



Tuberculose bovine en France : son évolution décryptée par l'analyse génomique des souches de *Mycobacterium bovis*



Carrefours de l'innovation
agronomique

María Laura Boschioli¹ & Franck Biet²

¹ ANSES, Laboratoire National de Référence (LNR), Unité Zoonoses Bactériennes (UZB), Maisons-Alfort, France



² INRA Université de Tours, UMR1282 Infectiologie et Santé Publique, Nouzilly, France



21 juin 2018 | Lycée Descartes | Tours

Tuberculose bovine

contexte

- Animaux de rente



Tuberculose bovine

contexte

- Animaux de rente
- Faune sauvage
- Faune sauvage en captivité
- Animaux domestiques de compagnie

Maladie à multiples reservoirs



Tuberculose bovine

contexte

Mycobacterium bovis (et *Mycobacterium caprae*)

- Propagation insidieuse au niveau individuel ou cheptel
- Animaux infectés nombreux, mais peu sont malades ou présentent des signes cliniques
- Entre les deux, des excréteurs qui transmettent l'infection de façon silencieuse
- Formes chroniques/latentes à incubation longue
- Capacité d'infecter toutes les espèces de mammifères, peu d'espèces vraies réservoirs →

zoonose

Tuberculose bovine

Maladie zoonotique

contexte

→ 15% de cas humains de TB dans des régions

endémiques.
Impact économique due aux pertes de productivité
0,5-2% en France

→ diminution de production de lait, perte de poids, infertilité, etc.
Impossibilité d'accès au marché international

→ Difficultés ou impossibilité d'accès à des débouchés commerciaux
(vente de reproducteurs, exportations)

Coût annuel du programme approx 20 M€

Tuberculose bovine en France



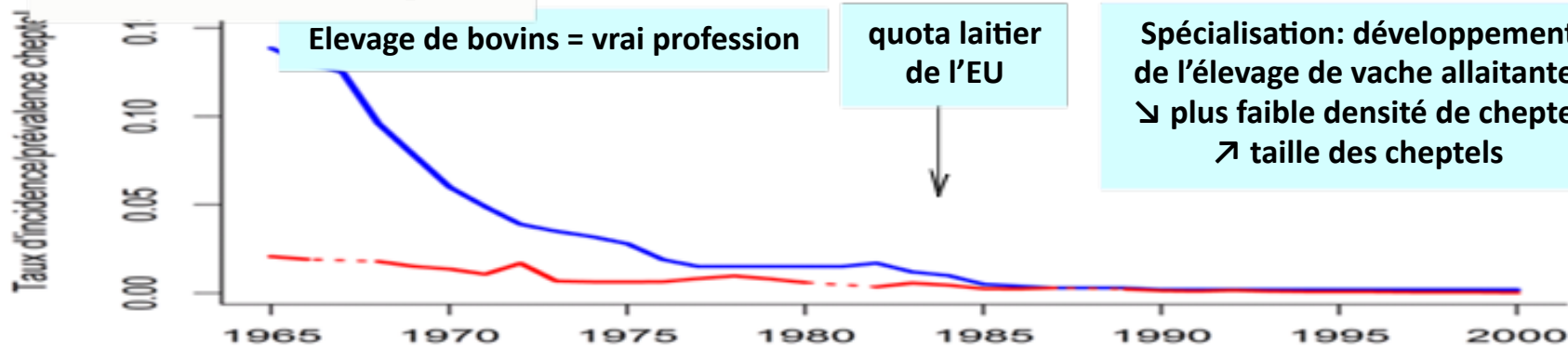
Evolution du taux d'infection, des structures d'élevages et des mesures de surveillance et de contrôle



- élevage bovin familial, mélange de races, petit cheptel (<10 BV), production laitière dominante
- haute densité de cheptels

