
AVIS

relatif à la détermination d'un seuil pratique pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse

18 mai 2018

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a reçu le 18 juillet 2017 une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) concernant la détermination d'un seuil pratique pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse.

La saisine demande au HCSP de proposer un seuil d'incidence de référence correspondant à la notion de pays de « haute endémie tuberculeuse », pour que les praticiens disposent d'un niveau de seuil pratique, pour proposer :

- la vaccination par le BCG ;
- un (ou des) dépistage(s) de la tuberculose en cas de migration récente en France ;
- un dépistage d'une infection tuberculeuse latente et l'interprétation de son ancienneté.

Le HCSP a pris note que l'objet de la saisine n'est pas de :

- redéfinir la stratégie de détection précoce de la tuberculose maladie, car la Haute autorité de santé (HAS) a déjà été saisie de ce sujet ;
- définir la stratégie de prise en charge des migrants sur lequel le HCSP s'est déjà positionné ;
- de définir une stratégie de prise en charge ou de dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL), dont le HCSP a été récemment saisi par ailleurs.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publie chaque année des taux d'incidence de tuberculose par pays, avec leur intervalle de confiance [1]. Cependant il n'existe pas de définition universellement admise au plan international d'un seuil de « haute endémicité tuberculeuse », ni de seuil d'incidence « forte » ou « élevée ».

En conséquence, chaque pays industrialisé a élaboré et adapté son propre seuil de définition d'un pays de haute endémie –notamment pour le dépistage éventuel des migrants récents.

Il est habituel de considérer que le niveau d'endémicité tuberculeuse dans un pays ou une zone géographique est illustré par le taux d'incidence annuelle de tuberculose maladie (TM) dans ce territoire.

Le HCSP a pris en compte les points suivants :

1. Données sur l'épidémiologie de la tuberculose en France

La tuberculose reste une maladie fréquente dans le monde avec, selon l'OMS, un nombre de nouveaux cas estimé à environ 10 millions chaque année. En France comme dans la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, la morbidité et la mortalité dues à la tuberculose ont considérablement baissé avec une incidence, toutes formes confondues, inférieure à 10 cas pour 10^5 habitants depuis plus de 10 ans. Ce taux est aujourd'hui considéré comme faible, malgré des disparités territoriales et populationnelles parfois très importantes.

En 2015, le nombre de cas de tuberculose maladie déclarés était de 4 741, soit un taux de déclaration de 7,1 cas pour 10^5 habitants. Parmi ces cas, 72% avaient une localisation pulmonaire, soit un taux de 5,3/ 10^5 . Les taux de déclaration de la maladie restaient plus élevés à Mayotte (25,9/ 10^5), en Guyane (18,3/ 10^5), en Île-de-France (14,5/ 10^5) et dans certains groupes de population comme les personnes sans domicile fixe (167/ 10^5) et celles nées à l'étranger (35,1/ 10^5). Dans ce dernier groupe, le taux de déclaration était 10 fois supérieur à celui des personnes nées en France (3,2/ 10^5). Les tuberculoses chez les enfants de moins de 15 ans représentaient 5,2% des cas en 2015 dont 3 étaient des tuberculoses méningées. Le nombre de formes multirésistantes a augmenté de façon importante ces dernières années, passant de 48 cas en 2006 à 98 cas en 2015, principalement due à l'arrivée de malades originaires d'Europe de l'Est [2].

En 2015, le contexte du diagnostic de tuberculose était connu pour 88% des cas déclarés. Globalement, le diagnostic de tuberculose avait été effectué dans le cadre d'un recours spontané au système de soins pour 77%, dans le cadre d'une enquête autour d'un cas pour 6%, dans celui d'un dépistage pour 4% et dans un autre contexte pour 13% (bilan systématique avant mise sous anti-TNF α , suivi après transplantation d'organe, etc.) [2]. Chez l'enfant, le diagnostic était le plus souvent fait lors d'une enquête autour d'un cas. La découverte lors d'un dépistage systématique (foyers de travailleurs, centres de jour de personnes sans domicile fixe, centres d'hébergement d'urgence pour migrants, etc.) était une circonstance rare du diagnostic.

2. Risque de survenue de la tuberculose-maladie

Les immigrants originaires de zones à forte incidence de tuberculose active (notamment Afrique, Asie, Europe de l'Est, Amérique Latine, Russie) ont un risque supérieur d'avoir contracté l'infection et donc d'être porteurs d'une infection tuberculeuse latente (ITL) ou d'une tuberculose maladie (TM) [3, 4]. La prévalence de la TM chez des immigrants arrivant en Europe occidentale est en moyenne de l'ordre de 350/ 10^5 , cette moyenne reflétant mal des situations hétérogènes liées à la région d'origine, aux conditions de vie et aux conditions d'immigration (taux de 270/ 10^5 chez les migrants réguliers contre 1190/ 10^5 chez les réfugiés) [5]. Les personnes issues de pays de faible incidence et qui effectuent des séjours fréquents et/ou prolongés dans ces zones géographiques ont également un risque plus élevé d'ITL et de TM [6]. La TM des sujets migrants est le plus souvent secondaire à la réactivation d'une ITL acquise dans le pays d'origine, mais peut, plus rarement, être due à une infection contractée dans le pays d'accueil [3].

