

# Aspects zoonotiques de la tuberculose

N. HADDAD

Unité de Maladies contagieuses  
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Séance thématique sur  
« la Tuberculose en médecine vétérinaire »  
Académie Vétérinaire de France,  
4 avril 2013

## Question 1. Tb STRICTEMENT HUMAINE vs Tb ZOONOSE



Source : James Nachtwey

Tb humaine (OMS 2009) :

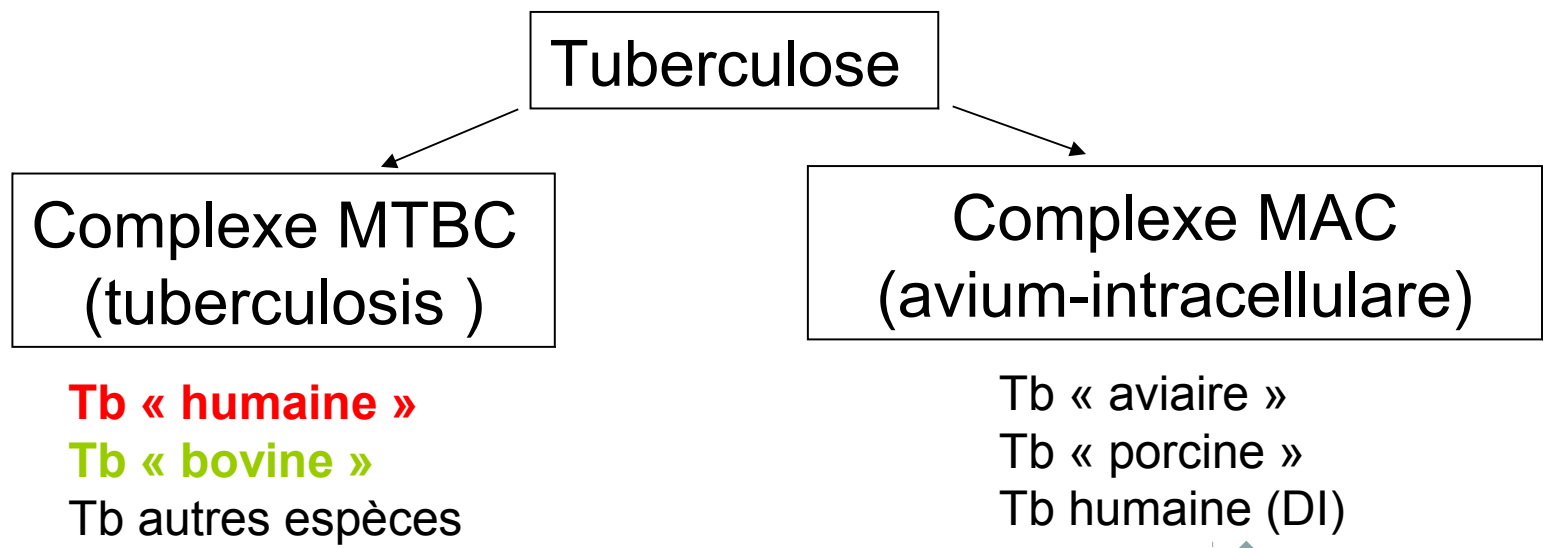
- 1/3** de la population du globe infectée
- 14** millions cas cliniques déclarés
- 9** millions de cas incidents/an
- 1,9** million décès déclarés
- ↗ inquiétante souches R (cf. HJ Boulouis)

Problème majeur de santé publique

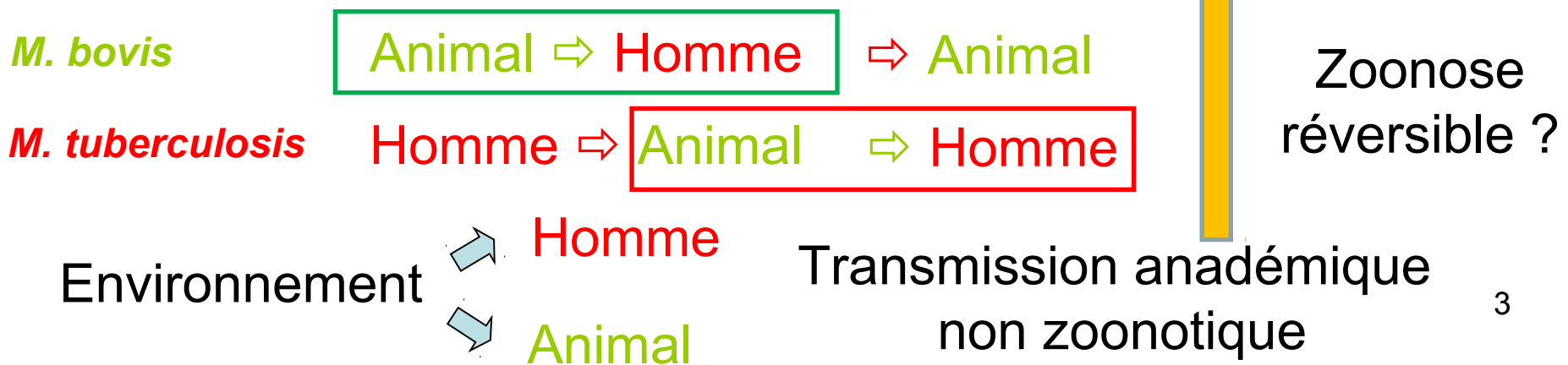
Part de *M. tuberculosis* considérée comme prépondérante

Quid de la composante zoonotique ?

