

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 septembre 2024

AVIS de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation du risque de transmission du complexe *Mycobacterium tuberculosis* à l'humain via la consommation de produits laitiers crus issus d'un élevage caprin infecté

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

L'Anses a été saisie le 21 juin 2023 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) pour la réalisation d'une expertise relative « aux modalités de surveillance et de lutte contre l'infection par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* des cheptels caprins en Corse - mesures d'assainissement préconisées en cas d'infection d'un cheptel caprin ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1 Contexte

La tuberculose bovine à déclaration obligatoire est provoquée par les bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* : *M. bovis*, *M. caprae* et *M. tuberculosis*. Cependant, en France, le seul agent pathogène impliqué dans des cas autochtones de tuberculose animale est *M. bovis*.

La tuberculose à *M. bovis* constitue un problème sanitaire majeur de l'élevage notamment bovin et porcin en Corse. Les foyers bovins en Corse représentent 20 % des foyers bovins de

tuberculose de France hexagonale¹. La tuberculose à *M. bovis* y est également présente au sein de la faune sauvage, notamment chez les sangliers et chez les bovins féraux², constituant ainsi un système multi-hôtes complexe où l'environnement et la faune sauvage pourraient constituer une source de recontamination des troupeaux.

C'est dans ce contexte qu'un foyer de tuberculose à *M. bovis* a été détecté dans un atelier caprin en lien épidémiologique avec un foyer bovin, dans le Cap-Corse, en avril 2023, constituant le premier foyer dans un cheptel caprin en Corse depuis 2009.

L'élevage caprin en race Corse est un système d'élevage pastoral, où le lait sert quasi-exclusivement à la fabrication de fromage au lait cru, très majoritairement fabriqué à la ferme.

1.2 Objet de la saisine

Dans ce contexte, l'Anses a été saisie le 21 juin 2023 par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) d'une demande d'expertise relative aux modalités de surveillance et de lutte contre l'infection par le complexe *Mycobacterium tuberculosis* des cheptels caprins en Corse. Après échanges avec la DGAL, trois questions sur les cinq initialement posées ont été traitées par l'Anses.

La question 3 relative à « la faisabilité d'une alternative à l'abattage total du cheptel caprin, seule mesure d'assainissement réglementairement préconisée en cas d'infection d'un cheptel caprin » est traitée dans le cadre d'une expertise collective (saisine 2023-SA-0146).

La question 1 visant à « réaliser une revue bibliographique sur le risque de transmission de la tuberculose à l'Homme par la consommation de fromage de chèvre contaminé » et la question 2 « préciser les seuils d'interprétation des résultats du test de dosage de l'interféron gamma pour les caprins et estimer le niveau de contamination du cheptel caprin au regard de l'expérimentation actuellement conduite en Corse sur l'utilisation de test de dosage de l'interféron gamma pour le dépistage de la tuberculose chez les bovins » ont fait l'objet d'un Appui scientifique et technique (AST) réalisé par le Laboratoire National de Référence (LNR) Tuberculose (2023-AST-0130) daté du 22 septembre 2023 (Anses 2023).

Afin de compléter la réponse à la question 1, une expertise supplémentaire a été réalisée dans le cadre de la saisine 2024-SA-0067, afin de fournir des éléments sur l'appréciation du risque de transmission à l'Homme en lien avec la consommation de produits au lait cru.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (janvier 2024) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques biologiques dans les aliments » (BIORISK) sur la base d'un rapport initial rédigé par trois rapporteurs. Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 15 avril et le 5 juillet 2024. Ces travaux ont également été présentés pour information au GT « Tuberculose caprine » au cours de cette période. Le Centre National

¹ France hexagonale : dans ce rapport, fait référence au territoire européen de la France, y compris la Corse et les autres îles européennes.

² Animal féral : individu d'une espèce domestique vivant à l'état sauvage. Ces animaux ne sont pas définis en droit français.

de Référence des Mycobactéries (CNR-MyRMA³), et le réseau AZAY-Mycobactéries⁴ ont été sollicités pour vérifier les données épidémiologiques rapportées dans la partie « identification du danger ». Les conclusions ont été adoptées par le CES « BIORISK » réuni le 5 juillet 2024.

Afin de répondre à la question concernant le risque lié à la consommation de lait cru ou de fromages au lait cru issus de troupeaux caprins présentant des chèvres porteuses de bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, la démarche classique d'évaluation des risques microbiologiques a été retenue (identification du danger, caractérisation du danger, évaluation de l'exposition et caractérisation du risque) (FAO and WHO 2021). Concernant l'analyse d'incertitude, trois éléments complémentaires ont été considérés : une analyse qualitative liée aux hypothèses de modélisation (choix des scénarios, sélection des données...), l'utilisation de simulation de Monte-Carlo à deux dimensions permettant de quantifier l'impact des sources d'incertitude sur les résultats après application du modèle et une analyse de sensibilité des paramètres incertains.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Identification du danger

3.1.1. La tuberculose zoonotique

Depuis 1964, en France, les cas de tuberculose humaine font l'objet d'une déclaration obligatoire (DO). En 2022, la France a enregistré 4 217 cas, soit une incidence de 6,2 pour 100 000 habitants (SPF 2023; Guthmann and Viriot 2024). Le CNR rapporte une augmentation des cas en 2023 avec 4 728 cas déclarés. La DO en France ne permet pas la collecte de données précises sur les différentes espèces de bactéries à l'origine des cas (HCSP 2020), se concentrant uniquement sur les cas confirmés, ou probables, de tuberculose causés par le complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Les données nationales sur l'épidémiologie de la tuberculose humaine liée à *Mycobacterium bovis* sont principalement fournies par le CNR-MyRMA, obtenues via les envois spontanés de souches par les laboratoires pour diverses raisons. Toutefois, le CNR reçoit moins de dix souches de *M. bovis* par an via ce processus. Depuis 2012, le réseau AZAY-Mycobactéries, associant les laboratoires de bactériologie des CHU, documente les infections à *M. bovis* dans le cadre de la surveillance de la résistance aux médicaments antituberculeux, sous la coordination du CNR. Moins de 30 cas de tuberculose à *M. bovis* sont signalés annuellement par ce système de surveillance et représentent 1,6% des souches reçues (HCSP 2020). Ce pourcentage, comparé aux données de 2003 (Antoine and Jarlier 2010), montre une stabilité. A partir de cette fréquence d'isolement, il est possible d'estimer le nombre de cas annuel de tuberculose à *M. bovis* en France à environ 60 à 70 cas/an, soit une incidence d'environ 0,09 cas pour 100 000 habitants.

³ <https://cnrmyrma.fr/>

⁴ <https://onerba.org/reseau-azay-mycobacteries>

En utilisant une démarche similaire basée sur l'incidence globale de la tuberculose et la part associée à *M. bovis*, l'incidence estimée est de 0,2 cas pour 100 000 habitants en Europe (Kirk et al. 2015) et de 0,08 en Europe occidentale (Li et al. 2019).

Il faut souligner que l'exhaustivité de déclaration pour les données de la DO est de l'ordre de 70% (Mathieu et al. 2019). Elle est principalement associée aux formes pulmonaires et à *M. tuberculosis*. Les formes non pulmonaires (par exemple la tuberculose ganglionnaire ou pleurale) font sans doute l'objet d'une moins bonne exhaustivité, entraînant notamment une sous-estimation des cas associés à *M. bovis*.

Les personnes peuvent être infectées par *M. bovis* par inhalation de gouttelettes, ou encore pénétration cutanée après contact avec un animal infecté, son cadavre et/ou les produits de son exploitation et transformation (Kanipe and Palmer 2020). Une autre voie d'infection est la voie orale via la consommation de produits alimentaires (viandes et produits laitiers) contaminés (Olea-Popelka et al. 2017). Plus spécifiquement, les produits au lait cru représentent un risque potentiel (EFSA Panel on Biological Hazards 2015; Kanipe and Palmer 2020; EFSA Panel on Animal Health Welfare et al. 2017). La transmission par ces produits est avérée (Jaros, Cogger, and French 2008). La part attribuable au lait cru et aux produits au lait cru semble être largement majoritaire ; une étude récente d'attribution du fardeau sanitaire va jusqu'à l'évaluer à 100% (Li et al. 2019).

Récemment, l'Anses a réalisé une classification des différents dangers microbiologiques selon les catégories de fromages au lait cru (Anses 2022). Le danger *M. bovis* n'avait alors pas été retenu car le règlement (CE) n°853/2004 stipule que le lait cru destiné à la fabrication de produits laitiers doit provenir d'animaux appartenant à un troupeau « officiellement indemne de tuberculose ou de femelles d'autres espèces sensibles appartenant à un troupeau régulièrement contrôlé pour ces maladies dans le cadre d'un plan de surveillance approuvé par l'autorité compétente ». Considérant le statut indemne de la France concernant la tuberculose bovine et l'application du règlement (CE) n° 853/2004, *M. bovis* n'avait pas été intégré dans la hiérarchisation des couples aliment/danger dans cet avis de 2022.

3.1.2. Forme de la maladie

Les chiffres rapportés ci-avant concernent les cas cliniques de l'infection tuberculeuse. Or, l'infection tuberculeuse chez l'Homme comme chez l'animal ne conduit pas systématiquement à des symptômes. Le nombre d'individus présentant cette infection (définie comme un état qui résulte de la présence dans l'organisme de bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis* succédant à un contact infectant) est donc plus élevé. L'infection tuberculeuse regroupe ainsi l'infection tuberculeuse latente (ITL) et la tuberculose en tant que maladie (HCSP 2019; Østergaard et al. 2024). La probabilité de passer d'une ITL à un cas clinique dépend de nombreux facteurs, liés notamment à l'âge et l'état sanitaire des populations (Gupta et al. 2020; Houben and Dodd 2016). Au niveau européen, l'incidence des cas cliniques est 46 fois plus faible que celle des ITL (Houben and Dodd 2016). Ce chiffre concerne essentiellement *M. tuberculosis*. Le rapport cas cliniques/ITL ne semble pas avoir été documenté récemment. Une publication ancienne (Van Zwanenberg et al. 1956) suggère des ordres de grandeur comparables pour *M. bovis* dans l'analyse d'une épidémie liée à la consommation de lait cru.

