

- [8] Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *Eur Respir J* 2003; 22:833-37.
- [9] Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, John Wiley & Sons, New York, 1980, p168.
- [10] World Health Organization. *Global Tuberculosis control. Surveillance, Planning, Financing*. WHO Report 2004. Geneva, Switzerland, ISBN 92 4 156264 1. WHO/HTM/TB/2004.331.
- [11] Antoun F, Momas I, Vieu V, Poinard R, Crespy M. Suivi épidémiologique des cas de tuberculose dans les centres médico-sociaux de Paris pour l'année 1994. *Rev Mal Respir* 1998; 15:171-6.
- [12] Fain O, Lortholary O, Lascaux V, Amoura I, Babinet P, Beaudreuil J, Boudon P, Cruaud P, Desrues J, Djouab M, Glowinski J, Lhote F, Kettaneh A, Malbec D, Mathieu E, Taleb C, Guillemin L et Thomas M. Extrapulmonary tuberculosis in the north eastern suburbs of paris : 141 cases. *Eur J Int Med* 2000; 11:145-50.
- [13] Marjanovic Z, Tuppin P, Herrmann JL, Bayol G, Toledano C, Farge D. Tuberculosis with and without initial health coverage. *Eur J Intern Med* 2002, 13:180-4.
- [14] Antoun F, Valin N, Chouaid C, Renard M, Dautzenberg B, Lalande V, Ayache B, Morin P, Sougakoff W, Thiolet JM, Truffot-Pernot C, Jarlier V, Decludt B. Epidémie de tuberculose dans un foyer de migrants à Paris en 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 (10-11):58-60.

Perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France

Daniel Lévy-Bruhl, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

INTRODUCTION

À la suite de l'analyse effectuée par l'Institut de veille sanitaire (InVs) en 2001, concernant la pertinence sur le plan épidémiologique de la politique française de vaccination par le BCG [1], des groupes de travail au sein du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ont recommandé, en 2002, la suppression de la revaccination et des tests tuberculiques de routine chez l'enfant ainsi que la suppression de la revaccination pour les professionnels exposés. Ces recommandations ont été adoptées par le CSHPF et entérinées par le ministère chargé de la Santé. Un nouveau décret et un nouvel arrêté, abrogeant en ce sens les textes réglementaires de 1996, ont été publiés en juillet 2004. Ainsi aujourd'hui la politique vaccinale concernant le BCG est limitée, chez l'enfant, à la primo-vaccination qui reste obligatoire à l'entrée en collectivité et donc, au plus tard à 6 ans, de par l'obligation de scolarisation à cet âge. Le BCG reste également recommandé dès le premier mois de vie pour les enfants vivant dans un milieu à risque. L'analyse de l'InVS concluait que l'épidémiologie actuelle de la tuberculose, proche des valeurs seuils proposées par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, correspondait à une situation dans laquelle il est permis d'envisager la remise en cause de la vaccination systématique des enfants. La Direction générale de la santé a donc sollicité l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), à travers la procédure d'expertise collective, pour effectuer un bilan des connaissances concernant la tuberculose et les stratégies de lutte contre cette maladie ainsi que pour évaluer, au plan épidémiologique, les conséquences d'une éventuelle remise en cause de la vaccination généralisée des enfants. Dans ce cadre, l'InVS a estimé l'impact épidémiologique de différents scénarios possibles d'allègement de la politique vaccinale BCG [2].

LES SCÉNARIOS ENVISAGÉS

Deux scénarios alternatifs au statu quo ont été envisagés : l'abandon de toute vaccination et un ciblage de la vaccination BCG sur les enfants les plus à risque. Deux arguments militaient en faveur de l'examen de ce dernier scénario. D'une part, les données issues de la déclaration obligatoire de la tuberculose en France montrent une très forte hétérogénéité du risque de tuberculose selon la nationalité ou le pays de naissance. En 2003, l'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 15 ans était 10 fois supérieure chez les enfants de nationalité étrangère par rapport à celle des enfants de nationalité française (19,6 versus 2,0 cas pour 100 000) [3]. D'autre part, parmi les 15 pays de l'Union Européenne avant son élargissement en 2004, seuls six pays ont maintenu une vaccination généralisée des nourrissons ou des enfants plus âgés.

MÉTHODE

Estimation de l'impact d'une interruption totale de la vaccination

Le nombre de cas en excès qui seraient observés en cas d'arrêt total de la vaccination correspond au nombre de cas de tuberculose évités chaque année par la politique vaccinale actuelle. Ce nombre a été estimé à partir des données d'efficacité et de couverture vaccinales et du nombre de cas observés [2]. Sur la base des données de la littérature, nous avons fait l'hypothèse d'une protection conférée par le BCG qui

ne dépasse pas l'âge de 15 ans et qui porte uniquement sur les enfants vaccinés (absence d'effet indirect de diminution de la circulation du bacille tuberculeux, la tuberculose étant exceptionnellement bacillifère chez l'enfant). Deux scénarios d'efficacité vaccinale ont été considérés. Dans le scénario de base, l'efficacité du BCG était de 75 % sur les méningites et les miliaires tuberculeuses, formes les plus sévères de la maladie, et de 50 % sur les autres localisations, y compris pulmonaires. Dans le scénario le plus favorable à la vaccination, considéré afin de ne pas prendre le risque de sous-estimer le nombre de cas de tuberculose additionnels qu'induirait la mise en œuvre d'une politique de vaccination plus restrictive, l'efficacité du BCG était de 85 % sur les méningites et les miliaires tuberculeuses et de 75 % sur les autres localisations.