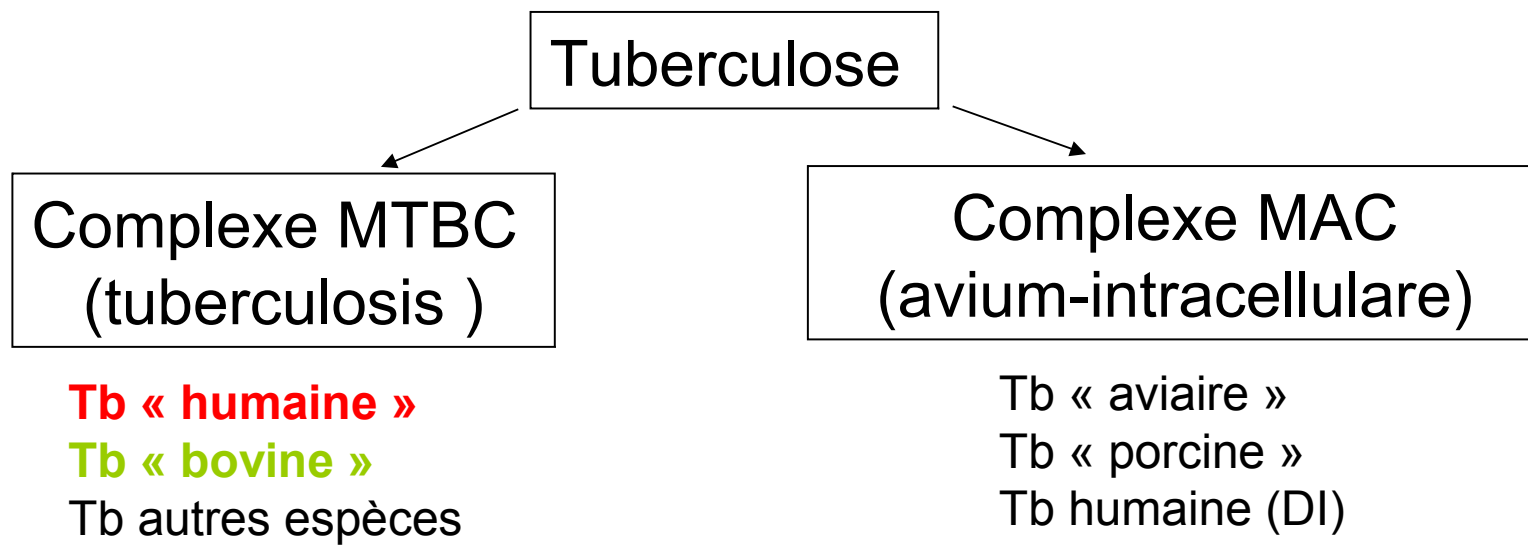
Question 2. Quelle(s) tuberculose(s)-zoonose(s) ?



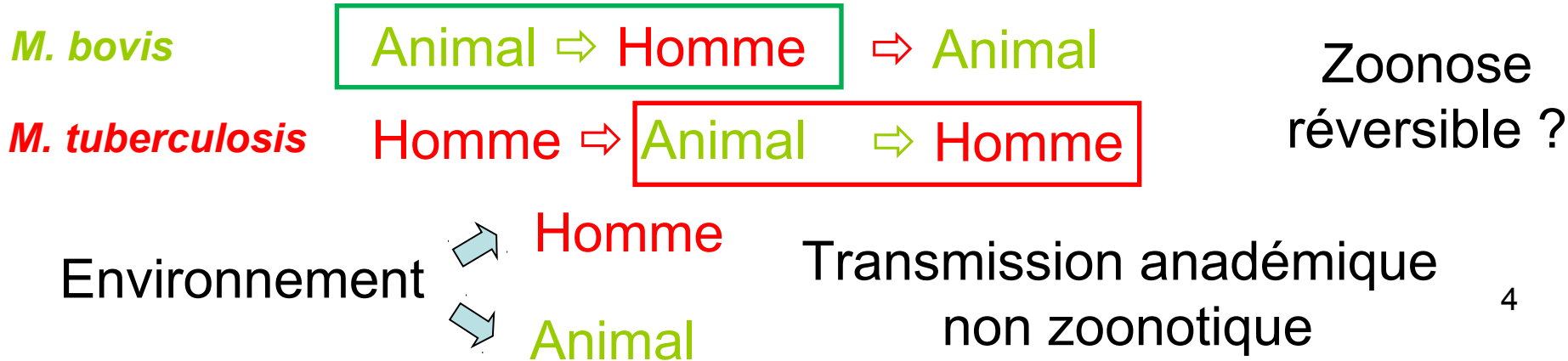
3 catégories de liens possibles entre tb humaine et animale :



## Question 2. Quelle(s) tuberculose(s)-zoonose(s) ?

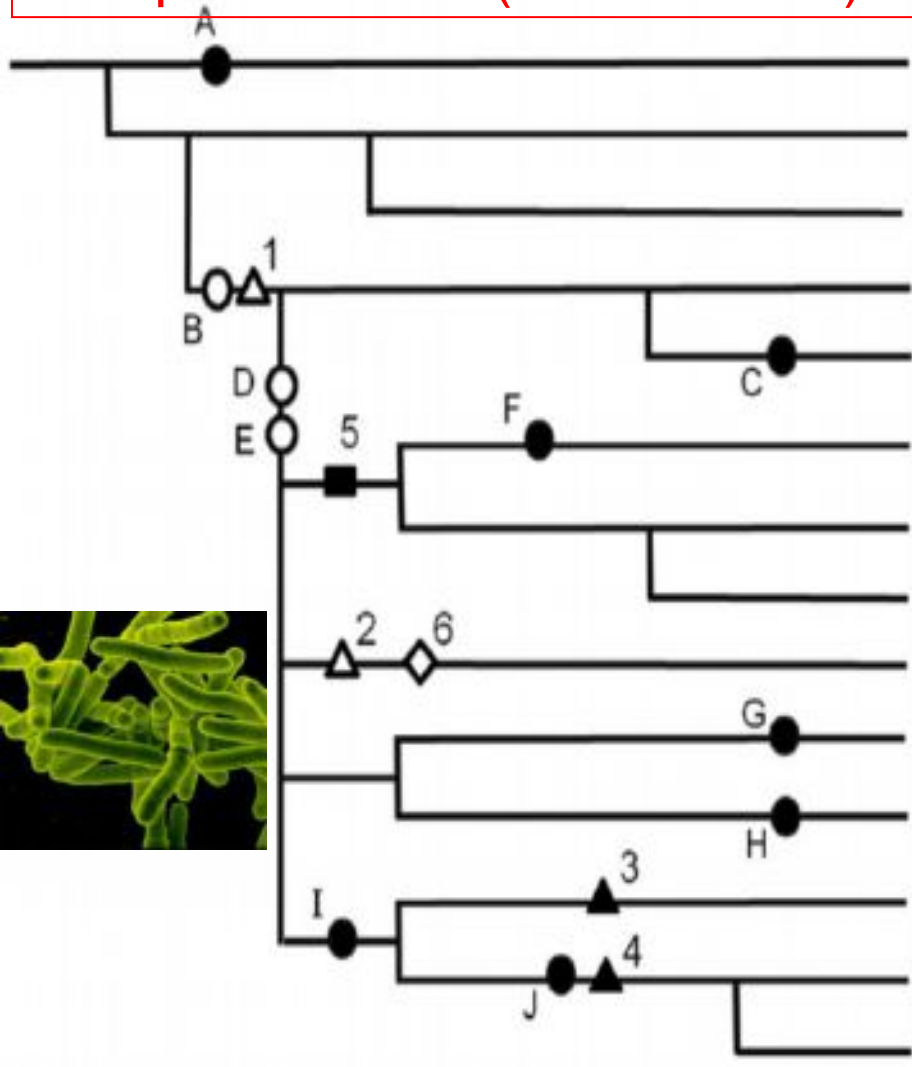


## 3 catégories de liens possibles entre tb humaine et animale :



• INTRODUCTION. 1/ DEFINITION DU CADRE

Complexe MTBC (tuberculosis ): diversité & tropisme d'espèces



- M. canettii*    **H⇨H**
- Ancient *M. tuberculosis*
- Modern *M. tuberculosis*    **H⇨H / H⇨A / a⇨h**
- M. africanum* subtype Ib    **H⇨H / /h⇨a?**
- M. africanum* subtype Ia
- M. mungi*
- Dassie bacillus
- M. orygis*    **A⇨A / h ⇨ a / a⇨h**
- M. microti*    **A⇨A / a⇨h**
- M. pinnipedii*    **A⇨A / a⇨h**
- M. caprae*    **A⇨A / a⇨h**
- M. bovis*    **A⇨A / A⇨H / h⇨a**
- M. bovis* BCG    (a⇨h)