3.2. Caractérisation du danger

3.2.1. Choix du modèle dose-réponse

L'ingestion de bactéries pathogènes n'entraîne pas toujours l'infection ou la maladie. Divers facteurs peuvent réduire (comme des barrières) ou, au contraire, augmenter la probabilité d'infection ou de maladie. Pour évaluer les effets, il faut tenir compte de plusieurs facteurs liés au micro-organisme, à l'hôte humain et à la matrice alimentaire. L'infection peut être considérée comme le processus de franchissement des diverses barrières de l'hôte qui peuvent être plus ou moins efficaces pour éliminer ou inactiver les micro-organismes pathogènes. Chaque cellule de l'agent pathogène a une certaine probabilité ou fréquence relative de franchir une barrière. Le processus d'infection peut être décomposé en deux étapes ; dans la première, l'hôte ingère les micro-organismes capables de provoquer une infection ou une maladie ; dans la seconde, une fraction des micro-organismes ingérés arrive sur un site où l'infection peut commencer. La modélisation dose-réponse consiste à utiliser des relations mathématiques pour décrire la probabilité qu'un effet néfaste sur la santé (par exemple, une infection ou une maladie) se produise chez un individu ou la fréquence d'un effet néfaste sur la santé dans une population lorsque cet individu ou cette population est exposé/e à une dose spécifique de micro-organismes pathogènes. La plupart des modèles dose-réponse utilisés actuellement en microbiologie pour les pathogènes alimentaires supposent l'absence d'une dose minimale infectieuse (qui impliquerait qu'en-dessous de cette dose le risque de maladie est nul). Ainsi, les modèles « sans seuil » sont utilisés. Ils supposent l'indépendance de l'action de chaque cellule (unité viable ou unité formant colonie, ci-après noté UFC) du micro-organisme pathogène. Chaque unité viable a une probabilité non nulle de provoquer une infection par elle-même.

Par ailleurs, la connaissance des processus infectieux pour les bactéries du complexe *M. tuberculosis* indique qu'une seule ingestion peut entraîner la maladie. En effet, la voie principale d'administration du vaccin BCG (souche de *M. bovis*) était historiquement la voie digestive, illustrant la possibilité d'un passage systémique après ingestion. Au cours de « la tragédie de Lübeck » en Allemagne en 1930, l'administration orale d'une seule dose du vaccin BCG, qui était accidentellement contaminé par *M. tuberculosis*, a causé la tuberculose chez 228 des 251 nouveau-nés vaccinés (Fellag, Loukil, and Drancourt 2021). Les observations sur l'infection pulmonaire et le modèle animal montrent aussi que des cellules individuelles peuvent initier une infection (Plumlee et al. 2021) et que les modèles mathématiques sans seuil sont pertinents.

Le modèle exponentiel est un des modèles « sans seuil » où la probabilité de survie des cellules du pathogène et d'initiation de l'infection (p) est constante, et où le nombre de cellules ingérées n n'est pas parfaitement connu mais supposé suivre une distribution de Poisson de paramètre μ . L'hypothèse de la constance de p signifie que le résultat de l'interaction entre l'hôte, le micro-organisme et les facteurs environnementaux ne varie pas beaucoup entre les individus exposés.

Cependant dans la population générale, les individus réagissent différemment à l'exposition à une souche pathogène (en fonction de leur âge, de leur état de santé et du développement de leur système immunitaire). De plus, les différentes souches au sein d'une espèce pathogène peuvent avoir des caractéristiques différentes qui peuvent augmenter ou diminuer leur capacité à envahir et infecter l'organisme hôte. Ces deux sources de variabilité peuvent être combinées et décrites à l'aide d'une seule distribution de probabilité. La distribution bêta (de

paramètres α et β) est particulièrement adaptée à la description de la variabilité du paramètre p . On parle alors de modèle bêta-Poisson. L'approximation de cette fonction (acceptable pour les valeurs des paramètres de la distribution, $\alpha \ll \beta$ et $\beta \gg 1$) est la suivante :

$$P(d_i) = 1 - \left(1 + \frac{\mu}{\beta}\right)^{-\alpha}$$

Le modèle peut également être exprimé avec le paramètre N_{50} , dose associée à une probabilité de 50% de maladie :

$$N_{50} = \beta \cdot \left(2^{1/\alpha} - 1\right)$$
$$P(d_i) = 1 - \left(1 + \mu \frac{\left(2^{1/\alpha} - 1\right)}{N_{50}}\right)^{-\alpha}$$

Le modèle bêta-Poisson a déjà été utilisé pour établir une relation dose-réponse pour une espèce du genre *Mycobacterium* (*M. avium ssp paratuberculosis*) à partir de données obtenues sur différentes espèces animales infectées par administration orale (Breuninger and Weir 2015). D'autres auteurs (Huang and Haas 2009) ont également utilisé ce modèle à partir de données sur modèle animal infecté par administration intraveineuse.

3.2.2. Données disponibles pour *M. bovis*

La pratique la plus courante en matière de modélisation de la relation dose-réponse consiste à ajuster sur un ensemble de données (souvent limitées), issues d'études expérimentales utilisant l'exposition contrôlée à un agent pathogène, à des modèles statistiques fondés sur les mécanismes biologiques décrits ci-dessus.

Les données sont généralement de trois natures : celles, expérimentales, obtenues à partir d'études sur volontaires, ou sur modèle animal et celles obtenues à partir d'études épidémiologiques. En général pour les deux premières sources, les individus/animaux sont affectés à différents groupes recevant des doses croissantes de l'agent pathogène.

Les données récemment recensées dans une méta-analyse (Collins and More 2022) ont été utilisées pour établir la relation dose-réponse. Ces données portent exclusivement sur des modèles animaux inoculés par voie orale et sur des souches de *M. bovis*. L'ensemble des études portant sur les mammifères sont présentées dans le Tableau 1. Les données d'infection rapportées chez les animaux synthétisent les différentes formes d'infection observées dans ces publications. La confirmation est variable selon les publications et s'appuie sur plusieurs techniques : observations de lésions macroscopiques visibles, examen histologique (nécrose tissulaire étendue, présence de granulomes tuberculeux et infiltration par des macrophages), isolement à partir d'une culture de tissus. Une seule étude identifiée par Collins & More (2022) n'a pas été retenue dans ce rapport, celle-ci portait sur les pigeons (Fitzgerald et al. 2003).

Tableau 1. Bilan des études d'inoculation expérimentale par dose unique administrée par voie orale de *M. bovis* à des mammifères (d'après (Collins and More 2022)).

Etude	Espèce	dose	infectés	non-infectés	exposés
(Garrido et al. 2011)	sanglier	1 000 000	5	0	5
(Qureshi et al. 1999)	furet	5 000 000	10	0	10
(Cross et al. 2000)	furet	5 000 000	9	0	9
(Cross, Labes, and Mackintosh 2000)	furet	5 000 000	9	0	9
(Clarke et al. 2007)	souris	100	5	7	12
	souris	10 000	9	3	12
	campagnol	5 000	7	5	12
(Beltrán-Beck et al. 2014)	cochon	1 000 000	5	0	5
(Diegel et al. 2002)	opossum	100 000	1	3	4
(Ballesteros et al. 2009)	sanglier	100	0	1	1
	sanglier	10 000	1	0	1
	sanglier	1 000 000	2	0	2
(Gortazar et al. 2014)	sanglier	100 000	7	1	8

La Figure 1 présente les probabilités de réponse⁵ en fonction des doses uniques administrées par voie orale. Les intervalles de confiance autour de la probabilité de réponse ont été calculés à partir du nombre d'animaux à l'aide du package R *binom* (Dorai-Raj 2022).

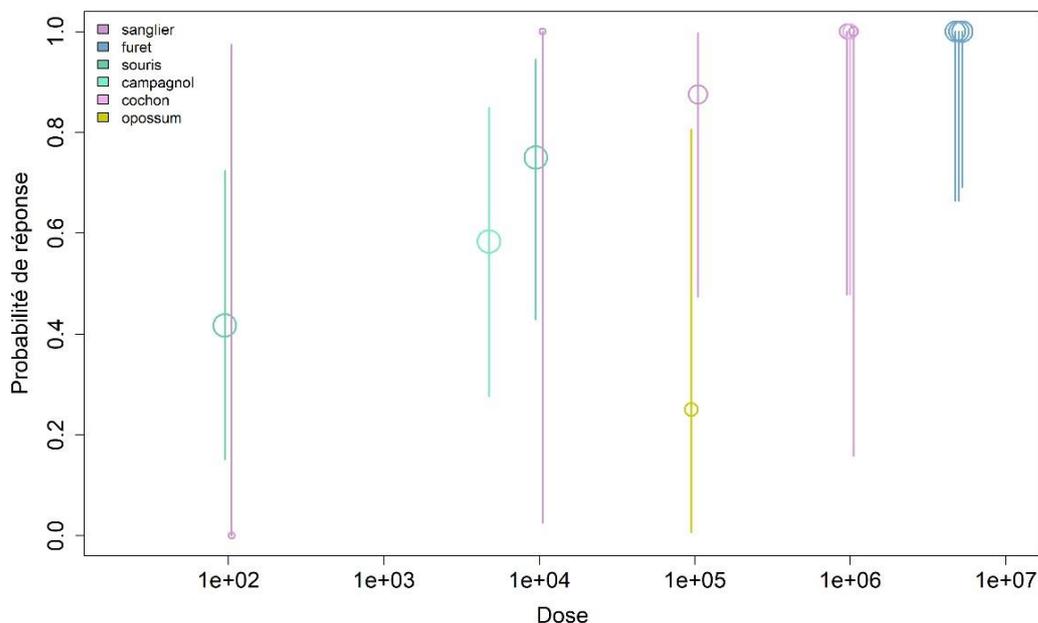


Figure 1. Probabilités d'infection observées en fonction de doses de *M. bovis* (en UFC) administrées en une prise unique par voie orale pour différentes espèces animales. La taille des points est proportionnelle au nombre d'animaux observés. Les données détaillées sont présentées dans le Tableau 1.

⁵ Probabilité de réponse définie comme le nombre d'animaux présentant une infection, divisé par le nombre total d'animaux exposés

Le choix d'établir un modèle à partir de données issues d'expérimentations menées sur plusieurs espèces animales est une source potentielle d'incertitude forte. Il faut toutefois souligner que le nombre d'espèces potentiellement infectées par *M. bovis* est très large (EFSA Panel on Animal Health Welfare et al. 2017). De plus, les études génomiques récentes montrent que la spécificité d'hôte n'est pas exclusive parmi les souches du complexe *M. tuberculosis* (Apegren et al. 2023).

3.2.3. Ajustement du modèle bêta-Poisson pour *M. bovis*

L'ajustement des données à un modèle dose-réponse est basé sur une hypothèse initiale selon laquelle le nombre de réponses, dans ce cas « l'infection », est simulé à partir d'une distribution binomiale :

$$y_i \sim \text{Binomial}(\pi_i, n_i)$$

où π_i est la probabilité d'infection en fonction de la dose, $f(\text{dose})$. Étant donné la préparation de l'inoculum pour les expérimentations, on suppose que la dose ingérée suit une distribution de Poisson de paramètre μ_i (niveaux de dose recensés dans le Tableau 1). π_i est spécifique à chacun des groupes de n_i individus exposés à un niveau de dose μ_i (c'est-à-dire à chaque ligne du Tableau 1) et peut être lié à la dose en utilisant le modèle bêta-Poisson :

$$\pi_i = f(\mu_i, \theta)$$

où θ représente les paramètres du modèle dose-réponse et i de 1 à m décrit les niveaux de dose testés (cf Tableau 1, $m = 13$). La méthode utilisée pour estimer les paramètres du modèle est l'estimation du maximum de vraisemblance. La méthode numérique de Newton-Raphson implémentée dans R (fonction `mle()`) (Mazucheli, Menezes, and Nadarajah 2017) a ainsi été utilisée pour estimer les paramètres du modèle dose-réponse.

