

ÉTUDE

ÉVALUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET ÉCONOMIQUE • DE LA VACCINATION BCG EN FRANCE

D. LÉVY-BRUHL*, A. DECHAMPEAUX*, J. MACCARIO**, G. ESCOPIER**, A. GARCIA**, N. GUÉRIN*

Malgré les incertitudes et les controverses portant sur son efficacité, il est actuellement largement admis que le BCG doit être utilisé dans les pays où la tuberculose continue de représenter un important problème de santé publique [1]. Pour les pays développés de faible niveau d'endémicité, l'Union internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICMR) propose des critères permettant d'envisager l'arrêt de la vaccination systématique par le BCG [2]. La situation épidémiologique de la tuberculose en France était, au début des années quatre-vingt-dix, proche de ces critères. Par contraste, la politique de vaccination BCG était l'une des plus lourdes qui soient, en raison de la pratique de revaccination systématique des sujets tuberculino-négatifs jusqu'à l'âge adulte. Dans ce contexte, il nous a paru utile d'évaluer la pertinence en termes épidémiologiques et économiques d'un allègement de la politique de vaccination BCG.

MÉTHODE

Nous avons testé 5 stratégies alternatives : maintien de la stratégie actuelle, limitation à 2 BCG par sujet, à 1 seul BCG, vaccination limitée à des groupes à risque, arrêt de toute activité de tests et de vaccinations. Pour les 3 stratégies intermédiaires, en plus du ou des contrôles post-vaccinaux immédiats, 3 tests tuberculiques, effectués à 6, 10 et 15 ans, ont été retenus. Nous avons estimé l'incidence de la maladie liée aux différentes stratégies à travers un modèle déterministe compartimental de la tuberculose incluant la dépendance avec l'âge des paramètres. L'histoire naturelle de la tuberculose a conduit à définir 10 compartiments correspondant aux différents statuts possibles d'un individu vis-à-vis de l'infection ou de la maladie : les susceptibles, ceux protégés par la vaccination, les infectés depuis 1, 2, 3 ou plus de 3 ans, les malades présentant une forme ouverte, les malades présentant une forme fermée, ceux guéris définitivement et ceux guéris mais susceptibles de rechuter. Nous avons modélisé la stratégie actuelle de vaccination sous la forme de la vaccination à 2, 6 et 15 ans de 80 % des sujets de chaque cohorte tuberculino-négatifs. Faute de données sur l'efficacité de la revaccination, les taux d'échecs primaires et de perte de protection avec le temps pour un BCG pratiqué à 6 et 15 ans ont été considérés proches de ceux évalués pour la primo-vaccination réalisée dans les premières années de vie. Les taux d'efficacité utilisés ont été respectivement de 80, 70 et 60 % à 2, 6 et 15 ans. Nous avons évalué les paramètres

décrivant les autres flux entre compartiments à partir des données de la littérature lorsqu'elles étaient disponibles et, en l'absence de données publiées, à partir de synthèses d'entretiens avec les experts de la tuberculose et de la vaccination BCG. Les progrès de la prise en charge des cas dans la seconde moitié de notre siècle ont été pris en compte. La modélisation prospective a porté sur une durée de 20 ans à partir du changement de stratégie. L'incidence prédite correspond à la somme du nombre de cas ouverts et fermés. L'étude économique a consisté en une analyse coût-avantage et une analyse coût-efficacité. L'étude coût-avantage a permis de déterminer l'impact des changements de stratégie en termes monétaires. Nous avons calculé le solde entre le bénéfice lié à la réduction des activités de vaccination et les dépenses liées à l'augmentation du coût de traitement des cas. L'étude coût-efficacité a permis de pondérer ces conclusions posées en termes purement économiques par la prise en compte de données épidémiologiques. Nous avons calculé le ratio entre le solde financier et le nombre de cas supplémentaires induits par chaque stratégie. Cette indicateur d'efficience mesure ainsi l'économie par cas supplémentaire consenti.

