

Saisine 2013-SA-0029 Relative à une « suspicion de tuberculose chez deux éléphants en captivité »

Conclusions et recommandations
du GECU « Tuberculose éléphants »

1. Contexte et organisation du GECU
2. Généralités sur la tuberculose chez les Eléphants
3. La question des tests diagnostiques
4. La question du traitement
5. L'évaluation du Cahier des charges DGAI pour le maintien en vie des deux animaux.

1. Contexte

- Baby et Népal: deux éléphants du Parc de la Tête d'Or (*Elephas maximus*)
- Dépistage tuberculose : Baby et Népal positives lors de deux séries de tests en juillet/septembre 2010
 - Baby + à 2/3 tests au 1^{er} dépistage puis + à 1/3 au 2^{ème} dépistage
 - Népal+ à 1/3 tests au 1^{er} dépistage puis - au 2^{ème} dépistage
- Ont cohabité avec Java: mort en août 2012 avec cultures positives sur lésions pour *Mycobacterium tuberculosis* (mais pas mort d'une tuberculose)

« Fortement suspectes de tuberculose » et « réglementairement contaminées » (DGAI)

APDI et décision d'euthanasie par le préfet 11 déc 2012

Contexte

- Mobilisation populaire
- APDI (euthanasie sous 30 jours) suspendu par le Conseil d'Etat 27/02/2013

- Que faire de ces éléphants? Questions de la DGAL :

1. Quels tests effectuer pour préciser le statut « tuberculose »?
2. Traitement
 - Evaluation de la pertinence du traitement par l'Anses
 - Même si « la DGAL exclut d'emblée tout traitement »
3. Evaluation d'un cahier des charges encadrant le maintien des éléphants
 - Devra être respecté par « tout protocole d'initiative privée visant le maintien en vie des éléphants »
4. Protocole du Dr Ollivet-Courtois (vétérinaire Pinder) pour le suivi tuberculose
 - Evaluation de ce protocole par l'Anses

Création d'un GECU

- Création d'un Groupe d'Expertise Collective en Urgence (GECU)
 - Délai trop court pour être traité de façon classique (délai inférieur à 1 mois)
- Les experts doivent couvrir l'ensemble des compétences requises
 - Epidémiologie et analyse de risque
 - Microbiologie, Tuberculose à *M. tuberculosis*
 - Méthodes diagnostiques
 - Médecine zoologique
 - Médecine humaine de la tuberculose
 - Santé publique, prévention de la tuberculose humaine
- Conflits d'intérêts: organismes impliqués, conflits intellectuels
 - Analyse CV et Déclaration publique d'intérêt
- Experts très disponibles du fait du traitement en urgence

Composition du GECU

Président : E. Thiry (Vétérinaire, enseignant-chercheur, Faculté Vétérinaire de Liège)

S. Bastian (Vétérinaire, enseignant-chercheur, analyse de risque, Oniris – Nantes)
 ML. Boschiroli (Biologiste, méthodes diagnostiques et typage, LNR « tuberculose » Anses)
 E. Cambau (Médecin, laboratoire associé au CNR tuberculose, Hôpital Lariboisière)
 D. Che (Epidémiologiste, chargé des question de tuberculose humaine à l'INVS)
 P. Fraise (Médecin, spécialiste de la tuberculose, animateur du réseau CLAT, CHRU Strasbourg)
 A. Lécu (Vétérinaire, médecine zoologique, Zoo Vincennes)
 F. Moutou (Vétérinaire, épidémiologiste/spécialiste faune sauvage, Anses)

Ensemble des domaines de compétences couvert
 Pas de conflits d'intérêts
 Biologistes, Médecins et vétérinaires

Groupe d'experts permettant d'assurer l'indépendance de l'expertise,
 le débat contradictoire et la décision collégiale

Analyse des experts et rédaction du rapport

- Etude bibliographique
 - Publications américaines portant sur les éléphants de zoo (24 articles)
 - Guidelines USAHA pour le contrôle de la tuberculose chez les éléphants
 - Publications françaises sur le contrôle de la tuberculose en milieu hospitalier (5)
- Mise au point sur les connaissances disponibles sur la tuberculose chez les éléphants (Eléphant d'Asie et d'Afrique)
 - Généralités
 - Circulation, risque de transmission, tests de dépistage, traitements
- Sur la base de ces connaissances
 - Analyse du cas **spécifique de Baby et Népal** (contexte important)
 - En gardant à l'esprit que **ce cas crée un précédent en France**
- Rédaction du rapport par la coordination scientifique puis Avis Anses

7

1. Contexte et organisation du GECU

2. **Généralités sur la tuberculose chez les Eléphants**

3. La question des tests diagnostiques

4. La question du traitement

5. L'évaluation du Cahier des charges DGAI pour le maintien en vie des deux animaux.

8

La tuberculose chez les Eléphants

- Etapes de l'infection tuberculeuse considérées comme similaires à celles de l'Homme
 - **Infection tuberculeuse**: présence du bacille chez l'individu.
 - **Infection tuberculeuse latente**: le bacille ne se développe pas, lésion circonscrite, l'individu n'est pas contagieux
 - **Tuberculose maladie**: multiplication du bacille, lésions avec ou sans signes cliniques, l'individu peut être contagieux
- Eléphants
 - Frontières entre infection latente et maladie mal connues et difficilement identifiables
 - Tuberculose maladie principalement respiratoire: un éléphant malade est souvent contagieux (Mikota, 2011, *Tuberculosis*)
 - Autres formes néanmoins possibles (Mikota, 2011, *Tuberculosis*; Dumonceaux, 2011, *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*)

9

1. Contexte et organisation du GECU

2. Généralités sur la tuberculose chez les Eléphants

3. **La question des tests diagnostiques**

4. La question du traitement

5. L'évaluation du Cahier des charges DGAI pour le maintien en vie des deux animaux.

10

Tests directs

Mise en culture sur **liquides de lavage de trompe (LDT) + PCR**

- Seule technique décrite (Guidelines USDA, 2010)
- **Peu sensible**
 - Excrétion intermittente du bacille (Mikota, 2011, *Tuberculosis*)
 - Technique nécessite un éléphant entraîné et coopératif (inspiration volontaire)
- Plusieurs lavages pour augmenter la sensibilité
 - 3 lavages sur une semaine (Lyashchenko, 2012, *Clin Vaccine Immunol*)
 - De ce fait uniquement sur animal vigile
 - Bonne spécificité du génotypage / Mycobactéries atypiques
- Interprétation du test
 - Si positif: animal excréteur
 - Si négatif: non interprétable

11

Tests indirects

- Immunité cellulaire : pas de test utilisable
 - Intradermotuberculinations abandonnées chez les éléphants
 - Tests Interféron γ pas encore mis au point chez l'éléphant
- Immunité humorale: quatre tests existants
 1. Elephant TB STAT PAK (Chembio, USA) : indisponible (phase de revalidation) (Lyashchenko, 2012, *Clin Vaccine Immunol*)
 2. MAPIA (Chembio, USA) : indisponible (nécessite l'envoi de prélèvements aux USA) (Lyashchenko, 2012, *Clin Vaccine Immunol*)
 3. ELISA (Laboratoire Lelystad) : considéré moins sensible, moins spécifique. Uniquement aux Pays-Bas (Hall and Thoen 1983; Flamad et al. 1994).
 4. DPP = Dual Path Platform (Chembio, USA): **retenu par élimination** (Lyashchenko, 2012, *Clin Vaccine Immunol*)

12

Tests indirects

- **Dual Path Platform** (Chembio, USA):
 - Ag recombinants MPB70, ESAT-6 et CFP10
 - Qualités intrinsèques équivalentes au STAT PAK : sensibilité et spécificité de « 100% » (Lyashchenko, 2012, *Clin Vaccine Immunol*)
 - Disponible immédiatement en France
- ⚠ Sensibilités calculées par rapport au standard « positif en culture suite à LDT et/ou sur lésions »
 - 100% ou proche sur animaux malades de tuberculose (Lyashchenko, 2012, *Clin Vaccine Immunol*)
 - Sensibilité réelle en prenant en compte les infectés latents ou non détectables par LDT ?

13

Présentation journée InterCLAT 6 juin 2013

Tests pour Baby et Népal

Seuls résultats pour l'instant : testés en 2010 par STAT PAK, DPP et ELISA

- Deux tests recommandés pour préciser leur statut sanitaire :
 1. Mise en culture de liquide de lavage de trompe (+ PCR directe)
 - Délai probable de 4-6 mois (entraînement préalable qq semaines + délai de culture de 3 mois)
 2. Test DPP
 - Résultat immédiat
- Deux tests interprétés conjointement (tests en parallèle)

Résultats des tests		Interprétation
Direct	Indirect	
+	+	Animal infecté et excréteur
+	-	Animal infecté et excréteur
-	+	Animal infecté. Statut d'excréteur inconnu.
-	-	Impossible de conclure quant au statut sanitaire de l'animal

14

Présentation journée InterCLAT 6 juin 2013

1. Contexte et organisation du GECU
2. Généralités sur la tuberculose chez les Eléphants
3. La question des tests diagnostiques
4. **La question du traitement**
5. L'évaluation du Cahier des charges DGAI pour le maintien en vie des deux animaux.

15

anses

Traitement - principes

Basés sur la thérapeutique humaine

- Deux types de traitement (Tiré des Guidelines USAHA 2010)
 - Malades: **trithérapie** pendant 2 mois puis bithérapie pendant 10 mois
 - Séropositifs négatifs en lavage de trompe : **bithérapie** pendant 9 mois
- Mêmes antibiotiques que pour l'Homme
 - Première ligne: Isoniazide, Pyrazinamide, Ethambutol, Rifampicine
- Posologie basée sur les concentrations plasmatiques minimales efficaces chez l'Homme (Maslow et al. 2005a; Maslow et al. 2005b; Zhu et al. 2005; Peloquin et al. 2006)

16

Présentation journée InterCLAT 6 juin 2013

Les difficultés du traitement

- **Critères d'observance** difficiles à identifier
 - Posologie basée sur concentrations plasmatiques humaines
 - Réelle efficacité chez l'éléphant de ces concentrations ?
 - Méthodes de dosages très lourdes et coûteuses: CLHP, CPG
- **Observance** difficile à respecter
 - Traitement extrêmement lourd pour l'animal et le manipulateur
 - Refus de traitements possibles (entraînement préalable nécessaire) (guidelines USDA, 2010)
 - Effets secondaires importants (Mikota, 2008)
- **Traitement global très lourd**
 - Administration quotidienne de médicaments
 - Suivi des concentrations plasmatiques systématique au départ du traitement
 - Suivi des paramètres hématologiques et biochimiques

17

Présentation journée InterCLAT 6 juin 2013

Pourquoi ne pas traiter?

Observance difficile à évaluer et difficile à respecter

- Efficacité du traitement
 - Difficile de traiter dans les « règles de l'art »
 - Pas de paramètres permettant de situer l'efficacité du traitement
- Risque de mal traiter:
 - ➡ Doses massives, arrêts de traitements, concentrations inefficaces
 - ➡ Sélection d'antibiorésistances
- Deux cas documentés d'apparition de résistances en cours de traitements (Dumonceaux, Mikota, 2011, *Tuberculosis*)

18

Présentation journée InterCLAT 6 juin 2013


1. Contexte et organisation du GECU

2. Généralités sur la tuberculose chez les Eléphants

3. La question des tests diagnostiques


4. La question du traitement

5. L'évaluation du Cahier des charges DGAI pour le maintien en vie des deux animaux

19 

Le cahier des charges

- Encadre « toute initiative privée pour le maintien en vie des deux animaux, au travers d'un protocole de conservation approprié »
- Suivi vétérinaire
 - Le **bien-être des éléphants** doit être pris en compte
 - Prévoir des critères permettant l'**allègement du suivi et des conditions de détention**, en cas d'analyses négatives répétées.
- Protection des soigneurs
 - Ajout d'information sur
 - les signes d'appel de tuberculose chez l'éléphant
 - les modes de transmission
 - Suivi médical basé sur personnel hospitalier en situation de « **risque élevé** »
 - Masque FFP2
- Installations
 - Bâtiment fermé. Ventilation dédiée aux éléphants et équipée de filtres
 - Conditions de détention en concordance avec les différents guides existant

20 

Conclusions du Gecu


Etranger
situation défavorable des éléphants vis-à-vis de la tuberculose

+

France
nous ne savons rien!

↓

Importance d'engager des travaux pour préciser la situation française
Analyse du risque pour les soigneurs et le public
Proposer des mesures de précaution à l'échelle nationale

21 


Conclusions de l'Anses

L'Anses endosse les conclusions du Gecu

Cahier des charges et tests utilisables
Analyse effectuée dans le contexte particulier de Baby et Népal
Pas vocation à être appliqués en l'état à d'éventuels autres cas

Durabilité des conditions du cahier des charges?
Contraintes importantes
Bien-être des deux éléphants.

[Consultez l'avis complet de l'ANSES!](#)

22 



PA 2012-346-0002). Cet arrêté de police
phants du parc zoologique de la Tête d'Or.

LE TRAITEMENT EST-IL POSSIBLE ?

Le traitement est expérimental, très long (18 à 24 mois) et fait appel à 3 ou 4 antibiotiques différents.

Ces antibiotiques sont réservés à la médecine humaine.

L'usage des ces antibiotiques chez les éléphants peut être à l'origine de souches bactériennes résistantes et donc plus difficile à traiter chez l'homme.

Le traitement est compliqué à mettre en œuvre, avec un suivi important (prises de sang très régulières, nombreuses injections...)

Ceci augmente les contacts avec les animaux et donc les risques d'accident et d'exposition probable à la maladie. Enfin il a des effets secondaires souvent plus importants que la maladie elle-même.

Malgré les mesures d'isolement sanitaire, les soigneurs continuent, chaque jour, à s'occuper des éléphants comme auparavant.

Les éléphants sont nourris plusieurs fois par jour, ils sortent en extérieur dès que les conditions météo le permettent.

Les séances d'entraînement médical ont été stoppées (protection des soigneurs).

Pour leur sécurité les soigneurs sont équipés de combinaison de protection, de gants et de masques.

Tout le personnel du Zoo est suivi par la médecine préventive de la Ville de Lyon.