Il faut préciser que, dans une population d'adultes originaires de pays à forte incidence de tuberculose, le contage remonte le plus souvent à plus de deux ans et donc le risque de progression d'une ITL vers une TM est faible. Bien que recommandé par l'OMS [7], le dépistage de ces ITL est peu efficace et pas coût-efficace [8, 9]. De plus, la mise en œuvre du traitement de ces ITL est difficile [10]. En revanche, il est habituel de considérer que le risque de progression vers une TM chez les immigrants concerne surtout les enfants. Alors que 5 à 10 % des adultes infectés par *M. tuberculosis* développeront une TM au cours de leur vie, ce risque s'élève à 30 - 40 % pour les enfants âgés de moins d'un an. Ce risque diminue à 10 - 20 % chez les enfants de 1 - 2 ans, risque similaire à celui des enfants de plus de 10 ans, alors que la période 4 - 9 ans est une période à moindre risque chez les enfants immunocompétents [11].

3. Enquête sur les pratiques de différents pays européens pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse

Dans le cadre de cette saisine, Santé publique France (SPF) a interrogé les pays membres de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE) via le Centre européen de contrôle des maladies (ECDC). SPF a cherché à savoir si des seuils étaient utilisés pour définir un pays de haute endémie tuberculeuse et, le cas échéant, quels étaient ces seuils, si ceux-ci étaient différents pour cibler les enfants à vacciner par le BCG et pour dépister la tuberculose chez les migrants et sur quels arguments était basé le choix du seuil. Les résultats provisoires de cette enquête sont présentés dans l'annexe 1.

Parmi les 26 pays qui ont répondu à la question concernant le seuil d'endémicité à considérer pour décider d'une vaccination par le BCG, 10 pays utilisaient un seuil pour identifier les pays de haute endémie tuberculeuse. Ce seuil était $40/10^5$ (n=6) ou $50/10^5$ (n=3). Le choix du seuil était basé sur l'opinion d'experts pour 6 pays et non explicité pour 4 pays.

Parmi les 16 pays qui ont répondu à la question concernant le seuil d'endémicité à considérer pour décider du dépistage de la tuberculose maladie chez les migrants, 7 pays n'utilisaient pas de seuil dans leur stratégie de dépistage et 9 pays utilisaient un seuil pour identifier les pays de haute endémie tuberculeuse. Ce seuil était $40/10^5$ (n=4), $50/10^5$ (n=2) ou $100/10^5$ (n=3). Le choix du seuil était basé sur l'opinion d'experts pour 5 pays et non explicité pour 4 pays. Un pays avait basé son choix de seuil après une revue de littérature intégrant la notion de coût-efficacité.

4. Définition de zones géographiques à haut niveau d'incidence de la tuberculose et notion de seuil – revue de la littérature

Il n'existe pas de définition internationale consensuelle pour catégoriser les pays en fonction de leur niveau d'incidence de la tuberculose. Il est habituel de classer l'incidence de la tuberculose dans un pays ou une zone géographique en trois catégories : élevée, intermédiaire et faible. Les seuils utilisés pour cette catégorisation varient selon les sources, sauf le seuil pour une incidence faible qui est fixé à une incidence annuelle inférieure à $10/10^5$.

Dans le rapport annuel 2017 de l'OMS sur la lutte contre la tuberculose dans le monde [1], sur les 10,4 millions de cas incidents rapportés au cours de l'année 2016, les régions géographiques qui contribuaient le plus à ces cas incidents étaient par ordre décroissant l'Asie du Sud Est (45%), l'Afrique (25%) la région Pacifique occidentale (17%), la région Méditerranée orientale (7%); l'Europe (3%) et les Amériques (3%). Les pays à faible incidence correspondent à la quasi-totalité des pays à revenus élevés. Les 30 pays les plus touchés par la tuberculose avaient une incidence annuelle en 2016 comprise entre 150 et 300 cas/ 10^5 . Quelques pays étaient considérés comme à très haute incidence (incidence annuelle supérieure à 500 cas/ 10^5 : Corée du Nord, Lesotho, Mozambique, Philippines, Afrique du Sud.

Peu de données ont été publiées dans la littérature internationale sur les pratiques de dépistage de la tuberculose et l'utilisation de seuils dans les pays européens.

Dans une étude réalisée pour comparer les systèmes de déclaration de tuberculose dans des pays à haut niveau d'incidence, les seuils suivants ont été définis arbitrairement pour l'incidence annuelle : incidence élevée supérieure à 70 cas/ 10^5 , incidence intermédiaire 20-69 cas/ 10^5 , incidence faible inférieure à 20 cas/ 10^5 [3].

Le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) considère un pays comme à haute incidence d'infection tuberculeuse à partir d'un taux d'incidence de $40/10^5$ par an [12].

Récemment, une revue systématique de la littérature complétée d'une enquête dans 11 pays d'Europe de l'Ouest sur les recommandations de dépistage de la tuberculose (TM et ITL), ainsi que leurs rendements, a montré que les pratiques étaient hétérogènes et que, lorsque des seuils étaient définis et utilisés, ils n'étaient pas toujours les mêmes [13].

Le dépistage de la TM est pratiqué dans ces pays chez les adultes et les enfants de la même manière mais les pratiques diffèrent selon la catégorie d'immigrants :

- tous les demandeurs d'asile sont dépistés dans les 11 pays européens ;
- tous les immigrants (qu'ils soient ou non demandeurs d'asile) sont dépistés avant leur entrée au Royaume Uni (pre-entry screening) ;
- les Pays-Bas et la Norvège dépistent les immigrants provenant d'un pays où l'incidence est supérieure à 40 ou 50/10⁵ ;
- en Espagne, les immigrants sont dépistés s'ils sont issus d'un pays de haute endémicité (qui n'est pas définie par un taux d'incidence) ;
- pour les autres pays, il n'y a pas d'information sur les critères de dépistage.

Concernant le dépistage de l'ITL, les pratiques sont beaucoup plus hétérogènes :

- certains pays ne dépistent que les enfants immigrants, avec une limite d'âge variant de 5 à 18 ans : la Belgique dépiste tous les enfants de moins de 5 ans ; les Pays-Bas, la Norvège et le Royaume Uni dépistent les enfants de moins de 11 ans ou 15 ans s'ils sont issus de pays où l'incidence est supérieure à 40 ou 50/10⁵ ainsi que les adultes entre 18-35 ans s'ils sont issus de pays où l'incidence est supérieure à 150-200/10⁵ ;
- l'Espagne dépiste tous les migrants ;
- l'Allemagne n'effectue pas de dépistage d'ITL chez les migrants.

Plus récemment l'évaluation de l'efficacité (ou du rendement, c'est-à-dire le rapport du nombre de cas diagnostiqués sur le nombre de sujets dépistés) et du coût-efficacité de stratégies de dépistage de la TM et de l'ITL, notamment dans le bilan de santé chez des immigrants en provenance de pays de haute endémicité, ont conduit à identifier des seuils au-dessus desquels ces stratégies peuvent être efficaces et coût-efficaces. Mais les rendements ou les seuils varient bien sûr en fonction des outils de dépistage utilisés (radiographie pulmonaire, IDR, IGRA ou association de plusieurs de ces outils).

Dans une étude médico-économique conduite au Royaume Uni, il a pu être mesuré que chez des immigrants arrivant sur leur territoire, le seuil d'incidence de tuberculose du pays d'origine au-dessus duquel le dépistage par IGRA d'une ITL est le plus coût-efficace est de 40/10⁵ chez les moins de 16 ans et de 250/10⁵ chez les 16-35 ans [14]. Une étude systématique de la littérature publiée en 2018 suggère également que le dépistage de l'ITL chez les immigrants est d'autant plus coût-efficace qu'il cible des « sujets jeunes originaires de pays où l'incidence de la tuberculose est élevée », sans qu'un seuil ou une catégorie d'âge n'aient été définis [15].

Dans une étude systématique de la littérature publiée en 2018, le coût-efficacité du dépistage de la TM chez des immigrants était maximal lorsque le taux d'incidence de la tuberculose dans leur pays d'origine était supérieur à 120/10⁵ [16]. Enfin, le dépistage de l'ITL est moins coût-efficace que celui de la TM [17].

5. Comparaison de deux façons de définir les pays de haute endémicité : recours à la notion de seuil d'incidence ou de zone géographique

Comme observé dans la Figure 1 (cf. annexe 2), le seuil d'incidence de 40/10⁵ a une bonne concordance avec les zones géographiques utilisées en France pour définir un pays de haute endémie tuberculeuse. En effet, à quelques exceptions près et si on ne tient pas compte de certains petits pays (souvent des îles de la Caraïbe ou du Pacifique peu représentés parmi les populations migrantes en France), l'Afrique dans son ensemble, la très grande majorité des pays d'Asie incluant ceux du Proche-Orient et du Moyen-Orient, une grande partie des pays d'Amérique Centrale et d'Amérique du Sud et la plupart des pays d'Europe Centrale et d'Europe de l'Est comprenant en particulier les pays de l'ex-URSS constituent les zones géographiques de haute endémicité et l'incidence de la tuberculose dans la plupart des pays de ces zones est supérieure à 40/10⁵.

Si le seuil de $50/10^5$ est choisi, il n'y a pas de différence significative sauf en Amérique du Sud où le nombre de pays de haute endémicité diminue (Figure 2, en annexe 2).

De ces zones de haute endémicité (Afrique, Asie, etc.), il sera nécessaire d'exclure des pays dont l'incidence de la tuberculose est faible (inférieure à $10/10^5$), de manière pérenne et fiable. Ceci conduirait par exemple à exclure Israël (3,5) du Proche Orient. Inversement, dans les zones de faible incidence, ceci conduirait à considérer des pays où l'incidence de la tuberculose est supérieure ou égale à $10/10^5$ comme à risque. C'est le cas par exemple du Portugal en Europe de l'Ouest (cf. annexe 3¹).

Pour chaque zone géographique, il conviendrait donc de définir (et actualiser) une liste de pays dont l'incidence de la tuberculose les distingue de celle de la zone.

Une enquête a été réalisée au sein du réseau national des Centres de lutte antituberculeuse (CLAT). La question posée était : "*Si vous disposiez d'un outil actualisé pour identifier les pays de forte incidence de tuberculose dans le monde, lequel vous serait le plus utile : i) une mappemonde présentant les grandes zones géographiques de forte incidence, ii) une liste alphabétique des pays de forte incidence, iii) les deux ?*". Tous les CLAT français (n = 250) ont été sollicités et 81 ont répondu : 76 ont répondu que les deux outils seraient utiles, 5 seulement la mappemonde et aucun seulement la liste des pays.

6. Synthèse

Dans la littérature, dans les recommandations de l'OMS [18], dans les choix faits par la plupart des pays européens pour définir leurs stratégies de santé publique, les zones géographiques où l'incidence annuelle de la tuberculose est supérieure à $40/10^5$ sont qualifiées de zones de haute endémicité. Dans la mesure où cette valeur est la plus utilisée, le HCSP recommande d'utiliser également cette valeur seuil, même si les bases de ce choix ne sont pas très robustes et si cette valeur concerne surtout la vaccination des enfants par le BCG.

Les résultats de l'enquête européenne et les comparaisons effectuées avec les zones de haute incidence utilisées en France permettent de conclure qu'il est possible de définir un pays de haute endémicité avec une bonne concordance, soit par une incidence de la tuberculose supérieure à $40/10^5$, soit par son appartenance à une zone géographique de haute incidence, comme il est d'usage de le faire en France.

Faire référence à un seuil est plus précis. Si les données recueillies sont de qualité, cela permet de mieux coller avec la réalité du risque en évitant de considérer à tort un pays comme de forte endémicité tuberculeuse alors qu'il ne l'est pas. Définir un pays de haute endémicité par un seuil d'incidence a cependant plusieurs inconvénients, parmi lesquels :

- les données d'incidence sont fournies par l'OMS et la qualité de ces estimations dépend des données nationales disponibles, obtenues à partir d'enquêtes d'incidence, de dispositifs de surveillance ou autres sources. Or ces données sont dans un certain nombre de pays de qualité insuffisante ;
- l'incidence de la tuberculose dans un pays est une moyenne nationale, masquant des disparités géographiques au sein d'un même pays ;
- les pays de faible ou moyenne incidence peuvent être situés dans des zones de haute incidence de tuberculose et cette proximité géographique et les mouvements de population qui existent entre ces pays pourraient avoir un impact (pas facile à mesurer) sur l'incidence de la tuberculose dans ces pays.

En Europe, le choix des enfants à vacciner par le BCG fait le plus souvent appel au seuil d'incidence de $40/10^5$ pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse. En février 2018,

¹ Cette annexe a été modifiée par la CS MIME le 7 septembre 2018.

l'OMS recommande la vaccination par le BCG pour les pays où l'incidence de la tuberculose est supérieure à $40/10^5$ [18]. Ceci est cohérent avec les résultats de l'enquête européenne.

La situation est moins claire pour le dépistage de la tuberculose (TM ou ITL) chez les immigrants. En effet, le choix d'un seuil fait intervenir outre l'incidence de la tuberculose dans le pays d'origine, l'âge de l'immigrant, les conditions dans lesquelles la migration s'est effectuée, les outils utilisés pour le dépistage, le délai entre l'arrivée dans le pays d'accueil et la réalisation du dépistage, qui influent sur le rendement et le coût-efficacité du dépistage. Les données disponibles montrent que le seuil d'incidence à partir duquel le dépistage de la tuberculose chez les immigrants peut devenir « coût-efficace » est supérieur à celui utilisé pour cibler les indications de vaccination des enfants par le BCG, le seuil le plus bas retrouvé dans la littérature pour le dépistage de la tuberculose chez des immigrants adultes étant de $100/10^5$.

Le HCSP recommande :

- de considérer comme un pays de haute endémicité tuberculeuse un pays où l'incidence annuelle de la tuberculose maladie est supérieure à $40/10^5$ habitants ;
- d'utiliser cette valeur seuil de $40/10^5$ pour définir les indications de vaccinations par le BCG chez les enfants provenant de pays de haute endémicité, nés de parents originaires de ces pays ou ayant des contacts étroits avec des personnes provenant de ces pays, ou devant s'y installer ;
- de faciliter la communication de l'information sur la situation épidémiologique des différents pays du monde vis-à-vis de la tuberculose en fournissant la liste des zones géographiques de haute endémicité ainsi que celle des quelques pays constituant une exception dans ces zones ; ce document figure en annexe (Annexe 3) de cet avis et devra faire l'objet d'une actualisation régulière.

Le HCSP considère :

- que la définition d'un seuil d'incidence pour préciser les indications de dépistage de la tuberculose (TM ou ITL) chez les immigrants ne peut être univoque et dépend de l'âge de l'immigrant, des conditions dans lesquelles la migration s'est effectuée, des outils utilisés pour le dépistage, de l'ancienneté de l'immigration et de considérations médico-économiques.
- que les données disponibles montrent que le seuil d'incidence de la tuberculose (dans le pays d'origine) à partir duquel le dépistage de la tuberculose chez les immigrants peut devenir "coût-efficace" est supérieur à $40/10^5$, en particulier pour les adultes, chez lesquels le seuil le plus bas est plutôt $100/10^5$.
- qu'en raison de l'insuffisance de ces données et de la nécessité d'une expertise médico-économique, la question de la définition d'un seuil d'incidence de la tuberculose dans le pays d'origine pour décider de la stratégie de dépistage de l'ITL et de la TM, en particulier chez les immigrants, doit être traitée par les groupes d'experts travaillant actuellement sur ces deux sujets (stratégie de détection précoce de la tuberculose maladie par la HAS et définir une stratégie de dépistage et de prise en charge de l'ITL par le HCSP).

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

La Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes (CS MIME) a tenu séance le 18 mai 2018. 15 membres présents sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. Aucun conflit d'intérêt soumis à départ ; 15 votes pour.

Références bibliographiques

1. WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ ou http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/
2. Guthmann JP, Ait Belghiti F, Levy-Bruhl D. Épidémiologie de la tuberculose en France en 2015. Impact de la suspension de l'obligation vaccinale BCG sur la tuberculose de l'enfant, 2007-2015. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2017;(7):116-126.
3. Uplekar M, Atre S, Wells WA et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practice. Eur Respir J 2016;48(6):1571-1581.
4. Asadi L, Heffernan C, Menzies D, Long R. Effectiveness of Canada's tuberculosis surveillance strategy in identifying immigrants at risk of developing and transmitting tuberculosis: a population-based retrospective cohort study. Lancet Public Health 2017;2(10):e450-e457.
5. Arshad S, Bavan L, Gajari K, Paget SN, Baussano I. Active screening at entry for tuberculosis among new immigrants: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2010;35(6):1336-1345.
6. Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW et al. Association of tuberculin sensitivity in Dutch adults with history of travel to areas of with a high incidence of tuberculosis. Clin Infect Dis 2001;33(3):300-304.
7. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. N Engl J Med 2015;372(22):2127-2135.
8. Dasgupta K, Menzies D. Cost-effectiveness of tuberculosis control strategies among immigrants and refugees. Eur Respir J 2005;25(6):1107-1116.
9. Dasgupta K, Schwartzman K, Marchand R, Tennenbaum TN, Brassard P, Menzies D. Comparison of cost-effectiveness of tuberculosis screening of close contacts and foreign-born populations. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6):2079-2086.
10. Lonroth K, Mor Z, Erkens C et al. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. Int J Tuberc Lung Dis 2017;21(6):624-637.
11. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med 2006;173(10):1078-1090.
12. Hardy AB, Varma R, Collins T, Moffitt SJ, Mullarkey C, Watson JP. Cost-effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis infection: the QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for immigrants from high burden countries. Thorax 2010;65(2):178-180.
13. Kunst H, Burman M, Arnesen TM et al. Tuberculosis and latent tuberculosis infection screening of migrants in Europe: comparative analysis of policies, surveillance systems and results. Int J Tuberc Lung Dis 2017;21(8):840-851.
14. Pareek M, Watson JP, Ormerod LP et al. Screening of immigrants in the UK for imported latent tuberculosis: a multicentre cohort study and cost-effectiveness analysis. Lancet Infect Dis 2011;11(6):435-444.

15. Greenaway C, Pareek M, Abou Chakra CN et al. The effectiveness and cost-effectiveness of screening for latent tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review. *Eurosurveillance* 2018;23(14):17-00543.
16. Greenaway C, Pareek M, Abou Chakra CN et al. The effectiveness and cost-effectiveness of screening for active tuberculosis among migrants in the EU/EEA: a systematic review. *Eurosurveillance* 2018;23(14):17-00542.
17. Schwartzman K, Menzies D. Tuberculosis screening of immigrants to low-prevalence countries. A cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):780-789.
18. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper - February 2018. <http://www.who.int/wer/2018/wer9308/en/>. 3-3-2018.