⇨ Étude limitée aux deux « poids lourds » (impact)

# INTRODUCTION. 1/ DEFINITION DU CADRE

## Unicité du complexe MTBC > 99,95% identité

Brosch *et al.*, 2002 : Structure essentiellement **clonale**, avec historiquement :  
*M. prototuberculosis*

≈40 000 ans av. JC) ↓ (expansion populations humaines hors d'Afrique de l'Est (Wirth *et al.*, 2009)

Complexe tuberculosis (MTBC)



Source (prehisto.ifrance.com/)



Bovin de la grotte de Lascaux

domestication

≈ 10-20000 ans av. JC

*M. bovis*

*M. tuberculosis*

=> Pouvoir zoonotique =  
survivance de cette filiation ?

Explosion populations &  
révolution industrielle (180 ans)

Expansion épidémique

# *M. bovis*, agent zoonotique

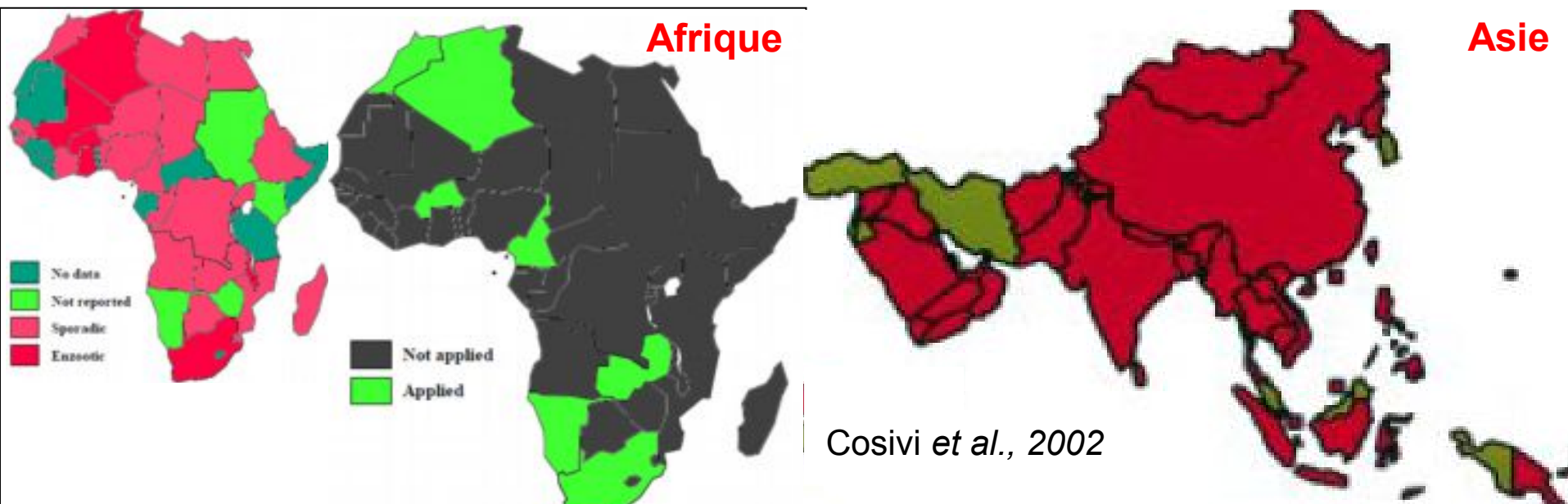
Agent de la Tb « bovine »



Problème économique majeur  
(pertes production, freins échanges)  
Problème zoonotique mais degré ?

## Aspects épidémiologiques

Distribution quasi-mondiale, avec PED >>> p. développés



**85% BV et 82% humains**  
= zones où TB bovine contrôlée peu  
ou pas du tout

**94% BV et >99% humains**  
= zones où TB bovine contrôlée peu  
ou pas du tout



*Réservoir « traditionnel » = bovinés.*

Mais nombreuses espèces affectées  
(dont faune sauvage)



Ubiquiste + **multiplicité des sources (réelles ou  
potentielles) pour l'Homme**



Jason Venus / [www.naturalvisions.co.uk](http://www.naturalvisions.co.uk)

Dans certains pays: création de  
nouveaux réservoirs sauvages  
(ex.: RU, Nlle-Zélande, France ?)  
cf. Jean Hars

## Bovins

### Insidiosité des sources :

- Beaucoup plus d'infectés que de malades » (1955) :

100 infectés



3 malades



- Infection à vie
- Pas de corrélation clinique / lésions
- Excrétion intermittente

⇒ importance du dépistage (*in vivo* et à l'abattoir)

## Aspects zoonotiques

Principaux constats de départ :

1/Risque élevé de **sous-estimation** :

- Grande proximité génétique *M. bovis* / *M. tuberculosis*
- Méthodes d'identification à l'échelle «*M. bovis*» complexes et non facilement accessibles ⇒ MTBC souvent maximum (et assimilation à *M. tuberculosis* chez Homme tuberculeux)

2/ Principaux facteurs de risque pour l'Homme :

**Combinaison**

- Prévalence Tb bovine forte
- Mesures hygiéniques faibles

**PED : parallélisme entre prévalences Tb bovine et humaine :**

⇒ 2 approches pour estimer importance chez l'Homme :

– **Directe** =

Identification *M. bovis* (*M. caprae*) chez l'Homme tuberculeux =

**5->30%** (Bayraktar et al, 2011; Portillo-Gomez et al, 2011)

Ethiopie : **14,1% des f. actives\***  
**(expectorations)** (Fetene et al, 2011)



- **Indirecte** =

- Taux d'excrétion dans le **LAIT** :  
**5-15%** vaches IDS+ d'élevages infectés  
(Fetene et al, 2011; Ben Kahla et al, 2011)

Corrélation avec taux d'infection des éleveurs (Fetene et al, 2011)

- (Taux d'infection des troupeaux)