Nous avons comparé les différentes stratégies avec la stratégie actuelle. Nous avons également effectué une analyse à la marge comparant chaque stratégie avec la stratégie réduisant un peu plus les activités de vaccination. Soit V_i , T_i et K_i respectivement le coût de la stratégie de vaccination, le coût de traitement des cas et le nombre de cas de tuberculose attachés à la stratégie i . L'analyse coût-avantage a reposé sur le calcul des 4 différences $(V_1 - V_0) - (T_1 - T_0)$ ainsi que des 4 différences $(V_1 - V_{i+1}) - (T_{i+1} - T_i)$. De même l'analyse coût-efficacité a reposé sur le calcul des 4 ratios $((V_1 - V_0) - (T_1 - T_0)) / (K_1 - K_0)$ ainsi que des 4 ratios $((V_1 - V_{i+1}) - (T_{i+1} - T_i)) / (K_{i+1} - K_i)$.

Nous avons pris en compte uniquement les coûts directs. Ils incluent les coûts de la vaccination et des tests tuberculiques (produits et actes d'administration), les coûts de prise en charge des effets secondaires du BCG et les coûts de traitement des cas de tuberculose. Les coûts ont été actualisés avec un taux annuel de 5 %. Les sources de données ont été, pour les doses de vaccins et de tests vendus, les données de vente fournies par Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins (PMSV) pour les années 1991-1992. Les coûts de l'administration des tests et des vaccins en secteur public ont été estimés à partir des données fournies par les conseils généraux du Rhône pour 1991 et 1992 et du Nord pour 1991. Les coûts de l'administration des tests et des vaccins en secteur privé ont été estimés à partir des données de la CNAM. Les données de couverture vaccinale par âge ont permis d'estimer la part respective des coûts liés à la primo-vaccination et au suivi ultérieur de la vaccination (tests de contrôle et éventuelle revaccination). Les coûts de traitement des différentes formes cliniques de tuberculose et de prise en charge des effets secondaires du BCG ont été estimés à partir

* L'évaluation économique a été réalisée avec le soutien financier du RNSP dans le cadre du FISP.

* Centre national de référence des vaccinations de l'enfant, Centre international de l'enfance.

** Inserm U 169.

de données de la littérature actualisées à partir d'enquêtes menées dans plusieurs hôpitaux : hôpital Ambroise-Paré (92), hôpital de la Pitié-Salpêtrière (75), hôpital intercommunal de Créteil (94). L'Assistance publique-Hôpitaux de Paris nous a également fourni des données financières.

RÉSULTATS

Validation du modèle mathématique

Elle a été effectuée en comparant les caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose fournies par le modèle avec les résultats de l'analyse des données de la déclaration obligatoire. Le modèle aboutit à une incidence de 12842 cas, très proche de l'incidence pour 1991 estimée autour de 13 500 cas, en tenant compte d'un taux de sous-notification proche de 60 % [3]. Le tableau 1 montre la comparaison de la distribution par âge des cas entre le modèle et les données de notification des années 1989 et 1991. Pour ces 2 années, des données détaillées par âge étaient disponibles, à travers respectivement une étude spécifique [4] et l'utilisation du logiciel de surveillance de la tuberculose BK. La concordance obtenue est très satisfaisante pour l'ensemble des tranches d'âge.

Tableau 1. - Comparaison de la distribution par âge des cas de tuberculose notifiés avec les résultats de la modélisation

Source	DO 1989	DO 1991 (logiciel BK)	Modèle
	%	%	%
0-4 ans	5	3	4
5-14 ans	3	3	2
15-39 ans	37	40	31
40-64 ans	34	33	37
+ 65 ans	21	22	26

Analyse des coûts

Le coût total actuel de la politique de vaccination BCG a été estimé à 751,2 millions de francs (MF) par an. Les coûts du suivi ultérieur de la primo-vaccination s'élèvent à 665,6 MF (soit 88,6 % du total) dont 517,8 MF (soit 68,9 % du total) correspondant aux coûts d'administration des tests. Les contrôles post-vaccinaux apparaissent peser très lourdement sur le coût de la politique actuelle de vaccination.

Analyse de l'incidence

Toutes les stratégies modélisées montrent la poursuite de la diminution progressive de l'incidence de la maladie, même dans le cas de l'arrêt complet de la vaccination (fig. 1). Vingt ans après le changement de stratégie, le modèle prédit une incidence annuelle variant de 9558 cas pour le statu quo à 11145 cas pour l'arrêt complet de la vaccination. Cependant le tableau 2 montre que la suppression de toute revaccination des sujets tuberculino-négatifs et surtout l'arrêt complet de la vaccination entraîneraient une augmentation importante du nombre de cas chez les enfants de moins de 15 ans (respectivement 30 % et 125 % au bout de 20 ans).

Figure 1. - Évolution de l'incidence de la tuberculose selon la stratégie BCG

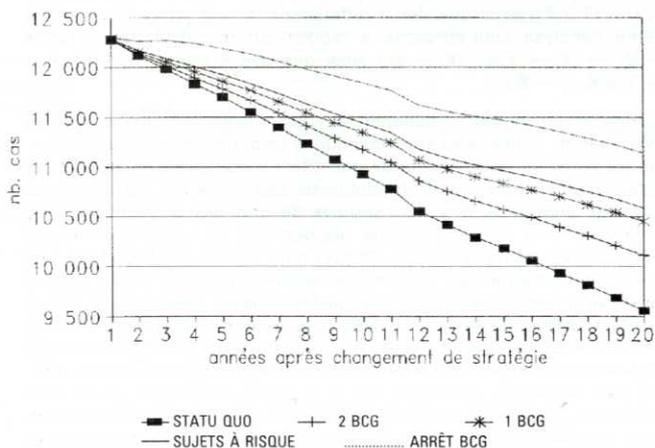


Tableau 2. - Distribution par âge des cas de tuberculose supplémentaires par rapport à la stratégie actuelle

Stratégie	Nombre de cas supplémentaires après 20 ans (%)	
	0-14 ans	15 ans et plus
	%	%
Primo-vaccination plus une seule revaccination*	21 (4,5)	527 (5,8)
Primo-vaccination seule*	138 (30,1)	756 (8,3)
Arrêt total de la vaccination	571 (125)	1016 (11,2)

* Plus 3 tests tuberculiques de contrôle à 6, 10 et 15 ans.

Analyse économique

La figure 2 illustre les résultats de l'analyse coût-avantage. Quelle que soit la stratégie retenue, le solde financier apparaît positif. L'économie réalisée par l'arrêt d'un élément du programme de vaccination est toujours largement supérieure au coût de traitement des cas supplémentaires induits. Le bénéfice est d'autant plus grand que l'on supprime plus d'éléments du programme de vaccination mais est surtout important lors de la suppression des revaccinations multiples (146 MF après 20 ans). Le gain apparaît également intéressant pour la transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt total de la vaccination (99 MF après 20 ans). Des conclusions analogues peuvent être tirées de l'analyse coût-efficacité (tabl. 3) : après 20 années, l'économie réalisée est de 0,76 MF pour chaque cas supplémentaire consenti. Ceci est la traduction du fait que la seconde revaccination présente un coût marginal très élevé pour une faible efficacité marginale. La transition entre la stratégie de vaccination des groupes à risque et l'arrêt de la vaccination correspondrait également à un gain d'efficacité intéressant (0,54 MF par cas supplémentaire consenti).

Figure 2. - Analyse coût-avantage Bénéfice par rapport stratégie actuelle

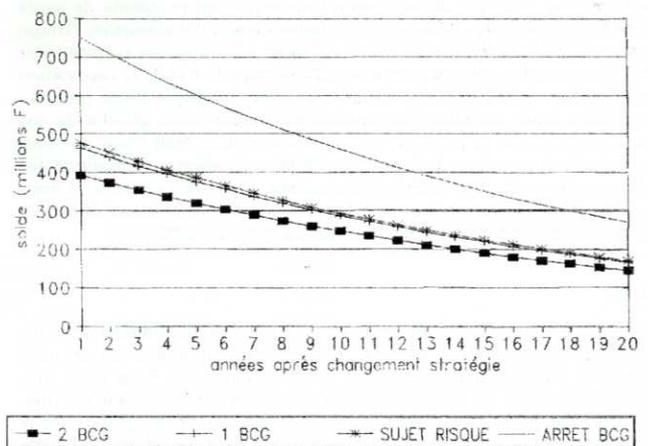


Tableau 3. - Analyse coût-efficacité

	Coût-efficacité annuel (MF) après 20 ans (MF/cas additionnel)	
	Comparaison avec stratégie actuelle	Analyse à la marge
Primo-vaccination + une seule revaccination*	0,76	0,76
Primo-vaccination seule*	0,56	0,24
Primo-vaccination des groupes à risque*	0,50	0,15
Arrêt complet de la vaccination	0,52	0,54

* Plus 3 tests tuberculiques de contrôle à 6, 10 et 15 ans (tous les 2 ans pour groupes à risque).