- ↗ taille des cheptels (≈ 30 BV)
- ↘ densité de cheptels

- gde taille de cheptels : 70-80 BV
- # vache laitière = # vache allaitante

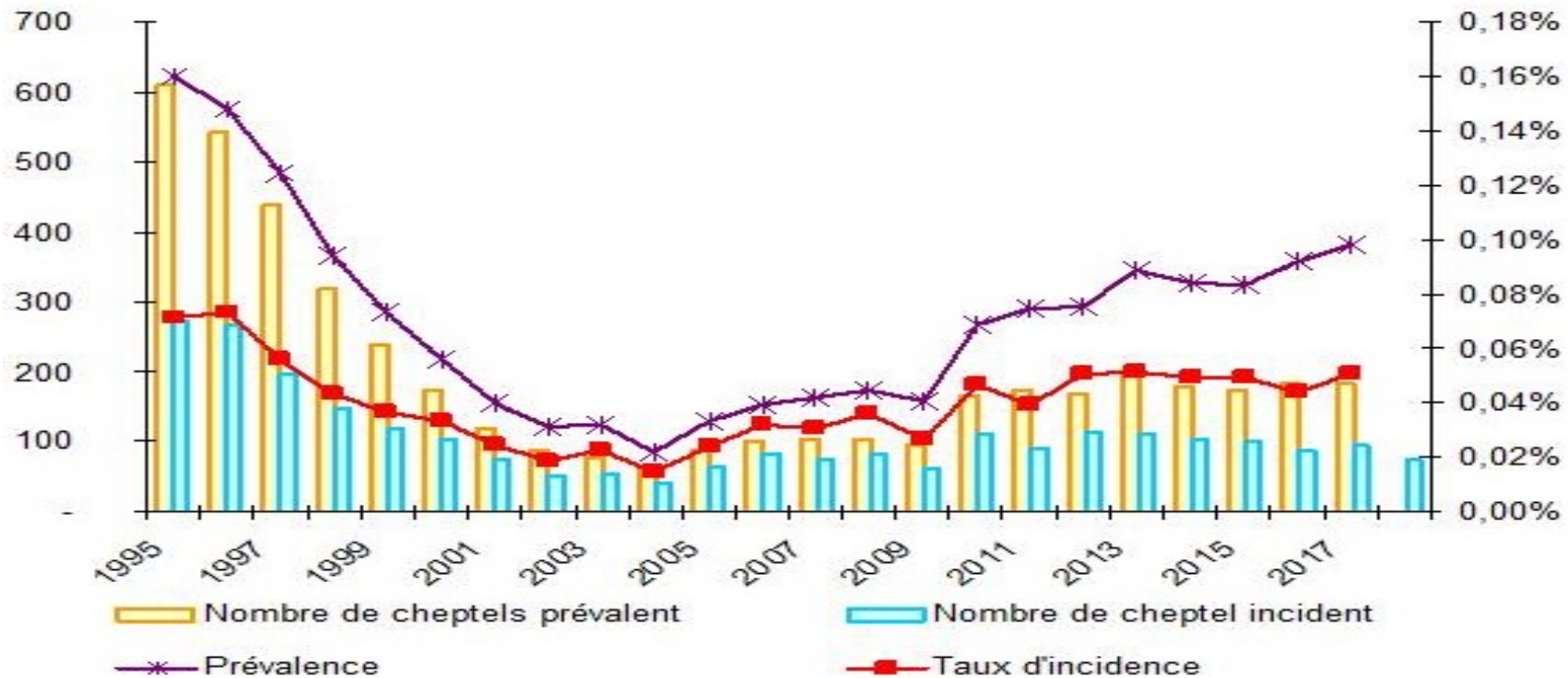


- recherche de lésion à l'abattoir + test annuel (IDT)
- test et abattage

- réduction de la fréquence de dépistage
- mesures de protection des cheptels
- abattage total si forte proportion d'animaux réagissant (IDT +)

- confirmation des IDT + par culture, utilisation des IDC pour confirmer les premiers résultats en IDS
- abattage total obligatoire

bTB son évolution en France



bTB : *Facteurs de risque : animal*



- Age
- Sexe
- Race
- Conditions physiques générales
- Statut Immunologique
- Résistance Génétique et susceptibilité à bTB

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Genetic Predisposition to Pass the Standard SICCT Test for Bovine Tuberculosis in British Cattle

William Amos^{1*}, Ellen Brooks-Pollock², Ruth Blackwell³, Erin Driscoll¹, Martha Nelson-Flower¹, Andrew J. K. Conlan²

¹ Department of Zoology, Cambridge University, Cambridge, Cambridgeshire, United Kingdom, ² Department of Veterinary Medicine Disease Dynamics Unit, Cambridge University, Cambridge, Cambridgeshire, United Kingdom, ³ Animal Health and Veterinary Laboratories Agency (AHVLA), New Haw, Addlestone, Surrey, United Kingdom

ORIGINAL ARTICLE Heredity (2014) 112, 543–551

Genome-wide association study identifies novel loci associated with resistance to bovine tuberculosis

ML Bermingham¹, SC Bishop¹, JA Woolliams¹, R Pong-Wong¹, AR Allen², SH McBride², JJ Ryder^{3,4}, DM Wright^{3,5}, RA Skuce^{2,3}, SWJ McDowell² and EJ Glass¹

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Genomic Prediction for Tuberculosis Resistance in Dairy Cattle

Smaragda Tsafiridou^{1*}, John A. Woolliams¹, Adrian R. Allen², Robin A. Skuce³, Stewart H. McBride², David M. Wright⁴, Malnead L. Bermingham¹, Ricardo Pong-Wong¹, Oswald Matika¹, Stanley W. J. McDowell⁵, Elizabeth J. Glass¹, Stephen C. Bishop⁷

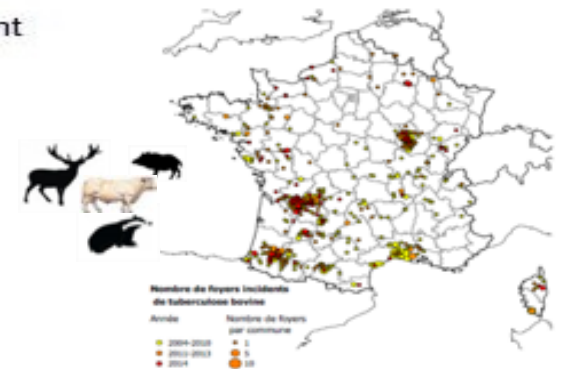
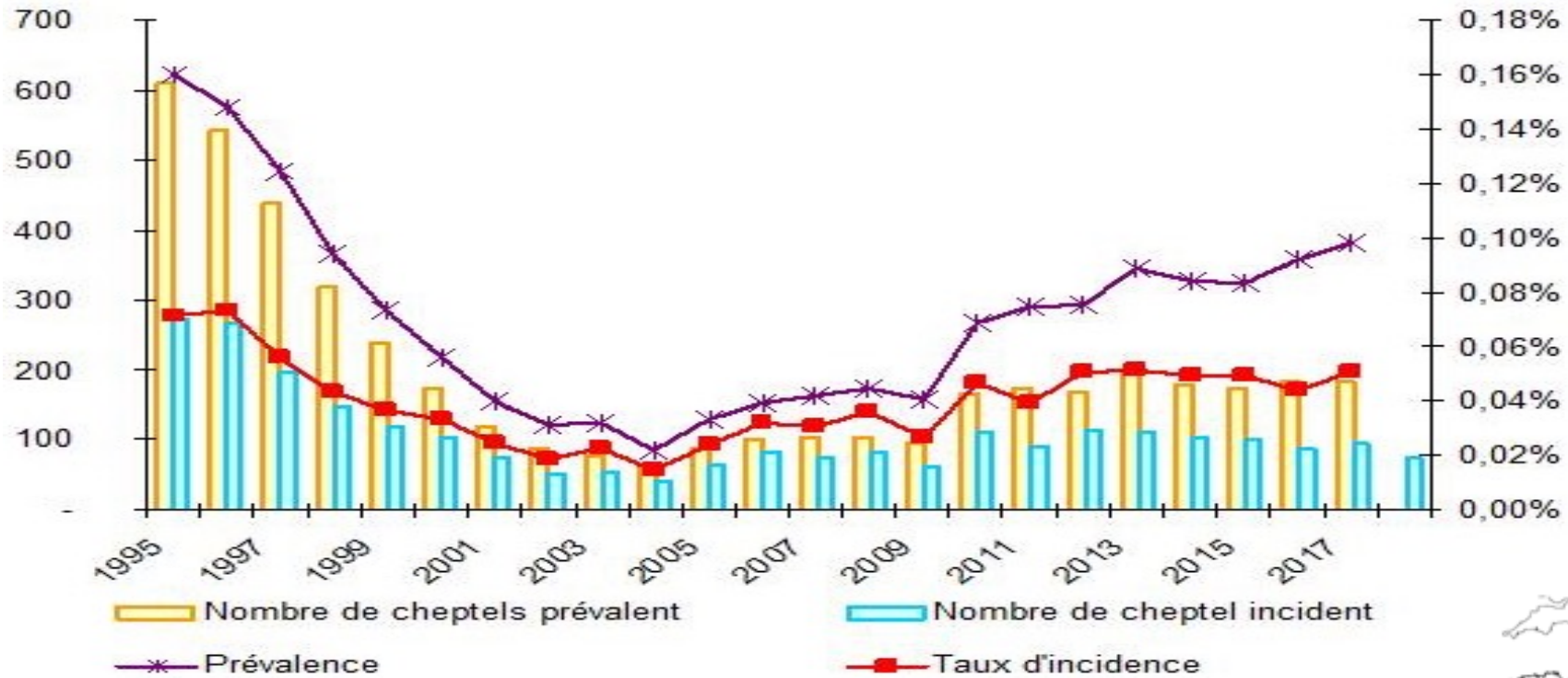
May 2014 | Volume 9 | Issue 5 | e96728