La méthode par maximum de vraisemblance fournit les estimations des paramètres et leurs écarts-types. Étant donné la corrélation possible entre les paramètres du modèle ainsi que le petit nombre d'observations, il n'est pas possible de calculer directement les intervalles de confiance des valeurs des paramètres. En ré-échantillonnant les données observées, il est possible de générer plusieurs ensembles possibles d'observations (« *bootstrap* ») et de réappliquer l'algorithme d'estimation du maximum de vraisemblance. Cette méthode permet de calculer les intervalles de confiance et de fournir le jeu de paramètres incertains utilisé pour l'étape de caractérisation du risque.

La Figure 2 présente le résultat de l'ajustement et les intervalles de confiance des paramètres α et β de la loi dose-réponse bêta-Poisson. La valeur moyenne de N_{50} est de 628 UFC avec un intervalle d'incertitude à 95% compris entre 64 et 2385 UFC.

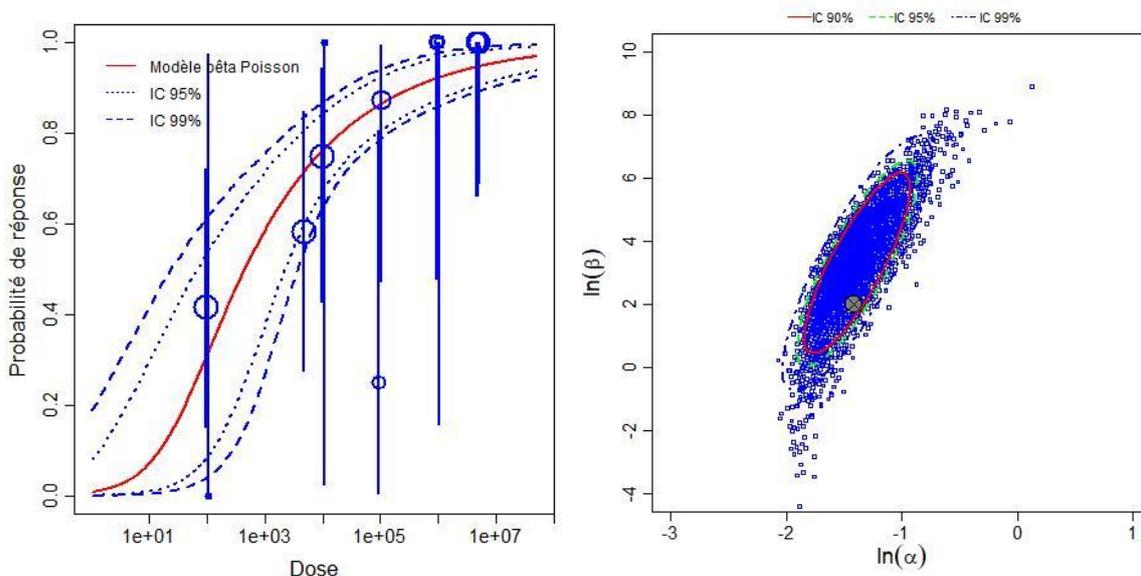


Figure 2. (a) Courbe ajustée du modèle bêta-Poisson et intervalle de fiabilité confiance à 95 % et 99 % à partir de 10 000 itérations *bootstrap* (b) Estimations *bootstrap* des paramètres du modèle bêta-Poisson (10 000 itérations - données du Tableau 1)

3.3. Appréciation de l'exposition

Les valeurs, les lois de distribution retenues et les relations entre les variables du modèle d'exposition sont présentées en détail dans le Tableau 2 (Annexe 2).

Pour le calcul d'exposition, la première étape consiste à identifier la prévalence de la tuberculose au sein de la population de chèvres pour des élevages qui contiennent au moins un animal infecté. Le modèle estime l'exposition pour un élevage de 100 chèvres (cf. avis relatif à la saisine n°2023-SA-0146). Le modèle considère que le nombre de chèvres porteuses est variable. Le nombre minimal est fixé à un (on ne considère que les élevages ayant au moins une chèvre porteuse). La valeur la plus probable est fixée à deux animaux, en référence à la situation de l'élevage touché en 2023. Concernant le nombre maximum d'animaux porteurs, deux situations sont distinguées. Pour le premier scénario, le maximum est fixé à cinq chèvres correspondant au seuil de 5% d'animaux porteurs (seuil de gestion usuel en santé animale à partir duquel un abattage du troupeau est préconisé dans le cadre d'une surveillance). Pour le second scénario, on envisage des troupeaux qui seraient contaminés depuis plusieurs années avec un grand nombre d'animaux porteurs. Cette situation a pu être mise en évidence en Italie (Zanardi et al. 2013) et en Espagne (Jiménez-Martín et al. 2024). Le seuil maximum dans ce scénario est porté à 50% du troupeau.

Deux sources de contamination du lait sont considérées : l'excrétion directe dans le lait (excrétion mammaire) et l'excrétion indirecte (excrétion fécale suivie d'une contamination du lait au moment de la traite). Des paramètres spécifiques sont utilisés pour représenter la fraction des chèvres excrétrices dans le lait et dans les matières fécales. L'excrétion dans le lait chez des bovins porteurs de *M. bovis* (détection par intra-dermotuberculation) est estimée à 8% des animaux avec un intervalle de confiance à 95% [3%-13%] (Collins et al. 2022). Les chèvres excrétrices présentent des niveaux variables d'excrétion dans le lait. Les paramètres définissant les valeurs minimales, les plus probables et maximales ont été identifiés par les travaux de Collins et More (Collins and More 2022). L'excrétion dans les matières fécales chez des bovins porteurs est estimée à 0,15% des animaux (Palmer et al.

2022). On ne dispose pas de données spécifiques aux ruminants concernant la concentration dans les matières fécales. (Collins and More 2022) proposent dans ce contexte d'utiliser des données acquises chez d'autres espèces animales. La concentration est considérée comme incertaine allant de 10^3 à 4.10^5 UFC par gramme de matière fécale. Au cours de chaque traite, une quantité de matière fécale est transférée dans le lait (Clough, Clancy, and French 2009; Mühlherr et al. 2003). Deux publications ont été utilisées pour définir la variabilité et l'incertitude des quantités transférées (Boulais et al. 2011; Collins and More 2022).

L'ensemble de ces paramètres permet de déterminer la contamination attendue dans les laits des tanks des élevages concernés.

Deux voies distinctes d'exposition des consommateurs sont considérées : la consommation de lait cru et celle de fromages au lait cru. Concernant le lait cru, seule une partie du lait cru acheté par les consommateurs est consommée sans réchauffage. D'après les données des pratiques de consommation en Italie (Giacometti et al. 2012), cette fraction est considérée comme incertaine et comprise entre 23 et 43%.

Les fromages à pâte molle ont été considérés pour la seconde voie d'exposition. Pour les fromages de chèvre, le caillé est obtenu par coagulation mixte, c'est-à-dire impliquant la présure et l'acidification par des bactéries lactiques (Anses 2022; Zeller 2005). Le lactosérum issu de la coagulation peut être utilisé pour la production de brocciu. Les conditions de chauffage (supérieures à une pasteurisation) de ce dernier limitent toute possibilité de transmission de *M. bovis* par cette voie. Concernant les caillés (non traités thermiquement) une fraction des bactéries présentes dans le fromage n'est pas éliminée avec le petit lait. Cette fraction a été fixée à 0,90 d'après des modèles développés pour des fromages à pâte molle (Perrin et al. 2015). La quantité de lait pour fabriquer 100 grammes de fromage est estimée à 574 mL (Pulina et al. 2021). Ces deux paramètres permettent de déterminer la quantité de *M. bovis* par fromage avant l'affinage (Tableau 2, Annexe 2). La diminution de la concentration de *M. bovis* au cours de l'affinage est limitée (Anses 2011, 2023). La méta-analyse des données d'inactivation dans les fromages récemment publiée permet de déterminer les temps de réduction décimaux, ou temps nécessaire pour réduire la concentration d'un \log_{10} (Collins and More 2022). Ce dernier varie entre 10 et 107 jours pour des températures proches des conditions d'affinage des fromages. Le risque a été calculé pour des fromages à différents stades d'affinage (de fromages frais à des fromages affinés pendant 60 jours).

3.4 Caractérisation du risque

3.4.1 Typologie des populations exposées

La couverture vaccinale en France pour les personnes nées avant 2007 est très élevée, supérieure à 99% (Antona et al. 2007). Depuis 2007, la vaccination par le BCG (Bacille Calmette et Guérin) n'est plus obligatoire, elle est simplement recommandée pour les personnes à risque (en lien avec la résidence en Île-de-France, les conditions de vie, la naissance dans un pays où la tuberculose est fortement présente). Suite à ce changement de politique vaccinale, il existe une certaine hétérogénéité géographique de la couverture vaccinale. Elle reste forte en Île-de-France et est très faible dans les autres régions françaises (Rossignol et al. 2011). Afin de prendre en compte le recul de la vaccination pour les plus jeunes populations, la couverture vaccinale est donc considérée comme incertaine. La gamme d'incertitude choisie pour la modélisation est fixée entre 83% (en considérant un scénario

selon lequel l'ensemble des personnes nées après 2007 ne seraient pas vaccinées) et 99% (taux de vaccination avant la fin de l'obligation vaccinale). Il est à noter qu'il existe, pour d'autres raisons de sensibilité à d'autres agents pathogènes, des recommandations d'éviction de consommation du lait cru et de certains fromages au lait cru chez les enfants (Anses 2019a, 2019b, 2022), population qui est actuellement la moins protégée par la vaccination BCG.

La vaccination par le BCG limite le risque de développer l'infection et prévient les formes graves de la tuberculose. Son efficacité est estimée entre 75 et 85 % (Levy-Bruhl 2006).

Le calcul du risque tient compte de ces deux paramètres (cf. Tableau 2, Annexe 2), il est supposé dans notre modèle que la fraction de la population chez qui le vaccin est efficace ne peut pas développer de tuberculose clinique.

3.4.2 Calcul du risque

Le risque d'infection par *M. bovis* est estimé à l'aide du modèle d'exposition et de la relation dose-réponse. Le risque est exprimé en probabilité d'infection symptomatique en considérant que seule une fraction des infections latentes aboutira à des symptômes cliniques. Les données des incidences de tuberculose latente et clinique (Houben and Dodd 2016) ont été utilisées pour estimer cette fraction (Tableau 2, Annexe 2). Un modèle de simulation de Monte-Carlo à deux dimensions reproduisant le modèle d'exposition (caractérisé par les paramètres et équations présentés dans le Tableau 2, Annexe 2) et la relation dose-réponse (cf. section 3.2.) a été réalisé sous R à l'aide du package mc2d (Pouillot et al. 2023). Les dimensions d'incertitude et de variabilité du modèle de Monte-Carlo ont été explorées, respectivement, à l'aide de 5001 et 50001 simulations.

3.4.3 Caractéristiques de contamination des produits et caractérisation des risques associés à la consommation de lait cru et de fromage affiné

Pour le scénario où la proportion de chèvres porteuses est limitée à 5%, seuls 25,3% (intervalle d'incertitude [16,2% - 34,4%]) des tanks vont contenir au moins 1 UFC de *M. bovis*. Si l'on retient l'hypothèse d'une limite de détection dans le lait de 100 UFC/mL, seuls 5,1% (IC95% [2,9-7,9] %) des tanks des fermes concernées par la présence de chèvres porteuses présenteraient des niveaux détectables.

Pour le scénario qui considère une proportion de chèvres porteuses plus élevée (élevages non surveillés), 77,8% [65,3% - 85,1%] des tanks vont contenir au moins 1 UFC de *M. bovis*.

L'annexe 2 présente les distributions cumulatives du modèle d'appréciation du risque pour le lait cru et les fromages au lait cru.

Avec une limite de détection de 100 UFC/mL, 24,1% (IC95% [16,2 - 33,0] %) des tanks dans le scénario avec plus de chèvres porteuses présenteraient des niveaux détectables.

Le risque moyen par portion de lait cru consommée est de $2,8 \cdot 10^{-4}$ avec un intervalle d'incertitude à 95% compris entre $9 \cdot 10^{-5}$ et $5,8 \cdot 10^{-4}$, pour les fermes avec peu d'animaux porteurs, et de $9 \cdot 10^{-4}$ IC95% [$3 \cdot 10^{-4}$ et $1,8 \cdot 10^{-3}$] avec plus d'animaux contaminés (Figure 3).

Pour les fromages au lait cru, le caillage du lait concentre les UFC de *M. bovis*. L'inactivation pendant l'affinage permet ensuite de réduire légèrement les niveaux de contamination. Au final le risque moyen par portion de fromage consommée est de $3,2 \cdot 10^{-4}$ (IC95% [$5 \cdot 10^{-5}$ et $9,6 \cdot 10^{-4}$]), pour les fermes avec peu d'animaux porteurs, et de $1,2 \cdot 10^{-3}$ (IC95% [$2 \cdot 10^{-4}$ et $3,2 \cdot 10^{-3}$]) avec plus d'animaux contaminés (Figure 3).

Le risque est similaire entre le lait cru et les fromages au lait cru. L'incertitude est plus importante pour les fromages que pour le lait (Figure 3).

Le risque de tuberculose clinique associé à la consommation de lait cru ou de fromage au lait cru est 4 fois plus élevé pour les élevages qui contiendraient une forte proportion d'animaux porteurs que dans les élevages avec au maximum 5% d'animaux porteurs.

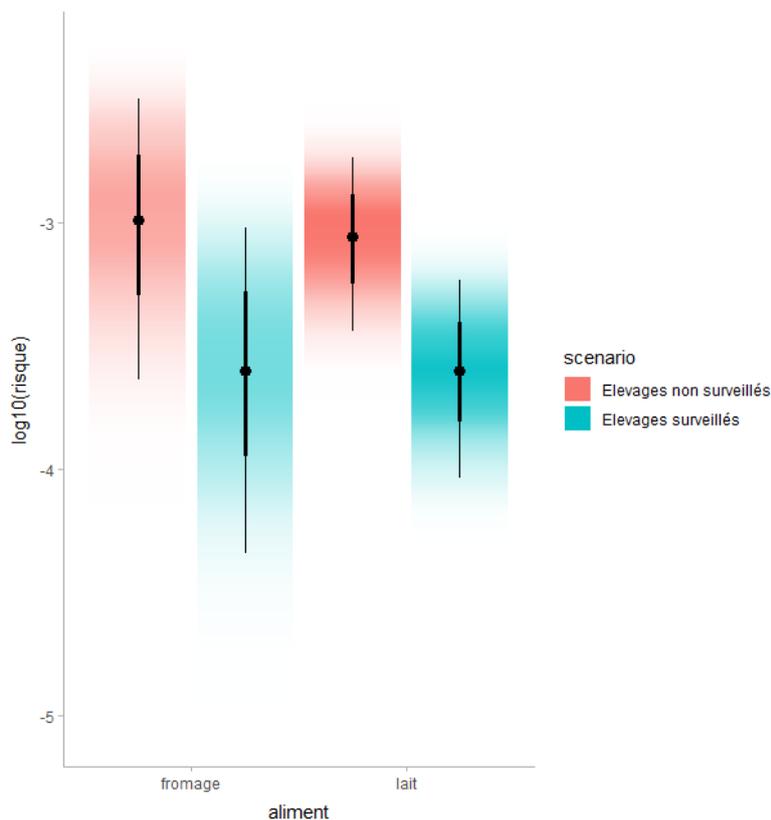


Figure 3. Risque moyen de tuberculose symptomatique par portion d'aliment pour les élevages avec au maximum 5% (« élevages surveillés ») et 50% d'animaux porteurs (« élevages non surveillés »). Le gradient de couleur représente l'incertitude sur le risque moyen.

L'analyse de l'incertitude (Figure 4) sur les paramètres incertains du modèle met en évidence les paramètres les plus influents sur le risque. Pour le risque de tuberculose clinique associé au lait cru, on retrouve principalement les paramètres associés au développement de la maladie, à savoir la fraction des personnes qui déclencheront une infection symptomatique parmi les infections latentes, les paramètres de la loi dose-réponse (Figure 4A). Parmi les paramètres liés au modèle d'exposition, la fraction des chèvres excrétaant dans le lait et la concentration moyenne excrétée sont les paramètres les plus importants concernant l'incertitude. Pour le risque associé aux fromages au lait cru, la source d'incertitude la plus importante est l'inactivation de *M. bovis* pendant l'affinage (temps de réduction décimal) (Figure 4B). Les autres paramètres sont ensuite similaires à ceux pour le lait cru. Les conclusions sont les mêmes pour le scénario avec un maximum de 50% de chèvres porteuses.

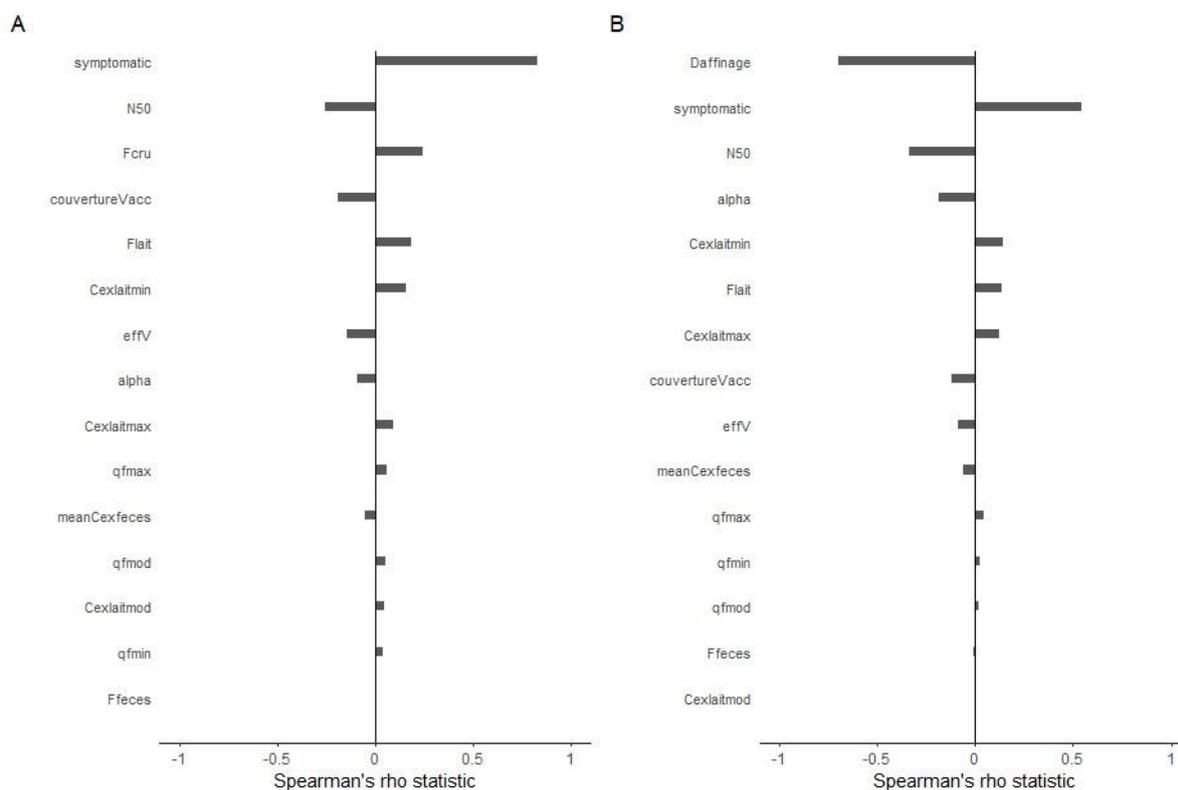


Figure 4. Analyse de Spearman des paramètres incertains sur le risque de tuberculose symptomatique lié à l'ingestion de lait cru (A) et de fromage au lait cru (B) issus d'élevages avec un maximum de 5% d'animaux porteurs.

3.4. Conclusion et recommandations du CES « BIORISK »

3.4.1. Conclusion

La démarche proposée permet de donner une première estimation du risque de transmission de tuberculose à l'Homme par la consommation de produits au lait cru issus de caprins infectés par *M. bovis*. La consommation de lait cru et de fromages au lait cru issus d'élevages contaminés par *M. bovis* représente un risque quantifiable de transmission de la tuberculose à l'Homme. Le risque de développer des formes cliniques de tuberculose humaine est significatif, surtout dans le scénario où un grand nombre d'animaux est porteur de l'infection. Si l'on considère que l'Homme a la même sensibilité à l'infection que les animaux pris en compte dans le modèle dose-réponse, le risque de tuberculose symptomatique lié à la consommation de lait cru et/ou de fromages au lait cru issus de troupeaux de 100 chèvres abritant d'un à cinq animaux infectés est de l'ordre de 10^{-4} par portion. Le risque est quatre fois plus élevé dans une situation où les élevages contiendraient jusqu'à 50 animaux porteurs. Ces résultats soulignent l'importance de la pasteurisation des laits issus des élevages touchés par des cas de tuberculose.

L'évaluation du risque de transmission de la tuberculose par la consommation de lait cru a intégré une analyse quantitative des incertitudes. Cette quantification des incertitudes a été réalisée grâce à l'utilisation de simulations de Monte-Carlo, tenant compte de l'ensemble des variations possibles des incertitudes des paramètres du modèle. Cependant, il convient de noter que l'évaluation des risques comporte d'autres sources d'incertitudes liées

principalement à l'utilisation de données de substitution. En effet, la rareté des données spécifiquement relatives à *M. bovis* chez les caprins a conduit à alimenter le modèle avec des données provenant d'autres espèces ou d'autres contextes épidémiologiques pour estimer certains paramètres du modèle. Cette approche peut introduire des biais car les données de substitution peuvent ne pas refléter précisément les réponses spécifiques aux populations de caprins vis-à-vis de *M. bovis*. La prudence est donc de mise lors de l'interprétation des résultats, et il est important de continuer à rechercher et à intégrer des données plus spécifiques afin de renforcer les conclusions sur l'évaluation du risque de tuberculose zoonotique.

3.4.2. Recommandations

Le CES BIORISK adresse les recommandations suivantes en lien avec le risque lié à la présence de *M. bovis* dans un élevage caprin :

- systématiser la pasteurisation du lait provenant des élevages avec des cas confirmés d'infection à *M. bovis* pour réduire le risque de transmission. L'efficacité de la pasteurisation à réduire le risque associé à la consommation d'aliments contaminés a été prouvée ;
- informer les consommateurs et les producteurs des risques d'infection associés à la consommation et la production de lait cru, en particulier dans les zones à surveillance renforcée des élevages⁶ ;
- poursuivre la surveillance épidémiologique et microbiologique dans les élevages, particulièrement dans ceux produisant du lait destiné à la consommation crue (lait ou fromage). Cela inclut des tests réguliers des animaux pour détecter la présence de *M. bovis* ou une réponse à l'infection par la bactérie chez les chèvres (tuberculination, tests sérologiques) ;
- porter une attention particulière à la surveillance épidémiologique qui intègre les données génomiques de souches provenant à la fois des cas humains et des cas animaux. Cela permettra d'identifier rapidement les foyers potentiels de transmission, de tracer les voies de transmission et d'identifier les réservoirs de la maladie ;
- en lien avec les sources d'incertitude sur le modèle d'évaluation des risques : étudier en particulier la variabilité des niveaux d'excrétion dans le lait des chèvres.

Par ailleurs, le CES BIORISK souhaite rappeler les recommandations d'éviction du « lait cru et des fromages au lait cru (à l'exception des fromages à pâte pressée cuite comme le gruyère, l'emmental ou le comté) » dans l'alimentation des jeunes enfants (Anses 2019a, 2019b, 2022), des femmes enceintes (Anses 2019d) et des personnes de plus de 65 ans (Anses 2019c).

⁶ <https://www.plateforme-esa.fr/fr/tuberculose-bovine-carte-des-rythmes-departementaux-et-des-zones-de-prophylaxie-renforcee-pour-la>

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES BIORISK.

La gestion de la tuberculose zoonotique repose depuis des décennies sur des interventions ciblées sur la santé animale et l'application stricte de la pasteurisation pour les denrées alimentaires. L'évaluation quantitative des risques de tuberculose humaine liés à la consommation de produits laitiers crus contaminés par *Mycobacterium bovis* réalisée par l'Anses met en lumière l'importance de ces mesures. En effet, le risque de transmission à l'Homme en cas de non pasteurisation est élevé. Aussi, l'efficacité des pratiques de pasteurisation et les efforts de surveillance épidémiologique et microbiologique doivent rester constants, sous peine de voir resurgir des cas de transmission alimentaire.

Ce résultat renforce le fait que, dans l'avis qu'elle a émis relatif à la démarche d'assainissement par abattage partiel d'un troupeau affecté (Anses, 2024), la pasteurisation du lait produit compte parmi les exigences essentielles à satisfaire tout au long de la démarche jusqu'aux dernières confirmations permettant la levée des mesures.

De plus, l'Anses souhaite rappeler l'importance cruciale de la collaboration intersectorielle dans le partage des données génomiques des isolats, qu'ils proviennent de l'environnement, de la faune, des élevages ou de cas cliniques humains. Une telle démarche est essentielle pour anticiper et contrôler les émergences de nouvelles souches et pour tracer précisément les voies de transmission.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

Tuberculose zoonotique ; dose-réponse ; *Mycobacterium bovis* ; appréciation quantitative du risque ; lait cru ; fromage au lait cru.

Zoonotic tuberculosis; dose-response; *Mycobacterium bovis*; quantitative risk assessment; raw milk; raw milk cheese.

BIBLIOGRAPHIE

- Anses. 2011. "Avis relatif à l'impact sur les mycobactéries d'une maturation des produits au lait cru de vache de plus de 60 jours. <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2010sa0295.pdf>".
- Anses. 2019a. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 0 à 3 ans.* <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0145.pdf>. Anses.
- Anses. 2019b. *Avis de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les enfants de 4 à 17 ans.* <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0142.pdf>. Anses.
- Anses. 2019c. *Avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes dès la ménopause et les hommes de plus de 65 ans.* <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0143.pdf>.
- Anses. 2019d. *Avis relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS pour les femmes enceintes ou allaitantes.* <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0141.pdf>.
- Anses. 2022. *Avis de l'Anses relatif aux modalités de maîtrise du risque lié à la présence de dangers microbiologiques dans les fromages et autres produits laitiers fabriqués à partir de lait cru.* <https://anses.hal.science/anses-03889040/>. Anses.
- Anses. 2023. *Note d'appui scientifique et technique relatif « aux modalités de surveillance et de lutte contre l'infection par le complexe Mycobacterium tuberculosis des cheptels caprins en Corse ».* <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO2023AST0130.pdf>.
- Antoine, D., and V. Jarlier. 2010. "La tuberculose humaine à *Mycobacterium bovis* en France " *BEH hors série Zoonoses* (09): 28.
- Antona, Denise, Laure Fonteneau, Daniel Lévy-Bruhl, Nathalie Guignon, Christine De Peretti, Xavier Niel, Marie-Claude Romano, Christine Kerneur, and Jean-Baptiste Herbet. 2007. "Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France: résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004." *Bull Epidemiol Hebd* 6: 45-9.
- Appegren, Anaïs, Maria Laura Boschioli, Krystel De Cruz, Lorraine Michelet, Geneviève Héry-Arnaud, Marie Kempf, Philippe Lanotte, Pascale Bemmer, Olivia Peuchant, and Martine Pestel-Caron. 2023. "Genetic Diversity and Population Structure of *Mycobacterium bovis* at the Human-Animal-Ecosystem Interface in France: "A One Health Approach"." *Pathogens* 12 (4): 548.
- Ballesteros, Cristina, Joseba M Garrido, Joaquín Vicente, Beatriz Romero, Ruth C Galindo, Esmeralda Minguijón, Margarita Villar, Mari Paz Martín-Hernando, I Sevilla, and R Juste. 2009. "First data on Eurasian wild boar response to oral immunization with BCG and challenge with a *Mycobacterium bovis* field strain." *Vaccine* 27 (48): 6662-6668.
- Beltrán-Beck, Beatriz, Beatriz Romero, Mariana Boadella, Carmen Casal, Javier Bezos, María Mazariegos, MariPaz Martín, Ruth C Galindo, Jose M Perez de la Lastra, and Margarita Villar. 2014. "Tonsils of the soft palate do not mediate the response of pigs to oral

- vaccination with heat-inactivated *Mycobacterium bovis*." *Clinical and Vaccine Immunology* 21 (8): 1128-1136.
- Boulais, Christophe, Ron Wacker, Jean-Christophe Augustin, Mohamed Hedi Ben Cheikh, and Fabrice Peladan. 2011. "Modeling the occurrence of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in bulk raw milk and the impact of management options for exposure mitigation." *Journal of food protection* 74 (7): 1126-1136.
- Breuninger, Kirk J., and Mark H. Weir. 2015. "Development of an interspecies nested dose-response model for *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis." *Risk Analysis* 35 (8): 1479-1487. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/risa.12380>.
- Clarke, Kathy-Anne R, Scott D Fitzgerald, Laura S Zwick, Steven V Church, John B Kaneene, Ann R Wismer, Carole A Bolin, Joseph A Hattey, and Vilma Yuzbasiyan-Gurkan. 2007. "Experimental inoculation of meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*), house mice (*Mus musculus*), and Norway rats (*Rattus norvegicus*) with *Mycobacterium bovis*." *Journal of Wildlife Diseases* 43 (3): 353-365.
- Clough, Helen E, Damian Clancy, and Nigel P French. 2009. "Quantifying exposure to Verocytotoxigenic *Escherichia coli* O157 in milk sold as pasteurized: A model-based approach." *International journal of food microbiology* 131 (2-3): 95-105.
- Collins, Áine B, Sian Floyd, Stephen V Gordon, and Simon J More. 2022. "Prevalence of *Mycobacterium bovis* in milk on dairy cattle farms: An international systematic literature review and meta-analysis." *Tuberculosis* 132: 102166.
- Collins, Áine B, and Simon J More. 2022. "Parameter estimates to support future risk assessment of *Mycobacterium bovis* in raw milk cheese." *Microbial Risk Analysis* 21: 100204.
- Cross, ML, RE Labes, JFT Griffin, and CG Mackintosh. 2000. "Systemic but not intra-intestinal vaccination with BCG reduces the severity of tuberculosis infection in ferrets (*Mustela furo*)." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 4 (5): 473-480.
- Cross, ML, RE Labes, and CG Mackintosh. 2000. "Oral infection of ferrets with virulent *Mycobacterium bovis* or *Mycobacterium avium*: susceptibility, pathogenesis and immune response." *Journal of Comparative Pathology* 123 (1): 15-21.
- Diegel, Kelly L, Scott D Fitzgerald, Dale E Berry, Steven V Church, Willie M Reed, James G Sikarskie, and John B Kaneene. 2002. "Experimental inoculation of North American opossums (*Didelphis virginiana*) with *Mycobacterium bovis*." *Journal of Wildlife Diseases* 38 (2): 275-281.
- Dorai-Raj, S. 2022. Package *binom*. version 1.1-1.1. Binomial Confidence Intervals for Several Parameterizations. CRAN.
- EFSA Panel on Biological Hazards. 2015. "Scientific opinion on the public health risks related to the consumption of raw drinking milk." *EFSA Journal* 13 (1): 3940.
- EFSA Panel on Animal Health Welfare, Simon More, Anette Bøtner, Andrew Butterworth, Paolo Calistri, Klaus Depner, Sandra Edwards, Bruno Garin-Bastuji, Margaret Good, Christian Gortázar Schmidt, Virginie Michel, Miguel Angel Miranda, Søren Saxmose Nielsen, Mohan Raj, Liisa Sihvonen, Hans Spoolder, Jan Arend Stegeman, Hans-Hermann Thulke, Antonio Velarde, Preben Willeberg, Christoph Winckler, Francesca Baldinelli, Alessandro Broglia, Beatriz Beltrán-Beck, Lisa Kohnle, and Dominique Bicout. 2017. "Assessment of listing and categorisation of animal diseases within the framework of the Animal Health Law (Regulation (EU) No 2016/429): bovine tuberculosis." *EFSA Journal* 15 (8): e04959. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4959>.
- FAO, and WHO. 2021. *Microbiological Risk Assessment—Guidance for food*. Vol. 36.

- Fellag, M., A. Loukil, and M. Drancourt. 2021. "The puzzle of the evolutionary natural history of tuberculosis." *New Microbes and New Infections* 41: 100712. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100712>.
- Fitzgerald, S. D., L. S. Zwick, D. E. Berry, S. V. Church, J. B. Kaneene, and W. M. Reed. 2003. "Experimental Inoculation of Pigeons (*Columba livia*) with *Mycobacterium bovis*." *Avian Diseases* 47 (2): 470-475, 6.
- Garrido, Joseba M., Iker A. Sevilla, Beatriz Beltrán-Beck, Esmeralda Minguijón, Cristina Ballesteros, Ruth C. Galindo, Mariana Boadella, Konstantin P. Lyashchenko, Beatriz Romero, Maria Victoria Geijo, Francisco Ruiz-Fons, Alicia Aranaz, Ramón A. Juste, Joaquín Vicente, José de la Fuente, and Christian Gortázar. 2011. "Protection against tuberculosis in Eurasian wild boar vaccinated with heat-inactivated *Mycobacterium bovis*." *PLOS ONE* 6 (9): e24905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024905>.
- Giacometti, Federica, Andrea Serraino, Guido Finazzi, Paolo Daminelli, Marina N Losio, Marco Tamba, Andrea Garigliani, Roberto Mattioli, Raffaella Riu, and Renato G Zanoni. 2012. "Field handling conditions of raw milk sold in vending machines: experimental evaluation of the behaviour of *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157: H7, *Salmonella Typhimurium* and *Campylobacter jejuni*." *Italian Journal of Animal Science* 11 (1): e24.
- Gortazar, Christian, Beatriz Beltrán-Beck, Joseba M Garrido, Alicia Aranaz, Iker A Sevilla, Mariana Boadella, Konstantin P Lyashchenko, Ruth C Galindo, Vidal Montoro, and Lucas Domínguez. 2014. "Oral re-vaccination of Eurasian wild boar with *Mycobacterium bovis* BCG yields a strong protective response against challenge with a field strain." *BMC Veterinary Research* 10: 1-7.
- Gupta, Rishi K., Claire J. Calderwood, Alexei Yavlinsky, Maria Krutikov, Matteo Quartagno, Maximilian C. Aichelburg, Neus Altet, Roland Diel, Claudia C. Dobler, Jose Dominguez, Joseph S. Doyle, Connie Erkens, Steffen Geis, Pranabashis Haldar, Anja M. Hauri, Thomas Hermansen, James C. Johnston, Christoph Lange, Berit Lange, Frank van Leth, Laura Muñoz, Christine Roder, Kamila Romanowski, David Roth, Martina Sester, Rosa Sloom, Giovanni Sotgiu, Gerrit Woltmann, Takashi Yoshiyama, Jean-Pierre Zellweger, Dominik Zenner, Robert W. Aldridge, Andrew Copas, Molebogeng X. Rangaka, Marc Lipman, Mahdad Noursadeghi, and Ibrahim Abubakar. 2020. "Discovery and validation of a personalized risk predictor for incident tuberculosis in low transmission settings." *Nature Medicine* 26 (12): 1941-1949. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1076-0>.
- Guthmann, J.-P., and D. Viriot. 2024. "L'épidémiologie de la tuberculose en France à l'ère de la pandémie de Covid-19." *Bull Epidemiol Hebd* 6-7: 108-115.
- HCSP. 2019. *Infections Tuberculeuses Latentes. Détection, prise en charge et surveillance*. 1-93.
- HCSP. 2020. "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*."
- Houben, Rein M. G. J., and Peter J. Dodd. 2016. "The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling." *PLOS Medicine* 13 (10): e1002152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>.
- Huang, Yin, and Charles N. Haas. 2009. "Time-Dose-Response Models for Microbial Risk Assessment." *Risk Analysis* 29 (5): 648-661. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2008.01195.x>.
- Jaros, Patricia, Naomi Cogger, and Nigel French. 2008. "A systematic review of the human disease evidence associated with the consumption of raw milk and raw milk cheeses." *Report prepared for the New Zealand Food Safety Authority*.

- Jiménez-Martín, Débora, Ignacio García-Bocanegra, María A Risalde, Sebastián Napp, Mercedes Domínguez, Beatriz Romero, Inmaculada Moreno, Remigio Martínez, and David Cano-Terriza. 2024. "Mycobacterium tuberculosis complex in domestic goats in Southern Spain." *Preventive Veterinary Medicine*: 106204.
- Kanipe, Carly, and Mitchell V Palmer. 2020. "Mycobacterium bovis and you: a comprehensive look at the bacteria, its similarities to Mycobacterium tuberculosis, and its relationship with human disease." *Tuberculosis* 125: 102006.
- Kirk, Martyn D., Sara M. Pires, Robert E. Black, Marisa Caipo, John A. Crump, Brecht Devleesschauwer, Dörte Döpfer, Aamir Fazil, Christa L. Fischer-Walker, Tine Hald, Aron J. Hall, Karen H. Keddy, Robin J. Lake, Claudio F. Lanata, Paul R. Torgerson, Arie H. Havelaar, and Frederick J. Angulo. 2015. "World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis." *PLOS Medicine* 12 (12): e1001921. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001921>.
- Levy-Bruhl, D. 2006. "Prospects for the BCG vaccination programme in France." *Eurosurveillance* 11 (3): 7-8.
- Li, Min, Arie H Havelaar, Sandra Hoffmann, Tine Hald, Martyn D Kirk, Paul R Torgerson, and Brecht Devleesschauwer. 2019. "Global disease burden of pathogens in animal source foods, 2010." *PloS one* 14 (6): e0216545.
- Mathieu, P, I Mouchetrou Njoya, C Calba, A Lepoutre, and E Marc. 2019. "Épidémiologie de la tuberculose en Île-de-France: une augmentation des cas déclarés en 2016 et en 2017." *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*.
- Mazucheli, Josmar, André Felipe Berdusco Menezes, and Saralees Nadarajah. 2017. "mle. tools: An R Package for Maximum Likelihood Bias Correction." *R J.* 9 (2): 268.
- Mühlherr, Jeannine Elsa, C Zweifel, S Corti, JE Blanco, and R Stephan. 2003. "Microbiological quality of raw goat's and ewe's bulk-tank milk in Switzerland." *Journal of Dairy Science* 86 (12): 3849-3856.
- Olea-Popelka, Francisco, Adrian Muwonge, Alejandro Perera, Anna S Dean, Elizabeth Mumford, Elisabeth Erlacher-Vindel, Simona Forcella, Benjamin J Silk, Lucica Ditiu, and Ahmed El Idrissi. 2017. "Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*—a call for action." *The Lancet Infectious Diseases* 17 (1): e21-e25.
- Østergaard, Anne Ahrens, Troels Lillebaek, Inge Petersen, Andreas Fløe, Eliza H Worren Bøkan, Ole Hilberg, Inge K Holden, Lone Larsen, Ada Colic, and Christian Wejse. 2024. "Prevalence estimates of tuberculosis infection in adults in Denmark: a retrospective nationwide register-based cross-sectional study, 2010 to 2018." *Eurosurveillance* 29 (12): 2300590.
- Palmer, Si, Gareth A Williams, Colm Brady, Eoin Ryan, Karolina Malczewska, Tim J Bull, Philip J Hogarth, and Jason Sawyer. 2022. "Assessment of the frequency of Mycobacterium bovis shedding in the faeces of naturally and experimentally TB infected cattle." *Journal of applied microbiology* 133 (3): 1832-1842.
- Perrin, Frédérique, Fanny Tenenhaus-Aziza, Valérie Michel, Stéphane Mischczycha, Nadège Bel, and Moez Sanaa. 2015. "Quantitative risk assessment of haemolytic and uremic syndrome linked to O157: H7 and Non-O157: H7 shiga-toxin producing *Escherichia coli* strains in raw milk soft cheeses." *Risk Analysis* 35 (1): 109-128.
- Plumlee, Courtney R., Fergal J. Duffy, Benjamin H. Gern, Jared L. Delahaye, Sara B. Cohen, Caleb R. Stoltzfus, Tige R. Rustad, Scott G. Hansen, Michael K. Axthelm, Louis J. Picker, John D. Aitchison, David R. Sherman, Vitaly V. Ganusov, Michael Y. Gerner, Daniel E. Zak, and Kevin B. Urdahl. 2021. "Ultra-low dose aerosol infection of mice with

- Mycobacterium tuberculosis* more closely models human tuberculosis." *Cell Host & Microbe* 29 (1): 68-82.e5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.10.003>.
- Pouillot, R, ML Delignette-Muller, DL Kelly, and JB Denis. 2023. "The mc2d package." *R package* 30 (<https://cloud.r-project.org/web/packages/mc2d/vignettes/docmcEnglish.pdf>).
- Pulina, Giuseppe, Alberto Stanislao Atzori, Corrado Dimauro, Ignazio Ibba, Gian Franco Gaias, Fabio Correddu, and Anna Nudda. 2021. "The milk fingerprint of Sardinian dairy sheep: Quality and yield of milk used for Pecorino Romano PDO cheese production on population-based 5-year survey." *Italian Journal of Animal Science* 20 (1): 171-180.
- Qureshi, T, RE Labes, ML Cross, JFT Griffin, and CG Mackintosh. 1999. "Partial protection against oral challenge with *Mycobacterium bovis* in ferrets (*Mustela furo*) following oral vaccination with BCG." *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 3 (11): 1025-1033.
- Rossignol, L, J-P Guthmann, S Kerneis, I Aubin-Auger, A Lasserre, P Chauvin, C Pelat, T Hanslik, D Lévy-Bruhl, and T Blanchon. 2011. "Barriers to implementation of the new targeted BCG vaccination in France: a cross sectional study." *Vaccine* 29 (32): 5232-5237.
- SPF. 2023. *Tuberculose en France : les chiffres 2021*. <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/tuberculose-en-france-les-chiffres-2021>
- Van Zwanenberg, DF, CJ Stewart, KM Harding, and STG Gray. 1956. "Sources of tuberculous infection in an area containing bovine tuberculosis." *British Medical Journal* 1 (4981): 1464.
- Zanardi, Giorgio, Maria Beatrice Boniotti, Alessandra Gaffuri, Barbara Casto, Mariagrazia Zanoni, and Maria Lodovica Pacciarini. 2013. "Tuberculosis transmission by *Mycobacterium bovis* in a mixed cattle and goat herd." *Research in veterinary science* 95 (2): 430-433.
- Zeller, Bruno. 2005. "Le fromage de chèvre: spécificités technologiques et économiques." Docteur vétérinaire, Université Paul-Sabatier de Toulouse.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du risque de transmission du complexe *Mycobacterium tuberculosis* à l'humain via la consommation de produits laitiers crus issus d'un élevage caprin infecté. Saisine 2024-SA-0067. Maisons-Alfort : Anses, 26 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, intuitu personae, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

RAPPORTEURS

M. Georges DAUBE – Université de Liège – Professeur des universités. Microbiologie des aliments, évaluation quantitative de risques microbiologiques, HACCP.

M. Michel FEDERIGHI – Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort – Professeur. Microbiologie des aliments, hygiène et qualité des aliments, analyse des dangers, HACCP, filières et technologies alimentaires des viandes et des produits transformés.

Mme Claire LE HENAFF-LE MARREC – Bordeaux INP, INRAE – Professeur des universités. Microbiologie des aliments, écologie microbienne, bactéries lactiques, bactériophages, fermentation malo-lactique

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

■ CES « Évaluation des risques biologiques liés aux aliments (BIORISK)

Président

M. Philippe FRAVALO – Conservatoire National des Arts et Métiers, Professeur. Microbiologie des aliments, filières viandes, dangers bactériens, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Listeria monocytogenes*, méthodes (dont métagenomique 16S des contenus digestifs et des surfaces, caractérisation moléculaire des dangers), élevage /abattage.

Membres

M. Frédéric AUVRAY – École nationale vétérinaire de Toulouse – Ingénieur de recherche. Microbiologie des aliments et écologie microbienne, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, bactéries pathogènes zoonotiques, microbiote, bactériophages, diagnostic microbiologique et séquençage de génomes.

M. Mickaël BONI – Institut de recherche biomédicale des armées – Vétérinaire en chef, chef d'unité. Microbiologie, hygiène, salubrité et qualité des aliments, sûreté sanitaire des aliments et de l'eau, inspection en sécurité sanitaire des aliments, traitement et contrôle sanitaire des EDCH, épidémiologie des eaux usées.

M. Frédéric BORGES – Université de Lorraine – Maître de conférences. *Listeria*, génie génétique, biopréservation, écosystèmes alimentaires fermentées, génotypage, phénotypage, HACCP.

M. Gilles BORNERT – Service de santé des armées de Rennes – Vétérinaire en chef. Microbiologie des aliments et des eaux, écologie microbienne, réglementation, sécurité sanitaire des aliments, HACCP, filière eau et restauration collective.

Mme Catherine CHUBILLEAU – Centre hospitalier de Niort – Chef de service. Hygiène des aliments, épidémiologie, microbiologie des aliments, plan de maîtrise sanitaire, EDCH.

Mme Monika COTON – Université de Brest – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, produits fermentés, mycologie, Écologie microbienne, métabolites secondaires (dont mycotoxines, amines biogènes, composés volatils), méthodes analytiques, biologie moléculaire.

M. Georges DAUBE – Université de Liège – Professeur des universités. Microbiologie des aliments, évaluation quantitative de risques microbiologiques, HACCP, Bonnes Pratiques d'Hygiène, filière viande et lait.

Mme Noémie DESRIAC – Université Bretagne occidentale – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, bactéries sporulées, mécanismes d'adaptation des microorganismes au stress, microbiologie prévisionnelle.

Mme Florence DUBOIS-BRISSONNET – AgroParisTech – Professeur. Microbiologie des aliments, biofilms, mécanismes d'adaptation bactérienne au stress (dont conservateurs, désinfectants, réfrigération), biochimie membranaire, *Listeria monocytogenes*.

M. Michel FEDERIGHI – Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort – Professeur. Microbiologie des aliments, hygiène et qualité des aliments, analyse des dangers, HACCP, filières et technologies alimentaires des viandes et des produits transformés.

M. Michel GAUTIER – Institut Agro – Professeur. Microbiologie alimentaire, biologie moléculaire, OGM microbiens, bactériophages, aliments fermentés, bactéries pathogènes.

Mme Michèle GOURMELON – IFREMER – Chargée de recherche. Bactériologie et biologie moléculaire, écologie microbienne des milieux marins côtiers dont coquillages et zones conchylicoles et du continuum terre-mer, bactéries environnementales et d'intérêt sanitaire, *Campylobacter*.

Mme Sandrine GUILLOU – ONIRIS – Ingénieur de recherche. Évaluation des risques sanitaires, microbiologie et écologie microbienne des aliments, modélisation, *Campylobacter*, procédés de décontamination, méthode de détection, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux, filière volaille.

M. Stéphane GUYOT – Institut Agro Dijon – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, poudres alimentaires, pathogènes, bactéries, virus, procédés de décontamination, mécanismes d'adaptation aux stress environnementaux.

M. Didier HILAIRE – Direction générale pour l'armement – Ingénieur, adjoint innovation ouverte ; architecte décontamination et contre-mesures médicales NRBC. Toxines bactériennes et végétales, toxines botuliques, risques biologiques, décontamination et identification des agents biologiques.

Mme Nathalie JOURDAN-DA SILVA – Santé publique France – Médecin épidémiologiste, chargée de projet scientifique. Épidémiologie des maladies entériques et zoonoses, investigations.

Mme Claire LE HENAFF-LE MARREC – Bordeaux INP, INRAE – Professeur des universités. Microbiologie des aliments, écologie microbienne, bactéries lactiques, bactériophages, fermentation malo-lactique.

Mme Sandra MARTIN-LATIL – Anses, Laboratoire de sécurité des aliments – Directrice de recherche. Virologie alimentaire, méthodes de détection, procédés de décontamination.

Mme Jeanne-Marie MEMBRÉ – INRAE – Ingénieure de recherche. Appréciation quantitative du risque microbiologique, modélisation, microbiologie prévisionnelle, évaluation risque-bénéfiques et multicritères, statistiques appliquées.

M. Eric OSWALD – CHU Toulouse - Université de Toulouse – Professeur des universités-Praticien hospitalier. Pathogénicité bactérienne, Toxines, *Escherichia coli*, antibiorésistance, génomique microbienne, microbiote, One health, infectiologie.

Mme Nadia OULAHAL – Université Claude-Bernard Lyon 1 – Maître de conférences. Microbiologie des aliments, hygiène des aliments, interactions biomolécules antimicrobiennes - aliments, écosystème microbien alimentaire, biofilms, Biopréservation.

M. Pascal PIVETEAU – INRAE – Directeur de recherche. *Listeria monocytogenes* ; écologie microbienne, écologie des bactéries pathogènes dans les agroenvironnements, systèmes alimentaires, filière végétaux.

Mme Sabine SCHORR-GALINDO – Université Montpellier – Professeur des universités. Sécurité sanitaire des aliments, microbiologie alimentaire et industrielle, mycologie, mycotoxines, écologie microbienne, technologie alimentaire, HACCP, biotechnologie, filières fruits, café et cacao.

Mme Régine TALON – INRAE – Directrice de recherche, chargée de mission. Sciences des aliments, écologie microbienne, produits fermentés, ferments, bactéries pathogènes, filières viande et lait.

Mme Isabelle VILLENA – CHU Reims, Université Reims Champagne-Ardenne – Professeur des universités-Praticien Hospitalier, Chef de service Hôpital Reims, Directeur du CNR de la Toxoplasmose. Évaluation des risques sanitaires, parasitologie, mycologie médicale, infectiologie clinique, épidémiologie, biologie moléculaire.

PARTICIPATION ANSES

La coordination scientifique du projet a été assurée par l'Unité d'Évaluation des Risques liés aux Aliments (UERALIM).

Coordination et contribution scientifique

M. Laurent GUILLIER, Chef de projets scientifiques – Unité d'évaluation des risques liés aux aliments, Direction de l'Évaluation des Risques

Mme Émeline BARRES – Coordinatrice scientifique – Unité d'évaluation des risques liés au bien-être, à la santé et à l'alimentation des animaux, et aux vecteurs, Direction de l'Évaluation des Risques

Secrétariat administratif

Mme Armelle VIGNERON – Direction de l'Évaluation des Risques

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU COLLECTIF

Objet de la contribution : données épidémiologiques du nombre de cas tuberculose en 2022 et 2023 (partie « identification du danger »), Dr Corentin POIGNON, Centre National de Référence des Mycobactéries.

ANNEXE 2 : DESCRIPTION DES PARAMETRES DU MODELE D'APPRECIATION DES RISQUES

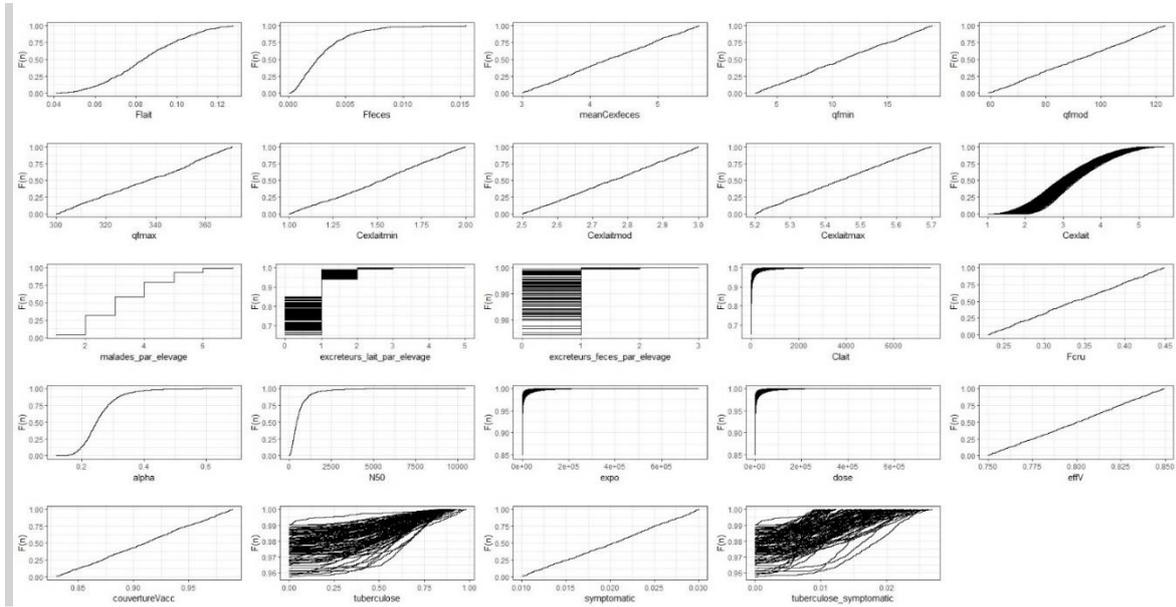


Figure A2.1 Paramètres d'entrée, variables intermédiaires et de sortie pour le modèle d'appréciation des risques pour le lait cru et le scénario 1. La dimension d'incertitude et /ou de variabilité pour chaque paramètre est donnée dans le Tableau 2.

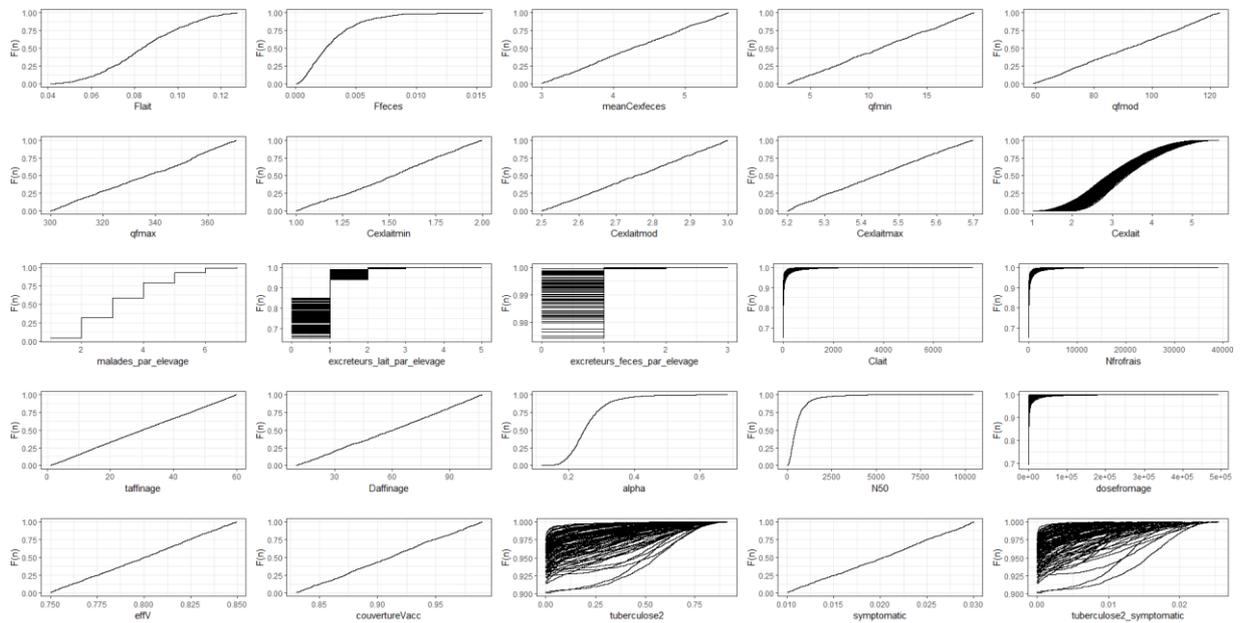


Figure A2.2 Paramètres d'entrée, variables intermédiaires et de sortie pour le modèle d'appréciation des risques pour le fromage au lait cru et le scénario 1. La dimension d'incertitude et /ou de variabilité pour chaque paramètre est donnée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Paramètres pour le modèle d'exposition lié à l'ingestion de lait ou de fromages au lait cru de chèvres

Étape du modèle	Paramètre	Description	Valeur	Nature (I : Incertain, F : Fixe, V : Variable)	Références
Estimation de la prévalence intra-troupeau	$N_{chèvres}$	Nombre total de chèvres dans un élevage	100	F	https://www.capgenes.com/les-races-caprines/la-race-corse/
	$N_{porteuses_med}$	Nombre médian de chèvres porteuses	2	F	Cas de l'élevage concerné en 2023
	$N_{porteuses_max}$	Nombre max de chèvres porteuses	Scénario 1 : 5 ; scénario 2 : 50	F	Valeur maximale attendue si 5% (scénario 1) et 50% (scénario 2) des animaux sont touchés dans les élevages
	$N_{porteuses}$	Nombre de chèvres porteuses de la tuberculose dans le troupeau	Triangulaire ($1, N_{porteuses_med}, N_{porteuses_max}$)	V	
Excrétion du pathogène	F_{exlait}	Fraction des chèvres excrétrices dans le lait	Triangulaire(0.03,0.08,0.13)	I	(Collins et al. 2022)
	N_{lait}	Nombre de chèvres excrétrices dans le lait	$N_{lait} \sim \text{Binomial}(N_{porteuses}, F_{excrétion\ lait})$	I, V	
	$F_{exfeces}$	Fraction des chèvres excrétrices dans les matières fécales	Beta(2,630)	I	(Palmer et al. 2022)
	N_{mf}	Nombre de chèvres excrétrices dans le lait	$N_{mf} \sim \text{Binomial}(N_{porteuses}, F_{exfeces})$	I, V	
	$C_{exlaitmin}$	Concentration minimale du pathogène dans le lait pour les chèvres excrétrices \log_{10} (UFC/ml)	Uniforme(1, 2)	I	Valeurs en lien avec la limite de détection dans les laits (Collins et al. 2022)
	$C_{exlaitmod}$	Mode de concentration du pathogène dans le lait pour les chèvres excrétrices \log_{10} (UFC/ml)	Uniforme(2.5, 3)	I	(Collins and More 2022)
	$C_{exlaitmax}$	Max de concentration du pathogène dans le lait pour les chèvres excrétrices \log_{10} (UFC/ml)	Uniforme(5.2, 5.7)	I	(Collins and More 2022)
	C_{exlait}	Concentration du pathogène dans le lait pour les chèvres excrétrices (UFC/ml)	$10^{\text{Triangulaire}(C_{exlaitmin}, C_{exlaitmod}, C_{exlaitmax})}$	I, V	
	V_{lait}	Volume de lait par jour et par chèvre (ml)	940	F	https://www.capgenes.com/les-races-caprines/la-race-corse/
	C_{reces}	Concentration moyenne du pathogène dans les matières fécales pour les chèvres excrétrices \log_{10} (UFC/g)	$10^{\text{Uniforme}(3, 5.6)}$	I	(Collins and More 2022)
	Q_{fmin}	Quantité minimale de matières fécales transférées par chèvre au moment de la traite (mg/l)	Unif(3, 19)	I	(Boulais et al. 2011; Collins and More 2022)
	Q_{fmed}	Quantité médiane de matières fécales transférées par chèvre au moment de la traite (mg/l)	Unif(37.1,123)	I	
	Q_{fmax}	Quantité maximale de matières fécales transférées par chèvre au moment de la traite (mg/l)	Unif(300,371)	I	
	Q_{reces}	Quantité de matières fécales transférées par chèvre au moment de la traite (mg/l)	Triangulaire ($Q_{fmin}, Q_{fmed}, Q_{fmax}$)	I, V	
Contamination du lait dans les tanks	C_{Mtlait}	Concentration de <i>M. bovis</i> dans les tanks des fermes avec des chèvres porteuses (UFC/ml)	$((N_{lait} \cdot V_{lait} \cdot C_{exlait}) + (N_{mf} \cdot Q_{reces})) / (V_{lait} \cdot N_{chevre})$	I, V	

Avis de l'Anses
Saisine n°2024-SA-0067
Saisines liées n°2023-AST-0130 et 2023-SA-0146

Lait cru de consommation	$V_{\text{laitcruconso}}$	Quantité de lait cru consommé (ml)	100	F	
	F_{cru}	Part du lait cru consommé sans chauffage	Unif(0.23, 0.43)	I	(Giacometti et al. 2012)
	$\text{dose}_{\text{lait}}$	Quantité de <i>M. bovis</i> ingérées (ufc) par le lait	$\text{Poisson}(C_{\text{Mtlait}} \cdot V_{\text{laitcruconso}}) \cdot F_{\text{cru}}$	I, V	
Fromage à pâte molle au lait cru	F_{npl}	Fraction de la contamination non éliminée avec le petit lait	0,9	F	(Perrin et al. 2015)
	V_{laitfro}	Volume (en ml) de lait pour un obtenir un fromage frais de 100 g	574	F	(Pulina et al. 2021)
	$N_{\text{Mtfro}} \cdot F_{\text{npl}}$	Nombre de <i>M. bovis</i> par fromage frais (ufc/ g)	$F_{\text{npl}} \times V_{\text{laitfro}} \times C_{\text{Mtlait}} / 100$	I, V	
	D_{affinage}	Temps pour diviser par 10 la concentration de <i>M. bovis</i> (jours)	Unif(10,107)	I	(Collins and More 2022)
	taffinage	Durée d'affinage (jours)	Unif(1,60)	V	
	m_{fromage}	Quantité de fromage consommé (g)	32	F	INCA3
	$\text{Dose}_{\text{fromage}}$	Quantité de <i>M. bovis</i> ingérées (ufc) par la consommation de fromages	$\text{Poisson}(N_{\text{Mtfro}} \times m_{\text{fromage}} \times 10^{-D_{\text{affinage}}/\text{taffinage}})$	I, V	
Estimation du risque de transmission à l'humain	risque	Risque de tuberculose humaine sur une population non protégée exposée à une dose	$1 - (1 + (\text{dose}/N_{50}) \cdot 2^{(1/\alpha) - 1})^{-\alpha}$	I, V	
	couvertureVacc	Couverture vaccinale de la population consommatrice	Uniforme(0.90,0.99)	I	Cf. section 3.4.1
	effV	Efficacité vaccinale	Uniforme(0.75,0.85)	I	(Levy-Bruhl 2006)
	$\text{risque}_{\text{tub}}$	Risque de tuberculose pour la population	$\text{risque} \cdot (1 - \text{couvertureVacc} \cdot \text{effV})$	I, V	
	F_{sympto}	Fraction de la population avec une infection qui déclenche des symptômes	Uniforme(0.01,0.03)	I	(Houben and Dodd 2016)
	$\text{risque}_{\text{tub_sympto}}$	Risque de tuberculose symptomatique	$\text{risque}_{\text{tub}} \cdot F_{\text{sympto}}$	I, V	