CONCLUSION

Les analyses épidémiologique et économique convergent en faveur d'une stratégie consistant à maintenir la primo-vaccination et une unique revaccination des sujets tuberculino-négatifs, après des contrôles systématiques effectués dans l'année qui suit la vaccination, à 6, 10 et 15 ans. La stratégie d'arrêt complet des activités de vaccination, qui paraît également intéressante au terme de l'analyse économique, doit être écartée en raison de ses conséquences épidémiologiques, en particulier chez les enfants. Nous avons effectué une analyse de sensibilité portant sur les paramètres des modèles mathématique et économique les plus importants et dont les estimations apparaissent les moins sûres (efficacité du BCG, coût de traitement de la tuberculose, coût de l'administration des tests tuberculitiques dans le secteur public). Les conclusions, en termes de stratégies à recommander, sont restées identiques. Elles devraient de plus paraître acceptables aux acteurs de la vaccination.

Ces résultats ont été pris en compte dans la décision prise par la DGS de considérer, dans le calendrier vaccinal 1995, qu'« après 2 vaccinations par le BCG pratiquées par voie intradermique, les sujets qui ont une intradermo-réaction à la tuberculine négative sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales » [5].

Notre modèle s'est basé sur des estimations optimistes de l'efficacité du BCG administré en revaccination. Nos conclusions nous permettent ainsi d'affirmer que, même dans une hypothèse très favorable et très improbable quant à l'efficacité de la revaccination par le BCG, une troisième vaccination n'apporte qu'un faible bénéfice épidémiologique pour un coût très élevé. Il est possible que des estimations plus réalistes de l'efficacité de la revaccination conduiraient également à proposer la suppression de toute revaccination et le maintien, conformément aux récentes recommandations de l'OMS, d'une unique vaccination BCG [6]. Des estimations plus fiables du pouvoir protecteur du BCG en fonction de l'âge apparaissent cependant nécessaires avant d'envisager de telles mesures.

De plus, le modèle demande à être amélioré pour reproduire l'arrêt de la décroissance de l'incidence de la tuberculose observé à partir de 1991. Ceci

nécessite d'introduire une stratification de la population afin de prendre en compte l'existence de groupes à haut risque d'infection et de transmission (populations migrantes, co-infectés VIH-BK), pouvant également présenter des caractéristiques différentes quant à leur prise en charge thérapeutique. Il paraît peu vraisemblable cependant, au vu des résultats de l'analyse de sensibilité et en raison de la taille réduite de ces groupes au sein de la population totale, que ce raffinement modifierait de manière sensible les principales conclusions en termes de stratégies recommandées.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OMS. – **Programme de lutte contre la tuberculose et programme élargi de vaccination : efficacité de la vaccination des nourrissons par le BCG.** – *Relev. Epidemiol. Hebd.* 1986; 61 : 216-18.
- [2] IUATLD. – **Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis : a statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.** – *Tuberc Lung Dis* 1994; 75 : 179-81.
- [3] HUBERT B., DECLUDT B., VAILLANT V. Réseau national de Santé publique, Saint-Maurice. – **Analyse critique de la situation épidémiologique de la tuberculose en France et propositions.** – In : LAGRANGE P.H., TONNEL A.B. – **La tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie actuelle?** – Conférence d'experts, 15 décembre 1994. Sous l'égide de la Société de pathologie infectieuse de langue française et de la Société de pneumologie de langue française. Paris : SPILF, 1994.
- [4] QUENUM B. – **Les cas de tuberculose déclarés en France.** – Mémoire de DIS, Université Paris V René-Descartes, 1989.
- [5] Direction générale de la Santé. – **Calendrier vaccinal 1995.** – *BEH* 1995; (2) : 5-6.
- [6] OMS. – **Programme mondial de lutte contre la tuberculose et programme mondial des vaccins. Déclaration sur la revaccination par le BCG pour la prévention de la tuberculose.** – *Relev. Epidemiol. Hebd.* 1995; 70 : 229-33.