bTB: *Facteurs de risque principaux : cheptel*

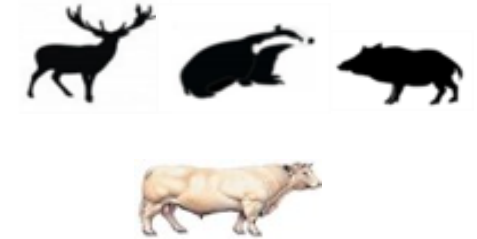
- Antécédents de bTB dans le troupeau
- Introduction d'animaux
- Mouvement d'animaux (transhumance)
- Conduite d'élevage (épandage de litière, etc.)
- Fréquence d'abattage ou réforme (filtre de l'inspection à l'abattoir)
- Taille du cheptel (fréquence de contact animaux (d))
- Type d'élevage
- Persistance dans l'environnement (climat)
- Manque de performance et fréquence de tests de dépistage
- Manque d'intervention de services vétérinaires
- Faune sauvage



bTB son évolution en France



bTB : *Facteurs de risque principaux :* *faune sauvage & rente*



- **Ecologie des espèces sauvages :**

attractivité de pâtures, (lombrics); urination en lisière de forêt ou haies; latrines dans les pâtures;

- **Elevage :**

séjour prolongé; zone de nourrissage en hiver quand ressources faibles pour faune sauvage; pierre à sel

- **Pratiques cynégétiques :**

zones d'engrainage ou à nourrissage à points fixes; viscères abandonnées

- **Paysage, climat, caractéristiques pédologiques :**

pâtures et bâtiments en lisière de forêt (prés, forêts, bosquets, champs) ; sécheresse → partage de points d'eau, type de sol (survie du bacille)

- **Hautes densités de population :**

contact faune sauvage-faune domestique

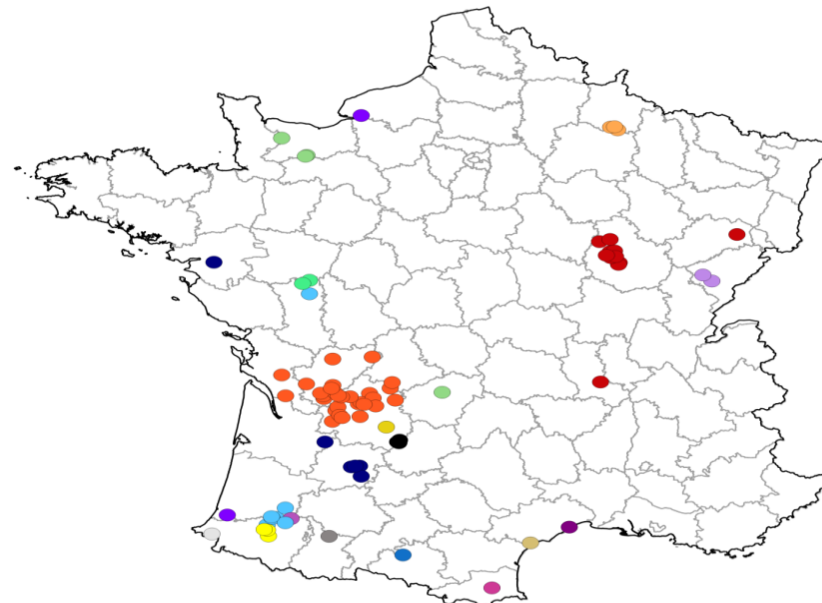
bTB : *facteurs de risque* : *bactéries*



- souches plus virulentes bovin
- souches plus transmissibles
- souches adaptées faune sauvage
- souches immunomodulatrices

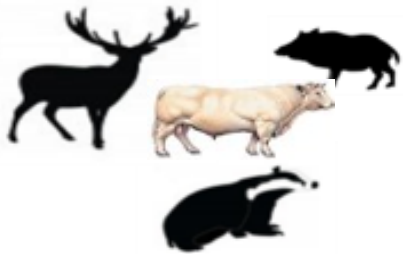


bTB : *bactéries plus virulentes / transmissibles?*

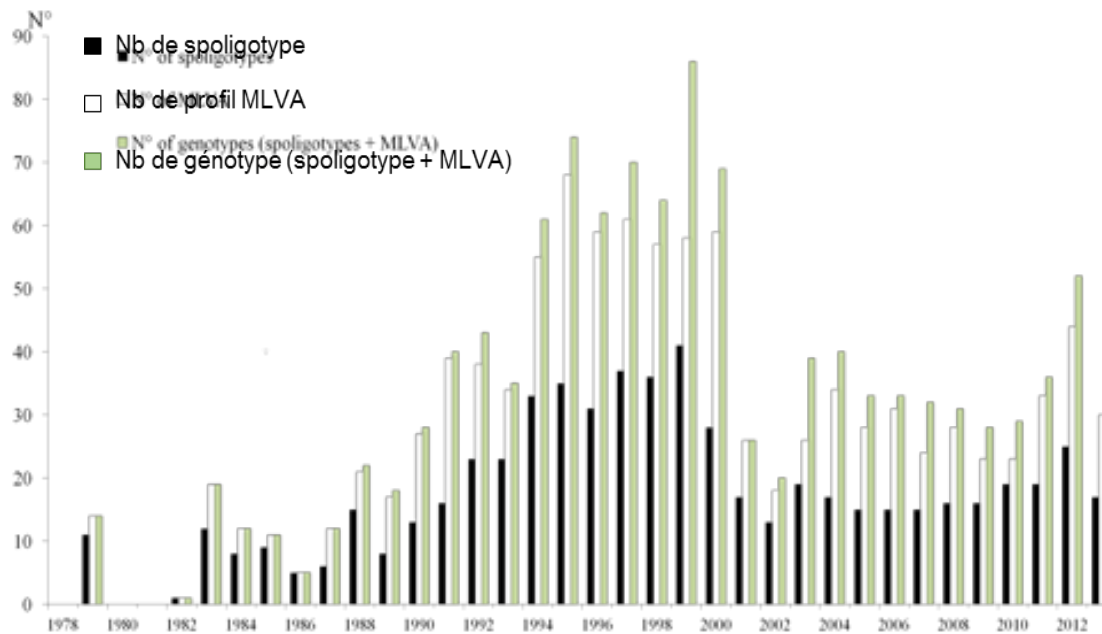


types de souches de *M. bovis* qui ont pu être isolées et identifiées en 2014

- | | |
|-----------------------------------|----------------------|
| ● SB0120: Ardennes [5] | ● F096 [1] |
| ● SB0120: Côte-d'Or [12] | ● F110 [1] |
| ● SB0120: Dordogne-Charente [33] | ● GB20 [3] |
| ● SB0120: Pyrénées Orientales [1] | ● GB35 Ariège [1] |
| ● F001 [2] | ● GB35 Calvados [3] |
| ● F005 [1] | ● GB54 Doubs [2] |
| ● F007 [10] | ● GB54 Classique [2] |
| ● F015 [3] | ● GB54 Espagnol [1] |
| ● F041 [7] | ● GB54 Sud-Ouest [1] |
| ● F061 [1] | ● SB0999 [3] |



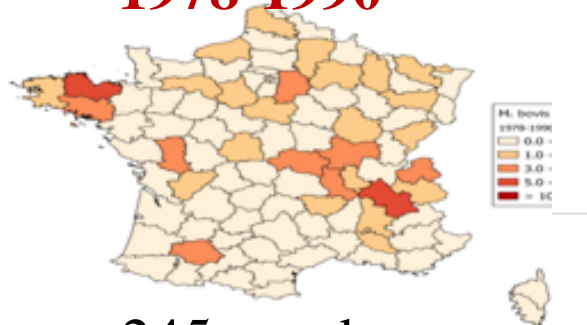
Evolution de la diversité génétique des souches : Profils spoligotype et MLVA



Forte réduction de la variabilité génétique des souches au cours de la dernière décennie

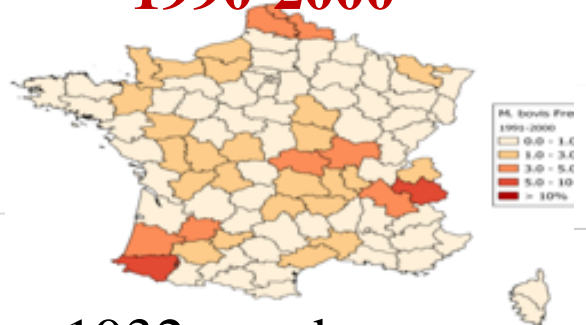
Le génotype de la bactérie : facteur de risque ?

1978-1990



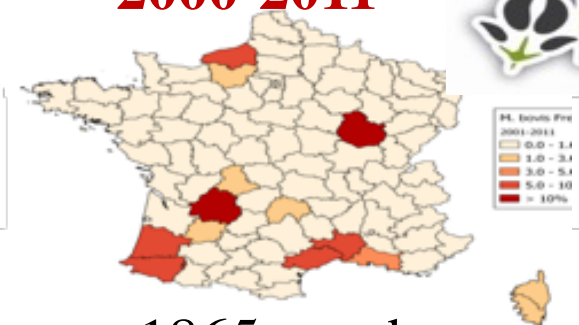
245 souches
59 génotypes

1990-2000



1032 souches
116 génotypes

2000-2011

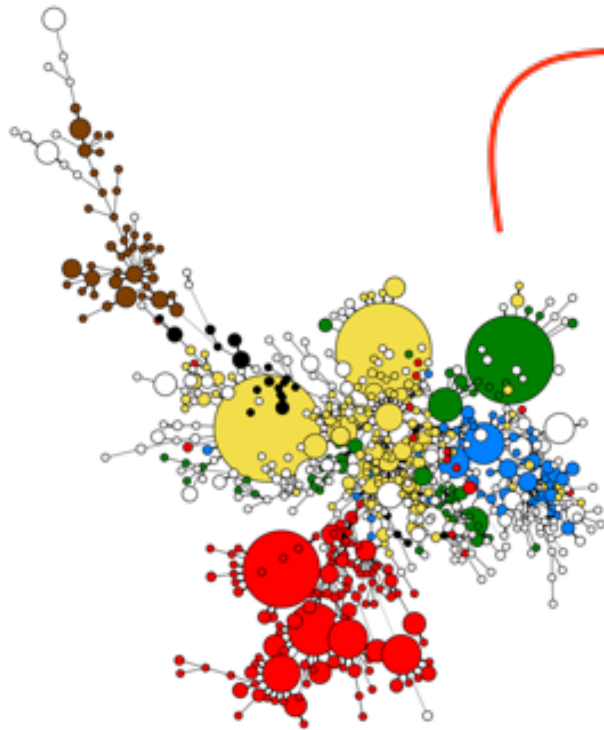


1865 souches
62 génotypes

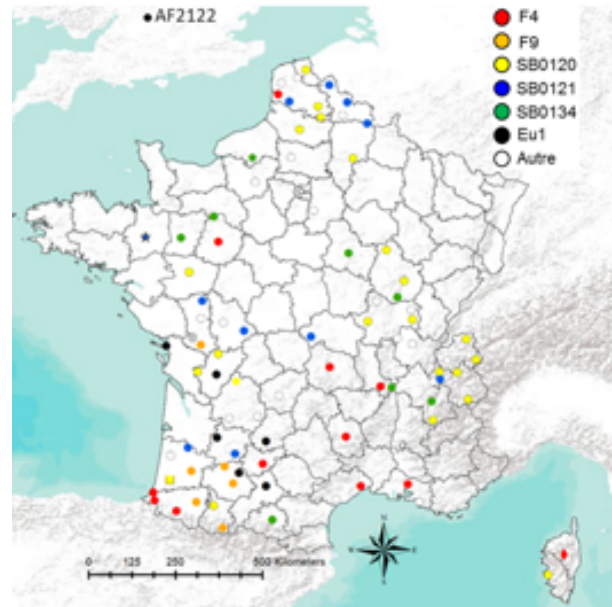


**Diminution de la variabilité
Expansion de certains génotypes
localement**

L'ère post-génomique : apport des technologies « NGS »

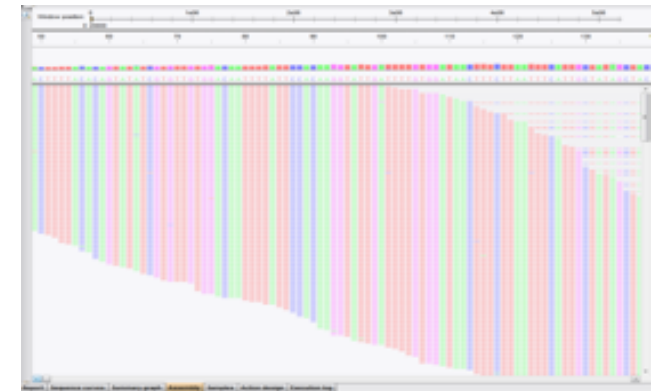


SB0120
SB0121
SB0134
Famille_F9
Famille_F4
Spoolotype_Anglais



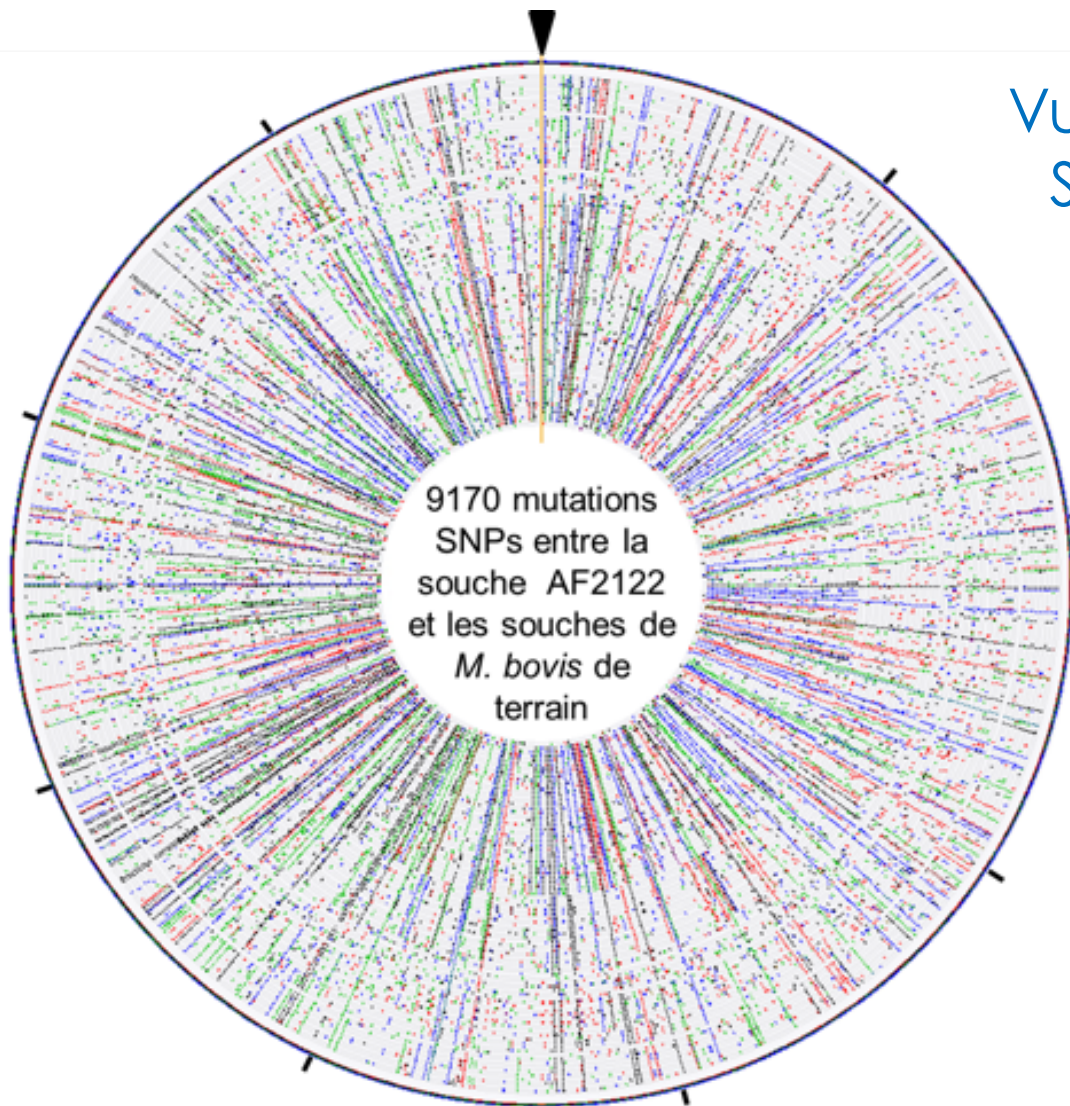
AF2122
F4
F9
SB0120
SB0121
SB0134
Eu1
Autre

➤ Séquençage n=87
➤ Assemblage
➤ Alignement



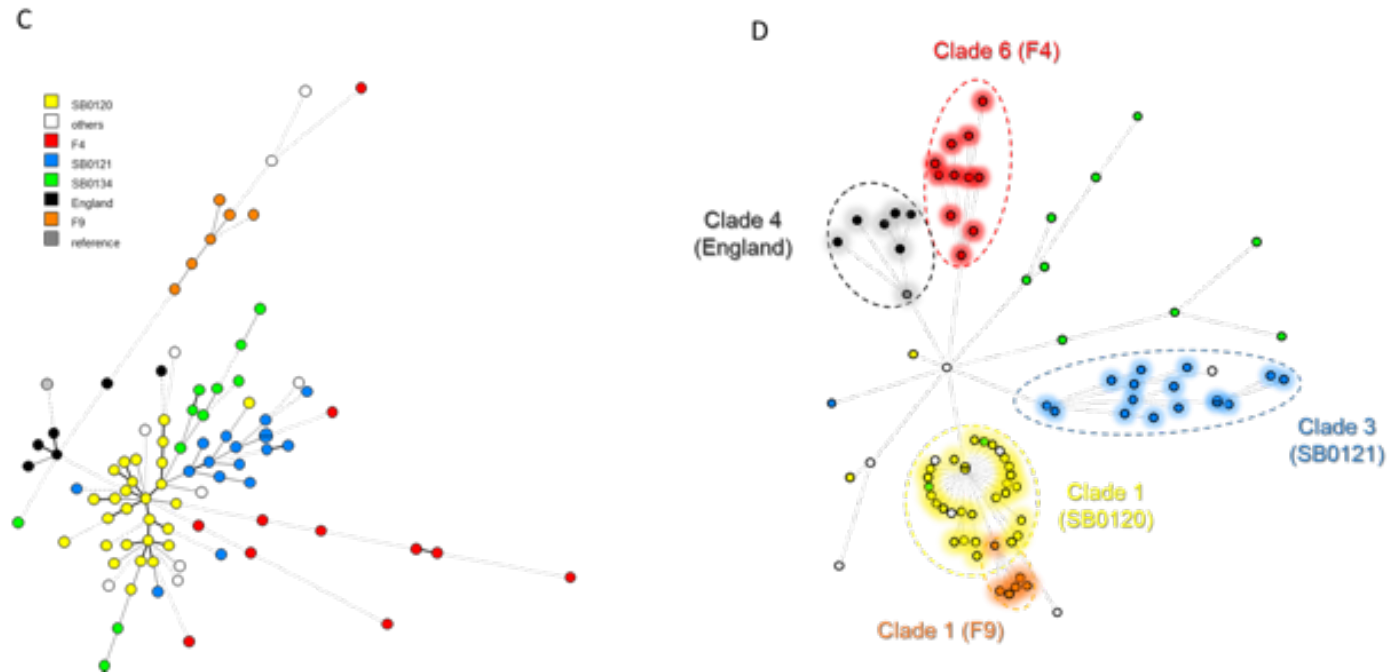
- Mutations "SNP" identification et sélection
- Analyses Phylogénétiques

Vue globale de la distribution des SNP sur le génome de *M. bovis*



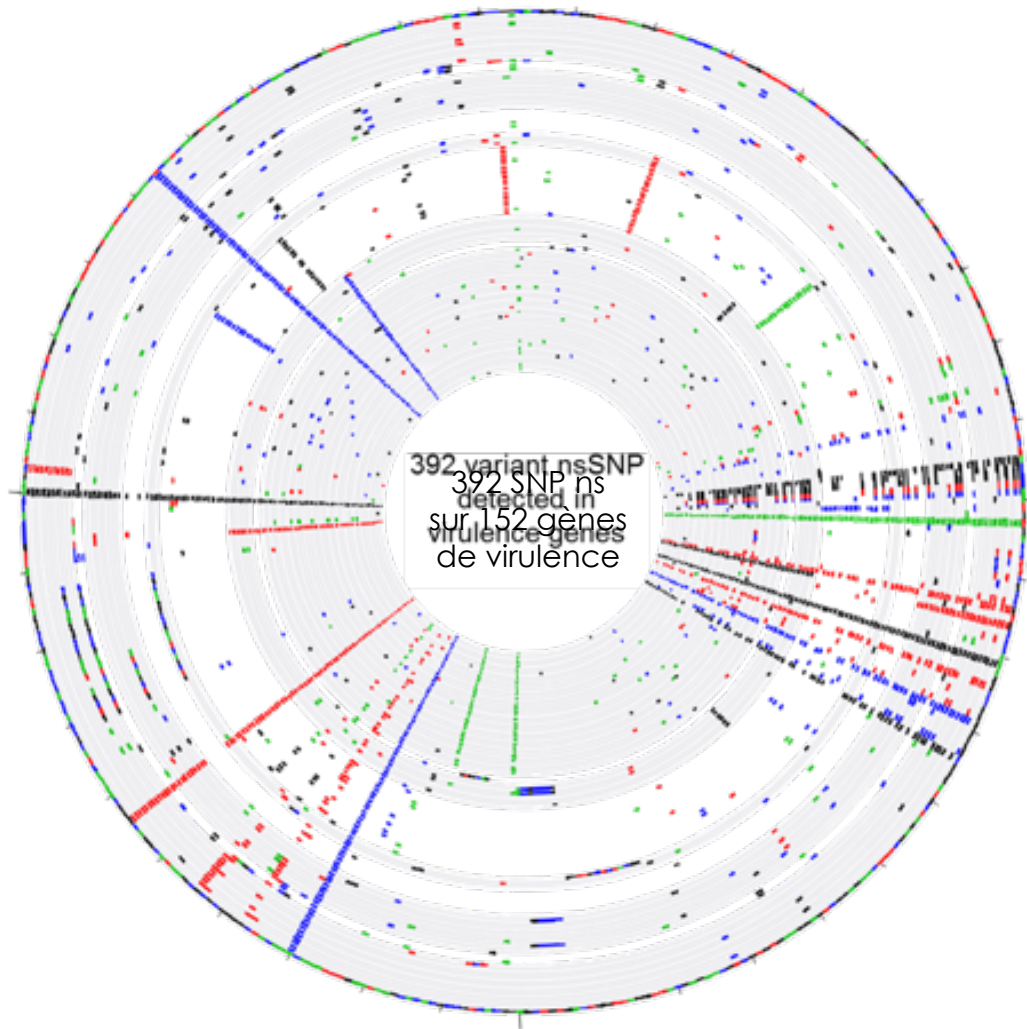
- 9170 variants SNP ont été identifiés entre la souche de référence *M. bovis* AF2122 et les 87 isolats.
- 7998 SNPs intra génique
1172 SNPs inter génique

Génotypage méthodes classiques versus SNP sur génome entier



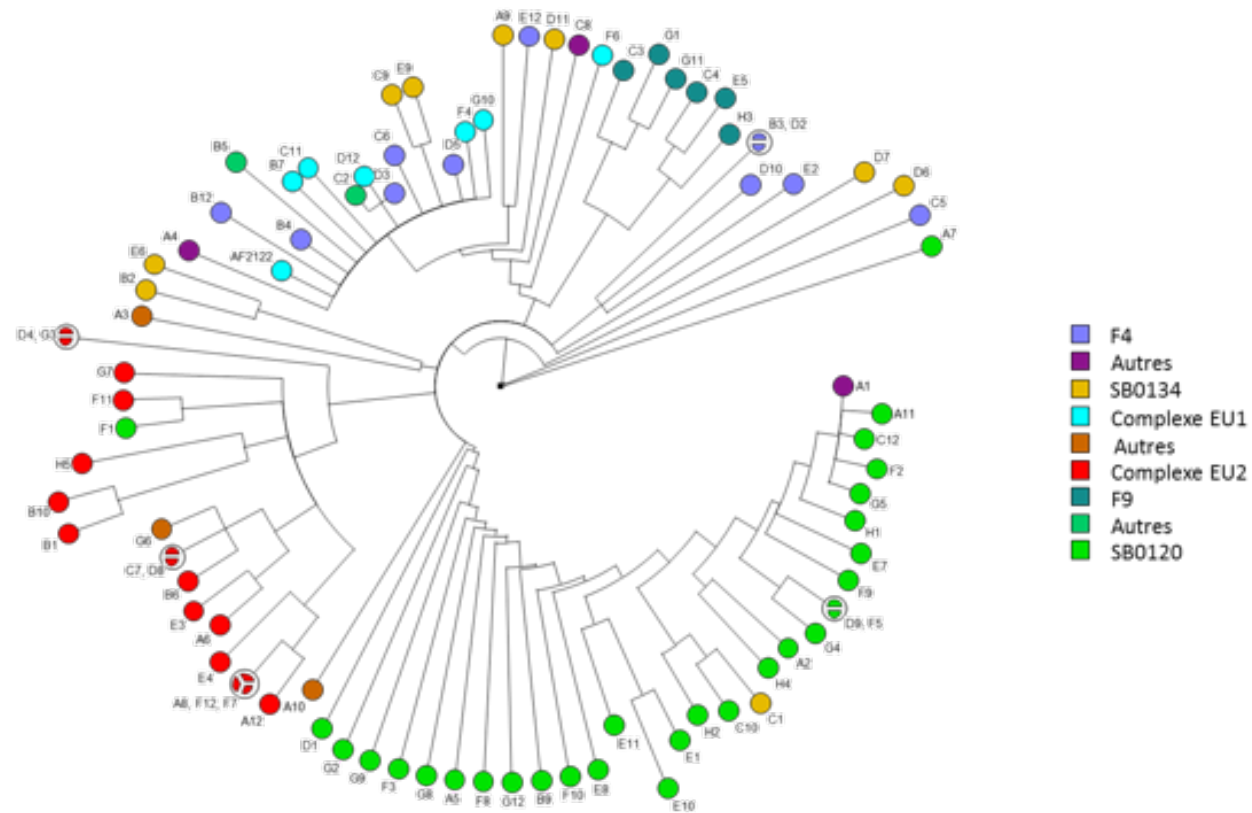
- Phylogénie congruente
- Meilleure résolution
- SNP sont de meilleurs marqueurs phylogénétiques

SNP associés à des traits de virulence ?

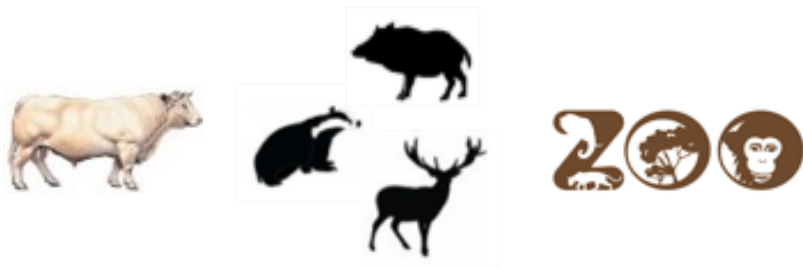


- 182 gènes de virulence étudiés
- 30 gènes sans mutation
- 568 SNP détectés dont 392 SNP non synonymes
- Certains SNPs spécifique de familles de souches

Modulation de traits de virulence entre groupes clonaux



➤ Souches discriminées par groupes clonaux sur base des SNPs ns détectés sur les gènes de virulence



Isolats

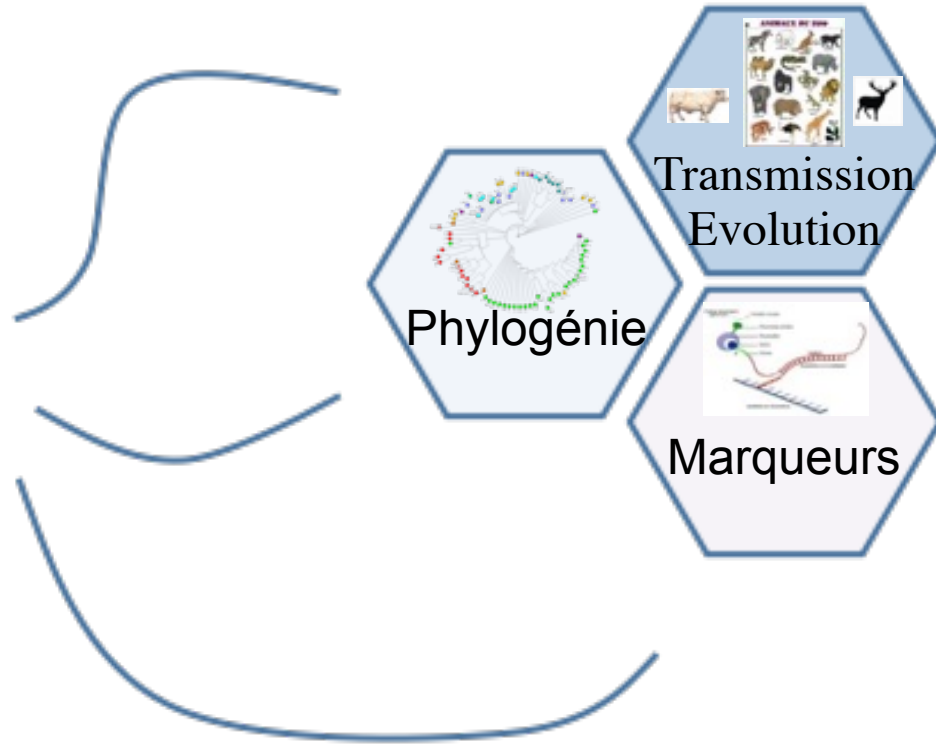


Séquençage



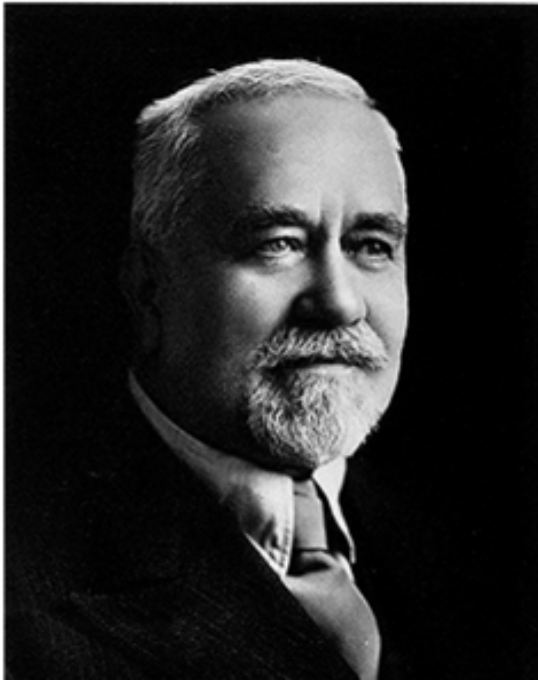
Assemblage

Approches génomiques: pour
quels objectifs ?



BCG: Bacille de Calmette et Guérin 1908-1921

ALBERT CALMETTE



CAMILLE GUÉRIN



ZOONOTIC TB: a plan for action



Tuberculosis (TB)

- Tuberculosis
- The End TB Strategy
- Areas of work
- TB publications**
- TB data
- News, events and features
- About us

Roadmap for zoonotic tuberculosis



Publication details

Number of pages: 24
Publication date: October 2017
Languages: English, Spanish, French
ISBN: (WHO) 978-92-4-151304-3
ISBN: (FAO) 978-92-5-109927-8
ISBN: (OIE) 978-92-95108-51-6

Downloads

- Roadmap for zoonotic tuberculosis (ENG) 1.42 MB
- Hoja de ruta contra la tuberculosis (SP) 1.37 MB
- Feuille de route pour la tuberculose (FR) 1.38 MB

Overview

This multisectoral roadmap details ten priorities for addressing zoonotic tuberculosis in people and bovine tuberculosis in animals.

It calls for concerted action through broad engagement across political, financial and technical levels, including government agencies, donors, academia, non-governmental organizations and private stakeholders.

To end the global TB epidemic by 2030, we must act today.

[International Union Against Tuberculosis and Lung Disease \(The Union\)](#)

[Food and Agricultural Organization of the United Nations \(FAO\)](#)

[World Organisation for Animal Health \(OIE\)](#)

United Nations Sustainable Development Goals
WHO End TB Strategy (2014)
Global Plan to End TB 2016-2020: address zTB

ZOONOTIC TB: a plan for action




Health topics Data Media centre Publications Countries Programmes Governance About WHO

Tuberculosis (TB)

- Tuberculosis
- The End TB Strategy
- Areas of work
- TB publications**
- TB data
- News, events and features
- About us

Roadmap for zoonotic tuberculosis



Publication details
 Number of pages: 24
 Publication date: October 2017
 Languages: English, Spanish, French
 ISBN: (WHO) 978-92-4-151304-3
 ISBN: (FAO) 978-92-5-109927-8
 ISBN: (OIE) 978-92-95108-51-6

Downloads

- Roadmap for zoonotic tuberculosis (ENG) 1.42 MB
- Hoja de ruta contra la tuberculosis (SP) 1.37 MB
- Feuille de route pour la tuberculose (FR) 1.36 MB

Overview
 This multisectoral roadmap details ten priorities for addressing zoonotic tuberculosis in people and bovine tuberculosis in animals.
 It calls for concerted action through broad engagement across political, financial and technical levels, including government agencies, donors, academia, non-governmental organizations and private stakeholders.
 To end the global TB epidemic by 2030, we must act today.

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union)

Food and Agricultural Organization of the United Nations (FAO)

World Organisation for Animal Health (OIE)

- AMÉLIORER LES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES**
1. Recueillir et présenter des données plus complètes et plus exactes
 2. Améliorer le diagnostic chez les humains
 3. Combler les lacunes en matière de recherche
- RÉDUIRE LA TRANSMISSION À L'INTERFACE ANIMAL-HOMME**
4. Assurer une meilleure sécurité sanitaire de l'alimentation humaine
 5. Améliorer la santé animale
 6. Réduire le risque pour les êtres humains
- RENFORCER LES DÉMARCHES INTERSECTORIELLES ET COLLABORATIVES**
7. Sensibiliser et accroître l'engagement et la collaboration
 8. Mettre au point des politiques et des lignes directrices
 9. Mettre en œuvre des interventions conjointes
 10. Plaider pour plus d'investissements

United Nations Sustainable Development Goals

End TB Strategy (2014)

Plan to End TB 2016-2020: address zTB





Merci de votre attention !