Annexe 1 - Résultats provisoires de l'enquête de Santé publique France auprès des pays européens.

Vaccination par le BCG

Politique vaccinale	N* = Nombre de pays
Pas de vaccination BCG	4
Vaccination BCG généralisée à tous les enfants	8
Vaccination ciblée sur les enfants (ou parents) originaires de pays à haute endémie tuberculeuse définie par :	
- Incidence TB $\geq 25/100\ 000$	1
- Incidence TB $\geq 40/100\ 000$	6
- Incidence TB $\geq 50/100\ 000$	3
- Région géographique	3
- Liste publiée dans un site web	1
TOTAL	26

*Pas de réponse : 5 pays

Dépistage de la tuberculose chez les migrants

Politique de dépistage	N* = nombre de pays
Dépistage sans seuil	7
Dépistage avec un seuil :	
- Incidence TB $\geq 40/100\ 000$	4
- Incidence TB $\geq 50/100\ 000$	3
- Incidence TB $\geq 100/100\ 000$	3
TOTAL	17

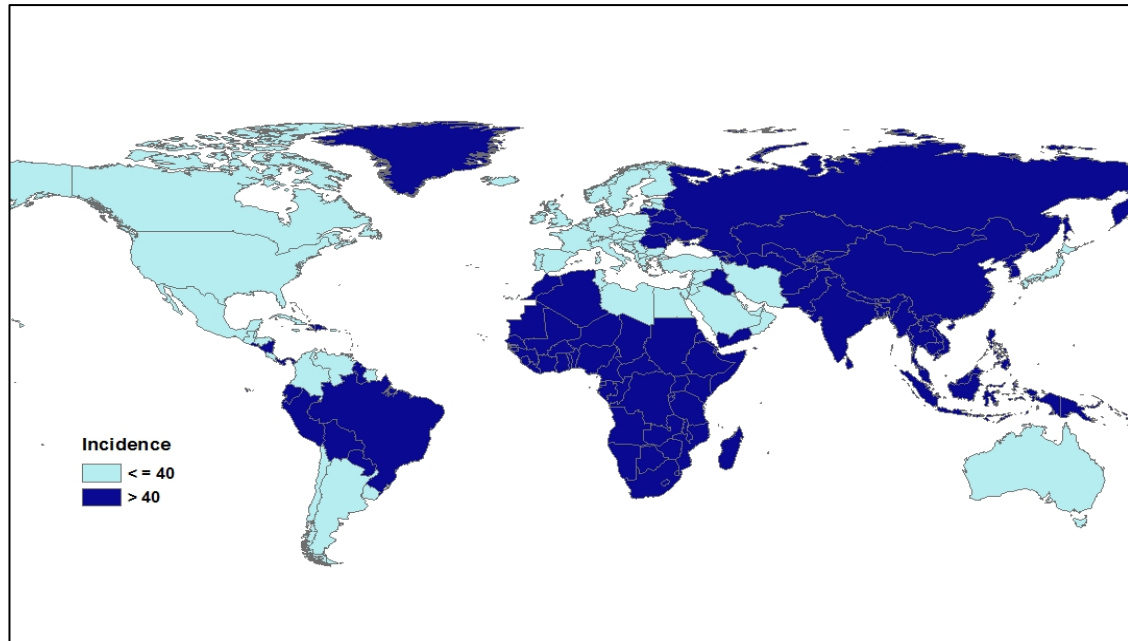
*Pas de réponse : 14 pays

Raisons pour le choix d'un seuil

	BCG : nombre de pays	Dépistage nombre de pays
Aucune raison (indiquée)	4	3
Opinion d'expert	6	5
Littérature, coût-efficacité		1
TOTAL	10	9

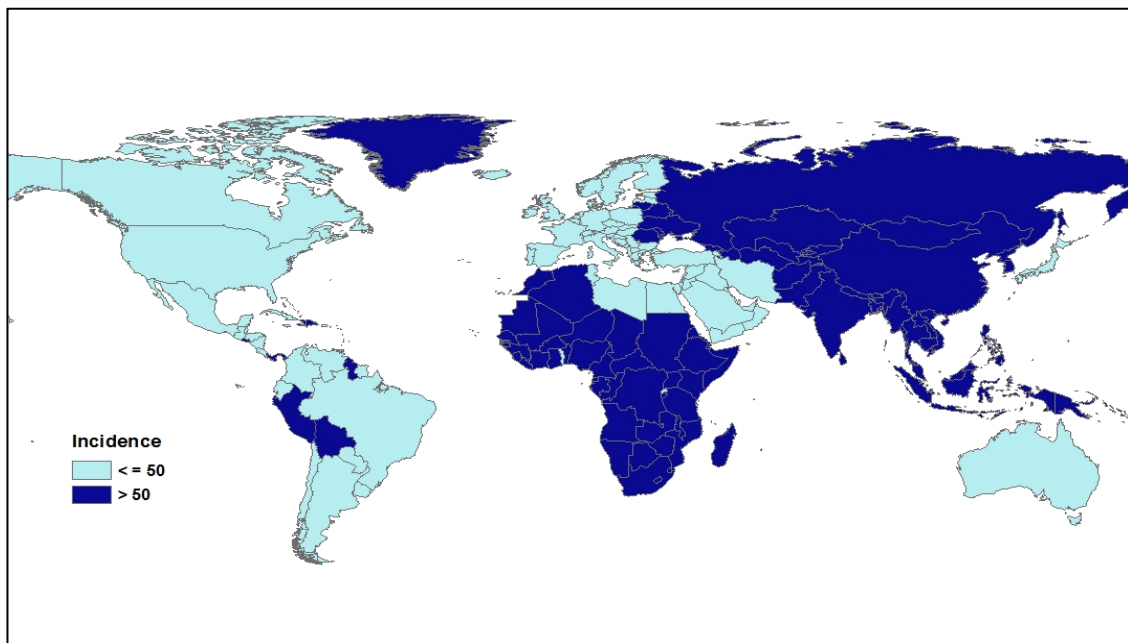
Annexe 2. Cartes des pays selon le seuil d'incidence de tuberculose

Figure 1: Pays de haute incidence de tuberculose selon un seuil de 40/100 000 (données 2016)



Source: Santé publique France, à partir des données de l'OMS 2016 (<http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>)

Figure 2: Pays de haute incidence de tuberculose selon un seuil de 50/100 000 (données 2016)



Source: Santé publique France, à partir des données de l'OMS 2016 (<http://www.who.int/tb/country/data/download/en/>)

Annexe 3. Tableau des zones géographiques de "haute et faible endémicité" pour la tuberculose.

Source : données OMS rapport 2017 [1]

Zones géographiques	Endémicité tuberculeuse ¹⁻²	Exceptions ³
Afrique	Haute	
Asie	Haute	<i>NB⁴ : l'incidence au Japon est de 18/10⁵</i>
Australie et Iles du Pacifique	Haute	Australie, Nouvelle-Zélande, Samoa, Tonga
Proche Orient et Moyen Orient	Haute	Chypre, Emirats Arabes Unis, Israël, Jordanie, Oman
Amérique Centrale, Amérique du Sud et Caraïbes	Haute	Antigua et Barbuda, Barbade, Bermudes, Bonaire, Cuba, Costa Rica, Curaçao, Jamaïque, îles Vierges et Caïman, Porto Rico
Europe Centrale et Europe de l'Est (incluant la Russie)	Haute	Grèce, Hongrie, Slovaquie, Slovénie, Tchéquie
Amérique du Nord	Faible	
Europe du Nord	Faible	Groenland
Europe de l'Ouest	Faible	<i>NB⁴ : L'incidence de la tuberculose au Portugal est de 20/10⁵.</i>

1 La haute endémicité tuberculeuse est définie par une incidence de la maladie supérieure à 40/10⁵

2 La faible endémicité est définie par une incidence de la maladie inférieure à 10/10⁵

3 Pour les zones de haute endémicité, les exceptions sont les pays avec une incidence inférieure à 10/10⁵. Pour les zones de faible endémicité, les exceptions sont les pays avec une incidence supérieure à 40/10⁵.

4. L'indication de vaccination par le BCG pour les personnes originaires de ce pays doit être discutée au cas par cas en tenant compte des autres facteurs de risque.

Annexe 4. Saisine de la DGS



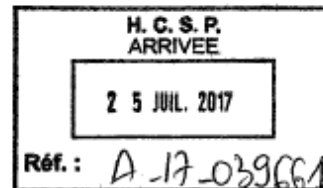
MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris, le 18 JUIL. 2017

Sous-direction de la santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau SP2 des infections VIH, IST, hépatites et tuberculose
Tél. 01 40 56 69 29
thierry.comolet@sante.gouv.fr

PEGASE : D-17-013316



Monsieur le Président
Haut Conseil de Santé Publique
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon
75014 Paris

Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant la détermination d'un seuil pratique pour définir un pays de haute endémicité tuberculeuse.

Le risque de développer une tuberculose d'une personne étant fortement influencé par la prévalence de cette maladie dans un lieu de vie ou de travail, certaines recommandations de santé publique sont spécifiques aux voyages ou aux séjours dans - ou en provenance - des pays de « haute endémicité tuberculeuse », avec une définition assez large. Il s'agit notamment :

- De la recommandation de vacciner par le BCG les enfants dont les parents sont originaires d'un de ces pays (cf. avis CSHPF/CTV, séance du 9 mars 2007¹, Avis HCSP du 18 avril 2016²);
- De la recommandation de vacciner par le BCG les enfants devant effectuer un séjour prolongé dans un tel pays ;
- De la recommandation de dépister la tuberculose (et/ou de dépister l'infection tuberculeuse latente) chez les personnes provenant de tels pays ou ayant séjourné durablement dans de tels pays (cf. avis du CSHPF du 30 septembre 2005 relatif à la lutte antituberculeuse chez les migrants³ ; avis non publié du HCSP du 6 mai 2015⁴).

¹ Dont l'Annexe 2 stipule qu'il s'agit du : « continent africain dans son ensemble. Le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient. Les pays d'Amérique centrale et du sud, Les pays d'Europe Centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex URSS. Dans l'Union européenne, Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

² Cet avis reprend exactement la même définition de l'aire géographique concernée que l'avis de 2007

³ Cet avis de 2005 indiquait en Annexe « Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont : Le continent africain dans son ensemble. Le continent asiatique dans son ensemble, à l'exception du Japon. Les Amériques centrale et du sud. Les pays d'Europe Centrale et de l'Est hors UE (Albanie, Bosnie & Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Macédoine, Roumanie, Serbie & Monténégro). Les pays de l'ancienne Union Soviétique y compris les pays baltes (Estonie, Lituanie et Lettonie) En ce qui concerne les départements d'outre mer en France, la Guyane peut être considérée comme une zone à forte incidence »

⁴ Dans cet avis de 2016 la liste des pays de haute endémicité tuberculeuse ne comprend plus de pays de l'Union Européenne, et la liste retenue est : « l'Afrique dans son ensemble, Amérique du Sud et Amérique centrale, Asie dans sa totalité y compris le Moyen-Orient et pays de l'Europe de l'Est hors Union européenne »

En se fondant sur les notifications et parfois d'autres méthodes, l'Organisation Mondiale de la Santé publie chaque année des données chiffrées par pays concernant la tuberculose, notamment les taux d'incidence, avec leur intervalle de confiance. Cependant, il n'existe pas de définition universellement admise au plan international d'un seuil de « haute endémicité tuberculeuse », ni de seuil de « forte incidence » ou « d'incidence élevée » ni, *a fortiori*, de prévalence élevée. L'OMS a adopté en 2016 un mode de présentation des pays les plus affectés par la tuberculose (« high burden countries ») mais cette approche –qui intègre la notion de nombre absolu de cas- ne nous dit rien des pays qui ne sont pas parmi les trente plus affectés mais qui sont quand même caractérisés par une prévalence très élevée de tuberculose, par exemple les pays africains francophones de petite taille.

Les données publiées montrent de plus certaines évolutions de cette morbidité, évolution qui plaiderait en faveur d'une révision de notre liste de pays de « haute endémicité » (cf. Annexe, notamment en ce qui concerne les pays du proche Orient et des Caraïbes).

Chaque pays industrialisé a élaboré et adapté son propre seuil⁵ de définition d'un pays de haute endémie, notamment pour le dépistage éventuel des primo arrivants, mais ces seuils sont variables entre pays et même dans le temps.

Même s'il est clair que les données d'incidence publiées concernant certains pays sont des estimations imparfaites et que les moyennes nationales masquent des différences importantes infra-nationales, et tout en reconnaissant que les facteurs de risque de l'exposition à la tuberculose ne sont pas uniquement géographiques et qu'il existe d'autres éléments/facteurs de risque susceptibles d'être pris en compte (contage familial ou professionnel, conditions de vie ou de détention, état nutritionnel, terrain immunologique etc.), il serait fort utile pour les praticiens de disposer d'un niveau seuil pratique, afin de définir clairement à qui proposer :

- (i) la vaccination par le BCG,
- (ii) un (ou des) dépistage de la tuberculose en cas de migration récente en France ou/et
- (iii) un dépistage d'une infection tuberculeuse latente⁶ et l'interprétation de son ancienneté.

C'est pourquoi, je souhaiterais que le HCSP me propose d'ici le 31 mars 2018, un seuil d'incidence de référence correspondant à la notion de pays de « haute endémie tuberculeuse », et en précise la source de données à prendre en compte.

Le Directeur Général de la Santé,



Professeur Benoît VALLET

⁵ L'HAS en 2015 dans un avis concernant les tests IGRA http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf cite -de manière incomplète- un (seul des) taux seuil retenu par les anglais dans leur recommandations <https://www.gov.uk/guidance/tuberculosis-screening>

⁶ Les anglais utilisent actuellement un taux différent pour rechercher (i) une tuberculose maladie chez un migrant (40/100 000) ou (ii) une infection tuberculeuse latente (150 /100 000) en se fondant sur un argumentaire <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330991170069X>

Annexe 5.

Composition du groupe de travail

Bruno Hoen, CS MIME, HCSP, responsable du groupe

Johann Cailhol, CS MIME, HCSP

Emmanuel Debost, CS MIME, HCSP

Philippe Fraisse, Groupe pour la recherche et l'enseignement en infectiologie SPLF, CHRU Strasbourg.

Jean-Paul Guthmann, Santé publique France

Membres du Secrétariat Général du HCSP

Jean-Michel Azanowsky

Annette Colonnier

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes

Le 18 mai 2018

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr