Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la détection, la prise en charge et la surveillance d'infections tuberculeuses suite à la découverte d'une tuberculose animale à *Mycobacterium bovis*

25 septembre 2020

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi par la Direction générale de la santé (DGS) le 20 août 2019 sur l'élaboration de recommandations concernant la détection, la prise en charge et la surveillance des infections tuberculeuses latentes (ITL) ou tuberculose maladie, suite à la découverte d'une tuberculose animale à *Mycobacterium bovis* (cf. annexe 1).

Dans le contexte d'une augmentation des foyers de tuberculose bovine observée dans certains départements français et de la révision des missions des Centres de lutte antituberculeuse (CLAT), il est demandé au HCSP de proposer des recommandations en particulier sur le dépistage et la prise en charge des ITL autour d'un cas animal et de définir les populations concernées. Il est proposé que le HCSP s'appuie sur l'expertise de Santé publique France (SPF) et de la Mutualité sociale agricole (MSA) qui a élaboré un référentiel en 2018 sur le suivi médical des travailleurs après exposition à la tuberculose bovine [1].

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire associant des experts membres ou non du HCSP (cf. composition du groupe en annexe 2).

Pour répondre à cette saisine, le GT s'est appuyé sur une analyse des textes réglementaires et de la documentation disponible ainsi que sur la réalisation d'auditions et des demandes de contributions écrites auprès de parties prenantes. Le présent avis repose sur :

- une analyse de la situation nationale et internationale de la tuberculose d'origine bovine ;
- une revue de la littérature et de la documentation disponible ;
- une enquête auprès des pays européens sur leurs éventuelles recommandations ;
- la réalisation d'auditions (cf. liste des personnes auditionnées en annexe 3).

LE HCSP A PRIS EN COMPTE LES ÉLÉMENTS SUIVANTS

1. Présentation de *Mycobacterium bovis*

Il s'agit d'une mycobactérie du complexe *tuberculosis* qui comprend plusieurs espèces à risque de transmission zoonotique : *Mycobacterium (M.) bovis*, responsable de tuberculose bovine, *M. caprae*, plus rarement cause dans la tuberculose bovine et *M. microti et M. pinnipedi,* à origine de rare transmission zoonotique.

Le réservoir de *M. bovis* est animal, principalement les bovins. Cependant cette bactérie a été identifiée chez de nombreuses autres espèces d'animaux domestiques (notamment : caprins, ovins, cervidés d'élevage) et de la faune sauvage (sangliers, cervidés, furets, rats, antilopes). Des 188 pays rapportant la surveillance de la tuberculose bovine à l'OIE (World Organisation for Animal Health) [2], 82 pays ont rapporté des cas dans les cheptels de janvier 2017 à juin 2018 L'homme malade peut aussi constituer un réservoir de *M bovis.*

Contrairement à *M. tuberculosis, M. bovis* est moins performant à se multiplier dans les macrophages humains, ce qui suggère un risque diminué de transmission à l'homme [3].

1.1 Caractéristiques physico-chimiques

M. bovis est une bactérie relativement résistante en milieu extérieur car elle peut survivre plusieurs semaines (4 semaines) dans la terre humide ou sèche et dans l'environnement protégé de la lumière (excréments).

Comme toutes les mycobactéries, *M. bovis* est inactivée par la chaleur (à plus de 65°C pendant au moins 30 minutes). En termes de désinfectants, les aldéhydes (glutaraldéhyde), les composés chlorés (hypochlorite de sodium), les oxydants (l'acide peracétique) sont bactéricides sur les mycobactéries avec des temps de contacts plus longs que pour les bactéries à Gram positif ou à Gram négatif. Ceci est dû à la structure de la paroi bactérienne (acido-alcoolo-résistante} [4].

1.2 Diagnostic microbiologique

Le diagnostic d'orientation d'une infection à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* repose sur la mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistant (BAAR) à l'examen microscopique des frottis des échantillons respiratoires (crachats, tubages, liquide de lavage broncho-alvéolaire), voire extra-respiratoires. La sensibilité de cette technique est de 10 000 à 100 000 bacilles/ml d'échantillons, permettant d'identifier les malades les plus contagieux.

La culture de *Mycobacterium tuberculosis* complex en milieu solide à l'œuf (Löwenstein-Jensen) prend de 2-3 semaines (si prélèvement riche en bacilles, examen microscopique positif) à 3-6 semaines (si prélèvement pauvre en bacilles, examen microscopique négatif) et est détectée plus précocement en milieu liquide agité (5-10 jours et 10 jours-4 semaines, respectivement). Une caractéristique de *M. bovis* est que sa culture est favorisée par le pyruvate (milieu de Colestos ou Middlebrook). L'identification de *M .tuberculosis* complex à partir d'une culture positive est rapide (en 10-15 minutes) par test immunochromatographique de détection de l'antigène MPT64. Cette technique a grandement facilité le diagnostic au laboratoire par rapport aux techniques classiques biochimiques longues, complexes et dangereuses.

Des techniques moléculaires commercialisées permettent la détection rapide de *M. tuberculosis* complex directement à partir de l'échantillon clinique ou à partir d'une culture positive. L'identification de l'espèce au sein du complexe tuberculosis n'est pas réalisée de manière systématique dans tous les laboratoires. Le microbiologiste peut être orienté vers *M. bovis* par l'aspect des colonies sur milieux solides mais peu de laboratoires continuent à utiliser des milieux solides. Les tests biochimiques autrefois utilisés pour identifier *M. bovis* sont abandonnés. Des tests moléculaires permettant de différencier les différentes espèces au sein du complexe (séquençage ou hybridation inverse sur bandelette après amplification d'une région particulière du gène *gyrB)* sont peu utilisés en raison de la très large prédominance (~95% en France) de l'espèce *M. tuberculosis*. Cependant, il est important de noter que, contrairement aux autres espèces du complexe tuberculosis, *M. bovis* est naturellement résistant au pyrazinamide, ce qui empêche d'utiliser la quadrithérapie de 6 mois et impose le traitement de 9 mois sans pyrazinamide. Cette résistance naturelle peut être détectée lors de l'antibiogramme phénotypique en milieu solide ou liquide ou indirectement par biologie moléculaire par recherche de mutations conférant la résistance au pyrazinamide dans le gène *pnca* qui code pour la pyrazinamidase. La présence de la « mutation naturelle » C169G dans ce gène est évocatrice de *M. bovis* car les souches de *M. tuberculosis* ayant une résistance acquise au pyrazinamide, et qui sont essentiellement des souches multirésistantes, portent en général des mutations différentes dans ce gène. La confirmation de l'espèce *M. bovis* par un test moléculaire est conseillée devant une souche du complexe tuberculosis mono-résistante au pyrazinamide ou hébergeant la mutation C169G dans le gène *pnca*.

Les techniques de séquençage de nouvelle génération permettent d'identifier *M. bovis* au sein du complexe tuberculosis par des séquences spécifiques mais leur application dans ce but à l'ensemble des souches de bacille tuberculeux isolées en France est discutable du fait de la forte prépondérance de *M. tuberculosis* (cf. ci-dessus) et de la dispersion des cultures positives sur le territoire.

Les tests d'IDR à la tuberculine ou les tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay) qui mesurent la sécrétion d'interféron ne permettent pas de distinguer des infections de *M. bovis* à *M. tuberculosis.*

2. Tuberculose à *M bovis* chez l'animal

2.1 Définitions

- La tuberculose bovine (TBb) chez l'animal décrite dans ce chapitre est définie comme suit :
  - maladie infectieuse et potentiellement contagieuse, transmissible à de nombreuses espèces animales, provoquée par des mycobactéries du complexe tuberculosis : essentiellement *Mycobacterium bovis,* et accessoirement *M. caprae.* Le réservoir principal de *M. bovis* est constitué par les bovins à partir desquels d'autres animaux peuvent être contaminés notamment dans la faune sauvage. Une transmission à l'homme est possible (zoonose).
- Ne seront pas abordées dans ce chapitre d'autres mycobactéries du complexe de *M. tuberculosis* qui ont pour principal réservoir d'autres espèces ou famille animales spécifiques :
  - *M. pinnipedi* et mammifères marins, *M. microti* et rongeurs. Elles sont potentiellement transmissibles à l'homme mais dans des contextes très différents de *M. bovis* ;
  - *M. tuberculosis* dont le réservoir principal est l'homme, mais pour qui les transmissions homme-animal ou animal-homme sont possibles ;
  - les infections liées aux souches atténuées de *M. bovis* utilisées pour le vaccin BCG.

2.2 Evolution naturelle et expression clinique de la maladie chez les bovins [4,5]

- Le premier contact de *M. bovis* avec l'organisme déclenche une primo-infection avec développement d'un « complexe primaire » : chancre d'inoculation + adénopathie du nœud lymphatique locorégional. La localisation du complexe primaire révèle le site d'entrée, pulmonaire dans 95% des cas chez les bovins et les autres ruminants.
- En fonction de la taille de l'inoculum initial, de la virulence de la bactérie et de l'état immunitaire de l'hôte, le complexe primaire peut soit se stabiliser, soit guérir, soit évoluer vers une tuberculose chronique d'organe, soit se généraliser.
- Le plus souvent, la tuberculose bovine a une évolution chronique et lente sur des mois ou des années. Elle est habituellement caractérisée par la formation de granulomes nodulaires ou de tubercules relativement localisés à un organe et aux aires lymphatiques qui s'y rattachent.
- Les formes les plus fréquentes sont pulmonaires ou ganglionnaires (notamment les ganglions broncho-médiastinaux, cervicaux, céphaliques en lien avec la voie de contamination). Les lésions sont le plus souvent caséeuses, et peuvent parfois s'ouvrir sur une voie de drainage.
- Les autres localisations sont beaucoup plus rares en lien avec une voie de contamination spécifique (digestive par exemple) ou une dissémination secondaire (mammaire, génitale, osseuse …).
- La maladie reste très longtemps inaperçue, sans expression clinique et les premiers symptômes sont peu caractéristiques.
- La contagiosité d'un animal malade est plus ou moins importante, parfois irrégulière, et majorée par la présence de lésions ouvertes[1] (impliquant généralement une évolution relativement longue de la maladie)
- A l'heure actuelle, les formes cliniques de la tuberculose bovine sont rarement observées dans les pays développés du fait des campagnes d'éradication de cette maladie. La plupart des découvertes de tuberculose font suite à un dépistage systématique ou à une découverte post-

[1] Lésions ouvertes sur l'air ambiant pour la transmission aérienne, ouvertes sur le lait pour la transmission oro-digestive

mortem à l'abattoir (cf. paragraphe suivant). Les lésions macroscopiques découvertes à l'inspection des carcasses sont le plus souvent ganglionnaires et fermées. La découverte de foyers infectieux ouverts pulmonaires est devenue rare, la présence d'une infection mammaire exceptionnelle (avis d'experts vétérinaires).

2.3 Système de surveillance de la tuberculose animale à *M. bovis* en France

2.3.1 Bovins et animaux d'élevage

- La description sur système de surveillance de la tuberculose bovine animale en France est décrite dans le Bulletin Epidémiologique Santé Animale, notamment dans les publications des bilans et évolutions de la situation épidémiologique avant 2014 [6] et de 2015 à 2017 en France métropolitaine [7].
- L'objectif du système de surveillance est la détection des foyers dans les élevages bovins afin de parvenir à l'éradication de l'infection. Cette surveillance porte sur l'ensemble des troupeaux et sur l'ensemble du territoire métropolitain.
- Les autres espèces d'animaux de rentes réceptives sont soumis à une surveillance systématique des carcasses à l'abattoir (caprins, ovins, porcins, cervidés).
- Les définitions de cas retenues pour la surveillance de la tuberculose chez les bovins en France sont les suivantes :
    - Un animal est un cas confirmé lorsque la mycobactérie a été mise en évidence post-mortem suite à une culture ou à une PCR de première intention positives. Un troupeau est considéré comme infecté si au moins un animal présente une TBb confirmée.
    - Un animal est considéré comme suspect d'infection lorsqu'il a eu une réaction non-négative à un des tests de dépistage ou lorsque des lésions évocatrices de tuberculose bovine ont été constatées à l'abattoir. L'ensemble du troupeau est considéré comme suspect de TBb si un au moins un animal y est considéré comme suspect.
    - Un animal est considéré comme susceptible d'être contaminé lorsqu'il a été en lien épidémiologique avec des troupeaux infectés.

- Le système de surveillance de la tuberculose chez les bovins est composé de trois dispositifs complémentaires :
    - Une surveillance systématique à l'abattoir : une recherche systématique de lésions suspectes est réalisée sur chaque carcasse par un technicien vétérinaire. Si c'est le cas, les organes suspects et les nœuds lymphatiques associés sont soumis à une recherche de mycobactéries ;
    - Une surveillance programmée en élevage : elle repose sur la réalisation de tests de dépistage systématique dans les troupeaux de bovin. La fréquence (annuelle ou quinquennale) ou l'indication de ce dépistage varie en fonction du niveau de risque local ou régional ou de la situation épidémiologique, notamment en fonction de zonages de surveillance renforcée ;
    - Une surveillance à l'introduction : un test de dépistage est obligatoire chez les bovins en « mouvements » (changement de troupeau, vente) dans certains contextes prédéfinis, comme la provenance d'une zone classée à risque ou d'un département où la prévalence de la TBb est supérieure à la moyenne nationale.
- Les tests de dépistage sont en première intention, et selon le zonage épidémiologique, soit une intradermo-tuberculinisation simple (IDS) ou comparative (IDC, comparaison des réactions à l'injection de tuberculine bovine et de tuberculine aviaire) [8,9]. Un certain nombre de facteurs notamment liés à leur réalisation respective peuvent diminuer la sensibilité et la spécificité de ces tests. Lorsque la contention est difficile – comme par exemple pour les animaux de combat en Camargue -, l'intradermo-tuberculisation peut être remplacée par un test IGRA.
- Si un animal présente une réaction non-négative à l'intradermo, il est abattu à visée diagnostique. Dans les zones géographiques à risque faible, la valeur prédictive positive du test

intradermique est particulièrement basse et un contrôle par IGRA peut être réalisé avant de décider l'abattage diagnostique.

- Lorsqu'un animal est considéré comme suspect de tuberculose, soit par un résultat de dépistage non-négatif, soit en présence de lésion suspecte sur la carcasse, le troupeau fait l'objet d'un Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance (APMS) avec interdiction de tout mouvement d'animaux (vente, abattage, …) dans le troupeau jusqu'à réception des résultats biologiques confirmant ou non l'infection.
- Lorsque l'infection est confirmée sur au moins un animal, le troupeau fait l'objet d'un Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection (APDI) qui impose l'assainissement du troupeau. La règle générale est alors l'abattage de la totalité du cheptel bovin. Par dérogation, un assainissement par abattage partiel peut être accordé, mais un suivi par dépistages rapprochés s'impose alors immobilisant le troupeau de façon prolongée (trois contrôles intra-dermo-tuberculiniques successifs favorables et nettoyage-désinfection des installations, les contrôles étant au moins espacés de 2 mois).

2.3.2 Surveillance de la faune sauvage

Les espèces réceptives de la faune sauvage sont soumises à une surveillance spécifique en France depuis 2011 dans le réseau Sylvatub [10,11], piloté par l'Office Français de la Biodiversité (OFB) sous l'égide du Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation.

- Les espèces surveillées sont le blaireau, le sanglier, les cervidés (cerf élaphe et chevreuil).
- Un cas de TBb est confirmé par la mise en évidence post-mortem de la mycobactérie chez l'animal, suite à une PCR de première intention ou une culture positive.
- La surveillance suit 3 modalités :
  - Evénementielle : examen visuel systématique des carcasses par des chasseurs formés,
  - Evénementielle renforcée : associe à la précédente l'analyse systématique des animaux trouvés morts ou mourants,
  - Programmée : par prélèvements systématiques d'échantillons d'animaux sur un territoire donné.
- Le niveau de surveillance (une ou plusieurs modalités) sur un département repose sur la présence de foyers bovins de TBb et la dynamique locale de ces infections chez les bovins et dans la faune sauvage.

2.4 Epidémiologie de la tuberculose animale à *M. bovis*

2.4.1 Elevages bovins, en France métropolitaine

En 1954, la prévalence[2] de la tuberculose dans les élevages bovins de France métropolitaine était de 25% [12]. Suite aux mesures sanitaires mises en place par l'Etat et les organisations professionnelles agricoles, elle a progressivement diminué pour tomber sous le seuil de 0,1% à la fin des années 90. Cette évolution a permis de déclarer la France « officiellement indemne de tuberculose bovine »[3] depuis 2001. En 2004, la prévalence était de 0,03% et l'incidence[4] inférieure à 0,02% [6].

Pourtant, depuis 2005, tout en restant sous le seuil de 0,1%, cette prévalence tend à ré-augmenter :

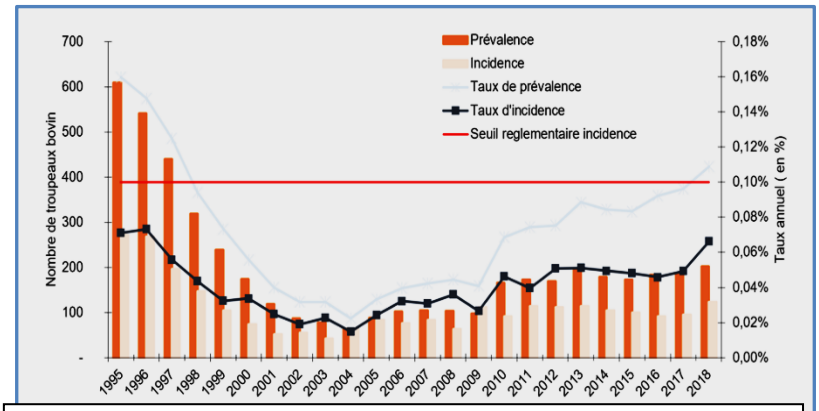
[2] Prévalence : proportion des troupeaux bovins infectés sur l'ensemble des troupeaux de bovins en France.

[3] Un pays ou, dans certains pays, une région est reconnue indemne de tuberculose bovine si la prévalence des troupeaux infectés reste inférieure à 0,1% durant 6 années consécutives.

[4] Incidence : nombre de troupeaux nouvellement infectés dans l'année pour 100 troupeaux.

- En 2017, ont été détectés 95 foyers incidents (incidence annuelle : 0,05%) et 185 foyers prévalents (prévalence : 0.10%) [7] ;

- En 2018, 123 foyers incidents (incidence annuelle : 0,07%) et 202 foyers prévalents (prévalence : 0.11%) [11].



Evolution de la prévalence et de l'incidence de la tuberculose bovine de 1995 à 2018 en France métropolitaine [6]

Au cours de 15 dernières années, certains départements ont été plus particulièrement concernés : la Côte-d'Or, la Dordogne, la Charente, les Pyrénées-Atlantiques et les Landes. D'autres foyers ont aussi été détectés notamment en Normandie, dans les Ardennes, en Camargue et en Corse.

La Côte d'or est un des départements qui a vu réapparaitre des troupeaux infectés dès 2005 et la situation est maintenant relativement maitrisée avec une diminution constante des cas chaque année. En revanche, la situation épidémiologique est plus instable en Nouvelle Aquitaine et plus récemment en Normandie.

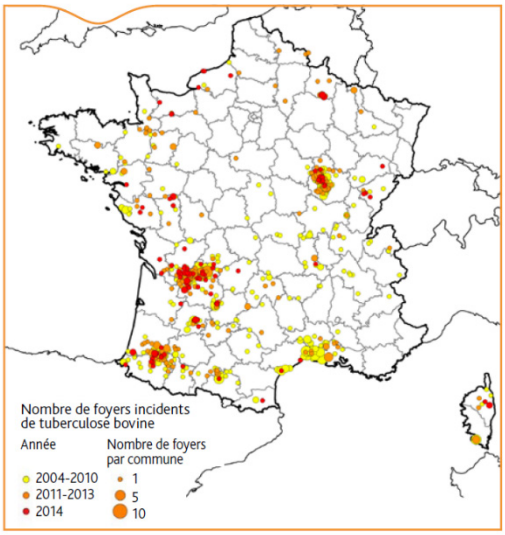


Figure 5. Distribution par commune des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2000 à 2014

(Source [6])

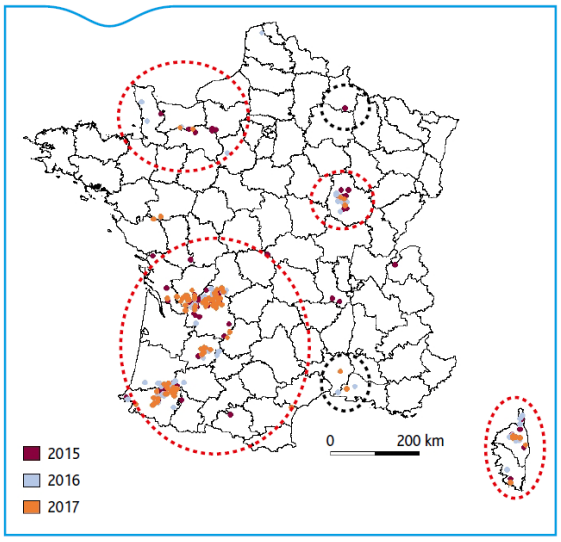


Figure 2. Distribution géographique des foyers incidents de tuberculose bovine en France de 2015 à 2017

Les zones entourées correspondent aux grandes zones d'enzooties identifiées dans cet article. Celles entourées de rouge sont détaillées dans la suite de l'article alors que les zones entourées de noir correspondent à des zones historiquement atteintes de tuberculose bovine, aujourd'hui contrôlées ou touchant un type précis d'élevage (les manades et ganaderias en Camargue).

(Source [7])

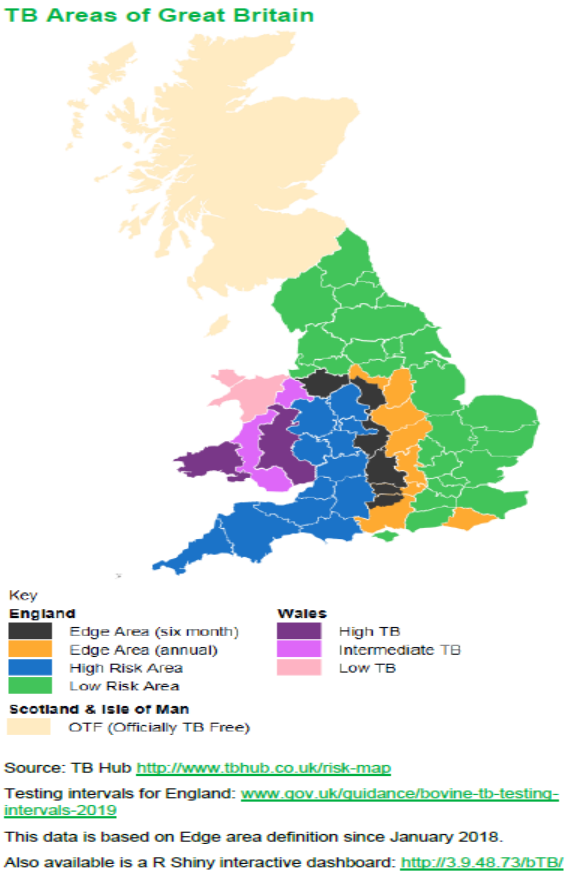
Entre 2017, ¼ des foyers de TBb étaient découverts à la suite de l'inspection en abattoir alors que cette proportion était de ¾ au début des années 2000. L'inversion progressive de ces proportions traduit l'effort particulier de dépistage en amont des cas de tuberculose bovine et d'un diagnostic animal plus précoce [7].

2.4.2 Elevages bovins au Royaume-Uni

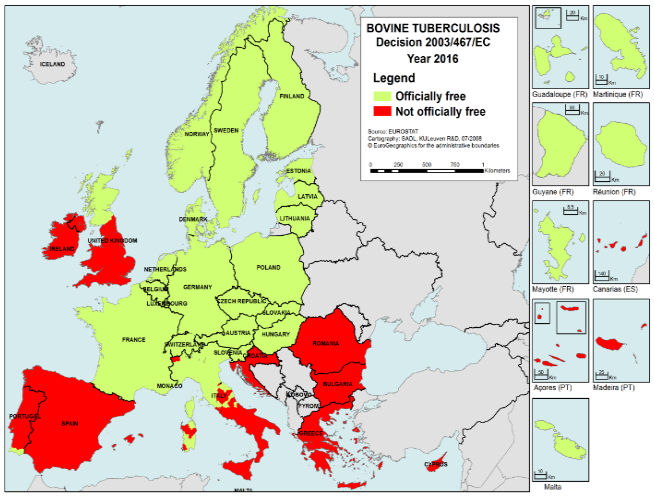
Au Royaume-Uni, des campagnes obligatoires visant l'éradication de la TBb ont également été mises en place dès les années 1950 [13]. Elles ont permis initialement une diminution importante du nombre incident d'élevages bovins infectés (< 0,5% au début des années 1980).

Cependant, au milieu des années 1990, ce taux a de nouveau augmenté en Angleterre, au Pays de Galles et en Irlande du Nord, avec une accélération spectaculaire après la crise sanitaire lié à l'épizootie de fièvre aphteuse de 2001 [13].

En Angleterre, la prévalence des troupeaux non-indemnes de tuberculose oscille entre 5 et 7 % entre 2015 et 2019 (incidence annuelle de 8 à 10 pour 100 troupeaux). Au Pays de Galle, durant la même période, la prévalence varie entre 4 et 6 % (incidence annuelle de 8 à 6) [14]. La prévalence peut être supérieure à 12% dans les comtés les plus touchées (voir carte). Les incidences annuelles sont du même ordre de grandeur en Irlande du Nord [15]. En revanche, l'Ecosse est reconnue indemne de tuberculose bovine depuis 2009 (prévalence inférieure à 0,1% des troupeaux).



2.4.3 Statut des pays d'Europe vis-à-vis de la tuberculose bovine chez les bovins



La carte jointe répertorie des pays ou provinces reconnus indemnes de tuberculose bovine en 2016 en Europe [16].

2.4.4 Faune sauvage en France métropolitaine

Des cas d'infection chez des animaux sauvages ont été découverts à proximité d'élevages infectés dans des zones présumées indemnes. L'existence d'un lien épidémiologique a été démontrée entre les TBb domestiques et sauvages. Ce phénomène a été observé en France [17] au cours de la première observation de TBb dans la faune sauvage en 2001 chez les cerfs de la Forêt de Brotonne, puis chez les blaireaux en Côte d'Or. Il a aussi été observé au Royaume Uni (blaireaux) et en Espagne (sangliers).

Les données 2015-2017 remontées du réseau Sylvatub associant les prélèvements des surveillances évènementielles et programmées retrouvent la présence de TBb chez les blaireaux et les sangliers dans les zones de plus forte prévalence de TBb dans les élevages [11].

Ces infections sauvages peuvent rester des culs-de-sac épidémiologiques. Néanmoins, dans certaines conditions démographiques ou environnementales, les populations de mammifères sauvages peuvent devenir des réservoirs et entretenir à elles seules l'infection par *M. bovis* [15].

2.4.5 Données épidémiologiques animales dans d'autres pays

Elevages bovins dans les pays du Maghreb

A titre de comparaison, des données épidémiologiques ont été recherchées pour deux pays où la tuberculose bovine est connue pour être enzootique et proches de l'Europe occidentale. Ces données doivent être interprétées en tenant compte des particularités de ces pays concernant les modes d'élevage, les infrastructures sanitaires et le système de surveillance de la TBb.

En Tunisie [18], la surveillance de la TBb et les prélèvements sont effectués uniquement sur des élevages adhérents au « programme de lutte contre la TBb », ce qui entraine une probable sous-estimation du nombre de cas. Le dépistage est réalisé uniquement par une IDS annuelle. La définition d'un cas animal ne nécessite pas systématiquement une confirmation bactériologique et la PCR est peu utilisée (à noter néanmoins qu'une prévalence plus élevée augmente la valeur prédictive positive des tests utilisés). De 2006 à 2016, la surveillance par IDS annuelle dans les élevages volontaires retrouvait selon les années une incidence allant de 21,3 à 36,9 troupeaux non négatifs pour 100, et une incidence moyenne annuelle de 16,1% des bovins testés. Au cours des mêmes années, l'incidence moyenne annuelle de découverte de TBb en abattoir (qui a contrôlé 53% des animaux abattus) était de 1.2 % (max. 1.7%, min. 0.8%).

Au Maroc, peu de données publiques sont en libre accès. La définition de cas est voisine de la Tunisie et la méthode de surveillance repose surtout sur l'inspection en abattoir. Sur le site de l'ONSSA (Office National de la Sécurité Sanitaire des Produits Alimentaires) consulté en 2020 [19], 1,7 % des bêtes abattue seraient dépistés positives. Une enquête nationale réalisée par la FAO en 2004 [20] rapporte, pour les élevages laitiers, une prévalence de 33% d'élevages et de 18% de bovins infectés. La TBb était présente sur l'ensemble du territoire avec des disparités régionales. En 2017 [21], dans la province de Sidi-Kacem (Nord-ouest marocain), la prévalence d'infection en élevage laitier était de 58% des troupeaux et 20% des bovins.

D'autres animaux d'élevage peuvent être infectés : ainsi, même si cela reste rare (2 à 5%) [22–25], des cas de dromadaires infectés par *M. tuberculosis* ou *M. bovis* ont aussi été rapportés dans plusieurs pays (Egypte, Ethiopie, ..) [26–31].

3. Infections à *M bovis* chez l'homme

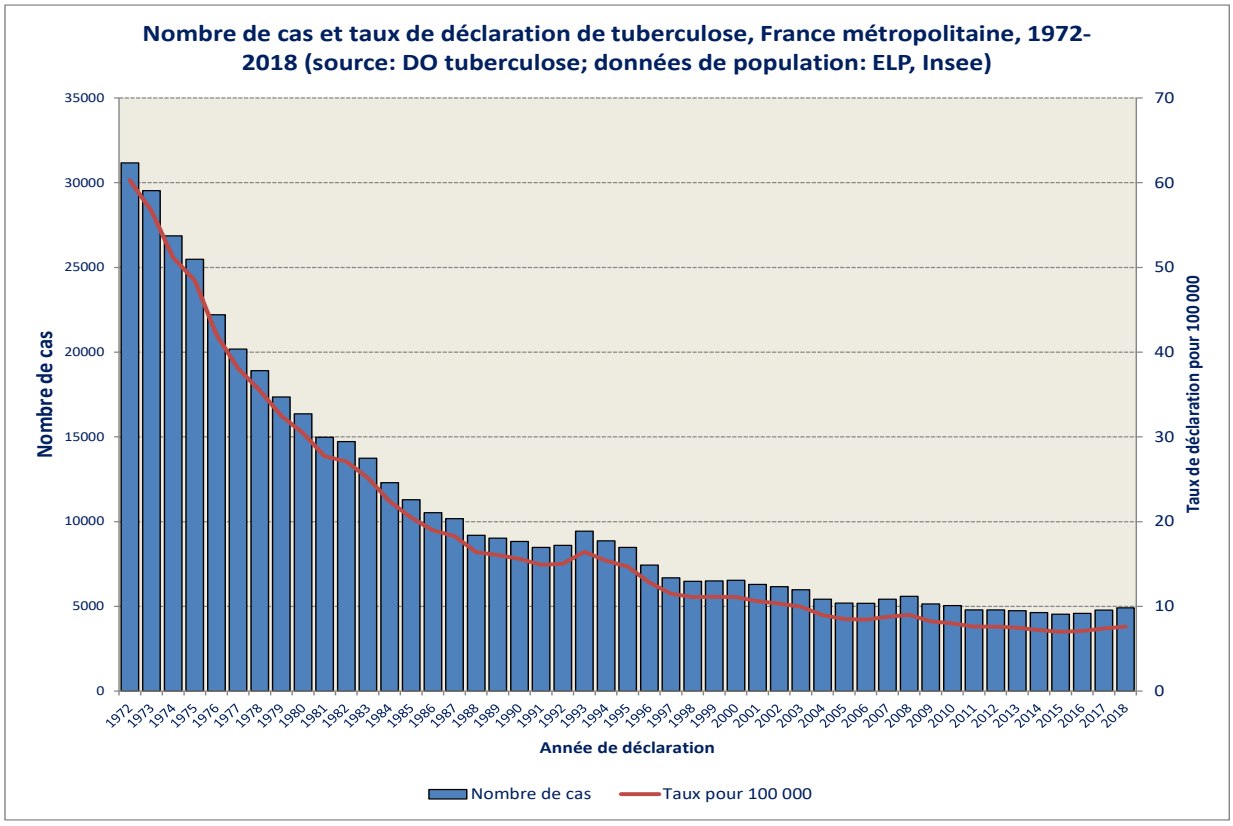
3.1 Epidémiologie et surveillance de la tuberculose à *M bovis* en France et en Europe

3.1.1 Surveillance de la tuberculose chez l'homme en France

En France, la tuberculose maladie fait l'objet d'une déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. Santé publique France (SpFrance) est en charge de l'analyse des données de surveillance. Chaque médecin ou microbiologiste diagnostiquant un cas de tuberculose doit le notifier à l'autorité sanitaire régionale (Agence Régionale de Santé, ARS) sur un formulaire spécifique. La fiche est complétée par les informations bactériologiques fournies par les laboratoires de biologie et par les données sociodémographiques et cliniques fournies par les Centres de lutte antituberculeuse (CLAT). L'ensemble de ces données est saisi par chaque ARS dans une base électronique constituée de données individuelles anonymisées. SpFrance est en charge de leur validation, de l'analyse et du calcul des taux de déclaration déclinés par territoire géographique et dans certains groupes de la population. Une collaboration avec le Centre National de Référence des Mycobactéries (CNR-MyRMA) permet depuis 2018 d'identifier dans ce fichier les cas confirmés de tuberculose multirésistante (MDR). Ces données sont transmises au Ministère chargé de la santé ainsi qu'aux instances internationales (OMS, ECDC) et servent à alimenter les statistiques européennes et mondiales. En 2018, près de 5000 cas de tuberculose étaient déclarés en France, soit un taux d'incidence de 7,6 cas pour 100 000 habitants. La situation épidémiologique de la

tuberculose en France est caractérisée par une baisse continue de l'incidence depuis des décennies (Figure 1).

Figure 1 : Nombre de cas et taux d'incidence de la tuberculose en France, 1972-2018 (source : DO tuberculose, SpFrance)



Sources de données de la tuberculose humaine à *M. bovis*

Une des limites de la DO est qu'elle ne recueille pas de données spécifiques d'espèce, se limitant à notifier les cas de tuberculose confirmés ou probables dus à des bactéries du complexe *M. tuberculosis*. Les seules données nationales existantes sur l'épidémiologie de la tuberculose humaine à *M. bovis* proviennent du CNR-MyRMA. Les premières sources de ces données sont les envois spontanés de souches par les laboratoires pour divers motifs. Cependant, moins de 10 souches par an de *M. bovis* sont adressées au CNR-MyRMA à travers ce canal, ce qui fournit peu d'informations sur l'épidémiologie de la tuberculose à *M. bovis*. Depuis 2012, le réseau AZAY-Mycobactéries des laboratoires de bactériologie des CHU enregistre les cas d'infection à *M. bovis* dans le cadre de la surveillance de la résistance aux antituberculeux coordonnée par le CNR.

Caractéristiques générales des cas

Depuis la mise en place de cette surveillance par le réseau AZAY-Mycobactéries, moins de 30 cas de tuberculose à *M. bovis* sont rapportés chaque année. En 2017, 23 souches sur les 1 500 adressées au CNR (1,6 %) étaient dues à *M. bovis* (Tableau 1). Parmi ces 23 cas, 7 (30%) étaient nés en France, et les cas nés hors de France étaient originaires du Maghreb (n=12, âge: 17-67 ans), du Moyen Orient (n=2), d'Europe du Sud (n=1) (un cas était d'origine inconnue) ; l'âge des cas nés en France était compris entre 64 et 87 ans ; ils avaient été diagnostiqués en Nouvelle Aquitaine (n=3), en ARA (n=2), dans le Grand-Est (n=1) et en Hauts-de-France (n=1)

<u>Tableau 1</u> : Nombre de cas de tuberculoses à *M. bovis* notifiés à travers le réseau AZAY-Mycobactéries (source : CNR-MyRMA)

Nombre et % de tuberculose à *M. bovis* en France, réseau AZAY-Mycobactéries, 2014-17

Année	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de cas *M. bovis*	**10**	**16**	**19**	**26**	**23**
Nombre de tuberculose à culture+	1119	1179	1131	1241	1487
Pourcentage de *M. bovis*	**0,9%**	**1,4%**	**1,7%**	**2,1%**	**1,6%**
Nombre de laboratoires*	27	28	28	28	28

* total des laboratoires poursuivant systématiquement l'identification jusqu'à l'espèce

Une étude rétrospective des cas de tuberculose humaine à *M. bovis* a été réalisée en 2017-2018 par SpFrance et le CNR-MyRMA [32] . Un total de 183 cas avec isolement et caractérisation d'une souche de *M. bovis* a été recensé entre 2011 et 2016, parmi lesquels 133 (73%) étaient importés (cas ou parents nés en pays à risque), 39 (21%) étaient autochtones et 11 étaient d'origine indéterminée. Parmi les cas autochtones, 16 (9% du total) étaient d'origine zoonotique de contamination ancienne, 6 cas pouvaient être liés à une transmission interhumaine et 17 cas étaient d'origine indéterminée. L'étude n'a pas mis en évidence de cas de tuberculose à *M. bovis* récents dans les zones de forte incidence chez l'animal.

Une étude rétrospective de 9 cas de tuberculose humaine à *M. bovis* dans le Bas-Rhin a révélé un âge moyen d'adulte jeune à 40 ans (14-71) ; 8/9 étaient nés à l'étranger et 7/8 connus y voyageaient régulièrement. Aucun ne reconnaissait un cas source de tuberculose humaine. La consommation de lait cru n'était pas systématiquement recherchée, 2 patients / 2 connus en buvaient dans leur pays d'origine. La répartition inhabituelle des localisations (7 adénopathies cervicales, 3 seulement pulmonaires, 2 rachidiennes et 2 urinaires) pouvaient suggérer une acquisition digestive des bacilles.

Focus le département de la Côte d'Or

Une attention particulière a été portée par le CLAT au dépistage de tuberculose chez des éleveurs dans le département de Côte d'Or, département français ayant connu un pic de foyers de tuberculose bovine dans des élevages entre 2007 et 2017 (8 foyers en 2007, 43 en 2010, 4 en 2017). Cependant, le rendement de ce dépistage a été très faible puisque sur les 531 sujets contacts identifiés entre 2010 et 2019, aucune tuberculose maladie et seules 9 ITL ont été identifiées (cas nés en France, âge médian de 60 ans). Actuellement, il n'existe pas de dépistage systématique dans ce département, mais une information est donnée aux éleveurs sur la maladie et le risque faible de transmission.

Conclusion

Il n'existe pas en France de recueil national de données sur les cas de tuberculose humaine à *M. bovis*. Les données, non exhaustives, proviennent du CNR-MyRMA à travers le réseau AZAY-Mycobactéries qui représente environ un tiers des cas de tuberculose diagnostiqués en France. Elles indiquent qu'en France les infections humaines à *M. bovis* sont devenues très rares, probablement suite à la mise en place de mesures de contrôle notamment la pasteurisation du lait dans les années 50 ainsi que le dépistage et à l'abattage des bovidés infectés à partir de 1963. A partir des 23 cas enregistrés par le réseau AZAY-Mycobactéries en 2017 (soit 1,6% des cas à culture positive reçus), et en faisant une extrapolation aux 4 200 cas de tuberculose bactériologiquement confirmés recensés par le réseau de laboratoires du CNR, il est possible d'estimer le nombre de cas annuel de tuberculoses à *M. bovis* en France à environ 60 à 70 cas/an.

La tuberculose humaine à *M. bovis* est donc un problème mineur de santé publique en France. En outre, comme le montre l'enquête rétrospective conduite par SpFrance et le CNR-MyRMA, la majorité des cas a été contaminée hors de France ou en France mais probablement il y a plusieurs décennies avant la pasteurisation du lait.

3.1.2 Données européennes d'incidence de la tuberculose humaine à *M. bovis*

Les données sur les cas de tuberculose à *M. bovis* chez l'animal et chez l'homme sont publiées tous les deux ans par le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC). En effet, même si la France ne contribue pas à ce dispositif en raison du caractère non exhaustif de ses données, le système de surveillance européen intègre dans son recueil l'espèce de mycobactérie et certains pays disposent de ces données. Les données les plus récentes indiquent que 185 cas de tuberculose humaine à *M. bovis* ont été déclarés en 2017, soit 0,04 cas/100 000 habitants (Tableau 2) [33]. Ce taux était globalement stable entre 2013 et 2017. 62% des cas étaient originaires d'un pays de l'UE ; 9/112 (8%) étaient résistants à l'isoniazide et aucun n'était multirésistant.

Tableau 2 : Nombre de cas et taux d'incidence de la tuberculose humaine à *M. bovis* notifiés dans les pays de l'Union européenne (source : ECDC)

	2017	2016	2015	2014	2013	Data source
Humans						
Total number of confirmed cases	185	182	176	159	144	ECDC
Total number of confirmed cases/100,000 population (notification rates)	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	ECDC
Number of EU MS that reported data on *M. bovis* cases	27	27	27	27	27	ECDC
M. bovis cases in individuals of EU origin	115	102	108	100	97	ECDC
M. bovis cases in individuals originating outside of EU	70	80	68	59	47	ECDC
M. bovis cases in individuals of unknown origin	0	0	0	0	0	ECDC
Total number of food-borne outbreaks	0	0	0	0	0	EFSA
Number of outbreak-related cases	0	0	0	0	0	EFSA

La distribution par pays montre que 92% cas étaient notifiés dans seulement 5 pays (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de cas et taux d'incidence (pour 100 000) de tuberculoses humaine à *M. bovis* notifiés dans les pays de l'Union européenne par année et par pays, 2013-2017 (source : ECDC)

Country	National coverage[a]	Data format[b]	2017		2016		2015		2014		2013	
			Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates		Confirmed cases & rates	
			Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate
Austria (OTF)[c]	Y	C	1	0.01	1	0.01	3	0.03	1	0.01	1	0.01
Belgium (OTF)	Y	C	6	0.05	14	0.12	9	0.08	10	0.09	10	0.09
Bulgaria	Y	C	0	0.00	0	0.00	1	0.01	0	0.00	0	0.00
Croatia	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Cyprus	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Czech Republic (OTF)	Y	C	0	0.00	1	0.01	1	0.01	0	0.00	0	0.00
Denmark (OTF)	Y	C	1	0.02	2	0.04	0	0.00	1	0.02	0	0.00
Estonia (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Finland (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.02
France[d] (OTF)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Germany (OTF)	Y	C	43	0.05	54	0.07	49	0.06	44	0.05	44	0.05
Greece	Y	C	1	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Hungary (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ireland	Y	C	2	0.04	3	0.06	5	0.11	3	0.06	6	0.13
Italy[e]	Y	C	21	0.03	13	0.02	17	0.03	18	0.03	14	0.02
Latvia (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Lithuania (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Luxembourg (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Malta (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Netherlands (OTF)	Y	C	10	0.06	14	0.08	9	0.05	8	0.05	10	0.06
Poland (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Portugal[f]	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Romania	Y	C	2	0.01	2	0.01	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Slovakia (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Slovenia (OTF)	Y	C	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Spain	Y	C	55	0.12	35	0.08	38	0.08	33	0.07	28	0.06
Sweden (OTF)	Y	C	3	0.03	5	0.05	6	0.06	4	0.04	0	0.00
United Kingdom[g]	Y	C	40	0.06	38	0.06	38	0.06	37	0.06	30	0.05
EU Total	–	–	**185**	**0.04**	**182**	**0.04**	**176**	**0.03**	**159**	**0.03**	**144**	**0.03**

Tableau 4 : Principales caractéristiques des cas dans les 5 pays ayant les plus fortes incidences de tuberculose humaine à *M. bovis*, enquête SpFrance *via* ECDC, janvier 2020

	Human cases of *M.bovis TB* reported in 2016				
	Germany	**Italy**	**Netherlands**	**Spain**	**UK**
N cases	63	17	13	37	24
Sex					
Male	34 (54%)	12 (70%)	6 (46%)	19 (51%)	18 (75%)
Female	29	5	7	18	6
Mean age					
Globally	50	57	59	54	53
If possible: in non UE born	30	22	49	53	36
If possible: in EU born	70	74	81	55	59
Place of birth					
outside EU	30 (48%)	5 (30%)	9 (69%)	10 (27%)	6 (25%)
inside EU	32	12	4	27	18
Unk	1				
Cases born outside the EU: country at risk for M.bovis?					
Yes	Afghanistan, Benin, Ivory Coast, Eritrea, Morocco, Sierra Leone, Somalia, Syria, Turkey, Belarus, Ethiopia		5 Marocco, 1 Algeria 1 Irak, 1 Nigeria, 1 Turkey	6 Morocco 1 Syria 1 Colombia	Ethiopia, Algeria, India (x2), Bangladesh, Nigeria
No		all 5			
Unk				2	
Exposure of cases born in the country of notification/other EU country					
exposure to livestock					5
exposure to a positive case of bovine TB					3
Occupational exposure (i.e. Worked with livestock)					6
other zoonotic exposure (i.e. wildlife: hunters, taxidermists…)					2
consumption of unpasteurized milk or milk products					12
exposure to a human case of M.bovis TB					1
unknown exposure	63	17	13	27	10

Au total, l'infection à *M. bovis* est très rare chez l'homme en Europe même si, comme en France, il existe très certainement une sous déclaration. Ces cas représentent une très faible proportion du total des cas de tuberculose reportés en Europe (0,4%). La tendance montre une faible augmentation du taux de déclaration entre 2013 et 2017. Au Royaume Uni, l'une des régions reportant le plus grand nombre de cas animaux dans les élevages bovins parmi les pays de l'UE, on constate une faible augmentation du nombre de cas humains entre 2002 (17 cas) et 2014 (35 cas) [34] alors que pendant la même période on observe une forte augmentation de l'incidence des troupeaux infectés, passant d'environ 800 en 2001 à environ 5000 en 2012 [13]. Enfin, cette incidence est plus élevée dans les pays dits « *not officially bovine tuberculosis free* » que dans les autres pays ($0,06/10^5$ versus $0,03/10^5$).

3.2 Modes de transmission décrits, sources de contamination pour l'homme et situation actuelle

3.2.1 Modes de transmission et sources de contamination humaine.

Les mycobactéries ne sont pas saprophytes chez l'Homme. *M. bovis* n'est pas présent dans l'environnement naturel contrairement à d'autres mycobactéries. Les sources d'infection par *M. bovis* peuvent être humaines ou animales.

L'acquisition de bacilles tuberculeux a été décrite via plusieurs vecteurs : l'inhalation d'aérosols contenant la bactérie, l'ingestion des produits contenant les bacilles (lait), le contact avec certaines muqueuses (la conjonctive de l'œil, les muqueuses génitales) et artificiellement la pénétration percutanée par blessure. Parmi ces quatre modes de transmission, certains sont potentiellement à l'origine de tuberculoses humaines du public tout-venant ou des professionnels d'élevage (air et digestive), d'autres chez les professionnels des abattoirs ou vétérinaires (l'air, la pénétration conjonctivale ou percutanée au moment de l'abattage ou de la nécropsie) voire des bouchers (pénétration cutanée) [35]. De plus, le temps de contact conditionnant la transmission aérienne, il est probable que seuls les professionnels d'élevage sont significativement exposés à une contamination par voie aérienne.
Une revue des modes d'exposition professionnelle à *M. bovis* a été publiée [36]. Ainsi les sources de contamination sont-elles soit des humains atteints de tuberculose à *M. bovis* au niveau des voies aériennes, soit les animaux atteints de tuberculoses d'organes ouverts sur l'air (voies aériennes ou tous organes atteints lors des nécropsies ou du travail sur les carcasses en cas d'aérosolisation) ou sur la filière lactogène (voies digestives hautes et basses). De plus tout organe atteint par transmission lors d'une nécropsie.

Cela demande de définir ce qu'est une tuberculose chez l'animal (cf. plus haut).

Dans le cas de *M. bovis*, les transmissions interhumaines sont démontrées en particulier les tuberculoses d'acquisition liées aux soins chez des malades immunodéprimés aux USA [37,38], mais également en France [39]. En ce qui concerne les ITL, une étude rétrospective menée en Californie au cours des années 1994 – 2001 a porté sur 77 sujets contact (tous cas index à examen microscopique positif) à *M. bovis* comparés à 469 sujet contact de cas index à *M. tuberculosis* [40]. L'immunodiagnostic était l'intradermoréaction à la tuberculine et l'on retenait les conversions d'IDR donc les infections récentes. En cas de tuberculose à *M. bovis*, on observait 13% d'infections latentes ; autour des cas à *M. tuberculosis* 15% (différence non significative). Il n'y avait pas non plus de différence après ajustement à la présence de cavités radiographiques, d'une toux fréquente ou d'une infection à VIH chez le cas index. Il semblerait donc que la transmission interhumaine responsable d'infections tuberculeuses latentes soit aussi fréquente avec *M. bovis* qu'avec *M. tuberculosis*. Toutefois l'effectif de cette étude était réduit, il n'y avait aucun cas de tuberculose maladie secondaire et il n'y avait pas d'ajustement à la densité des contacts.

La transmission animal-Homme repose au mieux sur l'analyse moléculaire de la concordance des souches.

Historiquement on note que la prévalence de la tuberculose (bovine) semblait élevée chez les employés des abattoirs [41,42]. Au Mexique, la prévalence des immunodiagnostics positifs (IGRA ou IDR) était significativement associée à la profession d'éleveur [43]. Le contrôle de la transmission en pasteurisant le lait au Royaume-Uni coïncide avec la quasi-disparition de la tuberculose humaine bovine d'acquisition autochtone [44].

La concordance génotypique des bacilles bovins entre un animal et son éleveur a été démontrée par spoligotyping [43] ; cette étude a été confirmée par 8 autres paires de concordances Homme-animal dans le même pays [45]. Une concordance d'analyse par MRU-VNTR fut observée en Belgique entre une épidémie bovine et un cas chez une fermière [46]. Un spoligotypage des souches observées chez des Américains vivant en Californie et fréquentant le Mexique (binationaux) d'une part, et d'autre part des souches isolées dans le bétail mexicain a identifié que 97/106 cas humains concordaient avec les spoligotypes isolés des troupeaux mexicains [47]. Le même résultat fut obtenu par séquençage du génome complet en Basse-Californie (12 concordance sur 12) [48]. D'autres études trouvent les mêmes concordances [49,50].

3.2.2 Enquête auprès des Centres de lutte antituberculeuse (CLAT), conduite à tenir actuelle et coordination nationale

Rappel sur les missions des CLAT et leur révision en cours

La lutte contre la tuberculose est un des objectifs de la loi de santé publique. Les missions des CLAT sont définies par le Programme de lutte antituberculeuse 2007-2009 [51] actualisé en 2010, puis relayé par la Feuille de route tuberculose 2019-2023 [52].

Le Programme 2007-2009 définissait 6 axes : 1. Assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie. 2. Améliorer le dépistage de la tuberculose (Tuberculose maladie et infections tuberculeuses latentes relevant d'un traitement). 3. Optimiser la stratégie vaccinale par le BCG (prévenir les formes graves). 4. Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau. 5. Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose. 6. Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse. Les axes 1, 2 et 5 entrent dans la réponse à la saisine. Le rôle des CLAT y était souligné.

La révision des missions des CLAT figure dans la Feuille de route. L'objectif est de mettre fin à la tuberculose en tant que problème de santé publique. Il fait écho à l'objectif de l'OMS « Fin de la tuberculose » [53]. Ce programme est construit autour de cinq piliers :

- Renouveler le pilotage et renforcer les missions des CLAT pour assurer une réponse homogène sur tout le territoire.
- Assurer le recueil et la publication réguliers des principaux indicateurs : ici se situe un rôle d'alerte d'un CLAT confronté à un cas de tuberculose humaine à *bovis* vis-à-vis de son ARS et des services vétérinaires.
- Renforcer les stratégies de prévention et de dépistage de la tuberculose. Réévaluer la stratégie et les méthodes de dépistage de la tuberculose parmi les groupes à risque, et la stratégie de prise en charge des Infections « latentes ». Positionner les enquêtes d'entourage comme stratégie principale de lutte contre la tuberculose. C'est le rôle typique d'un CLAT, y compris devant un cas de tuberculose humaine à *M. bovis*. Cette enquête peut faire apparaître des facteurs de risque (cf. ci-dessous) ou des cas groupés. Nous avons montré la transmission possible de *M. bovis* vers l'Homme, aussi un CLAT sera-t-il amené à réaliser une enquête autour d'une tuberculose animale à *M. bovis* qui lui serait signalée, et réciproquement à informer les services vétérinaires pour l'enquête animale autour d'un cas index humain. Le dépistage et le traitement des ITL a été valorisé par l'OMS [54] et récemment par le Haut Conseil de la santé publique pour atteindre les objectifs de l'OMS et de la Feuille de route [55].
- Garantir la qualité la continuité de la prise en charge de la tuberculose. Coordonner le parcours de soins au niveau du CLAT pour chaque personne sous traitement anti tuberculeux afin d'améliorer le suivi de la prise en charge. Ici apparaît le rôle d'alerte et de conseil d'un CLAT devant un cas de tuberculose à *M. bovis*, pour conseiller le traitement adéquat (résistance naturelle à la pyrazinamide) ; ou pour suspecter un *M. bovis* lorsque l'enquête d'entourage fait apparaître des facteurs de risque d'exposition (profession exposée, ingestion de lait cru dans des pays de forte prévalence de zoonose, voyage vers ces pays).
- Contrôler la diffusion des tuberculoses pharmaco-résistantes.
- Maintenir la solidarité internationale.

Les partenariats.

Dans tous ses domaines de prévention, le CLAT recourt à des partenariats. Il établit avec ses partenaires des protocoles de coopération. Dans le cas de *M. bovis*, ceux-ci se compléteront avec les services vétérinaires départementaux (DDecPP[5]). Ces relations sont à entretenir pour actualiser si besoin les protocoles de coopération.

L'enquête auprès du réseau national des CLAT menée en 2020 sur les cas connus en 2019 *:* sur les 250 correspondants du Réseau des CLAT, les retours sont les suivants :

- CLAT 67 Bas-Rhin : 4 cas en 2019 + 2 primates non humains.
- CLAT 44 Loire Atlantique : 3 cas en 2019.
- CLAT 94 Val-de-Marne : 2 cas par an.
- CLAT 91 Essonne : 2 cas en 2018.
- CLAT 62 Pas de Calais : 2 cas animaux.
- CLAT 06 Alpes maritimes : 1-2 par an.
- CLAT 74 Haute-Savoie (Nord) : 1 par an.

[5] DDecPP : Directions Départementales en charge de la Protection des Populations

- Sinon 0 ou au maximum 1 cas par an les dernières années (y compris CLAT 21)

Conduite à tenir actuelle, suivie par les CLAT :

1) Connaître les cas de tuberculose animale et humaine à *M. bovis*.

Comme cette identification ne figure pas dans le formulaire de notification obligatoire actuel, et de plus n'est pas disponible précocement, il apparaît utile que :

- tout cas de tuberculose animale à *M. bovis* connu par les services vétérinaires soit communiqué au CLAT pour enquête d'entourage des humains exposés. On y dépistera les infections latentes et les tuberculoses comme dans le cas de *M. tuberculosis*.
- tout CLAT ayant connaissance d'une tuberculose humaine à *M. bovis* prenne contact avec son ARS et les services vétérinaires départementaux afin d'en rechercher le cas source animal ou humain. Que dans le questionnaire d'enquête d'entourage figure la profession (avec une liste des professions exposées), la notion de voyage en pays de forte endémie de tuberculose bovine (voir le chapitre Epidémiologie), la notion d'ingestion de lait non pasteurisé.
- tout CLAT voyant apparaître dans le compte-rendu d'enquête d'entourage une profession exposée ou la notion d'ingestion de lait non pasteurisé suspecte la possibilité d'un *M. bovis* et en informe le laboratoire de bactériologie (certains ne poussent pas l'identification jusqu'à l'espèce *bovis*) et le clinicien en charge du patient. Une attention particulière sera portée à la résistance de *M. bovis* à la pyrazinamide. Le traitement est en effet adapté [56].

2) Considérer que les animaux ou Humains malades sont contagieux. Chez les Humains, adopter les précautions air d'hygiène en cas d'atteinte respiratoire. Délimiter le périmètre d'entourage et suivre les sujets exposés selon les recommandations en vigueur [57]. Dépister les ITL et les traiter. Devant un cas humain de tuberculose secondaire, le CLAT alertera le clinicien sur la résistance à la pyrazinamide.

Coordination nationale.

Pour améliorer la diffusion et la mise en pratique de la recommandation, les relais habituels seront mis à profit. Pour ce qui concerne les CLAT, leur Réseau national diffuse les guides de bonnes pratique, réalise les formations nécessaires et peut faire remonter des données demandées (enquêtes sur les cas de *M. bovis* humains, protocoles de coordination) ; lors d'une des deux Journées annuelles du réseau, la recommandation serait exposée par un représentant du groupe de travail.

3.3 Aspects Cliniques

3.3.1 Points communs entre les signes cliniques de la tuberculose humaine à *M. tuberculosis* et celle à *M. bovis*

La littérature a pour habitude de dire que les présentations cliniques d'infection à *M. bovis* (TMB) ne sont pas différentes de celles à *M. tuberculosis* (TMT). Des comparaisons de l'imagerie pulmonaire des 2 infections ne montrent aucune différence [58].

Tous les organes peuvent être touchés. Ainsi, outre les localisations pulmonaires retrouvées dans environ 50% des cas, les ganglions, l'appareil digestif ou urinaire, les os et le système nerveux sont des atteintes classiques (cf. Tableau 1 [59]) alors que les formes cutanées décrites de façon fréquente il y a plus d'un siècle semblent exceptionnelles [60,61]. Quelques cas ont été rapportés par blessure avec des cadavres de cerfs dans le cadre de la chasse dans le Michigan [62].

Les 2 tableaux ci-dessous de JM Grange [59] permettent de remarquer l'évolution de la fréquence des différentes atteintes organiques depuis le début du XXème siècle :

Tableau 5 :

Anatomical site or type of non-pulmonary tuberculosis caused by *M. bovis* in England and Wales, 1901–1932[19]

Anatomical	Number of cases	Percentage of all cases caused by *M. bovis* < 5 years	5–15 years	all ages
Cervical lymph node	126	91	53	50
Lupus vulgaris	191	58	44	49
Scrofuloderma	60	53	43	37
Bone and joint	553	30	19	20
Genitourinary	23	0	0	17
Meningeal	265	28	25	25
Other	23	33	9	9

Tableau 6 :

Anatomical site of tuberculosis due to *M. bovis* in four low-incidence regions where the disease has been virtually eradicated in cattle

Site of disease	England and Wales, 1962–66	South-East England, 1977–90	Ontario, Canada, 1964–70	Southern Sweden, 1936–39
Pulmonary	65 (64%)	94 (41%)	13 (42%)	54 (57%)
Genitourinary	25 (24%)	53 (23%)	12 (39%)	12 (13%)
Lymph node	6 (6%)	39 (17%)	4 (13%)	12 (13%)
Bone and joint	4 (4%)	26 (11%)	1 (3%)	9 (10%)
Meningeal	2 (2%)	8 (3%)	0	4 (4%)
Abdominal	0	8 (3%)	1 (3%)	3 (3%)
Other	0	4 (2%)	0	0

3.3.2 Différences entre les formes cliniques des deux infections tuberculeuses

Des études comparant les manifestations cliniques de TMB à celles de TMT dégagent une caractéristique : les formes extra-pulmonaires isolées ou associées aux formes pulmonaires sont proportionnellement plus fréquentes dans les TMB que dans les TMT [59,63–65].

Cette différence est particulièrement marquée chez les enfants où les localisations extra-pulmonaires sont surtout représentées par des formes ganglionnaires prédominant au niveau cervical [59]. L'explication en serait l'origine de la contamination par voie alimentaire et le premier relai lymphatique concerné. Les localisations pulmonaires lors de la primo infection, se rencontrent plus souvent chez les employés des abattoirs qui se contamineraient plus par voie respiratoire.

Une autre particularité serait le rôle plus déterminant de l'immunodépression et du diabète dans les TMB par rapport à TMT [58,64].

3.4 Outils du dépistage de l'infection tuberculeuse chez l'Homme

Lorsque la tuberculose est patente, le diagnostic est suspecté sur les symptômes, le contexte épidémiologique, l'imagerie et parfois l'anatomopathologie. Il est démontré par la mise en évidence de bacilles tuberculeux dans les lésions. En ce qui concerne le dépistage de la tuberculose pulmonaire, il est prouvé que la radiographie pulmonaire est plus sensible que les symptômes ; les anomalies d'imagerie (radiographie ou tomodensitométrie) précèdent les symptômes [66,67] de sorte que l'on dénombre 40% à 72% de sujets asymptomatiques parmi ceux dont la radiographie de dépistage témoigne d'une tuberculose (maladie) [66,68,69]. Ainsi la détection précoce des tuberculoses chez les humains repose à la fois sur un interrogatoire et un examen clinique, et surtout en ce qui concerne l'atteinte pulmonaire la radiographie thoracique pratiquée systématiquement dans les groupes à risque. C'est une des missions des Centres de lutte antituberculeuse. Du fait que la tuberculose à *M. bovis* est semblable à la maladie due à *M. tuberculosis* dans les cas pulmonaires, le dépistage radiographique y garde toute son utilité. Toutefois, la fréquence des formes extra-pulmonaires notamment ganglionnaires [64,65,70] incitera à prévenir les sujets contact de l'éventualité de tels symptômes et de les examiner dans ce sens au cours de leur suivi.

En amont de la tuberculose maladie se situe le concept d'infection tuberculeuse latente (ITL). Celui-ci a été développé dans la récente recommandation du Haut conseil de la santé publique [55]. En pratique, le diagnostic d'ITL est posé devant un immunodiagnostic positif dans un contexte

compatible avec l'acquisition de bacilles tuberculeux, chez une personne n'ayant aucun signe clinique ou en imagerie d'une tuberculose maladie. Même si les immunodiagnostics peuvent être positifs au cours de la tuberculose maladie, ils ne fondent pas ce diagnostic ; il n'est d'ailleurs pas recommandé de les utiliser dans ce but hormis des cas particuliers [55]. En revanche, lors d'une infection tuberculeuse latente, les immunodiagnostics sont le seul outil permettant d'approcher le diagnostic d'ITL. Les immunodiagnostics consistent actuellement en d'une part l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et d'autre part les tests de détection d'interféron gamma *in vitro* (TDIG ou IGRA). Deux tests *in vitro* sont disponibles pour les humains, le test QuantiFERON TB Plus[R] et le test T-spot TB[R]. Leurs principes sont détaillés dans la recommandation du Haut conseil de la santé publique [55]. Pour évaluer leur intérêt en santé publique, la meilleure manière est d'étudier leur valeur pronostique : chez un sujet ayant un test positif, quelle est la probabilité de progresser ultérieurement vers la tuberculose ? Qu'en est-il des sujets ayant un test négatif ?

La littérature a été synthétisée dans un tableau du rapport du Haut conseil de la santé publique sur les ITL reproduit ci-dessous [55] :

Tableau 7: Taux de progression vers la TM en cas de test positif ou négatif selon les populations

Immunodiagnostics	Populations	Pourcentages de progressions si test positif	Pourcentages de progressions si test négatif
IDR à la tuberculine (seuil à 10 ou 15 mm)	Sujets contact	1,25% à 4,8%	0,17% à 0,84%
	Contacts même toit	4% à 13%	0,001%
	Contacts enfants	37% à 67%	0,002%
	Migrants	1,9% à 15,8%	0% à 1,23%
	Immunodéprimés	3,9 à 14,3%	0,59% à 8,57%
	Atteints du VIH	7,61 à 14,3%	0,59 à 0,9%
Tests de détection d'interféron gamma (IGRA)	Sujets contact	1,96% à 12,9%	0,56%
	Contacts enfants	2,7% à 12%	0,1% à 0,3%
	Migrants	0,9% à 5,2%	0,17% à 3,3%
	Immunodéprimés	0% à 14,5%	0% à 3,3%
	Atteints du VIH	8,3% à 14,5%	0 à 0,9%

Poser le diagnostic d'ITL permet de recommander un traitement préventif limitant le risque de progresser vers la tuberculose maladie [54]. La réduction d'incidence sous l'effet de ce traitement préventif varie selon les molécules, les régimes thérapeutiques et l'observance thérapeutique. Une des méta-analyses récentes met en évidence une réduction de l'ordre de 50% par l'association isoniazide et Rifampicine durant trois mois, de 59% avec l'isoniazide durant six mois et de 76% avec l'isoniazide durant douze mois (régime thérapeutique non recommandée en France) pour l'ITL à *M. tuberculosis* [71]. Écarter le diagnostic d'ITL évite de suivre inutilement des personnes non infectées. Les immunodiagnostics peuvent être faussement négatifs en cas d'immunodépression ou s'ils sont réalisés trop précocement après un contact.

Ainsi, les immunodiagnostics sont-ils peu prédictifs d'une évolution vers la tuberculose maladie. Néanmoins ils interviennent en amont de celle-ci et sont donc une pièce maîtresse dans la stratégie de prévention de la tuberculose [53,54].

La question est de savoir si les immunodiagnostics disponibles chez l'Homme sont opérationnels en cas d'infection à *M. bovis*. Aucune étude pronostique spécifique chez des humains exposés à *M. bovis* selon leurs résultats d'immunodiagnostics n'a été publiée à notre connaissance. Tout au moins la présence [72] et la conservation des antigènes ESAT-6 et CFP-10 chez *M. bovis* isolé d'animaux d'élevage [73] (contrairement à la souche utilisée pour le BCG, pourtant issue de *M.*

bovis [74]) présage de la pertinence des tests IGRA dans le diagnostic de ces ITL chez l'Homme. L'absence de spécificité de l'IDR vis-à-vis du BCG et de *M. bovis* plaide également en faveur d'une pertinence de ce test chez l'Homme infecté [72]. Des arguments d'ordre épidémiologiques sont en faveur de la sensibilité des immunodiagnostics pour diagnostiquer une ITL à *M. bovis* : la prévalence identique des IDR positives chez les sujets contact de cas index atteints de *M. tuberculosis* et de *M. bovis* [40] ; la prévalence élevée d'immunodiagnostics positifs (IDR ou IGRA) chez les éleveurs comparée à celle de la population générale [43].

On est donc fondé à recommander d'utiliser ou bien l'IDR ou bien les tests IGRA pour le diagnostic des ITL chez les humains-contact d'un cas de tuberculose (animale ou humaine) à *M. bovis*, et d'en tirer les mêmes conduites à tenir que dans le cas des enquêtes d'entourage de tuberculoses à *M. tuberculosis*.

3.5 Recommandations dans les autres pays (enquête auprès de l'ECDC)

Une enquête *ad hoc* a été menée par Santé publique France *via* l'ECDC auprès des 30 pays de l'Union européenne/Espace économique européen (UE/EEE) (France exclue). Un mail explicatif avec les questions a été envoyé depuis Stockholm et les réponses ont été envoyées par email par chaque pays à Santé publique France qui en a fait la synthèse. Les deux questions posées étaient :

- Y a-t-il des recommandations nationales dans ces pays concernant l'investigation de contacts de cas animaux de tuberculose à *M. bovis* et, le cas échéant, quelle est la définition de ces contacts ?
- Quelles sont les principales caractéristiques des cas humains à *M. bovis* dans les 5 pays notifiant le plus de cas ?

Parmi les 30 pays, 20 (66%) ont répondu, parmi lesquels 6 indiquaient qu'il existait des recommandations nationales (Tableau 4).

Tableau 8: Pays de l'UE/EEE ayant ou non des recommandations nationales concernant l'investigation de contacts de cas animaux de tuberculose, enquête SpFrance *via* ECDC, janvier 2020

OUI N= 6	NON N = 14
Belgique, Hongrie, Irlande, Malte, Pays-Bas, Royaume-Uni	Allemagne, Croatie, Chypre, Danemark, Estonie, Finlande, Italie, Liechtenstein, Lituanie, Pologne, Portugal, Slovaquie, Suède, Tchéquie

La définition d'un contact variait (parfois sensiblement) selon chaque pays, avec des niveaux variables de complexité et de spécificité (par exemple incluant des travailleurs d'abattoirs comme aux Pays Bas, ou seulement des enfants ayant bu du lait non pasteurisé provenant d'une vache ayant des lésions aux mamelles comme au Royaume Uni) (Tableau 5).

Tableau 9 : Définition d'un contact d'un cas animal de tuberculose, enquête SpFrance *via* ECDC, janvier 2020.

Country	Contacts defined	Reference
Belgium	People living or **working in the farm** and also among people **consuming non pasteurized milk** coming from this farm	
Hungary	National TB guideline which **doesn't contain any specific definition for contacts** of an animal case	
Ireland	i) LTBI screening for individuals **<16 years unvaccinated with BCG if they have drunk unpasteurised milk from animals with TB udder lesions**. ii) All individuals **in contact with TB-diseased animals** should be informed and advised of the signs and symptoms of TB disease.	Irish TB guidelines
Malta	Those who **worked in close proximity with the confirmed ill animals**.	
The Netherlands	i) persons who **consumed unpasteurised dairy products**; ii) people who had **intensive contact with the cattle (farmers)**; iii) people who had **direct contact with the animal carcasses (slaughters).**	de Vries G., 2015; Vlaanderen F., 2019;
UK	Previously **unvaccinated children and adolescents (age <16) who have regularly drunk unpasteurised milk from animals with udder lesions**.	Recommendations PHE: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/359464/Bovine_TB_Guidance_090814_FINAL.pdf

Les principales caractéristiques des cas dans les 5 pays ayant les plus fortes incidences figurent dans le tableau 6. Ces cas étaient le plus souvent des hommes, plus âgés lorsqu'ils étaient nés dans un pays de l'UE, nés le plus souvent dans un pays de l'UE. Hormis pour les 10 cas notifiés dans les Pays Bas, les expositions potentielles n'étaient pas connues.

Au total, des recommandations concernant l'investigation de contacts de cas animaux de tuberculose ont été émises dans une minorité de pays européens. Ceci pourrait être expliqué par le fait que dans ces pays, l'incidence de la tuberculose humaine à *M. bovis* est faible et que la recherche de cas autour d'animaux infectés est considéré comme relativement lourde en termes de moyens, peu rentable en terme de rendement et donc non prioritaire. De plus, la transmission de l'animal à l'homme semble un phénomène peu fréquent en Europe, la plupart des cas ayant été infectés soit hors d'Europe, soit dans un pays d'Europe avant la pasteurisation du lait et les autres mesures de contrôle. La recherche de cas autour d'animaux infectés ne semble pas complètement justifiée.

3.6 Surveillance des professionnels exposés

- L'absence de recommandation officielle est une des raisons qui a poussé la Santé Sécurité au Travail de la MSA à élaborer un référentiel en 2018 sur le suivi médical des travailleurs après exposition à la tuberculose bovine [1].
- Chez les professionnels de l'élevage, actuellement :

- Concernant la surveillance périodique des salariés,
  - aucun examen systématique n'est systématiquement préconisé,
  - réglementairement, *M. bovis* étant un agent biologique de groupe 3, les salariés travaillant à des postes susceptibles d'être exposé à la TBb relève d'une « surveillance médicale individuelle renforcée ». Néanmoins, la prévalence générale de la TBb dans les élevages étant très faible, la probabilité d'exposition est la plupart du temps extrêmement faible. En pratique, au sein de l'évaluation globale des risques dans l'entreprise, le risque résiduel de TBb est rarement en lui-même un motif de mise en surveillance individuelle renforcée.
- Dans plusieurs départements où la TBb animale est plus fréquente, il existe une collaboration formalisée entre les services de santé au travail de la MSA et les CLAT et les services vétérinaires. Celle-ci permet de proposer une enquête épidémiologique parmi les personnes les plus exposées : éleveurs (non-salariés), salariés et entourage. Le référentiel élaboré par la MSA [1] a permis de proposer une structuration de cette collaboration, une définition commune de personne-contact et un cadre commun d'indications des tests de dépistage *[cf. logigrammes p.40 et 43].*

- Chez les travailleurs susceptibles d'être exposés en abattoir, il n'y a pas de préconisation systématique spécifique à la tuberculose à *M bovis*. En lien avec l'entreprise et en fonction de l'évaluation globale des risques propres à chacune d'entre elles, le médecin du travail propose ou non une surveillance médicale périodique spécifique aux salariés concernés, ou un protocole particulier lors de la découverte d'un cas animal. Le référentiel MSA [1] fait aussi des propositions sur la surveillance dans ce cadre professionnel.

RECOMMANDATIONS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Préambule : cet avis concerne le dépistage et la prise en charge des sujets contacts humains d'une tuberculose animale à *M bovis* Il ne prend pas en compte la recherche de l'origine animale d'un cas humain diagnostiqué avec une tuberculose à *M bovis.*

Pour rappel, la tuberculose à *M bovis* est une maladie à déclaration obligatoire chez l'homme.

Le HCSP recommande la conduite à tenir suivante pour le dépistage des sujets contact humains suite à une confirmation de tuberculose animale dans un élevage par les services vétérinaires départementaux (DDecPP) signalée aux ARS ou aux CLAT :

- Concernant un animal potentiellement contagieux : faire préciser par les services vétérinaires la localisation des organes atteints en particulier les poumons et/ou les mamelles : les premiers pouvant être à l'origine d'une transmission aérienne, les secondes d'une transmission digestive par ingestion régulière de lait non pasteurisé.
- S'il n'y a aucune atteinte pulmonaire ni mammaire, il n'y a pas de risque de transmission de l'infection à l'homme : il n'est donc pas nécessaire de mener une enquête.
- Si un animal du troupeau est potentiellement contagieux par voie aérienne et/ou par le lait, une enquête doit être menée :
    - Chez les sujets contacts humains avec une exposition à risque :
        - animal avec atteinte pulmonaire : personnes travaillant ou vivant dans la ferme où se trouve l'élevage repéré, avec la notion de contacts étroits / fréquents avec le troupeau (cf. document MSA : plus de 40 heures de contact/au cours d'un trimestre ou espace confiné) ;
        - animal avec mammite tuberculeuse : consommateur régulier de lait ou de produits laitiers non pasteurisés venant du troupeau atteint. L'extension de la recherche à des consommateurs en dehors de l'exploitation agricole sera décidée avec les services vétérinaires (DDecPP[5]), en lien avec la Direction générale de l'alimentation (DGAL), en fonction de la chaine de commercialisation du lait ou de produits laitiers non pasteurisés.
    - Chez les sujets contact humains sans exposition à risque mais
        - Travaillant ou vivant sur l'exploitation agricole où se trouve l'élevage repéré, ou consommateur occasionnel de lait ou de produits laitiers non pasteurisés venant du troupeau atteint
        - **ET** vulnérables, essentiellement (cf. recommandations du HCSP de 2013 « Enquête autour d'un cas de tuberculose ») :
            - Enfants et adolescents de moins de 18 ans,
            - Personnes immunodéprimées.
- Les modalités du dépistage chez les sujets contacts définis comme précédemment sont les mêmes que celles pour les infections à *M tuberculosis :*
    - recherche d'une tuberculose maladie (TM) : pratiquer une radiographie pulmonaire, et un examen clinique à la recherche de localisations extra-pulmonaires (à répéter si un suivi est mis en place) ; information de la personne sur les atteintes ganglionnaires possibles et leur détection ;
    - recherche d'une infection tuberculeuse latente (ITL) par IDR ou test IGRA (cf. recommandations du HCSP de 2013 - Enquête autour d'un cas de tuberculose) : en l'absence de données spécifiques et du fait que les antigènes des tests sont présents chez *M bovis* et *M tuberculosis*, la démarche est comparable à celle établie pour *M tuberculosis.*

- Pour le personnel des abattoirs, en raison du caractère exceptionnel de l'exposition, et de la difficulté a posteriori à identifier les personnels qui seraient intervenus sur une carcasse infectée et qui se seraient blessés, le HCSP recommande :
    - de ne pas dépister systématiquement les TM ou les ITL à l'embauche ou en suivi de routine ;
    - de ne pas proposer de dépistage en cas d'identification d'une carcasse infectée ;
    - de proposer un dépistage aux collègues de travail en cas de découverte d'un cas d'ITL ou de TM à *M. bovis*.

- La prise en charge thérapeutique des cas de tuberculose humains secondaires est identique à celle d'une tuberculose à *M. tuberculosis* en tenant compte de la résistance naturelle de *M. bovis* au pyrazinamide. En l'absence de pyrazinamide, le traitement curatif est de 9 mois au total, comprenant une trithérapie initiale sans pyrazinamide pendant 3 mois, puis une bithérapie. Le traitement des ITL peut être indiqué avec les mêmes antibiotiques que dans le cas de *M. tuberculosis* (cf. recommandation du HCSP 2019 - Dépistage et traitement des infections tuberculeuses latentes).

Le HCSP préconise par ailleurs :

- Dans la mesure des possibilités, une identification de l'espèce au sein du complexe *tuberculosis* pour les souches isolées chez l'homme en particulier en cas de résistance au pyrazinamide, et, si possible, un génotypage des souches de *M. bovis* humaine et animale pour améliorer la surveillance épidémiologique ;
- un renforcement de la collaboration et de la coordination des actions entre les services vétérinaires départementaux (DDecPP[5]), les services de santé au travail de la Mutualité Sociale Agricole (MSA), les ARS et les CLAT afin d'informer les CLAT de cas de tuberculose animale potentiellement contagieuse et d'harmoniser les pratiques sur l'ensemble du territoire ainsi qu'une meilleure coordination institutionnelle ;
- concernant les actions des CLAT :
    - une documentation systématique de toute investigation des sujets contacts autour d'une tuberculose animale à *M. bovis* comportant au minimum : le type de risque (cf. plus haut sujets avec et sans exposition), le nombre de sujets investigués par grand groupe d'âge (moins ou plus de 18 ans) et le résultat des investigations (ITL, TM) ;
    - une amélioration des remontées d'informations recueillies au cours des enquêtes réalisées (via par exemple les rapports d'activité et/ou les journées semestrielles du réseau des CLAT) et leur centralisation au niveau national par Santé publique France.

Le HCSP souhaite qu'un travail européen puisse se mettre en place afin d'avoir :

- une discussion sur la possibilité d'harmoniser la définition des sujets contacts humains entre les pays de l'Union Européenne;
- une mise en commun des données sur l'identification génotypique des souches humaines et animales (CNR MyrMA et LNR[6]) pour une meilleure compréhension des chaines de transmission zoonotiques à l'échelle européenne.

[6] LNR : Laboratoire National de Référence relevant de l'ANSES

-

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.

Avis validé par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » le 25 septembre 2020. 16 membres qualifiés présents sur 21 membres qualifiés. Aucun conflit d'intérêt, le texte a été voté à l'unanimité des membres présents.

Références

1. Mutualité sociale agricole (MSA). Suivi médical des travailleurs après exposition à la tuberculose bovine. Recommandations 2018. Bobigny : Caisse centrale MSA; 2018 p. 50. Report No.: Référence : 12034. Disponible sur: https://ssa.msa.fr/wp-content/uploads/2018/12/Suivi-medical-des-travailleurs-apres-exposition-a-la-tuberculose-bovine.pdf

2. OIE - World Organisation for Animal Health. Bovine tuberculosis. 2020. Disponible sur: https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/animal-diseases/Bovine-tuberculosis/

3. Brosch R, Guilhot C. Les bacilles de la tuberculose bovine : Une évolution aux dépens de la transmissibilité chez l'homme. Med Sci Paris. 2015; 31(2):123‑6.

4. Thorel M-F. Tuberculose. In: Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail Europe et régions chaudes. Lavoisier. Tec & Doc. Paris: Lefevre PC, Blancou J, Chermette R; 2003. p. 927‑49. Disponible sur: https://www.lavoisier.fr/livre/productions-animales/principales-maladies-infectieuses-et-parasitaires-du-betail-2-volumes-inseparables/lefevre/descriptif-9782743004958

5. ONIRIS/ENVA/VetAgro Sup/ Ecole nationale Vétérinaire Toulouse. La tuberculose animale. 2011. Disponible sur: https://eve.vet-alfort.fr/file.php/280/La_tuberculose_-_2011.pdf

6. Cavalerie L, Courcoul A, Boschiroli ML. Bovine Tuberculosis in France in 2014: a stable situation. Bull Épidémiologique Santé Anim. 2015; (71):8.

7. Delavenne C, Pandolfi F, Girard S, et al. Tuberculose bovine : Bilan et évolution de la situation épidémiologique entre 2015 et 2017 en France métropolitaine. Bull Épidémiologique Santé Anim. 2019; (85):9.

8. Plateform ESA. Ressources sur les bonnes pratiques d'intradermotuberculinisation. Plateform ESA. 2019. Disponible sur: https://www.plateforme-esa.fr/sites/default/files/2019-02-26_TUB_Note_info_bonnes_pratiques_0.pdf

9. DGAL/SDSPA/2015-803. Bulletin officiel du Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. 2015. Disponible sur: https://info.agriculture.gouv.fr/gedei/site/bo-agri/instruction-2015-803

10. Rivière J, Reveillaud E, Boschiroli ML, et al. Sylvatub : bilan d'une première année de surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage en France. Bull Épidémiologique Santé Anim. 2013; (57):10‑5.

11. Desvaux S, Réveillaud É, Richomme C, Boschiroli M-L, Delavenne C, Calavas D, et al. Sylvatub : bilan 2015-2017 de la surveillance de la tuberculose dans la faune sauvage. Bull Épidémiologique Santé Anim. 2020; (85):10.

12. Benet J-J, Boschiroli M-L, Dufour B, Garin-Bastuji B. Lutte contre la tuberculose bovine en France de 1954 à 2004 : Analyse de la pertinence épidémiologique de l'évolution de la réglementation. Epidémiol Santé Anim. 2006; 50:127‑43.

13. Public Health England. Bovine tuberculosis: guidance on management of the public health consequences of tuberculosis in cattle and other animals (England). PHE; 2014 p. 36. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/359464/Bovine_TB_Guidance_090814_FINAL.pdf

14. DEFRA (Department for Environment, Food & Rural Affairs). Latest national statistics on tuberculosis (TB) in cattle in Great Britain - quarterly. GOV.UK. 2020. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/statistics/incidence-of-tuberculosis-tb-in-cattle-in-great-britain

15. DAERA (Department of Agriculture, environnement and rural affairs). Bovine Tuberculosis in Northern Ireland. 2018 Annual Report. Belfast: DAERA; 2020 p. 38. Report No.: ISBN : 978-1-83887-062-1. Disponible sur: https://www.daera-ni.gov.uk/sites/default/files/publications/daera/bovine-tuberculosis-tb-annual-report-2018-final-V2.PDF

16. European Commission. Health and Consumers. Bovine and swine Diseases. Situation 2016. Disponible sur: https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/la_annual-situation_2016.pdf

17. Hars J, Richomme C, Rivière J, et al. Dix années de surveillance de la tuberculose bovine dans la faune sauvage française et perspectives. Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment. 2012; (52):2-6.

18. Abib A, Khalthoum S, Ameni BS, et al. Etude rétrospective de la tuberculose bovine et humaine en Tunisie (2006-2016). Bull Zoosanitaire. 2019; (18):1-10.

19. ONSSA (Royaume du Maroc). Tuberculose bovine. Disponible sur: http://www.onssa.gov.ma/fr/sante-animale/programme-de-prophylaxie/tuberculose-bovine

20. Principales réalisations depuis l'ouverture de la représentation de la FAO à Rabat en 1982. 2011. Disponible sur: http://www.fao.org/3/a-ba0008f.pdf

21. Yahyaoui Azami H, Ducrotoy MJ, Bouslikhane M, Hattendorf J, Thrusfield M, Conde- Álvarez R, et al. The prevalence of brucellosis and bovine tuberculosis in ruminants in Sidi Kacem Province, Morocco. PLoS ONE. 18 sept 2018; 13(9). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6143194/

22. Higgins AJ. The camel in health and disease. Introduction. Br Vet J. 1984; 140(5):482-4.

23. Zubair R, Khan A, Sabri M. Pathology in camel lungs. J Camel Sci. 2004; (1):103-6.

24. Mamo G, Kassaye A, Sanni M, Ameni G. A cross sectional study of camel tuberculosis in Ethiopia. Bull Anim Health Prod Afr. 2009; 57(1):13-20.

25. Elnaker YF, Diab MS, Ibrahim NA, El-Gedawy A, Zaki RS, Radwa A. Seroprevalence and molecular characterization of Mycobacterium bovis infection in camels (Camelus dromedarius) in the Delta region, Egypt. Vet World. 2019; 12(8):1180-7.

26. Chartier F, Andréjak C, Thorel M, Crespeau F. A new case of pulmonary tuberculosis with Mycobacterium bovis in a dromedary (Camelus dromedarius) in Mauritania] [French]. Rev Elev Med Vet Pays Trop. 1991; 44:43-7.

27. Refai M. Bacterial and mycotic diseases of camels in Egypt. In: ResearchGate. Dubai, United Arab Emerat; 1992. p. 59-64. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/260553597_195_Refai_M_Bacterial_and_mycotic_diseases_of_camels_in_Egypt_Proc_1st_int_Camel_Conf_Dubai_United_Arab_Emerat_59-64_1992

28. Kinne J, Johnson B, Jahans K, et al S. Camel tuberculosis--a case report. Trop Anim Health Prod. 2006; 38(3):207-13.

29. Mamo G, Bayleyegn G, Sisay Tessema T, et al M. Pathology of Camel Tuberculosis and Molecular Characterization of Its Causative Agents in Pastoral Regions of Ethiopia. PLoS ONE. 2011; 6(1). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025912/

30. Legesse M, Mamo G, Ameni G, et al. Community-based prevalence of undiagnosed mycobacterial diseases in the Afar Region, north-east Ethiopia. Int J Mycobacteriology. 2013; 2(2):94-102.

31. Beyi AF, Gezahegne KZ, Mussa A, Ameni G, Ali MS. Prevalence of bovine tuberculosis in dromedary camels and awareness of pastoralists about its zoonotic importance in Eastern Ethiopia. J Vet Med Anim Health. 2014; 6(4):109-15.

32. Lepesqueux G, Maille A, Aubry A, et al. Épidémiologie des cas de tuberculose à Mycobacteriumbovis diagnostiqués en France. Médecine Mal Infect. 2018; 48(4S):S115-116.

33. EFSA and ECDC. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. Scientific report. EFSA J. 2018; 16(12). Disponible sur: https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5500

34. Davidson JA, Loutet MG, O'Connor C, et al C. Epidemiology of Mycobacterium bovis Disease in Humans in England, Wales, and Northern Ireland, 2002–2014. Emerg Infect Dis. 2017; 23(3):377-86.

35. Mertoğlu A, Biçmen C, Karaarslan S, Buğdayci M. Pulmonary tuberculosis due to Mycobacterium bovis revealed by skin lesion in slaughterhouse worker. Clin Respir J. 2018; 12(1):317-21.

36. Vayr F, Martin-Blondel G, Savall F, et al. Occupational exposure to human Mycobacterium bovis infection: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2018; 12(1):e0006208.

37. Blázquez J, Espinosa de Los Monteros LE, Samper S, Martín C, Guerrero A, Cobo J, et al. Genetic characterization of multidrug-resistant Mycobacterium bovis strains from a hospital outbreak involving human immunodeficiency virus-positive patients. J Clin Microbiol. 1 juin 1997; 35(6):1390.

38. Rivero A, Márquez M, Santos J, et al. High Rate of Tuberculosis Reinfection during a Nosocomial Outbreak of Multidrug-Resistant Tuberculosis Caused by Mycobacterium bovis Strain B. Clin Infect Dis. 2001; 32(1):159-61.

39. Bouvet E, Casalino E, Mendoza-Sassi G, et al. A nosocomial outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium bovis among HIV-infected patients. A case-control study. AIDS Lond Engl. 1993; 7(11):1453-60.

40. LoBue P, LeClair J, Moser K. Contact investigation for cases of pulmonary Mycobacterium bovis. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8(7):868-72.

41. Chapple IL, Abrahams EW. Bovine Phthisis in Queensland. Med J Aust. 1956; 1(24):995-7.

42. Robinson P, Morris D, Antic R. Mycobacterium Bovis as an Occupational Hazard in Abattoir Workers. Aust N Z J Med. 1988; 18(5):701-3.

43. Torres-Gonzalez P, Soberanis-Ramos O, Martinez-Gamboa A, et al. Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by Mycobacterium bovis. PLoS Negl Trop Dis. 2013; 7(4). Disponible sur: https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=19352727&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA330498840&sid=googleScholar&linkaccess=abs

44. de la Rua-Domenech R. Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: Incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis. Tuberculosis. 2006; 86(2):77-109.

45. Milián-Suazo F, Pérez-Guerrero L, Arriaga-Díaz C, Escartín-Chávez M. Molecular epidemiology of human cases of tuberculosis by Mycobacterium bovis in Mexico. Prev Vet Med. 2010; 97(1):37-44.

46. Allix-Béguec C, Fauville-Dufaux M, Stoffels K, et al. Importance of identifying Mycobacterium bovis as a causative agent of human tuberculosis. Eur Respir J. 2010; 35(3):692-4.

47. Rodwell TC, Kapasi AJ, Moore M, et al. Tracing the origins of Mycobacterium bovis tuberculosis in humans in the USA to cattle in Mexico using spoligotyping. Int J Infect Dis. 2010; 14(Suppl 3):e129-35.

48. Sandoval-Azuara SE, Muñiz-Salazar R, Perea-Jacobo R, et al. Whole genome sequencing of Mycobacterium bovis to obtain molecular fingerprints in human and cattle isolates from Baja California, Mexico. Int J Infect Dis. 2017; 63:48-56.

49. Zumárraga MJ, Martin C, Samper S, et al. Usefulness of Spoligotyping in Molecular Epidemiology of Mycobacterium bovis-Related Infections in South America. J Clin Microbiol. 1999; 37(2):296-303.

50. Palaniyandi K, Kumar N, Veerasamy M, et al. Isolation and comparative genomics of Mycobacterium tuberculosis isolates from cattle and their attendants in South India. Sci Rep. 2019; 9:17892.

51. Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Le programme national de lutte contre la tuberculose. 2007-2009. Paris; 2007 p. 1-42.

52. Ministère chargé de la santé. Direction générale de la santé. La feuille de route tuberculose 2019-2023 2020. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/feuille-de-route-tuberculose-2019-2023

53. World Health Organisation. The End TB Strategy [Internet]. WHO Press, Genève; 2015. Disponible sur: http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/

54. World Health Organisation. Latent tuberculosis infection Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO Press; 2018 p. 1-8. Report No.: License CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239-eng.pd;jsessionid=E648CE634F48E658788A71E1273DF81A?sequence=1

55. Haut Conseil de la santé publique. Infections tuberculeuses latentes. Détection, prise en charge et surveillance. Paris: HCSP; 2019 p. 1-88. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=731

56. Lan Z, Bastos M, Menzies D. Treatment of human disease due to Mycobacterium bovis: a systematic review. Eur Respir J. 2016; 48(5):1500-3.

57. Haut Conseil de la santé publique. Enquête autour d'un cas de tuberculoses. Recommandations pratiques. Paris; 2013 p. 95. Disponible sur: https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=391

58. Hlavsa MC, Moonan PK, Cowan LS, et al. Human Tuberculosis due to Mycobacterium bovis in the United States, 1995-2005. Clin Infect Dis. 2008; 47(2):168-75.

59. Grange JM. Mycobacterium bovis infection in human beings. Tuberculosis. 2001; 81(1):71-7.

60. Lhote R, Raskine L, Gottlieb J, et al. Tuberculose cutanée de l'oreille à Mycobacterium bovis. Ann Dermatol Vénéréologie. 2016; 143(10):611-5.

61. Dequidt L, Dousset L, Pham-Ledard A, Doutre M-S, Beylot-Barry M. Long-lasting cutaneous tuberculosis owing to Mycobacterium bovis masquerading as sarcoidosis. JAAD Case Rep. 2018; 5(1):1-4.

62. Wilkins MJ, Meyerson J, Bartlett PC, et al SL. Human Mycobacterium bovis Infection and Bovine Tuberculosis Outbreak, Michigan, 1994–2007. Emerg Infect Dis. 2008; 14(4):657-60.

63. Lombardi G, Botti I, Pacciarini ML, et al MB. Five-year surveillance of human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis in Bologna, Italy: an underestimated problem. Epidemiol Infect. 2017; 145(14):3035-9.

64. Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of Human Mycobacterium bovis Disease, California, USA, 2003–2011. Emerg Infect Dis. 2015; 21(3):435-43.

65. Majoor CJ, Magis-Escurra C, van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D. Epidemiology of Mycobacterium bovis Disease in Humans, the Netherlands, 1993–2007. Emerg Infect Dis. 2011; 17(3):457-63.

66. World Health Organisation. Chest radiography in tuberculosis detection. Summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: WHO Press; 2016 p. 39. Report No.: ISBN: 9789241511506. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/chest-radiography/en/

67. World Health Organisation. Systematic screening for active tuberculosis: an operational guide. Geneva: WHO Press; 2015 p. 66. Report No.: ISBN: 978 92 4 154917 2. Disponible sur: http://www.who.int/tb/publications/systematic_screening/en/

68. Albahary M-V, Blanc-Jouvan F, Recule C, Dubey C, Pavese P. Dépistage de la tuberculose chez les étudiants étrangers en échange international en Isère. Rev Mal Respir. 2018; 35(1):48-54.

69. Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, et al NLP. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. N Engl J Med. 2018; 378(3):221-9.

70. Dankner W, Waecker N, Essey M, et al. Mycobacterium bovis infections in San Diego: a clinicoepidemiologic study of 73 patients and a historical review of a forgotten pathogen. Med Baltim. 1993; 72(1):11-37.

71. Pease C, Hutton B, Yazdi F, et al. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. BMC Infect Dis. 2017; 17. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5387294/

72. Andersen P, Munk M, Pollock J, Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000; 356(9235):1099-104.

73. Encinas M, Marfil Mj, Garbaccio S, et al. Mycobacterium bovis ESAT-6, CFP-10 and EspC antigens show high conservation among field isolates. Tuberc Edinb Scotl. 2018; 111:143-6.

74. Vordermeier M, Gordon SV, Hewinson RG. Mycobacterium bovis antigens for the differential diagnosis of vaccinated and infected CAttle. Vet Microbiol. 2011; 151(1-2):8.

Annexe 1 – Saisine de la DGS

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

H. C. S. P.
ARRIVEE
26 AOUT 2019
Réf. :

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
Sous-direction de la santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau des infections VIH, IST, hépatites et tuberculose
Tél. 01 40 56 69 29
lionel.lavin@sante.gouv.fr

PEGASE : D-19-019800

Paris, le 20 AOUT 2019

Le Directeur général de la santé

À

Monsieur le Président du Haut Conseil de la santé publique

OBJET : saisine relative à l'élaboration de recommandations concernant la détection, la prise en charge et la surveillance des Infections Tuberculeuses Latentes (ITL) ou tuberculose maladie suite à une découverte d'une tuberculose animale à Mycobactérie Bovis.

La tuberculose bovine (TBb) désigne une maladie infectieuse et contagieuse, transmissible à de nombreuses espèces animales. Elle est provoquée par certaines mycobactéries du complexe tuberculosis : essentiellement M. bovis et accessoirement M. caprae. Une transmission à l'homme est possible (zoonose). Cette transmission était historiquement le fait d'une ingestion régulière et répétée de produits laitiers contaminés avant la pasteurisation et les contrôles vétérinaires systématiques.

En 2013, le CNR des Mycobactéries, qui identifie notamment les différentes souches de mycobactéries responsables des cas de tuberculose en France, a retrouvé environ 1% de tuberculose maladie dues à M. bovis sur un échantillon de 1119 nouveaux cas annuels. L'extrapolation de ces chiffres à la France entière laisse supposer l'existence d'une cinquantaine de cas annuels à M. bovis, estimation stable depuis 2011.

La prévalence des foyers de tuberculose bovine dans les élevages en France est faible - sous le seuil de 0,1% - mais depuis 2005, cette prévalence tend à ré-augmenter, en particulier dans certains départements comme la Côte-d'Or, la Dordogne, la Charente, les Pyrénées-Atlantiques et les Landes, où réapparaissent aussi des foyers dans la faune sauvage.

Peu de pays ont émis des recommandations concernant la conduite à tenir en présence d'un cas de tuberculose animale. Le Royaume Uni, dont la prévalence dans les élevages bovin est élevé (entre 8 et 10% suivant les territoires) a élaboré des recommandations pour les enquêtes autour de ces cas.

En France, la caisse centrale de la MSA (CCMSA) a produit un référentiel pour le « Suivi médical des travailleurs après exposition à la tuberculose bovine ». Les propositions sont en grandes parties calquées sur les recommandations du HSCP de 2013 pour les enquêtes autour d'un cas humain.

Toutefois, au regard des spécificités différenciant notamment le pouvoir pathogène et contagieux du M. bovis par rapport au M. tuberculosis, la question de l'extrapolation de ces recommandations autour d'un cas animal se pose en terme notamment de son rapport bénéfice/risque.

C'est pourquoi, dans cette période où les missions des Centres de lutte antituberculeux sont en cours de réactualisation, je souhaiterais, que vous proposiez des recommandations concernant le dépistage et la prise en charge notamment des ITL autour d'un cas animal, avec une définition claire des populations concernées. Pour ce travail vous pouvez vous rapprocher de l'ANSP pour tous les aspects de recueil de données et de la MSA pour l'aspect santé au travail.

Je souhaiterais votre avis et vos recommandations d'ici fin juin 2020.

Le Directeur Général de la Santé
Jérôme SALOMON

Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Céline CAZORLA, HCSP, CS MIME, pilote du groupe de travail
Gaétan DEFFONTAINES, MSA
Christian DEVAUX, HCSP CS MIME
Philippe FRAISSE, pneumologue, CHU Strasbourg
Jean-François GEHANNO, HCSP, CS MIME
Jean-Paul GUTHMANN, Santé publique France
Bruno HOEN, HCSP, CS MIME
Vincent JARLIER, CNR des Mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux
Philippe MINODIER, HCSP, CS MIME
Elisabeth NICAND, HCSP CS MIME
Jérôme ROBERT, CNR des Mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux

Experts relecteurs
Maria Laura BOSCHIROLI, Anses, LNR Tuberculose

Secrétariat général du HCSP
Annette COLONNIER

Annexe 3 – Personnes auditionnées

Maria Laura BOSCHIROLI, Anses, LNR Tuberculose

Philippe COUTIN, médecin du travail, MSA Charentes

Michel DUONG, médecin responsable, CLAT Côte d'Or

Alexandra MAILLES, Santé publique France

Annexe 4 – Extrait du rapport du HCSP de 2013 Enquête autour d'un cas (pages 22-24)

3.2 - Aspects pratiques du dépistage des sujets contact identifiés

Les examens de dépistage de l'ITL et de la TM chez les sujets contacts doivent comprendre :

- une radiographie thoracique le plus précocement possible à la recherche d'une TM (sauf cas particulier : cf. § 3.2.1);
- une consultation médicale ;
- un test immunologique (IDR ou IGRA) au moins 8 semaines après le dernier contact. Le délai de 8 semaines est le temps minimal nécessaire pour que le test immunologique se positive en cas d'infection.

Ils visent à dépister et à traiter les ITL, à dépister ou à diagnostiquer et traiter précocement les cas de TM parmi les sujets contact.

Lorsque ces investigations ne visent qu'à rechercher le cas source, notamment autour d'un cas de TM chez un enfant âgé de moins de 15 ans, la consultation médicale initiale et une radiographie thoracique suffisent.

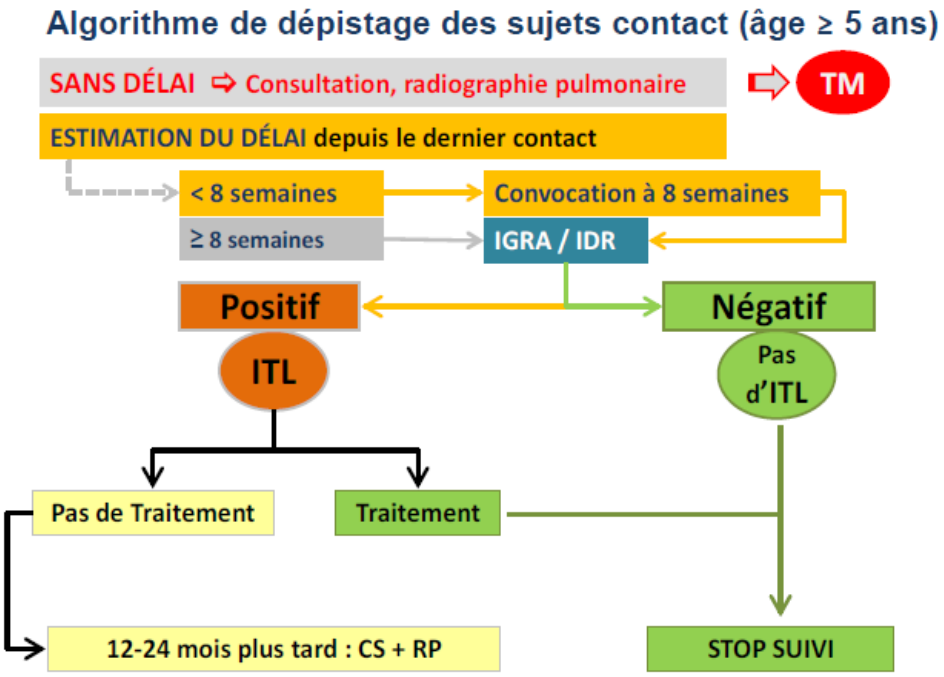


Fig. 1 - Algorithme de dépistage des sujets contact (âge ≥ 5 ans)

3.2.1 - Etapes du dépistage chez l'adulte (âge > ou égal à 15 ans)

- Une consultation doit être réalisée dès que possible pour tous les sujets contact, avec une radiographie thoracique, afin de diagnostiquer les TM et de repérer les sujets à haut risque de développer une TM (Tableau 1, p. 18).
- En pratique, dans la plupart des cas, le dépistage de l'ITL par un test immunologique sera réalisé à partir de 8 semaines. En l'absence d'immunodépression, un suivi ultérieur clinique et radiologique n'est pas nécessaire si les tests immunologiques réalisés au moins 8 semaines après le

dernier contact sont négatifs.

- Chez les patients à haut risque de développer une TM, le test immunologique doit être envisagé dès la première consultation et peut être faussement négatif en cas d'immunodépression.
- Dans les cas particuliers d'intervention rapide après une exposition courte d'adultes parmi lesquels l'incidence de la TM est faible (milieu de soins, entreprise, ..), l'indication de la radiographie est à discuter. En effet, le délai de développement d'une TM étant d'au moins 3 mois, il est inutile de réaliser une radiographie initiale, dont l'objectif principal est de dépister une TM, en l'absence de symptôme ou d'un autre contage antérieur.

3.2.2 - Etapes du dépistage chez l'enfant (âge < 15 ans)

Tous les enfants, jusqu'à 15 ans inclus, vivant sous le même toit et/ou ayant des contacts rapprochés et répétés avec un cas de tuberculose pulmonaire doivent bénéficier d'un dépistage, même si le cas index est EM négatif [5,6]. Il ne faut pas attendre le résultat des cultures pour mettre en œuvre ce dépistage.

- ***Enfants âgés de 0 à 5 ans***

  Du fait du risque majoré de TM dans cette tranche d'âge, l'initiation du dépistage doit être très rapide, idéalement dans les deux semaines suivant le diagnostic du cas index [7].
  Le bilan nécessaire comporte :

  - un examen clinique ;
  - une radiographie de thorax de face, complétée au moindre doute d'une radiographie de thorax de profil ;
  - une IDR (Tuber test).

  Toute radiographie de thorax anormale doit faire évoquer le diagnostic de TM, quel que soit le résultat de l'IDR, et impose un contact immédiat avec le service de pédiatrie de référence.
  En cas d'ITL, un traitement par isoniazide et rifampicine doit être prescrit, pour une durée totale de trois mois. Un suivi pédiatrique est recommandé pour ces enfants infectés.
  En l'absence d'arguments initiaux pour une ITL, une deuxième évaluation doit être programmée, dans un délai correspondant à trois mois après le dernier contact. Durant cet intervalle, une prophylaxie par isoniazide et rifampicine doit être commencée chez les enfants âgés de moins de 2 ans vaccinés ou non par le BCG.

- ***Enfants âgés de plus de 5 ans***

  Du fait de la possibilité d'utiliser les tests IGRA dans le dépistage de ces enfants, il est désormais proposé, comme chez l'adulte, de ne réaliser qu'un seul test immunologique (IDR ou IGRA), 8 à 12 semaines après le dernier contact
  La stratégie désormais recommandée est :

  - dans les deux semaines suivant le diagnostic du cas index : identifier les enfants-contacts et réaliser une consultation clinique avec radiographie thoracique. Tout enfant à haut risque d'évoluer vers la TM (immunodépression, diabète, hémodialyse) doit également bénéficier d'un test immunologique. Si la radio est négative et le test positif, un traitement de l'ITL est instauré. Si le test est négatif ou ininterprétable, une prophylaxie par isoniazide et rifampicine doit être instaurée, jusqu'à un contrôle trois mois après le dernier contact avec un avis spécialisé ;

  - 8 à 12 semaines après le dernier contact, réalisation pour tous les enfants d'un test immunologique (IDR ou IGRA). Une nouvelle radiographie thoracique ne sera réalisée qu'en cas de test immunologique positif.

Annexe 5 – Liste des principaux sigles et abréviations utilisés

APMS : Arrêté Préfectoral de Mise sous Surveillance

APDI : Arrêté Préfectoral portant Déclaration d'Infection

ARS : Agence régionale de santé

CLAT : Centre de lutte antituberculeuse

CNR : Centre national de référence

DDecPP : Direction départementale en charge de la protection des populations

ECDC : Centre européen de prévention et de contrôle des maladies

IDS : Intradermo-tuberculinisation simple

IGRA : (test) Interferon Gamma Release Assay

ITL : Infection tuberculeuse latente

LNR : Laboratoire national de référence

MSA : Mutualité sociale agricole

MDR : multirésistante (tuberculose)

OFB : Office français de la biodiversité

TBb : Tuberculose animale à *M bovis* (tuberculose bovine)

TM : Tuberculose maladie (humaine)

TMB : Tuberculose maladie à *M bovis*

TMT : Tuberculose maladie à *M tuberculosis*

Le 25 septembre 2020

Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr