés à l'article 35 point 3 de l'arrêté), l'utilisation d'un vaccin anti-paratuberculeux sera autorisée sous réserve du respect des dispositions prévues aux articles 37 et 38, et des conditions supplémentaires à définir en application de l'article 39 point II.

Ces élevages se verront dans un premier temps refuser les demandes d'autorisation de vaccination anti-paratuberculeuse, dans l'attente de la parution de l'avis de l'Afssa sur les conditions techniques particulières à respecter. »

### Questions posées

*Les questions posées par la DGAI sont les suivantes :*

- « Est-il envisageable d'octroyer des autorisations de vaccination contre la paratuberculose dans les élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » sans contrecarrer les opérations de dépistage vis-à-vis de la tuberculose ? Si oui, quelles sont les conditions à respecter pour pouvoir maintenir une qualification « officiellement indemne » dans les élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » soumis à dépistage ? Les conditions définies pour les bovins peuvent-elles être reprises pour ces élevages ? »

- « Concernant la situation particulière de la Corse vis-à-vis de la tuberculose (où la maladie est présente, mais l'épidémiologie de la maladie méconnue), des conditions spécifiques doivent-elles être prévues ? »

### Méthode d'expertise

*L'expertise a été conduite sur la base :*

- des documents fournis par la DGAI :
  - arrêté du 15 septembre 2003 et notes de services relatives à l'arrêté du 16 mars 1990 ;
- des documents fournis par l'Afssa et l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV) :
  - avis du CES SA n°2005-SA-0074 sur l'intérêt de l'utilisation d'un vaccin à souche inactivée destiné au contrôle de la paratuberculose des petits ruminants ;
  - rapport d'évaluation de demande d'autorisation temporaire de vente aux professionnels (ATVAP) 03/109 pour le vaccin Gudair® ;
  - rapport d'essai clinique du vaccin Gudair® chez les caprins (29 mai 2009, Afssa Niort – Mercier P.) ;
- de la consultation téléphonique de M. Rouby chargé de l'unité immunologie à l'ANMV ;

- de la consultation des publications scientifiques ou des rapports traitant du sujet et qui sont cités dans le présent avis ;
- des échanges entre rapporteurs et les discussions au sein du CES SA.

Dans un premier temps, le CES SA a examiné les conséquences éventuelles d'une vaccination contre la paratuberculose sur le dépistage de la tuberculose chez les caprins et a étudié la nécessité ou non de définir des conditions spécifiques à cette espèce pour le maintien de la qualification officiellement indemne de tuberculose. Dans un deuxième temps, le CES SA a étudié la conduite à tenir dans le cas d'un cheptel caprin infecté de paratuberculose et suspect d'être infecté de tuberculose, en tenant compte de l'existence ou non d'une vaccination contre la paratuberculose. Il est important de souligner que l'une comme l'autre de ces situations ne concerne en fait qu'un nombre extrêmement limité de cheptels.

Dans les questions posées dans la saisine, le pétitionnaire faisait mention d'« élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » soumis à dépistage ». Toutefois, l'avis du CES SA ne portera que sur l'espèce caprine, seule espèce de petits ruminants soumise réglementairement et seulement dans certaines conditions, au dépistage de la tuberculose.

## Argumentaire et recommandations

### **1/ « Est-il envisageable d'octroyer des autorisations de vaccination contre la paratuberculose dans les élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » sans contrecarrer les opérations de dépistage vis-à-vis de la tuberculose ? Si oui, quelles sont les conditions à respecter pour pouvoir maintenir une qualification « officiellement indemne » dans les élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » soumis à dépistage ? Les conditions définies pour les bovins peuvent-elles être reprises pour ces élevages ? »**

La réponse à la première question du pétitionnaire consiste à déterminer l'âge à partir duquel une vaccination contre la paratuberculose effectuée chez un caprin âgé de moins d'un mois, avec le vaccin Gudair® n'interfère plus avec le dépistage de tuberculose par intradermo-réaction comparative (IDC). Cela revient à définir à partir de quel âge aucune différence en termes de lecture d'une IDC ne peut être constatée entre les populations vaccinée et non vaccinée. Le CES SA a réalisé une recherche bibliographique afin d'obtenir des éléments de réponse à cette question. Mais, compte tenu du faible nombre d'informations relatives à l'emploi du Gudair® chez les caprins, il a également jugé utile de faire le point sur toutes les données concernant l'impact potentiel de la vaccination contre la paratuberculose sur le dépistage de la tuberculose, quels que soient le type de vaccin employé, l'espèce concernée et les tests de diagnostic employés, qu'il s'agisse de tests in vivo – intradermotuberculation simple (IDS) et intradermotuberculation comparative (IDC) ou in vitro (interféron  $\gamma$  : IFN- $\gamma$ ).

## **1. Etat actuel des données concernant la dynamique de réponse immunitaire cellulaire après vaccination contre la paratuberculose**

### **1.1. Vaccination réalisée avec le vaccin Gudair®**

Les données scientifiques publiées sont très limitées pour les caprins (cf. annexe 4). Le dossier technique présenté par le fabricant dans le cadre de l'obtention de l'autorisation temporaire de vente aux professionnels (ATVAP) ne comporte pas plus d'indications.

Trois publications concernent spécifiquement les caprins :

- une première étude (Garcia Marin et al., 1999) mesure les réactions humorales et cellulaires périphériques après vaccination au Gudair® ou au Neoparasec® à l'âge de trois mois, mais n'inclut pas de lot témoin. Les intradermoréactions à la tuberculine aviaire au pli caudal montrent un épaississement de 10 et 6 mm respectivement à 120 et 350 jours post-vaccination (PV). Les réponses à la tuberculine bovine ne sont pas détaillées mais sont d'amplitude inférieure. Le dosage

de l'interféron  $\gamma$  est réalisé à 0, 30, 120 et 350 jours post-vaccination après stimulation par de la PPD (purified protein derivative) aviaire ou bovine : le taux d'IFN- $\gamma$  augmente régulièrement jusqu'à J350, la réponse vis-à-vis la PPD aviaire étant supérieure à celle provoquée par la PPD bovine ;

- une deuxième étude comportant des témoins (Corpa et al., 2000) compare notamment le taux de d'IFN- $\gamma$  (PPD aviaire) après une vaccination par le Gudair® chez des caprins âgés de 15 jours ou de cinq mois. Chez les animaux vaccinés à 15 jours, l'élévation du taux d'IFN- $\gamma$  est modérée à 30 jours PV puis identique à celle des témoins à partir de J90. Lors de vaccination à cinq mois, ce taux est plus élevé et constamment différent de celui des témoins jusqu'à la fin du suivi (180 jours PV) ;
- une troisième étude implique six cohortes d'animaux issues de quatre troupeaux caprins fortement infectés par la paratuberculose, soit 289 animaux vaccinés au Gudair® avant l'âge d'un mois et 284 témoins (Mercier, 2009, communication personnelle). Le dosage d'IFN- $\gamma$  (en réponse aux PPD aviaire et PPD bovine) montre des taux supérieurs chez les animaux vaccinés, 15 mois après vaccination et parfois jusqu'à 21 mois après vaccination. Au-delà de deux ans, il n'y a pas de différence entre les témoins et les vaccinés, mais un faible pourcentage d'animaux conserve néanmoins une réaction à la PPD bovine supérieure au seuil de positivité, indépendamment de leur statut vaccinal.

Les informations disponibles ne permettent pas de déterminer avec certitude l'âge auquel les caprins vaccinés peuvent être soumis aux tests de dépistage de la tuberculose, sans risque d'interférence, bien qu'une période de 24 mois puisse être considérée comme minimale. D'autres résultats sont disponibles pour des espèces voisines. Ces essais ont été menés :

- soit en milieu naturel dans des cheptels infectés de paratuberculose, montrant un effet net de la pression d'infection sur les résultats des tests (Redacliff et al., 2006),
- soit en recourant à des tests *in vitro* ou *in vivo* n'incluant pas la tuberculine bovine et donc excluant une interprétation de type IDC (Redacliff et al., 2005), (Corpa et al., 2000), (Griffin et al., 2009),
- soit sur des durées courtes au terme desquelles une proportion non négligeable d'animaux étaient toujours classés réagissant vis-à-vis de la tuberculose bovine (Santena et al., 2009).

Deux publications retiennent toutefois l'attention, celle de Lopez – Cruz en 1999 et celle de Macintosh en 2008. Chez les bovins vaccinés jeunes ou à l'âge adulte (Lopez-Cruz et al., 1999), une réaction à la tuberculine bovine est constatée pendant les 300 jours de suivi, mais son intensité est toujours plus faible que celle obtenue avec la tuberculine aviaire. Chez les cervidés (Mackintosh et al., 2008), la réalisation d'une intradermo comparative effectuée 37 semaines après la vaccination peut donner lieu à une réaction faussement positive vis-à-vis de la tuberculose chez une petite proportion d'individus. Cependant, avec le temps, le test devient de plus en plus spécifique et aucune réaction n'est observée avec la tuberculine bovine un an après l'administration vaccinale. La situation apparaît donc différente en fonction des espèces. Ceci est confirmé par les travaux de Corpa et al. (2000) qui constatent que la courbe de décroissance du taux d'IFN- $\gamma$  (PPD aviaire) est légèrement différente chez les ovins et les caprins, le taux d'IFN- $\gamma$  restant toujours supérieur au seuil de positivité du test chez ces derniers et ce, quel que soit l'âge de la vaccination. Ceci semble indiquer une dynamique de réactivité du système immunitaire cellulaire différente chez la chèvre. Ces différentes observations rendent donc quelque peu aléatoire l'extrapolation des résultats avec le Gudair® d'une espèce de ruminant à l'autre.

## **1.2. Vaccination réalisée avec des vaccins entiers inactivés autres que le vaccin Gudair®**

Les publications concernant ces types de vaccins sont répertoriées dans le tableau figurant en annexe 5. L'une d'entre elles (Leslie et al., 1988) présente un intérêt particulier, dans la mesure où le vaccin employé est relativement proche du vaccin Gudair® (Souche inactivée en adjuvant de Freund) et administré à des caprins avant l'âge de 40 jours (ce qui correspond pratiquement aux conditions prévues dans la réglementation française). Les

animaux (environ 400) ont été suivis durant trois ans, avec IDS au pli caudal et IDC à l'encolure (soit deux ID avec la tuberculine bovine le même jour). Deux ans après la vaccination, plus de la moitié des animaux sont considérés comme « positifs » à l'IDS, mais tous sont « négatifs » quand on utilise l'IDC.

Chez les bovins, des réactions importantes sont constatées avec la tuberculine bovine aussi bien en test *in vivo* (épaississement du pli de peau > 2 mm) qu'*in vitro* au moins pendant 2 ans voire 2,5 ans (Wentink et al., 1988 ; Larsen et al., 1978 ; Muskens et al., 2002). Toutefois, les réactions constatées avec la tuberculine aviaire sont toujours très importantes et conduisent à une conclusion négative vis-à-vis de la tuberculose bovine.

L'intensité de la réponse à la tuberculine bovine semble dépendre de la virulence de la souche vaccinale (Larsen et al., 1978 ; Larsen et al., 1979).

### 1.3. Vaccination réalisée avec des vaccins vivants

Ces vaccins et notamment le Neoparasec® ont été largement utilisés et les informations les concernant sont plus nombreuses (Cf. tableau en annexe 6). Chez la chèvre (Marly et al., 1988), de fortes réactions à la tuberculine bovine sont constatées jusque 60 semaines après une vaccination effectuée dans le premier mois de la vie, mais leur intensité est deux fois moindre que celle obtenue avec la tuberculine aviaire. Chez les cervidés, aucun animal n'est considéré comme tuberculeux avec une IDC un an après la vaccination (Mackintosh et al., 2005). En revanche, un an et demi après une vaccination avec un vaccin vivant, des bovins peuvent encore être considérés comme « positifs » vis-à-vis de la tuberculose, même avec une IDC. Ces éléments témoignent encore une fois des différences de dynamique de la réaction immunitaire à médiation cellulaire (RIMC) selon l'espèce de ruminants.

### 1.4. Vaccination avec des vaccins sous-unitaires

De nombreux travaux sont en cours à l'heure actuelle sur de nouveaux vaccins contre la paratuberculose. Les objectifs sont à la fois de disposer de vaccins :

- plus efficaces en termes de protection,
- permettant éventuellement de différencier vaccinés et infectés,
- et surtout n'entraînant pas d'interférence avec le dépistage de la tuberculose.

Les essais portent sur la nature de l'adjuvant employé (Mackintosh et al., 2005 ; Hines II et al., 2007 ; Griffin et al., 2009) ou sur la nature des sous-unités antigéniques (Kathaperumal et al., 2008 ; Roupie et al., 2008 ; Kathaperumal et al., 2009 ; Santena et al., 2009).

### 1.5. Synthèse

En résumé, les informations concernant l'impact potentiel du vaccin Gudair® sur le dépistage de la tuberculose chez la chèvre sont soit quasiment absentes (intradermoréaction) soit de portée limitée en termes d'antigène utilisé ou de durée de suivi (dosage d'IFN- $\gamma$ ). En extrapolant ces données et en les combinant aux informations dont on dispose sur les autres vaccins, le respect d'un délai minimal de deux ans entre la vaccination contre la paratuberculose et la réalisation des tests de dépistage de la tuberculose paraît raisonnable, mais il serait souhaitable que des travaux soient envisagés pour conforter cette hypothèse. Des essais sont actuellement en cours (ANMV et AFSSA Niort) et devraient permettre d'acquies rapidement ces informations. Les animaux vaccinés devraient impérativement être soumis à des tests de dépistage de la tuberculose de type comparatif (IDC ou IFN- $\gamma$ ). Dans l'avenir, ces modalités pourraient être modifiées en fonction de la nature des vaccins qui seront proposés.

**Dans l'état actuel des connaissances, le CES SA :**

- considère qu'il est envisageable d'octroyer des autorisations de vaccination contre la paratuberculose dans les élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » sans contrecarrer les opérations de dépistage vis-à-vis de la tuberculose ;
- préconise de conditionner le maintien de la qualification officiellement indemne de tuberculose pour les troupeaux détenant des caprins vaccinés contre la paratuberculose à la même exigence que celle définie pour les bovins (article 39 de l'arrêté du 15 septembre 2003). Cette qualification nécessiterait la réalisation de

**contrôles tuberculiques avec résultats négatifs par la méthode d'intradermotuberculation comparative des caprins vaccinés âgés de deux ans et plus et de tous les autres caprins non vaccinés dès l'âge de six semaines.**

Toutefois, il convient de souligner que le conditionnement du Gudair® proposé par le fabricant (30 doses) rendra difficile sur le terrain le strict respect d'une vaccination avant l'âge d'un mois. Dans le cas d'une administration du vaccin réalisée sur des animaux plus âgés, des déconvenues lors de la réalisation des tests de dépistage de la tuberculose pourraient alors être observées. On ne dispose pas de données suffisantes pour exclure ce type de problème et il convient donc d'alerter les éleveurs sur l'importance du respect des prescriptions vaccinales.

Dans les questions posées dans la saisine, le pétitionnaire fait mention d' « élevages caprins ou mixtes « ovins-caprins » soumis à dépistage ». Or, la proposition de modification de l'arrêté ne concerne que l'espèce caprine, seule espèce de petits ruminants soumise au dépistage de la tuberculose (dans certaines occasions).

## **2. Interférences entre infection paratuberculeuse et diagnostic de la tuberculose**

Les infections mycobactériennes non tuberculeuses (mycobactéries environnementales, agents de la paratuberculose, de la thélite nodulaire...) sont reconnues comme responsables de réactions non spécifiques générant des difficultés plus ou moins importantes dans l'interprétation des tests de dépistage de la tuberculose (Walwarens et al., 2002). Depuis plusieurs années, ces défauts de spécificité ont été constatés à de multiples reprises dans notre pays considéré comme officiellement indemne de tuberculose depuis décembre 2000 et l'intradermotuberculation comparative a été largement utilisée pour définir le statut réel des cheptels. Cependant des travaux récents montrent que ces infections non tuberculeuses, et en particulier la paratuberculose, peuvent aussi être à l'origine de défauts de sensibilité des tests IDC et IFN- $\gamma$ . Cette notion mérite d'être prise en compte dans les cheptels caprins reconnus infectés de paratuberculose (avec ou sans vaccination) et qui présentent un risque épidémiologique d'infection tuberculeuse (appartenance à une exploitation où séjourne un troupeau bovin non indemne). Dans ce contexte particulier, la méthodologie adoptée doit permettre de limiter les erreurs par défaut qui peuvent avoir des conséquences importantes en Santé publique notamment dans les zones de production de fromages de chèvre au lait cru.

### **2.1. Influence de l'infection paratuberculeuse sur la sensibilité individuelle des tests de dépistage de la tuberculose**

La plupart des données disponibles sur le sujet font référence au test IFN- $\gamma$ . Ce test a été évalué dans le cadre du dépistage de la tuberculose à *M. bovis* chez la chèvre et donne des résultats satisfaisants. La sensibilité du test IFN- $\gamma$  est considérée comme équivalente (Gutierrez et al., 1998) voire supérieure (Liebana et al., 1998) à celle de l'intradermotuberculation. Ce test n'identifie pas tout à fait les mêmes individus que le test cutané et permet une identification plus précoce. En outre, dans l'expérience de Liebana, toutes les chèvres présentant un résultat positif (DO PPD – DO Témoin  $\geq 0.05$ ) à la fois avec les deux tuberculines se sont toutes révélées infectées de tuberculose.

Dans une étude menée en Espagne dans un cheptel bovin infecté de tuberculose et de paratuberculose (Aranaz et al., 2006), la sensibilité du test IFN- $\gamma$  diminuait lorsque l'on intégrait, dans l'interprétation finale, la réactivité à la tuberculine aviaire quelles que soient les modalités d'interprétation appliquées pour la tuberculine bovine (cf. annexe 1). Le même type d'étude a été mené dans un élevage de chèvres (Alvarez et al., 2008) infectées de tuberculose à *M. caprae* et de paratuberculose ; les résultats sont assez similaires. En prenant comme test de référence la culture bactérienne, la sensibilité de l'IDS ou d'interféron  $\gamma$  n'est que de 71 % (62,4 – 78,6, IC 95%), celle de l'IDC de 42,7% (34,1 – 51,7 – IC 95%), la meilleure sensibilité étant obtenue par combinaison des deux tests IDS et IFN- $\gamma$  (90,8%, 84,5 – 95,2, IC 95 %). La prise en compte du résultat à la PPD aviaire entraîne toujours une

diminution de la sensibilité, quels que soient les critères d'interprétation retenus (cf. annexe 2).

D'une manière générale, la sensibilité de tous les tests s'avère meilleure chez les animaux tuberculeux par rapport aux animaux tuberculeux et paratuberculeux (cf. annexe 3). La différence est significative entre les deux groupes pour l'IDS, mais pas pour le test IFN- $\gamma$ , suggérant ainsi que ce dernier est moins influencé par la co-infection par l'agent de la paratuberculose que le test cutané. Le même constat a pu être fait sur un troupeau de bovins co-infectés de paratuberculose et de tuberculose et soumis à des tests IDC et IFN- $\gamma$  (Alvarez et al., 2009). La sensibilité du test IFN- $\gamma$  (la culture bactérienne étant la méthode de référence) est globalement de 78%. Elle chute à 50 % chez les individus infectés de paratuberculose mais remonte à 69 % si l'on ne tient pas compte de la réponse à la PPD aviaire. Tous les faux négatifs en IFN- $\gamma$  le sont également en IDC et sont majoritairement « positifs » en ELISA paratuberculose. Aucun des animaux infectés de tuberculose et de paratuberculose et « négatifs » en IFN- $\gamma$  ne présentait de lésion de tuberculose disséminée qui aurait pu correspondre à un état d'anergie lié à une tuberculose très évoluée. De cette étude et de la précédente, il apparaît que la sensibilité du test IFN- $\gamma$  semble plus affectée par le statut de co-infection chez les bovins que chez les caprins.

Une précédente étude concernant cette fois une co-infection *M. avium*/*M. bovis* avait abouti au même constat d'interférence (Thom et al., 2008).

Le stade évolutif de paratuberculose auquel se trouve l'animal peut également jouer un rôle dans les défauts de sensibilité des tests (Aranaz et al., 2006). En phase de paratuberculose clinique, la réponse immunitaire cellulaire peut être particulièrement altérée. Ceci n'est guère surprenant, le passage au stade clinique étant considéré comme une faillite de la réponse cellulaire à maîtriser l'infection mycobactérienne. De fait, il a été montré que la sécrétion d'interféron  $\gamma$  en réponse aux antigènes chez des bovins en paratuberculose clinique est beaucoup moins importante que chez un animal en phase subclinique et que cette situation est à même de générer des faux négatifs, notamment chez les individus âgés du troupeau ou/et appartenant aux tranches d'âge dans lesquelles des cas cliniques de paratuberculose ont été identifiés. Il est hautement probable qu'il en est de même chez les caprins. On peut penser que les cheptels qui auront recours à la vaccination sont ceux pour lesquels la paratuberculose est à l'origine de pertes économiques importantes, ce qui sous-entend une pression d'infection élevée et de nombreux cas cliniques. Dans ces conditions, le risque de faux négatifs par anergie augmente et souligne l'importance d'une évaluation de la réactivité de lymphocytes (test de réponse à un mitogène) lors de réalisation d'un test IFN- $\gamma$ .

A titre informatif, il a également été démontré que la réalisation de tests intradermiques peut modifier les performances d'un test sérologique (ELISA) employé pour le dépistage de l'infection paratuberculeuse (faux positif). Il est préférable de respecter un délai d'au moins trois mois entre une ID et une sérologie paratuberculose (Varges et al., 2009).

Au final, l'existence d'une infection paratuberculeuse peut diminuer la sensibilité des tests de dépistage de la tuberculose réalisés *in vitro* ou *in vivo*, aussi bien chez les caprins que chez les bovins. Certains animaux infectés de tuberculose peuvent être considérés comme « négatifs » indépendamment de l'importance des lésions tuberculeuses qu'ils présentent :

- soit en raison de fortes réactions à la PPD aviaire du fait de l'infection paratuberculeuse,
- soit parce qu'ils sont en phase clinique de paratuberculose et donc à un stade d'anergie en relation avec cette affection.

## **2.2. Influence de l'infection paratuberculeuse sur la sensibilité à l'échelle du troupeau des tests de dépistage de la tuberculose**

La sensibilité à l'échelle du troupeau d'un test est nettement supérieure à sa sensibilité individuelle, du moins pour les troupeaux comprenant plusieurs animaux infectés. Ainsi, par exemple pour une sensibilité individuelle de 60%, la sensibilité troupeau est de 99% si quatre animaux infectés sont présents dans ce cheptel. La baisse de sensibilité individuelle des tests dans les troupeaux présentant une forte infection paratuberculeuse

(notamment pour les animaux en phase clinique) induirait donc une médiocre détection des élevages faiblement infectés de tuberculose (en début d'infection). A l'inverse, les troupeaux les plus fortement infectés (donc les troupeaux les plus dangereux) seraient très probablement correctement détectés.

### **2.3. Cas des cheptels pratiquant la vaccination contre la paratuberculose et suspects d'être infectés de tuberculose**

Les troupeaux ayant recours à la vaccination sont ceux qui connaissent les pressions d'infection les plus fortes, avec un nombre souvent assez important de cas cliniques et/ou d'individus infectés. Le risque d'erreurs d'interprétation d'une IDC - par anergie ou réaction très marquée à la tuberculine aviaire - est donc particulièrement élevé dans ce type de cheptel. La vaccination contre la paratuberculose a pour objectifs la réduction du nombre de cas cliniques et la diminution de l'excrétion, ce qui doit aboutir globalement à une baisse de la pression d'infection. Il est donc logique de s'interroger sur l'impact que pourrait avoir la prophylaxie médicale de la paratuberculose sur la sensibilité des tests de dépistage de la tuberculose. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'études sur ce point particulier. Toutefois, la baisse de la pression d'infection n'est constatée que lorsque la majorité du cheptel est vacciné, soit après au minimum 4 ou 5 ans de prophylaxie médicale, voire plus selon la politique de réforme mise en place dans le troupeau. En outre, cette réduction de la pression d'infection est en fait relative car bien souvent la vaccination est mise en place faute de pouvoir appliquer des mesures sanitaires. Enfin, il n'est pas rare de constater des échecs vaccinaux. En conséquence, on peut raisonnablement considérer que, en cas de suspicion de tuberculose dans un cheptel vaccinant contre la paratuberculose, le recours à une intradermotuberculation simple reste la meilleure option. Le test sera réalisé à partir de l'âge de deux ans sur les animaux vaccinés.

**En résumé, l'infection paratuberculeuse peut entraîner une très forte réaction à la tuberculine aviaire susceptible de donner lieu à une interprétation finale négative lors de l'utilisation d'un test comparatif de dépistage de la tuberculose. En cas de suspicion de tuberculose dans un cheptel déjà connu comme infecté de paratuberculose vaccinant ou non contre cette maladie, il est donc préférable de recourir à une intradermotuberculation simple et de pratiquer un abattage diagnostique de tout animal « positif ». Les animaux vaccinés contre la paratuberculose ne seront soumis à l'intradermotuberculation simple qu'à partir de l'âge de deux ans.**

### **2/ « Concernant la situation particulière de la Corse vis-à-vis de la tuberculose (où la maladie est présente, mais l'épidémiologie de la maladie méconnue), des conditions spécifiques doivent-elles être prévues ? »**

L'Afssa regrette de ne pas avoir reçu d'informations précises de la part du pétitionnaire au sujet de l'épidémiologie de la paratuberculose en Corse, ce qui aurait permis au CES SA d'exprimer une réponse plus argumentée sur cette deuxième question. Toutefois, dans l'état actuel des connaissances, le CES SA juge qu'il n'y a pas lieu de prévoir des mesures particulières pour ces départements par rapport à ce qui est préconisé pour les caprins sur le reste du territoire français (cf. supra), aussi bien sur le plan des conditions de réalisation de la vaccination contre la paratuberculose que sur le plan des modalités de dépistage de la tuberculose.



## Conclusions et recommandations

Considérant que :

- la vaccination contre la paratuberculose n'est pratiquée que dans les élevages à forte pression d'infection (forte incidence) ;
- les données sur les conséquences de l'utilisation du vaccin Gudair® sur le dépistage de la tuberculose chez la chèvre sont très limitées mais semblent indiquer une sensibilisation vis-à-vis des tuberculines aviaire et bovine pendant au moins deux ans ;
- les autres vaccins, même quand ils sont pratiqués chez l'animal très jeune, sensibilisent les ruminants vis-à-vis des tuberculines bovine et aviaire pendant au moins deux ans ;
- l'utilisation des tests comparatifs *in vitro* et *in vivo* pour le dépistage de la tuberculose sur les animaux vaccinés contre la paratuberculose est recommandée pour obtenir une spécificité optimale, mais que leur sensibilité individuelle peut être diminuée en cas de co-infection tuberculose – paratuberculose, en raison soit d'une forte réactivité à la tuberculine aviaire soit d'un état d'anergie induits par l'infection paratuberculeuse ;
- cependant la sensibilité à l'échelle du troupeau permettrait de détecter les élevages comprenant plusieurs animaux infectés de tuberculose ;
- en cas de suspicion d'infection tuberculeuse chez l'animal, la sensibilité d'un test de dépistage doit primer sur sa spécificité en raison du risque pour la Santé publique ;
- le suivi post-mortem (inspection visuelle et prélèvements pour analyse en cas de lésions suspectes) permet de compléter efficacement le dispositif de dépistage de la tuberculose chez les bovins, mais ne semble pas avoir la même efficacité chez les caprins ;
- le nombre de cheptels caprins concernés sera extrêmement limité ;
- le CES SA ne dispose pas d'informations au sujet de l'épidémiologie de la paratuberculose en Corse ;
- Et en attendant une validation par le LNR de l'utilisation du test interféron  $\gamma$  chez la chèvre pour le dépistage de la tuberculose,

Le CES SA recommande :

- d'alerter les éleveurs sur l'importance du respect des prescriptions vaccinales (notamment l'âge précoce auquel la vaccination doit être effectuée) ;
- de ne procéder aux tests de dépistage de la tuberculose sur des caprins, vaccinés contre la paratuberculose, qu'à partir de l'âge de deux ans ;
- de conditionner le maintien de la qualification officiellement indemne de tuberculose pour les troupeaux détenant des caprins vaccinés contre la paratuberculose à la même exigence que celle définie pour les bovins (article 39 de l'arrêté du 15 septembre 2003). Cette qualification nécessiterait la réalisation de contrôles tuberculoniques avec résultats négatifs par la méthode d'intradermotuberculation comparative des caprins vaccinés âgés de deux ans et plus et de tous les autres caprins non vaccinés dès l'âge de six semaines, sur tout le territoire métropolitain (Corse comprise) ;
- de recourir, dans un cheptel infecté de paratuberculose et susceptible d'être infecté également de tuberculose, à une intradermotuberculation simple et de procéder à l'abattage diagnostique de tout animal présentant un résultat positif ;
- de renforcer le suivi post-mortem des troupeaux caprins en particulier vaccinés contre la paratuberculose ;
- de mettre en place rapidement une évaluation de toutes les conséquences de la vaccination des chèvres avec le vaccin Gudair® sur les différents tests de dépistage de l'infection tuberculeuse et en particulier l'IDC ;
- Et de prévoir l'ajustement des mesures de dépistage de la tuberculose en fonction de l'évolution des vaccins contre la paratuberculose. »

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir sur les précisions concernant l'application de l'article 39 point II de l'arrêté ministériel du 15 septembre 2003 fixant les mesures techniques et administratives relatives à la prophylaxie collective et à la police sanitaire de la tuberculose des bovinés et des caprins.

Le Directeur général de l'Agence française  
de sécurité sanitaire des aliments

**Marc MORTUREUX**

*Mots clés : tuberculose, paratuberculose, caprins, dépistage, vaccination, tuberculination, interférence, qualification indemne »*

## ANNEXES

**ANNEXE 1 :** Influence des critères d'interprétation sur la sensibilité du test interféron  $\gamma$  chez des bovins co-infectés de paratuberculose et de tuberculose (Aranaz *et al.*, 2006)

Critères d'interprétation	Sensibilité du test interféron $\gamma$
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,05$ (interprétation sévère)	69,6
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,05$ et DO PPD bov $\geq$ DO PPD aviaire	60,9
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,1$ (interprétation standard)	43,5
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,1$ et DO PPD bov $\geq$ DO PPD aviaire	39,1

Chiffres obtenus sur un échantillon de 23 bovins reconnus infectés par *M. bovis* par culture

DO = densité optique

**ANNEXE 2 :** Influence des critères d'interprétation sur la sensibilité du test interféron  $\gamma$  chez des caprins co-infectés de paratuberculose et de tuberculose (Alvarez *et al.*, 2008)

Critères d'interprétation	Sensibilité du test interféron $\gamma$ [IC 95%]
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,05$ (interprétation sévère)	73,3 % [64,9 – 80,6]
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,05$ et DO PPD bov $\geq$ DO PPD aviaire	71 % [62,4 – 78,6]
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,1$ (interprétation standard)	60,3 % [51,4 - 68,7]
DO PPD bov – DO Témoin $\geq 0,1$ et DO PPD bov $\geq$ DO PPD aviaire	58 % [49,1 – 66,6]

Chiffres obtenus sur un échantillon de 131 caprins infectés par *M. caprae* (culture)

DO = densité optique ; [ ] = Intervalle de confiance 95 %

**ANNEXE 3 :** Sensibilité des différents tests de dépistage de la tuberculose chez les caprins infectés de tuberculose seule ou infectés de tuberculose et de paratuberculose (Alvarez *et al.*, 2008)

Test de diagnostic	Animaux « positifs » en culture pour la tuberculose (n = 131) [IC 95%]	Animaux « positifs » en culture pour la tuberculose et la paratuberculose (n = 24) [IC 95%]
IDS	71 % [62,4 – 78,6]	54,2 % [33 – 74]
IDC	42,7 % [34,1 – 51,7]	29,2 % [13 – 51]
IFN- $\gamma$ (interprétation standard)	58 % [49,1 – 66,6]	58,3 % [37 - 78]
IFN- $\gamma$ (interprétation sévère)	71 % [62,4 – 78,6]	66,7 % [45 - 84]
IDS + IFN- $\gamma$ interprétation standard	87,8 % [80,9 – 92,9]	75 % [53 – 90]
IDS + IFN- $\gamma$ interprétation sévère	90,8 % [84,5 – 95,2]	79,2 % [58 – 93]
IDC + IFN- $\gamma$ interprétation standard	75,6 % [67,3 – 82,7]	70,8 % [49 - 87]
IDC + IFN- $\gamma$ interprétation sévère	82,4 % [76,5 – 89,8]	75 % [53 – 90]

interféron  $\gamma$  : interprétation standard : DO PPD bov - DO témoin  $> 0,1$  et DO bov.  $> DO av.$

interféron  $\gamma$  : interprétation sévère : DO PPD bov - DO témoin  $> 0,05$  et DO bov.  $> DO av.$

DO = densité optique ; [ ] = Intervalle de confiance 95 %

**ANNEXE 4** : Résultats des tests d'exploration de la réponse immunitaire cellulaire après vaccination avec le vaccin Gudair® (Les références en grisé correspondent aux conditions de réalisation de la vaccination paratuberculeuse en France pour des caprins)

Espèce	Date de vaccination	Test d'exploration de la RIMC	caractéristiques des PPD employée(s)	Durée du suivi	Résultats	Ref.
Caprins	Gudair® à 4 - 6 mois d'âge	TTL	antigène MAP protoplasmique	275 j PV	Forte réactivité décelée jusqu'à 9 mois PV (pas de test au-delà)	Singh <i>et al.</i> , 2007
Caprins et ovins	Vaccin Gudair® à 15 jours ou à 5 mois d'âge	interféron $\gamma$ (Bovigam®)	aviaire	180 jours (caprins) 360 jours (ovins)	Pic d'interféron $\gamma$ à 30 jours puis décroissance. quelle que soit la date de vaccination. Taux + élevé chez les caprins que chez les ovins	Corpa <i>et al.</i> , 2000
Caprins	Vaccin Gudair® à l'âge de 3 mois	IDC et IFN- $\gamma$	Aviaire et bovine	1an	Réactions importantes à la PPD aviaire – Réactions à la PPD bovine inférieures mais non détaillées	Garcia Marin <i>et al.</i> , 1999
Caprins	Vaccin Gudair® avant l'âge de un mois	interféron $\gamma$ (BioSource®)	aviaire, et bovine	24 mois	Taux supérieurs d'IFN- $\gamma$ chez les animaux vaccinés 15 mois après vaccination et parfois jusqu'à 21 mois après vaccination	Mercier, 2009
Ovins	Gudair® à 1 - 3 mois d'âge	interféron $\gamma$ (Bovigam®)	aviaire et Johnine	4 ans	Réponses très variables selon les cheptels (fonction de la pression d'infection). Proportion de réagissants diminuant vers 24 - 36 mois	Redaccliff <i>et al.</i> , 2006
Ovin	Vaccin Gudair® et vaccin souche 316 F inactivée en adjuvant huileux végétal (lipide K) - adm. à 4 mois	interféron $\gamma$	Johnine	8 semaines PV	Très forte production d'IFN- $\gamma$ chez les animaux vaccinés Gudair®/ autre vaccin	Griffin <i>et al.</i> , 2009
Cervidés (Cervus elaphus)	Vaccin Gudair® à 6 - 8 semaines d'âge + challenge oral 10 semaines plus tard	IDC encolure à S 23 PV IDC encolure à S 37 PV et S 57PV	aviaire et bovine		<u>IDC</u> : 96 % des animaux positifs à S23 avec $\Delta$ de 0 à 11,5 mm) <u>IDC</u> : 2 classés réagissants tub. bovine à l'IDC à S37 avec $\Delta$ bovine à 4.9 mm) et 0 réagissant à l'IDC S 57 avec $\Delta$ bovine > 2 mm	Mackintosh <i>et al.</i> , 2008
Bovins	Vaccin Gudair® jeunes et adultes	IDC et interféron $\gamma$	aviaire et bovine	300 j	<u>IDC</u> : 6 bovins > 3mm en PPD bovine à 300 j PV mais réaction à la tuberculine aviaire toujours supérieure à la bovine et persistance plus importante de la réaction aviaire <u>interféron <math>\gamma</math></u> : Aucun bovin avec réaction bovine à 183 j PV, persistance de positivité (50%) en aviaire	Lopez Cruz, 1999
Bovins	Vaccin Gudair® adm. sur animaux âgés de 2,1 ans en moyenne	IDC	aviaire et bovine	8 semaines PV	Réactions +++ à la PPD av. et à la PPD bov. (> 8mm) - 0 bovin avec IDC pos.	Santena <i>et al.</i> , 2009
		IDC	aviaire et bovine	6 mois PV	Réactions ++ à la PPD av., réactions +/+ à la PPD bov. (> 4 mm) - 1 bovin avec IDC douteuse	
		interféron $\gamma$ (Bovigam®)	aviaire et bovine	8 semaines PV	3/6 animaux classés positifs en tub. bovine (DO PPDB - DO PPDA > 0.1)	
		interféron $\gamma$ (Bovigam®)	PPDA et PPDV	6 mois PV	2/6 animaux classés positifs en tub bovine (DO PPDB - DO PPDA > 0.1)	

TTL = Test de Transformation Lymphoblastique

**ANNEXE 5 :** Résultats des tests d'exploration de la réponse immunitaire cellulaire après vaccination avec des vaccins entiers inactivés autres que Gudair®  
(Les références en grisé correspondent aux conditions de réalisation de la vaccination paratuberculeuse en France pour des caprins)

Espèce	Composition du vaccin	Test d'exploration	caractéristiques des PPD employée(s)	Résultats	Ref.
Caprin	Souche "Bison" avec hydroxyde d'alumine administrée entre 4 et 6 mois	TTL	antigène MAP protoplasmique	Forte réactivité décelée jusqu'à 9 mois PV (pas de test au-delà) niveau légèrement plus élevé qu'avec le Gudair®	Singh <i>et al.</i> , 2007
Caprin	Souche locale en adjuvant de Freund administrée avant l'âge de 40 jours	IDS pli caudal IDC à l'encolure	Aviaire et bovine	IDS : 52% des animaux positifs (2 A PV) IDC : Aucun animal classé positif en tub. bovine	Leslie <i>et al.</i> , 1988
Ovin	Souche 316 F inactivée en adjuvant huileux végétal (lipide K) Administrée à l'âge de 4 mois	interféron $\gamma$	Johnine	Production d'IFN- $\gamma$ plus faible qu'avec Gudair® (Test réalisé à 8 semaines PV)	Griffin <i>et al.</i> , 2009
Ovin	Souche 18 de M. avium en adjuvant huileux + minéral (Vaccin Mycopar®) administrée à l'âge de 3 mois (cheptel infecté de PTB)	IDC	Johnine et bovine	IDC : 3 ans PV : Réactions nettement plus importantes pour la johnine que pour la bovine chez les vaccinés/ contrôles. IDS = Nombreux animaux classés réagissants	Nedrow <i>et al.</i> , 2007
Bovin	Souche Lelystad + adjuvant huileux avant l'âge d'un mois	interféron $\gamma$	Johine et bovine	Résultats toujours supérieurs avec la johnine/ bovine mais existence de forts réagissants en PPD bovine au moins jusqu'à l'âge de deux ans	Muskens <i>et al.</i> , 2002
Bovins	Souche non précisée (Lelystad probablement) administrée avant l'âge d'un mois	IDC	Bovine	1 an PV : 31 % des animaux réagissants - 2 ans PV : 30 %, et 3 ou 4 PV : 25 %	Wentink <i>et al.</i> , 1988
		IDC	bovine et Johnine	7 % pouvant être considérés comme suspects vis-à-vis de la tuberculose 2ans PV A partir de la 3 à 4 PV, plus aucun bovin ne pouvant considérés comme positif en IDC	
Bovins	Souche non précisée avirulente utilisée entière ou fractionnée en adjuvant huileux minéral ou en adjuvant de Freund - Vaccin administré avant l'âge de 30 jours	IDC	bovine et aviaire	Moyenne des épaissements de pli de peau: 9,2 mm en aviaire et 2,2 en bovine pour le vaccin entier et 7,8 mm pour l'aviaire et 1,9 pour la bovine avec le vaccin fractionné <b>Tests réalisés à l'âge de 2,5 ans</b>	Larsen <i>et al.</i> , 1978
Bovins	Souche non précisée virulente en adjuvant huileux - Vaccin administré avant l'âge de 30 jours	IDC	bovine et aviaire	Moyenne des épaissements de pli de peau: 11,5 mm en aviaire et 4,1 mm en bovine <b>Tests réalisés à l'âge de 2,5 ans</b>	Larsen <i>et al.</i> , 1979

TTL = Test de Transformation Lymphoblastique

**ANNEXE 6 : Résultats des tests d'exploration de la réponse immunitaire cellulaire après vaccination avec des vaccins vivants**  
(Les références en grisé correspondent aux conditions de réalisation de la vaccination paratuberculeuse en France pour des caprins)

Espèce	Type de vaccin ou nom déposé	Test d'exploration utilisé	caractéristiques des PPD employée(s)	Résultats	Ref.
Caprin	Vaccin Neoparasec ® administré à 1 / 2 mois d'âge	TTL à 3, 6 9 et 12 mois PV	extrait protoplasmique de MAP	Apparition à 3 mois et persistance à un niveau similaire --> 12 mois PV	Molina <i>et al.</i> , 1996
Caprin	Vaccin Neoparasec ® administré entre 18 et 46 jours d'âge	IDC	aviaire et bovine	Réaction à la tuberculine bovine ≥ 2mm jusqu'à 60 semaines Réaction aviaire deux fois plus intense que bovine en moyenne	Marly <i>et al.</i> , 1988
Ovin	Vaccin souche 316 F vivante en adjuvant huileux végétal (lipide K) administré à 4 mois d'âge	interféron $\gamma$	Johnine	Production d'IFN- $\gamma$ plus faible / vaccin Gudair ® mais > vaccin identique avec souche inactivée	Griffin <i>et al.</i> , 2009
Cervidés (Cervus elaphus)	Vaccin Neoparasec ® administré à l'âge de 5 mois	IDS à S 12 IDC à S 24 et S 36	aviaire et bovine	IDS : Tous les animaux positifs en tub bovine. IDC à 24 sem.= Seulement 14% des animaux considérés comme positifs en tub bovine. IDC à S36 : aucun animal classé positif en tub bovine mais épaissement pli peau en bovine = 1,8 +/- 0,3 mm	Mackintosh <i>et al.</i> , 2005
Cervidés (Cervus elaphus)	Souche 316F en adjuvant aqueux (2 doses à 6 et 12 mois d'âge)	IDS à S 12 IDC à S 24 et S 36	aviaire et bovine	IDS : 64% des vaccinés positifs en tub bovine. IDC à 24 sem.= Seulement 14% des animaux considérés comme positifs en tub bovine (réaction bovine inférieure / vaccin Néoparasec ®) IDC à S36 : aucun animal classé positif en tub bovine avec l'IDC épaissement pli peau en bovine = 06 +/- 0,1 mm	Mackintosh <i>et al.</i> , 2005
Cervidés (Cervus elaphus)	Souche 316 F en adjuvant lipidique administrée à 6 - 8 semaines d'âge + challenge oral 10 semaines plus tard	IDS encolure à S 23 PV IDC encolure à S 37 PV et S 57PV	aviaire et bovine	IDS : 90 % des animaux positifs à S23 ( $\Delta$ de 0 à 10,5 mm) IDC : 1 classé réagissant tub. bovine à l'IDC à S37 ( $\Delta$ bovine = 3.9 mm) et 0 réagissant à l'IDC S 57 mais $\Delta$ bovine = 2 mm	Mackintosh <i>et al.</i> , 2008
Bovin	Vaccin Neoparasec ® administré à 28 jours d'âge (monodose 2 ml ou double dose 4 ml)	IDC	Johnine, + bovine + aviaire	A 96 semaines PV : test positif en aviaire et johnine et réaction non négative (positif ou douteux) en bovine sur tous les animaux vaccinés - en IDC : 2/4 bovins vaccinés classés positifs en tub bovine )– Double dose = Apparition de la RIMC + rapide mais pas plus durable	Kohler <i>et al.</i> , 2001
		interféron $\gamma$	aviaire et bovine	A 96 semaines PV: Dans 50% des cas, taux IFN- $\gamma$ en PPD bovine = taux IFN- $\gamma$ PPD aviaire et dans près de 16 % des cas taux IFN- $\gamma$ bovine > taux IFN- $\gamma$ aviaire	

Vaccin NEOPARASEC ® = Souche 316 F de MAP vivante en adjuvant huileux minéral  
 $\Delta$  = Epaissement du pli de peau

## Principales références bibliographiques

**Afssa Niort – Laboratoire d'Etudes et de Recherches Caprines.** Essai clinique sur la paratuberculose des caprins : Expérimentation sur le terrain avec le vaccin Gudair ® (CZ Veterinaria SL, Espagne) Rapport intermédiaire au 29 mai 2009.

**Alvarez J., De Juan L., Bezos J., Romero B., Saez JL., Revigiego Gordejo FJ., Briones V., Moreno MA., Mateos A., Dominguez L., Aranaz A.** Interference of paratuberculosis with the diagnosis of tuberculosis in a goat flock with a natural mixed infection. *Vet. Microbiol.*, 2008, 128, 72 – 80.

**Alvarez J., De Juan L., Bezos J., Romero B., Saez JL., Marques S., Dominguez C., Minguez O., Fernandez – Mardomingo B., Mateos A., Dominguez L., Aranaz A.** Effect of paratuberculosis on the diagnosis of bovine tuberculosis in a cattle herd with a mixed infection using interferon-gamma detection assay. *Vet. Microbiol.*, 2009, 135, 389 – 393.

**Aranaz A., De Juan L., Bezos J., Alvarez J., Romero B., Lozano F., Paramio JL., Lopez-Sanchez J., Mateos A., Dominguez L.** Assessment of diagnostic tools for eradication of bovine tuberculosis in cattle co-infected with *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Vet. Res.*, 2006, 37, 593 – 606.

**Corpa JM., Perez V., Garcia Marin JF.** Difference in the immune responses in lambs and kids vaccinated against paratuberculosis according to the age of vaccination. *Vet. Microbiol.*, 2000, 77 (3-4), 475 – 485.

**Garcia Marin JF, Tellechea J., Gutierrez M., Corpa JM, Perez V.** Evaluation of two vaccines (Killed and attenuated) against small ruminant paratuberculosis. CR 6th international colloquium on paratuberculosis, Melbourne, 1999, 234 – 241.

**Griffin JFT., Hughes AD., Liggett S., Farquhar PA., Mackintosh CG, Bakker D.** Efficacy of novel lipid formulated whole bacterial cell vaccines against *Mycobacterium avium* subsp. Paratuberculosis in sheep. *Vaccine*, 2009, 27, 911 – 918.

**Gutierrez M., Tellechea J., Garcia Marin J.F.** Evaluation of cellular and serological diagnostic tests for the detection of *Mycobacterium bovis* infected goats. *Vet. Microbiol.*, 1998, 281 -290.

**Hines II ME., Stvver S., Giri D., Whittington L., Watson C., Johnson J., Musgrove J., Pence M., Hurley D., Baldwin C., Gardner IA., Aly S.** Efficacy of spheroplastic and cell-wall competent vaccines for *mycobacterium paratuberculosis* in experimentally – challenged baby goats. *Vet. Microbiol.*, 2007, 120, 261 – 283.

**Kathaperumal K., Park SU, McDonough S., Stehman S., Akey B., Huntley J., Wong S., Chang CF., Chang YF.** Vaccination with recombinant *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis proteins induces differential immune responses and protects calves against infection by oral challenge. *Vaccine*, 2008, 26, 1652 – 1663.

**Kathaperumal K., Vijayarani K., McDonough S., Chen LH, Park SU, Moreira M., Akey B., Huntley J., Chang CF., Chang YF.** Evaluation of immune response and protective efficacy in a goat model following immunization with a cocktail of recombinant antigens and a polyprotein of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis. *Vaccine*, 2009, 27, 123 - 135.

**Kohler H., Gyra H., Zimmer K., Drager G., Burkert B., Lemsler B., Hausleithner D., Gußler K., Klawonn W., Heß RG.** Immune reactions in cattle after immunization with a *Mycobacterium paratuberculosis* vaccine and implications for the diagnosis of *M. paratuberculosis* and *M. bovis* infection. *J. Vet. Med.*, 2001, 48, 185 – 195.

**Larsen AB., Moyle AI., Himes EH.** Experimental vaccination of cattle against paratuberculosis (Johne's disease) with killed bacterial vaccines: A controlled field study. *Am. J. Vet. Res.*, 1978, 39 (1), 65 - 69.

**Larsen AB., Merkal RS.** Effectiveness of killed virulent cell vaccine against paratuberculosis. Proc. Annu. Meet. U S Anim. Health Assoc. 1979, 83, 480-484.

**Liebana E., Aranaz A., Urquia JJ., Mateos A., Dominguez L.** Evaluation of the gamma-interferon assay for eradication of tuberculosis in a goat herd. Aust. Vet. J., 1998, 76, (1), 50 - 53.

**Leslie P., Rieman H., West G., Moe A.** Vaccination field trial for mycobacterium paratuberculosis (Johne's disease in the caprine species. CR 2<sup>nd</sup> international colloquium on paratuberculosis, Paris, 1988, 110 - 129.

**Liebana E., Aranaz A., Urquia JJ., Mateos A., Dominguez L.** Evaluation of the gamma-interferon assay for eradication of tuberculosis in a goat herd. Aust. Vet. J., 1998, 76, (1), 50 - 53.

**López Cruz A, Perales Flores A, Sánchez-Prieto Borja M, Franco Cayón FJ, Puentes Colorado E.** Vaccination of Cattle against Paratuberculosis with an Inactivated Vaccine. A controlled field study in an infected herd. CR Sixth International colloquium on paratuberculosis. Melbourne, 1999, p 219 - 224.

**Mackintosh CG., Labes RE., Griffin JFT.** The effects of Johne's vaccination on tuberculin testing in farmed red deer (cervus elaphus). NZ Vet. J., 2005, 53 (4), 216 - 222.

**Mackintosh CG., Labes RE., Thompson BR., Clark RG., De Lisle GW., Johnstone PD., Griffin JFT.** Efficacy, immune responses and side effects of vaccines against Johne's disease in young red deer (Cervus elaphus) experimentally challenged with Mycobacterium avium susp. paratuberculosis. NZ Vet. J., 2008, 56 (1), 1-9.

**Marly J., Thorel J.F., Perrin G., Pardon P., Guerrault P.** Suivi de vaccination de chevrettes contre la paratuberculose: Conséquences cliniques, sérologiques et allergiques et épreuve virulent. CR 2<sup>nd</sup> international colloquium on paratuberculosis, Paris, 1988, 110 - 129.

**Mercier P.** Expérimentation sur le terrain avec le vaccin Gudair ® (CZ Veterinaria SL, Espagne) Afssa Niort – Laboratoire d'Etudes et de Recherches Caprines. Essai clinique sur la paratuberculose des caprins - Rapport intermédiaire au 29 mai 2009.

**Molina JM., Anguiano A., Ferrer O.** Study on immune response of goats vaccinated with a live strain of Mycobacterium paratuberculosis. Comp. Immun. Microbiol. infec. Dis., 1996, 19, 1, 9 - 15.

**Muskens J., Van Zijderveld F., Egr A., Bakker D.** Evaluation of the long term immune response in cattle after vaccination against paratuberculosis in two Dutch dairy herds. Vet. Microbiol., 2002, 86, 269 – 278.

**Nedrow A.J., Gavalchin J., Smith MC, Stehman SM, Maul JK , McDonough SP, Thonney ML.** Antibody and skin test responses of sheep vaccinated against Johne's disease. Vet. Immunol. Immunopathol., 2007, 109 – 112.

**Santena W., Hensen S., Rutten V., Koets A.** Heat shock protein subunit against bovine paratuberculosis does not interfere with current immunodiagnostic assays for bovine tuberculosis. Vaccine, 2009, 27, 2312 – 2319.

**Singh SV., Singh PK., Singh AV., Sohal JS., Gupta VK., Vihan VS.** Comparative efficacy of an indigenous inactivated vaccine using highly pathogenic field strain of Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis 'Bison type' with a commercial vaccine for the control of Capri- paratuberculosis in India. Vaccine, 2007, 25, 7102 – 7110.



**Redacliff L., Eppleston J., Windsor P., Whittington R., Jones S.** Efficacy of a killed vaccine for the control of paratuberculosis in Australian sheep flocks. *Vet. Microbiol.*, 2006, 115, 77 - 90.

**Roupie V., Leroy B., Rosseels V., Piersoel V., Noel-geori I., Romano M., Govaerts M., Letesson JJ., Wattiez R., Huygen K.** Immunogenicity and protective efficacy of DNA vaccines encoding MAP0586c et MAP4308c of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis secretome. *Vaccine*, 2008, 4783 – 4794.

**Thom M., Howard C., Villareal-Ramos B., Mead E., Vordermeier M., Hope J.** Consequence of prior exposure to environmental mycobacteria on BCG vaccination and diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis*, 2008, 88, 324 – 334.

**Varges R., Dray Marassi C., Oelemann W., Lilenbaum W.** Interference of intradermal tuberculin test on the serodiagnostic of paratuberculosis in cattle. *Res. Vet. Sci.*, 2009, 86, 371 - 372.

**Walvarens K., Marché S., Rosseels V., Wellemans V., Boelaert F., Huygen K., Godfroid J.** IFN- $\gamma$  diagnostic tests in the context of bovine mycobacterial infections in Belgium. *Vet. Imm. Immunopathol.*, 2002, 87, 401 - 407.

**Wentink GH., Benedictus G., Dinkla ETB.** Bovine tuberculin reactors after vaccination with an inactivated paratuberculosis vaccine. CR 2<sup>nd</sup> international colloquium on paratuberculosis, Paris, 1988, 130 - 135.