Les nombres de cas observés ont été estimés à partir des données de la déclaration obligatoire (DO) pour les années 1997 à 2002, corrigées de la sous-déclaration. Les données de couverture vaccinale utilisées sont issues des analyses des certificats de santé du 24^e mois et de l'enquête effectuée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), en 1997, auprès des enfants scolarisés en grande section de maternelle.

Estimation de l'impact d'une vaccination ciblée sur les enfants issus de populations à risque

La définition utilisée est inspirée de l'expérience suédoise et confortée par l'épidémiologie française de la tuberculose. Elle inclut les enfants répondant à l'un au moins des critères suivants :

- enfant provenant de pays de forte prévalence de tuberculose ;
- enfant né de famille provenant de pays de forte prévalence de tuberculose ;
- enfant présentant un antécédent familial de tuberculose.

Ont été considérés comme pays de forte prévalence, les pays d'Afrique, d'Asie (à l'exception du Japon), d'Amérique centrale et du Sud ainsi que les Pays baltes.

Nous avons estimé, sur la base des données de l'enquête « Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997 », que 75 % des tuberculoses de l'enfant observées en France survenaient chez des enfants à risque [4]. Nous avons considéré deux niveaux de couverture vaccinale des enfants à risque, 95 % et 50 %. En effet, l'interruption de la vaccination généralisée des enfants pourrait conduire à une diminution de la couverture vaccinale actuelle des populations ciblées, ne serait-ce que par l'abrogation de l'obligation vaccinale et de ses modalités de contrôle qu'induirait une telle décision.

L'effectif des enfants à risque a été estimé à 14 % de chaque cohorte annuelle de naissance (soit environ 100 000 enfants), sur la base de données de l'Institut national d'études démographiques (Ined) [5].

Estimation des effets secondaires de la vaccination BCG

Dans le cadre de l'expertise collective de l'Inserm, une estimation de la fréquence des effets secondaires cliniquement significatifs a été effectuée. Il a été estimé que la vaccination BCG induisait chaque année environ 300 adénites supprimées et une douzaine de BCGites disséminées, ces dernières survenant chez des enfants atteints de déficits parfois très sévères de l'immunité. A partir de ces données, nous avons pu estimer la réduction du nombre attendu de ces événements pour les différentes options de diminution de l'activité vaccinale.

RÉSULTATS

Actuellement près de 400 cas de tuberculose surviennent chaque année chez les enfants de moins de 15 ans. Le tableau 1 résume les conséquences au plan épidémiologique des options alternatives de vaccination envisagées. En cas de restriction de la vaccination aux enfants à risque, jusqu'à 200 cas additionnels pourraient survenir chaque année dans la population à faible risque non vaccinée (80 pour le scénario de base concernant l'efficacité vaccinale), auxquels il convient d'ajouter les cas qui surviendraient dans la population des enfants à risque, en cas de diminution de la couverture de la population ciblée par la vaccination. Pour une couverture de 50 %, jusqu'à plus de 250 cas additionnels pourraient survenir dans cette population (115 pour le scénario de base concernant l'efficacité vaccinale). En cas d'arrêt total de la vaccination, jusqu'à 800 cas additionnels de tuberculose pourraient survenir chaque année (320 pour le scénario de base concernant l'efficacité vaccinale). Dans la mesure où la population ciblée représente environ 15 % des enfants, au moins 85 % des effets secondaires dus au BCG seront évités par la restriction de la vaccination aux enfants à risque.

Tableau 1

Estimation de l'impact épidémiologique de différentes options de vaccination BCG selon le niveau de couverture, chez les enfants de moins de 15 ans, France

	BCG ciblé Couverture vaccinale 95 %		BCG ciblé Couverture vaccinale 50 %		Arrêt total du BCG	
	Scénario de base efficacité du BCG	Scénario haut efficacité du BCG	Scénario de base efficacité du BCG	Scénario haut efficacité du BCG	Scénario de base efficacité du BCG	Scénario haut efficacité du BCG
Cas de tuberculose additionnels	80	200	195	485	320	800
(% augmentation)	(+20 %)	(+51 %)	(+50 %)	(+124 %)	(+81 %)	(+204 %)
Effets secondaires du BCG évités	10 BCGites disséminées 260 adénites suppurées	11 BCGites disséminées 280 adénites suppurées	12 BCGites disséminées 300 adénites suppurées			

DISCUSSION

Notre analyse montre que l'interruption de toute activité de vaccination BCG pourrait induire chaque année la survenue de plusieurs centaines de cas additionnels de tuberculose de l'enfant. Ces conclusions, en faveur d'une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez l'enfant en cas de suppression du BCG, sont en accord avec les observations faites dans les pays européens et en particulier en Suède, lors de l'arrêt de la vaccination en 1975. Dans ce pays, l'incidence de la tuberculose chez les enfants de moins de 5 ans est passée de 1 cas pour 100 000 pour les enfants nés entre janvier 1969 et mars 1975 à 8,1 cas pour 100 000 pour ceux nés entre avril 1975 et décembre 1980. L'augmentation a surtout concerné les enfants nés de parents étrangers, pour lesquels l'incidence a augmenté de 2,6 à 39,4 cas pour 100 000 durant ces mêmes périodes. La recommandation, émise en 1981, de vaccination sélective des enfants à risque a conduit à l'obtention d'une couverture chez les enfants nés de parents étrangers estimée à 76 % à la fin des années 1980. Parallèlement l'incidence de la tuberculose entre 0 et 5 ans chez ces enfants a diminué de 39,4 à 13,2 cas pour 100 000 pour les cohortes de naissances de 1981 à 1985 [6].

Nos résultats sont plutôt en faveur de la poursuite de la politique actuelle. Cependant, le maintien de la vaccination généralisée des enfants induirait la poursuite de la survenue

chaque année de plusieurs cas de BCGites disséminées. Une alternative consisterait en un ciblage de la vaccination BCG sur les enfants vivant dans un milieu à risque. Nos estimations permettent de conclure que cette stratégie permettrait d'éviter environ les trois quarts des cas de tuberculose actuellement évités par la vaccination généralisée en ne requérant la vaccination que de moins de 15 % des enfants. Cependant, l'impact réel d'une telle option vaccinale dépendra de la capacité à maintenir une couverture vaccinale élevée dans la seule population des enfants à risque.

Notre analyse de l'impact épidémiologique de la vaccination s'est appuyée sur un certain nombre d'hypothèses concernant en particulier l'exhaustivité de la déclaration de la tuberculose en France, l'efficacité de la vaccination, la proportion de la population des cas de tuberculose survenant chez des enfants présentant un facteur de risque et l'effectif de cette population. Les estimations qui en découlent doivent être considérées comme des ordres de grandeur de l'impact actuel ou futur de différentes options vaccinales. Cependant les conclusions quant à la pertinence des différentes options envisagées paraissent pouvoir résister à l'incertitude entourant ces paramètres. Il importe de mentionner que ces analyses n'ont pas pris en compte l'augmentation de l'incidence des mycobactérioses qu'induirait la réduction des activités de vaccination BCG (environ 350 cas en cas d'interruption totale [2]) et n'ont concerné que la France métropolitaine.

En tout état de cause, la décision devra prendre en compte deux éléments nouveaux dont l'influence sur la couverture vaccinale pourrait être importante :

- l'issue des réflexions actuellement en cours concernant une éventuelle remise en cause du principe de l'obligation vaccinale, dont l'abrogation pourrait entraîner une diminution de la couverture vaccinale ;

- la décision de l'unique producteur de vaccin BCG par multipuncture d'arrêter la production de ce produit, utilisé en France pour plus de 90 % des primo-vaccinations BCG. La voie intra-dermique constitue en effet une technique d'administration délicate à laquelle la très grande majorité des médecins vaccinateurs français n'est pas habituée. Elle induit de plus un taux plus élevé d'effets secondaires loco-régionaux que la multipuncture. Une diminution de la couverture vaccinale est également à craindre après 2005, une fois épuisés les stocks de BCG par multipuncture actuellement disponibles.

Les difficultés que poserait le maintien de l'obligation vaccinale avant l'entrée en collectivité, dans un contexte où seule la vaccination par voie intra-dermique sera possible, pourrait conduire à privilégier une stratégie ciblant les enfants les plus exposés, appartenant essentiellement à des populations d'origine étrangère. La faisabilité et l'acceptabilité sociale d'une telle option devront être étudiées au préalable.

REMERCIEMENTS

Aux membres de l'Expertise collective, pour leur contribution à la réflexion qui a permis cette analyse, ainsi qu'à Didier Che et Bénédicte Decludt de l'InVS, Véronique Hollebèque du Conseil général de Seine-Saint-Denis pour la fourniture des données épidémiologiques, et Michèle Tribalat ainsi que Xavier Thierry de l'Ined pour la fourniture de données démographiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Levy-Bruhl D, Barrault Y, Decludt B, Schwoebel v. Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France, Editions InVS 2001.
- [2] Expertise Collective. Tuberculose: Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Éditions Inserm 2004.
- [3] Che D, Bitar D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2003. Surveillance nationale des maladies infectieuses. Editions InVS, 2005, sous presse.
- [4] Decludt B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile-de-France en 1997. Institut de veille sanitaire, Décembre 2000.
- [5] Tribalat M. Une estimation des populations d'origine étrangère en France en 1999. Population-F 2004, 58(1).
- [6] Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. Tubercle and Lung Disease 1992; 73:150-61