\* Ethiopie : plus grande population bovine d'Afrique -  
Elevages bv laitiers : TPinterC = 30% - TPIntraC = 50%

⇒ modalités de contamination dans les PED :

- « Professionnelle » : adultes, enfants
- Consommation de lait (pas de mesures / traitement thermique)



Risques associés potentiels (*cf. infra*) :

Risques de transmission interhumaine

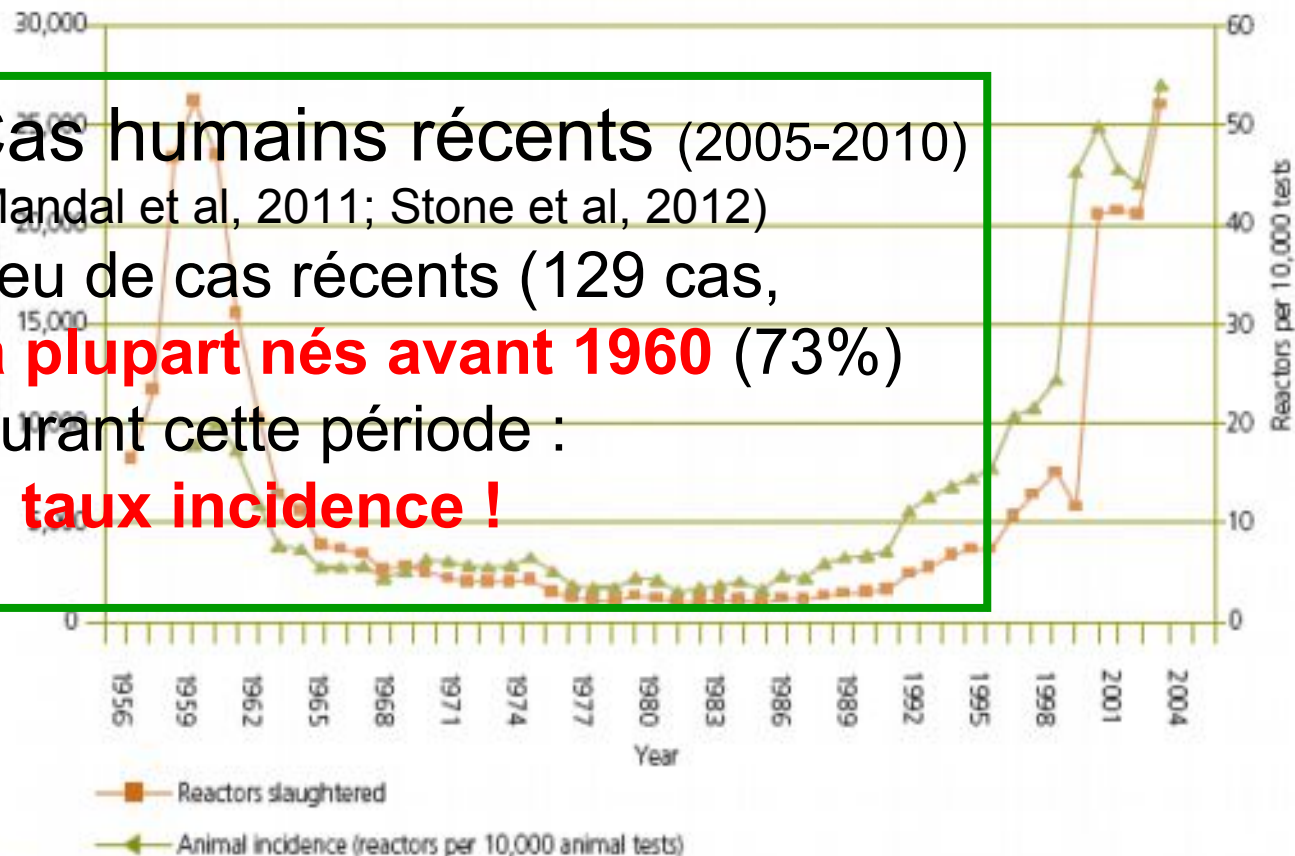
Risques de recontamination des troupeaux

**Risque zoonotique** très élevé, le plus souvent ignoré

= problème **MAJEUR** de santé publique

**Pays développés** ⇒ **absence de parallélisme** entre prévalences Tb bovine et humaine : Royaume-Uni

Cas humains récents (2005-2010)  
(Mandal et al, 2011; Stone et al, 2012)  
Peu de cas récents (129 cas,  
**la plupart nés avant 1960 (73%)**)  
Durant cette période :  
**↘ taux incidence !**



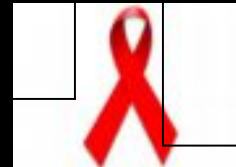
⇒ **Risque faible** de cas humains à *M. bovis* **si lutte efficace** même si prévalence Tb bovine élevée



0,5%

Nés en France  
= personnes âgées

Nés à l'étranger  
= souvent jeunes :



souches circulant plusieurs décennies plus tôt

-F. d'exposition = zones d'enzootie, profession, lait non thermisé



-Facteurs liés à l'homme :

**Immunodépression :**

\*Âge => risque réactivation Tb

\*forte corrélation avec HIV

Ex. Argentine : **0,36%** 2007-2011

**5,9%** (Hôp. Santa-Fe) à **20,5%** (Hôp. Muniz =  
centre référence SIDA) (de Kantor et al, 2012)



Hôpital de Tugela Ferry,  
Afrique du sud



⇒ Plus faible sensibilité de l'Homme à *M. bovis* qu'à *M. tuberculosis*



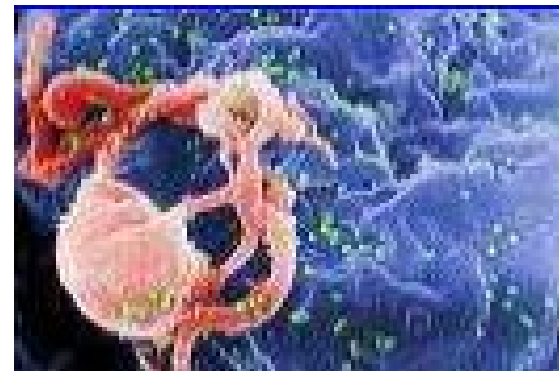
## Transmission inter-humaine:

Documentée dans de rares cas (mais peu explorée).

Exemple du RU (2006) : cluster en lien avec flambée actuelle

1 Homme identifié comme source =>  
contamination de 6 personnes en 3 ans (1  
en 2004 ; 4 en 2005 ; 1 en 2006)

Ces 6 personnes : **HIV+ ou utilisateurs de stéroïdes  
anabolisants**



## Retransmission Homme ⇨ bovins :

-Documentée dans P. développés ayant éradiqué la Tb bovine ⇨  
**réinfection élevages**

-PED : difficile à objectiver p/t transmission de bovin à bovin

## Rôle des autres espèces

**Indirect** : pérennisation cycle transmission (réservoirs)

- Faune sauvage : cf. J. Hars



**Direct** comme relais de transmission accidentel pour l'Homme(notamment carnivores):



[villiard.com/Page\\_des\\_chiens\\_2.htm](http://villiard.com/Page_des_chiens_2.htm)

**potentiellement possible**  
(puisque contamination des carnivores par *M. bovis* décrite)  
**mais non signalé**



Liens entre modes de transmission et aspects cliniques

Formes cliniques comparées *M. bovis* vs *M. tuberculosis*.



*M. tuberculosis*



transmission surtout  
par aérosol



f. Pulmonaires  
> 80%



*M. bovis* ⇒ transmission :

Par le lait



[news-galore.skyrock.com](http://news-galore.skyrock.com)

f. extra-pulmonaires  
(80% dans PED)

Par aérosol  
(professionnels)



f. pulmonaires  
(P. développés)

## Données récentes Europe + USA

	Pulmonaire	Extra-pulmonaire
<i>M. tuberculosis</i>	1 108 (84,5%)	203 (15,5%)
<i>M. bovis</i>	91 (59,10%)	133 (10,10%)

TB pulmonaire à *M. bovis*



*M. bovis* – diversité des formes extra-pulmonaires

	France 1995	Lyon 2000-2005	San Diego (enfants) 1982- 1992
ganglionnaire	5	6	31
ostéo-articulaire	6	1	5
abdominale	0	1	5
système nerveux central	0	1	12
urogénitale	3	2	0
total	14	11	51

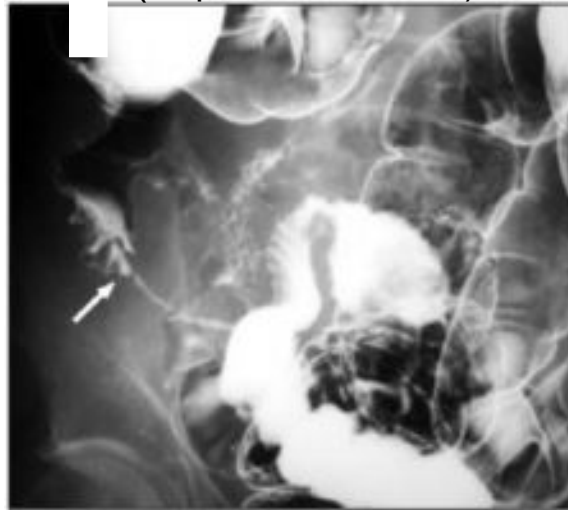


**Quelques localisations extra-pulmonaires dues à *M. bovis***

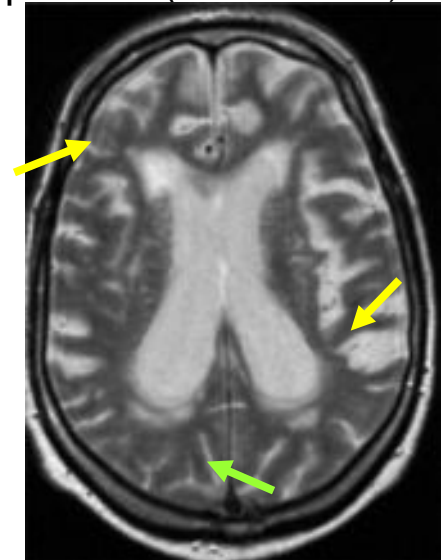
Lésion ostéolytique de L5  
( B. Aimé, 2010)



Lésions caecales sténosantes  
(Capone et al, 2006)



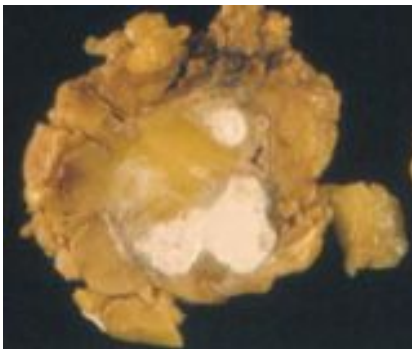
Méningite à *M. caprae* : f. séquellaire (Hansen et al, 2012)



Mal de Pott



TB rénale



Abcès dentaire (enfant immuno-compétent (Maragou et al, 2010)



## Taux de létalité par rapport à *M. tuberculosis*

	Incidence annuelle (2007)		Tx létalité France
	PED	France	
<i>M. tuberculosis</i>	> 200.000	5.588	7,6%
% <i>M. bovis</i> / <i>M. tuberculosis</i>	---> 34% (San ↓ liego) +++ dans PED	0,5 – 1% ↓ Très rare	14,3%*

\* ≠ réelle ou biais ? (personnes à TB à *M. bovis* seraient immunodéprimées donc plus susceptibles de mourir...)



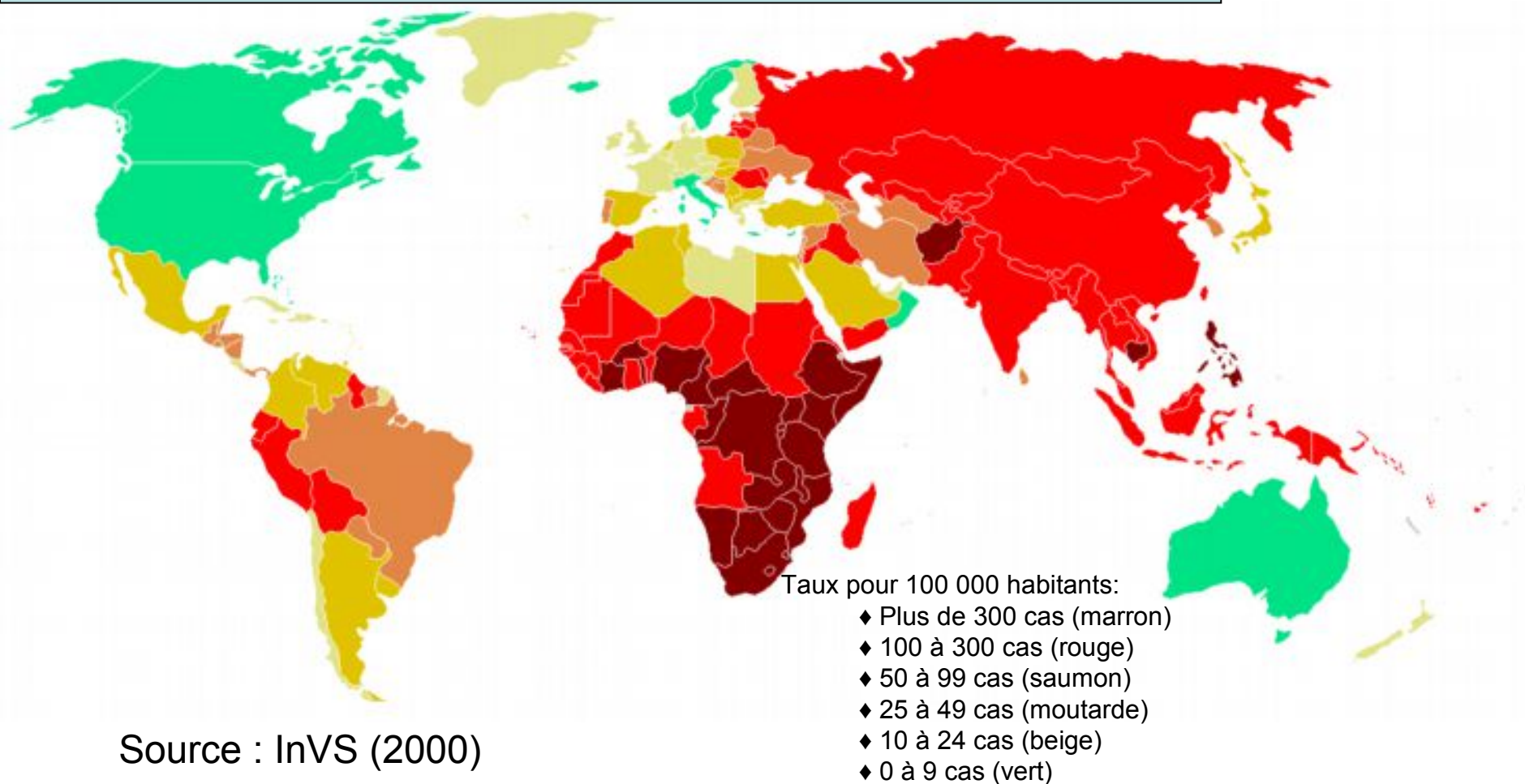
# *M. tuberculosis*, agent zoonotique

Agent de la Tb « humaine »



Problème majeur de santé publique (intra-humain)  
Problème économique majeur  
Problème zoonotique ? ?

# M. tuberculosis – 1/ ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DE LA Tb HUMAINE



La tuberculose dans le monde en 2000.

CEE :  
Incidence = 14,6 p.100 000

Chiffres ECDC 2010

Afrique sub-saharienne :  
Incidence = > 260 p.100 000

Chiffres OMS 2011

Animal = **relais accidentel** dans le cours d'une infection dont la « vocation » est d'être interhumaine

Fonction :

- du taux de prévalence de la Tb humaine
- de la fréquence des contacts avec l'Homme



Exceptionnel aujourd'hui en France du fait de la rareté de la Tb chez l'Homme

Justifie cependant que Tb à *M. tuberculosis* (et *M. bovis*) soit MRC1 chez toutes les espèces de mammifères

## a. Carnivores domestiques

### 1. Risque d'infection par *M. tuberculosis* :

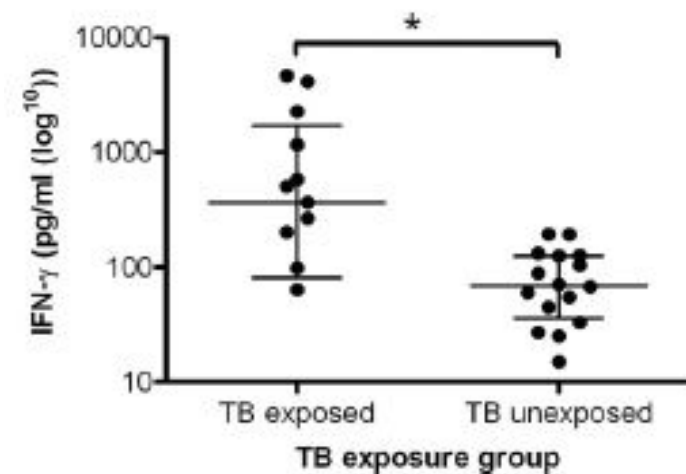
Historiquement considéré comme élevé, surtout pour le **chien** : « *chien de garage, chien de café, chien de restaurant = chien tuberculeux* » : mais cas documentés très rares.



Etude de Parsons et al, 2012 (Afrique du Sud):

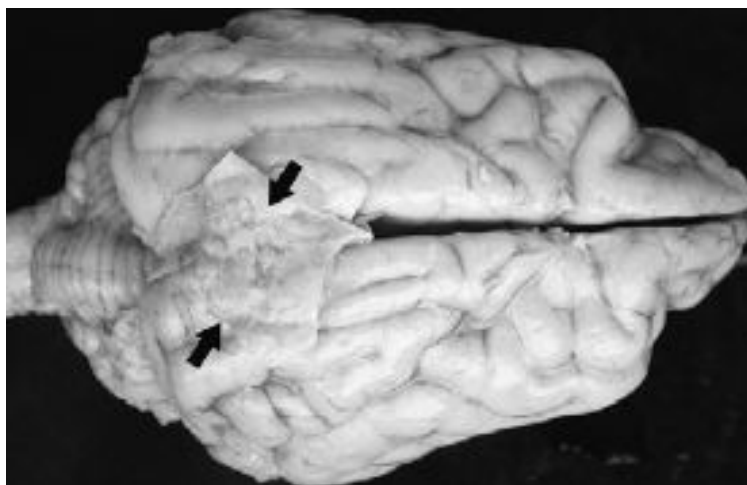
-Développement d'un test Interféron- $\gamma$  utilisable chez le chien (Ag\_ESAT-6/CFP-10)

-Chiens vivant avec maîtres excréteurs  $\Rightarrow$  résultat + : 12/24 (**50%**) vs 1/16 (6%) des chiens à faible risque d'exposition à *M. tuberculosis* (**RR= 8**;  $p = 0,01$ )

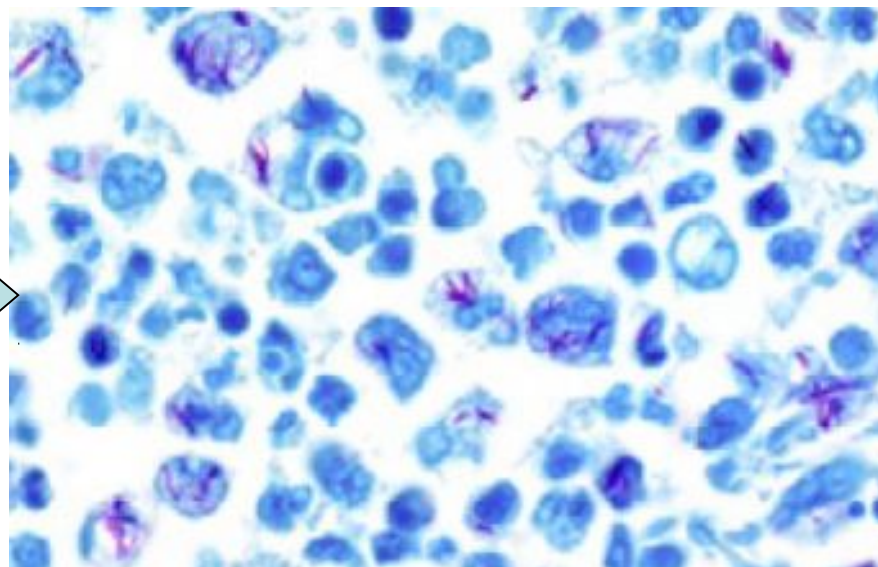


## 2. Risque de retransmission de *M. tuberculosis* à l'Homme :

- Aucune étude publiée sur transmission avérée « naturelle »
- Etude de Parsons et al (2012)  $\Rightarrow$  expression clinique = **2%** (1/50) des chiens Interféron  $\gamma$  +
  - $\Rightarrow$  Suggère faible capacité à retransmettre *M. tb* à l'Homme
- Cas récent de transmission iatrogène à un vétérinaire (Posthaus et al 2011) : autopsie chien à Tb systémique avec atteinte cérébrale. Hypothèse forte = induction **aérosol infectieux** lors de l'ouverture à la scie de la boîte crânienne



Lésion des lobes occipitaux (dure mère)



Cerveau: nbx BAAR (x 1000)

## b. Bovidés

### 1. Risque d'infection par *M. tuberculosis* :

- Exceptionnelle dans les pays où incidence faible chez l'Homme
- Assez souvent documentée dans les pays d'enzootie.

Etudes récentes en Asie et Afrique : **4,7 à 30,8%**

Exemple de l'Ethiopie :

Tb Humaine :

parmi les 22 pays les plus atteints

Prévalence = 600 p.100 000 hbts

Incidence = 379 p.100 000 hbts



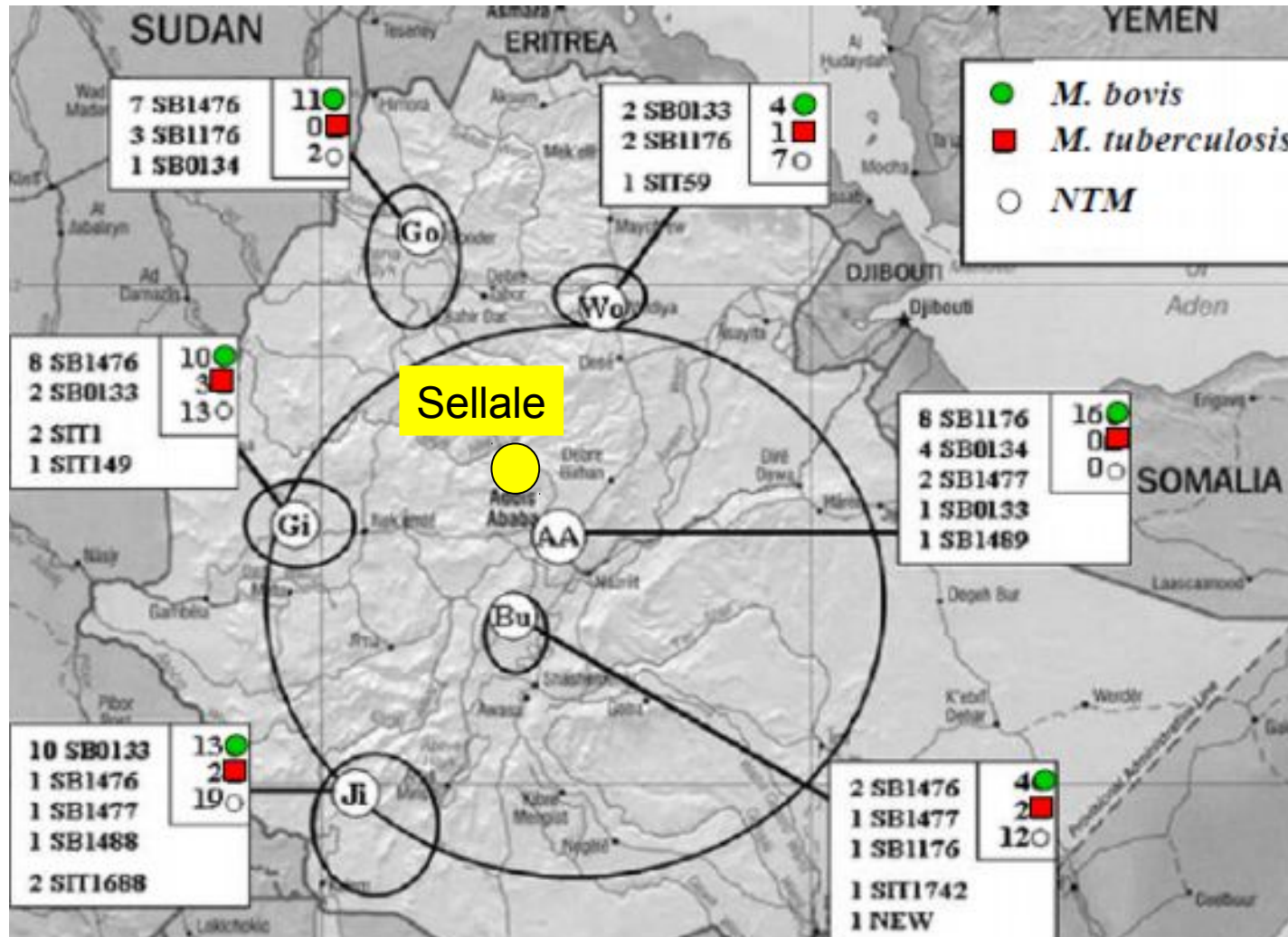
flutrackers.com

Quelles conséquences sur le plan zoonotique ? 30  
(nombreuses études récentes)



# *M. tuberculosis*. 2b. BOVIDES

Infection des bovins dans différentes régions d'Ethiopie par *M. bovis* et *M. tuberculosis*



Abattoirs ruraux : BV avec lésions  $\Rightarrow$  8/66 (**12%**) MTBC = *M. tuberculosis*  
(Berg et al, 2009) : majorité des formes respiratoires (transm° par **aérosol**)

## ***M. tuberculosis*. 2b. BOVIDES**

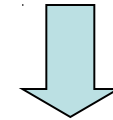
Cas particulier de Sellale : 15 fermes traditionnelles / 22 Bv



**6 *M. tuberculosis* / 6 !!!** (Ameni et al, 2011)



Pratique particulière :  
Tabac mâché  $\Rightarrow$  déchargement du jus  
directement dans la gueule des bovins  
(effet antiparasitaire supposé)



Atteinte des nœuds lymphatiques  
mésentériques et rétropharyngés

## **2. Risque de retransmission de *M. tuberculosis* à l'Homme :**

-Non démontrée mais **inter-transmission probable** Bv / Homme  
comme pour *M. bovis*

-Mais : transmission intra-troupeau **bcp (-) efficace** que *M. bovis*  
(Romero et al, 2011)  $\Rightarrow$  **risque retransmission à l'Homme plus faible**



---

## 1. Risque d'infection par *M. tuberculosis* :



Démontre en tout cas grande sensibilité des éléphantidés...



12->20%



≈ 25%



3%



12%

## 2. Risque de retransmission de *M. tuberculosis* à l'Homme :

**mutuellement**



- Confirmation** de ce risque : taux infection cornacs/soigneurs. Ex. USA :
- **3** soigneurs (IL) → IDR+ (Michalak et al, 1998) dont 1 forme pulmonaire active
- Récupération d'éléphants infectés par refuge (MA) ⇒ positivation IDR de **8** soigneurs/**13** de la zone de quarantaine (RR = 20,3; p = 0,00004) (Murphree et al, 2011)

Donc : risque retransmission + mais formes actives semblent rares

**TB zoonoses :  
mieux maîtriser les risques  
pour optimiser la lutte**

### a. Bovidés (et autres ruminants)

Maîtrise de la Tb bovine cruciale (réservoir) ⇒ MRC1, prophylaxie obligatoire dirigée par l'état en France (idem si *M. tuberculosis*)

**Pasteurisation du lait** (1952 en France, encore absente dans certains pays...)

Surveillance renforcée des **étables vendant du lait cru**

Solution vaccinale dans les pays d'enzootie ? (cf. essais RU)





## b. Autres espèces

### • Carnivores

MRC1 si isolement *M. tuberculosis*/*M. bovis*  
D.O. si suspicion....

Pas de mesures prescrites mais traitement  
à proscrire, euthanasie nécessaire



### • Faune sauvage

Problème majeur si constitution d'un réservoir  
(source pour Bv, source pour Homme ?)

Solution vaccinale ?



### • Eléphants :

Euthanasie ? Traitement ? cf. actualité  
Préconisations pour la protection des  
soigneurs (modèle = refuge du MA)



Protection, dépistage, traitement des populations vulnérables et/ou exposées professionnellement

Origine non zoonotique

*M. tuberculosis*

Personnes âgées (réactivation tardive)



Personnes âgées (facteurs de risque)

Éleveurs (PED)



Éleveurs si prévalence élevée chez bovidés ( $\pm$  HIV?)

Cornac/soigneur



Origine zoonotique

*M. bovis*

# ONE HEALTH ⇒ Global Early Warning System (GLEWS)

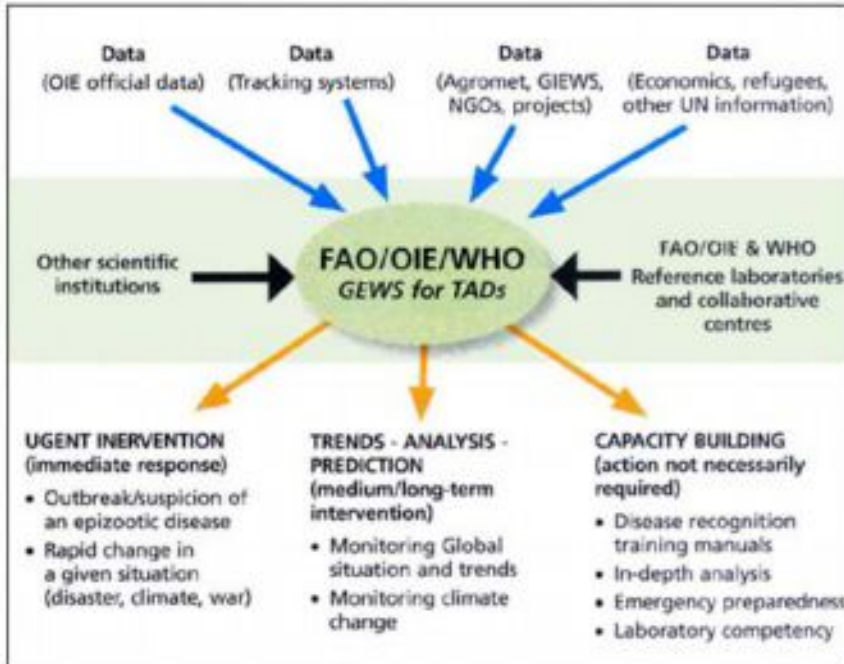


= mutualisation par l'OMS, la FAO et l'OIE de leurs systèmes de déclaration propres



- Détection et déclaration **plus précoces** zoonoses majeures
- Meilleure coordination actions

Mais rien d'explicite dans préconisations OMS (**stratégie DOTS**) concernant transmission zoonotique



1. POURSUIVRE DE L'EXTENSION DE LA STRATÉGIE DOTS ET SON AMÉLIORATION
  - a. Engagement politique et financement durable
  - b. Dépistage bactériologique (qualité avérée)
  - c. Traitement standardisé et supervisé, soutien patient
  - d. Approvisionnement efficace en médicaments
  - e. Suivi et évaluation, et mesure de l'impact
2. LUTTER CONTRE LA CO-INFECTION TB-VIH, CONTRE LA TB-MR ET S'ATTAQUER À D'AUTRES DÉFIS
3. CONTRIBUER A RENFORCER LES SYSTÈMES DE SANTÉ
4. FAIRE PARTICIPER TOUS LES PRESTATAIRES DE SOINS
5. AUTONOMISER LES TUBERCULEUX ET LES COMMUNAUTÉS DANS LEURS CAPACITÉS D'ACTIO)
6. FAVORISER ET PROMOUVOIR LA RECHERCHE

⇒ Il reste du travail pour fédérer les actions médicales et vétérinaires...



# Conclusion

- Tb zoonose : **réalité tangible**, de mieux en **mieux explorée** (outils moléculaires, sérologiques...) ⇒ permet de repositionner le rôle respectif des différentes espèces
- Relations dépendantes de la **fréquence** respective des Tb humaines / animales
- ... et de mécanismes épidémiologiques locaux
- ✂ ⇒ **analyse** de risque **au cas par cas** et lutte doit prendre en compte ces particularités
- **dimension globale** (mondiale) de la **lutte**
- Tuberculose est une **maladie d'avenir**, y compris en tant que zoonose....

# Merci pour votre attention

