

13

Impact épidémiologique de différentes options de vaccination en France

Dans le cadre de la politique vaccinale française, l'identification de modalités appropriées de réduction de la primovaccination BCG nécessite d'évaluer, à partir des caractéristiques épidémiologiques actuelles de la maladie et des données et expériences disponibles, l'impact prévisible d'une telle mesure sur l'épidémiologie de la tuberculose.

Critères épidémiologiques pour modifier la politique vaccinale

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) propose trois critères épidémiologiques, reflétant l'intensité de la transmission de la tuberculose, pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG chez les enfants :

- le taux d'incidence annuel moyen sur les 3 dernières années des cas BAAR¹⁶ positifs à l'examen microscopique direct des expectorations doit être inférieur à 5 cas pour 100 000 habitants, ou
- le taux d'incidence annuel moyen sur les 5 dernières années des cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans doit être inférieur à 1 cas pour 10 millions d'habitants, ou
- le risque annuel infectieux de tuberculose doit être inférieur à 0,1 %.

Ce dernier critère ne peut pas être mesuré dans un pays utilisant très largement la vaccination par le BCG.

À partir des données issues de la déclaration obligatoire (DO) de la tuberculose, il est possible d'estimer les valeurs actuelles françaises correspondant aux deux premiers critères.

16. BAAR : bacilles acido-alcoolo-résistants

Sur la période 2000-2002, le taux d'incidence annuel moyen des cas de tuberculose BAAR+ peut être évalué à 4,6 pour 100 000 habitants. Cependant, la comparaison des données de la DO avec celles du Centre national de référence pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux (CNR-SIM) a permis d'évaluer le taux d'exhaustivité de la déclaration des formes BAAR+ à 80 % (Lévy-Bruhl et coll., 2001). Le taux moyen de formes BAAR+ serait donc de 5,7 cas pour 100 000 habitants, soit légèrement supérieur au seuil proposé par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants par le BCG.

Sur la période 1998-2002, le taux d'incidence annuel des cas de méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans peut être estimé, d'après les données de la DO, à 0,4 cas pour 10 millions d'habitants. Le taux d'exhaustivité de la déclaration concernant les méningites tuberculeuses de l'enfant n'est pas connu. Cependant, l'exhaustivité globale de la DO est estimée à 65 % et une récente étude réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le CNR-SIM rapporte un taux d'exhaustivité pour les méningites tous âges confondus de 68 %. D'après ces estimations, il est possible d'affirmer que le taux réel d'incidence des méningites tuberculeuses de l'enfant de moins de 5 ans est certainement inférieur au seuil UICMR de 1 cas pour 10 millions d'habitants.

L'analyse détaillée des données de la déclaration obligatoire montre une grande hétérogénéité de l'épidémiologie de la tuberculose en France selon deux variables recueillies dans la fiche de notification : la nationalité et la région de domicile du cas.

Le tableau 13.I indique les taux d'incidence de la tuberculose pour les formes BAAR+ entre 2000 et 2002, calculés à partir des données de la DO selon ces deux critères. Les cas pour lesquels la nationalité n'était pas renseignée ont été alloués à chacune des deux catégories, française et étrangère, au prorata de leurs contributions respectives calculées à partir des fiches renseignées. Les données ont été corrigées de la sous-notification sur la base d'un taux d'exhaustivité des formes BAAR+ de 80 %. Le tableau montre que 3 régions (Île-de-France, Provence-Alpes-Côte-d'Azur et Bretagne) présentent un taux d'incidence supérieur au seuil UICMR décrit ci-dessus.

Ce même tableau montre également que, dans toutes les régions françaises, l'incidence chez les sujets de nationalité étrangère est très supérieure à celle des sujets de nationalité française – le ratio entre les deux taux d'incidence variant entre 3 et 15 – et est également très supérieure au seuil proposé par l'UICMR.

Trois scénarios (réduction de la vaccination, arrêt de la vaccination, maintien de la vaccination) sont présentés ci-dessous en mettant en relief la justification épidémiologique de chacun et les conséquences au plan épidémiologique en termes de nombre de cas additionnels de tuberculose toutes

Tableau 13.1 : Taux d'incidence moyens* des formes BAAR+ (entre 2000 et 2002) selon la nationalité et par région en France métropolitaine (corrigés sur la base d'un taux d'exhaustivité de 80 %, identique pour les deux populations) (données InVS)

Régions	Nationalité		Total
	française	étrangère	
Île-de-France	7,9	57,2	13,5
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	4,1	25,9	5,7
Bretagne	4,9	25,1	5,2
Languedoc-Roussillon	3,9	19,6	4,8
Haute-Normandie	3,6	34,2	4,5
Alsace	3,0	21,6	4,4
Basse-Normandie	3,8	20,6	4,1
Centre	3,1	23,4	3,9
Corse	1,6	24,1	3,8
Rhône-Alpes	3,0	15,9	3,8
Nord-Pas-de-Calais	3,1	20,5	3,7
Auvergne	3,4	12,6	3,7
Picardie	3,0	20,3	3,6
Franche-Comté	2,5	20,8	3,4
Champagne-Ardenne	2,8	15,1	3,3
Bourgogne	3,0	9,4	3,2
Pays de la Loire	2,8	25,3	3,1
Poitou-Charentes	2,9	15,2	3,1
Aquitaine	2,6	12,0	3,0
Lorraine	2,5	8,1	2,8
Midi-Pyrénées	2,3	13,9	2,8
Limousin	2,2	14,5	2,5
France métropolitaine	4,1	33,0	5,7

* pour 100 000 personnes

localisations et de formes sévères (méningite et milliaire) ainsi que d'infections à mycobactéries atypiques. De même, sont présentées les estimations chiffrées des effets indésirables pour chacun des scénarios.

Pour les calculs, une efficacité de la vaccination de 85 % contre les méningites et les miliaires et une efficacité de la vaccination de 75 % contre toutes les autres localisations ont été prises en compte. L'hypothèse la plus favorable à la vaccination a ainsi été prise en considération. En effet, il paraît important de ne pas sous-estimer le nombre de cas de tuberculose additionnels qu'induirait la mise en œuvre d'une politique de vaccination plus restrictive.

Les analyses rapportées dans ce chapitre ne concernent que la France métropolitaine. Une analyse spécifique aux départements d'outre-mer devrait être également menée.

Réduction de la vaccination : vaccination au sein des régions de forte incidence

D'après les données présentées dans le tableau 13.I, trois régions françaises (Île-de-France, PACA et Bretagne) présentent des taux d'incidence supérieurs au seuil proposé par l'UICMR.

Impact épidémiologique de la vaccination dans trois régions

Le calcul effectué en 2001 par l'InVS avait montré que le scénario consistant à maintenir la primovaccination dans les trois régions qui ne satisfont pas au critère de l'UICMR concernant l'incidence des formes BAAR+ éviterait entre 55 % et 85 % des cas de tuberculose pédiatrique actuellement évités par la vaccination généralisée des enfants (Lévy-Bruhl et coll., 2001).

Cette stratégie laisserait donc sans protection vaccinale les enfants à risque de tuberculose vivant en dehors de ces trois régions. Autrement dit, ce scénario laisserait survenir entre 15 % et 45 % des cas de tuberculose de l'enfant actuellement évités par la vaccination généralisée par le BCG.

Un choix limité aux trois régions citées pourrait être erroné. Il serait très difficile de justifier une politique vaccinale différente entre la Bretagne (taux d'incidence de $5,2/10^5$) et le Languedoc-Roussillon (taux d'incidence de $4,8/10^5$). De plus, le taux réel d'exhaustivité de la déclaration des formes BAAR+ n'est pas connu. Il se peut qu'il soit inférieur à 80 %. Dans ce cas, un nombre plus important de régions aurait une incidence des formes BAAR+ supérieure au seuil considéré.

Cette stratégie implique également une adaptation continue aux modifications de l'incidence annuelle de la tuberculose dans les différentes régions. Par ailleurs, les importants mouvements de population entre les régions, en particulier concernant l'Île-de-France (changements de domicile occasionnels ou déménagements), pourraient entraîner des difficultés majeures de mise en œuvre opérationnelle de la vaccination.

Impact sur les effets indésirables de la vaccination

Les principaux types d'effets secondaires du vaccin BCG sont les BCGites disséminées, qui selon la nature du déficit immunitaire de l'enfant peuvent être très graves voire mortelles, et les adénites locales ou régionales, beaucoup moins sévères mais dont le diagnostic est parfois difficile. En France, on

estime actuellement (communication de Jean-Laurent Casanova) qu'avec la vaccination généralisée surviennent 12 BCGites par année dont environ 4 associées aux déficits immunitaires combinés sévères (DICS). Le nombre d'adénites associées à la vaccination généralisée est estimé à un peu moins de 300 cas par année.

La vaccination réduite à trois régions entraînerait une diminution des effets indésirables tels que les BCGites généralisées et les adénites, soit environ 4 cas de BCGites en moins et 90 cas d'adénites en moins.

Réduction de la vaccination : vaccination ciblée sur les populations à risque

La stratégie de vaccination ciblée sur les populations à risque s'appuie sur les tendances récentes de l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose en France. En effet, l'incidence globale de la tuberculose continue de décroître chaque année, alors que le taux d'incidence dans les populations à risque continue de croître (Che et coll., 2004). Le tableau 13.I indique en effet que dans toutes les régions françaises, l'incidence chez les sujets de nationalité étrangère est très supérieure à celle des sujets de nationalité française et est également très supérieure au seuil proposé par l'UICMR pour arrêter ou réduire la vaccination.

Définition de la population à risque à vacciner

L'enquête « Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997 »¹⁷ (Decludt, 2000) a permis de recueillir une information sur les trois principaux facteurs de risque que constituent le pays de naissance de l'enfant, celui de ses parents ainsi que l'existence d'un antécédent de tuberculose dans la famille. Dans l'analyse qui suit, 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 de l'ex-URSS. Dans les deux tranches d'âges, 0-4 ans et 5-15 ans, la proportion des cas de tuberculose présentant au moins un de ces facteurs de risque est proche de 75 %.

La proportion d'enfants à vacciner répondant à au moins l'un de ces trois critères de risque peut être estimée à environ 12 % de chaque cohorte annuelle d'enfants soit de l'ordre de 85 000 enfants. Cette estimation s'appuie sur trois types de données : les données de l'enquête « Étude de l'histoire familiale » réalisée par l'Insee en 1999, qui permettent d'estimer à

17. Cette enquête a inclus durant 1 an tous les enfants de moins de 15 ans vus dans les hôpitaux de la région et mis sous traitement antituberculeux pour tuberculose ou infection tuberculeuse.

9 % la proportion des enfants de moins de 18 ans, nés en France, dont au moins un des parents est immigré d'un pays de haute endémicité tuberculeuse ; les données du recensement général de la population de 1999, qui permettent d'estimer à 1,3 % la proportion d'enfants de moins de 18 ans immigrés d'un pays de haute endémicité tuberculeuse ; les données de l'enquête en Île-de-France, qui montrent que 14 % des enfants ont un antécédent familial de tuberculose sans présenter aucun des autres facteurs de risque liés à la nationalité. La prise en compte d'une sous-estimation, par le recensement, de l'effectif des populations d'origine étrangère conduit à considérer que l'effectif de la population d'enfants vivant dans un milieu à risque devrait être d'environ 100 000 enfants par génération. Cette estimation doit être considérée avec prudence car elle a été établie à partir de données portant sur l'ensemble des enfants de moins de 18 ans et elle pourrait être remise en cause en cas d'évolution significative récente de la contribution des enfants immigrés ou issus de famille d'immigrés au sein de la population des enfants vivant en France.

Impact épidémiologique de la vaccination des populations à risque

D'après l'enquête menée en Île-de-France, la proportion des cas de tuberculose chez les enfants de 0-14 ans présentant au moins un des trois facteurs de risque définis ci-dessus est proche de 75 %. Sous l'hypothèse de la représentativité des cas sur lesquels a porté l'analyse, l'extrapolation de cette proportion de 75 % au niveau national permet d'estimer l'impact épidémiologique (augmentation du nombre de cas de tuberculose) qu'aurait la vaccination ciblée sur les enfants vivant dans des milieux à risque définis sur la base de ces trois facteurs.

Dans l'hypothèse du maintien de la couverture vaccinale à son niveau actuel (95 % à 6 ans), le nombre annuel de cas additionnels survenant dans la population à faible risque non vaccinée serait d'environ 200 dont environ 4 seraient des formes sévères (méningites et miliaires) (tableau 13.II).

Cependant, l'interruption de la vaccination généralisée des enfants pourrait conduire à une diminution de la couverture vaccinale des populations ciblées, ne serait-ce que par l'abrogation de l'obligation vaccinale. Cette diminution de la couverture vaccinale dans la population ciblée pourrait donc conduire à une augmentation du nombre de cas dans cette population.

En considérant un niveau de couverture vaccinale des enfants à risque de 50 %, le nombre annuel de cas additionnels serait de 286 dans cette population et il y aurait au total 486 cas dont 9 de méningite ou miliaire. Enfin, en considérant un niveau de couverture vaccinale de la population ciblée de 10 %, le nombre annuel de cas additionnels serait de 539 dans cette population, soit au total 739 cas dont 14 de méningite ou miliaire.

Tableau 13.II : Estimation du nombre annuel de cas additionnels de tuberculose pédiatrique induits par la vaccination des groupes à risque selon la couverture vaccinale

Nombre d'enfants vaccinés par génération*	Nombre de cas additionnels (% d'augmentation/incidence actuelle 0-14 ans)	
	toutes localisations (efficacité vaccinale de 75 %)	dont miliaires et méningites (efficacité vaccinale de 85 %)
avec une couverture vaccinale de 95 %	95 000	200 (51 %)
avec une couverture vaccinale de 50 %	50 000	486 (124 %)
avec une couverture vaccinale de 10 %	10 000	739 (188 %)

* en considérant qu'il y a 100 000 enfants par génération vivant dans un milieu à risque

Au total, dans l'hypothèse de la persistance de la couverture vaccinale actuelle (95 % à 6 ans), la vaccination de moins de 15 % des enfants permettrait d'éviter 75 % des cas actuellement évités par la vaccination généralisée.

L'ajout d'autres critères mineurs de vaccination, comme un séjour prolongé prévu en pays de forte endémicité, n'aurait qu'un impact marginal, tant en ce qui concerne l'augmentation de la population d'enfants à vacciner que celle du nombre de cas qui seraient évités.

La réduction de la vaccination aux populations à risque entraînera une augmentation des infections à mycobactéries atypiques chez l'enfant. On peut estimer que 308 cas additionnels seraient observés, ce qui porterait à 368 le nombre d'infections à mycobactéries atypiques. Ce chiffre sera augmenté si la couverture vaccinale actuelle (95 % à 6 ans) n'est pas préservée.

Impact sur les effets indésirables de la vaccination

La vaccination ciblée sur les populations à risque entraînerait une réduction du nombre d'effets indésirables liés à la vaccination. On peut estimer que la vaccination des populations à risque réduirait à 1 cas en moyenne le nombre de BCGites graves par année et à 40 le nombre annuel d'adénites associées à la vaccination BCG.

Arrêt de la vaccination

Les données épidémiologiques actuelles (incidence moyenne des formes BAAR+, incidence moyenne des méningites tuberculeuses) en France sont proches des valeurs seuils proposées par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée.

Impact épidémiologique de l'arrêt de la vaccination

Un arrêt total de la vaccination aurait pour conséquence une augmentation des cas de tuberculose qui peut être estimée à 800 cas additionnels chez l'enfant de moins de 15 ans (tableau 13.III). Le nombre total de tuberculoses serait de 1 195, car aux 395 cas survenant avec la stratégie de vaccination généralisée actuelle s'ajouteraient ces 800 cas additionnels (600 cas dans le groupe des enfants à risque et 200 cas chez les autres enfants).

Parmi ces cas additionnels de tuberculose, 16 seraient des formes graves de méningite et miliaire tuberculeuses. Sachant que lors de la vaccination généralisée, 6 cas de méningite sont observés en moyenne par an, il y aurait au total 22 méningites tuberculeuses par an chez les enfants de 0 à 14 ans. On peut estimer que parmi les 16 cas additionnels de méningite, 12 affecteraient des enfants appartenant au groupe à risque (population d'origine étrangère) et 4 affecteraient des enfants n'appartenant pas au groupe à risque. Il est cependant probable que le nombre de formes sévères additionnelles soit sous-estimé, dans la mesure où les méningites et surtout les miliaries tuberculeuses ne sont pas toujours identifiées en tant que telles dans les fiches de déclaration obligatoire. Les calculs du nombre de cas de tuberculose induits par la suppression du BCG sont effectués dans l'hypothèse d'une efficacité clinique du vaccin de 85 % contre les méningites et les miliaries et de 75 % contre toutes les autres localisations. Même dans l'hypothèse d'une efficacité de 75 % contre les méningites et les miliaries et de 50 % contre toutes les autres localisations, le nombre de cas additionnels induits par l'interruption de toute activité de vaccination BCG serait de plus de 300 cas (80 en cas de vaccination ciblée).

Tableau 13.III : Estimation du nombre annuel de cas de tuberculose pédiatrique additionnels induits par l'arrêt de la vaccination BCG

Nombre de cas additionnels (% d'augmentation/incidence actuelle 0-14 ans)	
toutes localisations (efficacité vaccinale de 75 %)	miliaries et méningites (efficacité vaccinale de 85 %)
802 (204 %)	16 (272 %)

Une autre conséquence de l'arrêt de la vaccination concerne les infections à mycobactéries atypiques. Le BCG ayant une efficacité clinique vis-à-vis des mycobactéries atypiques, l'arrêt de la vaccination induirait en France environ 343 cas additionnels d'infection à mycobactéries atypiques. S'ajoutant aux 60 cas actuels, le nombre total d'infections à mycobactéries atypiques serait de 403.

214 Les conséquences des expériences européennes d'interruption de la vaccination peuvent être rappelées. L'arrêt de la vaccination en Suède en 1975, alors

que la situation épidémiologique et l'existence de groupes à risque étaient comparables à celles de la France aujourd'hui, a entraîné une augmentation du nombre de cas de tuberculose chez les enfants les plus à risque d'exposition (incidence multipliée par 15 environ pour les enfants nés en Suède de parents étrangers entre 1975 et 1980) (Romanus et coll., 1992). Cependant, l'arrêt de la vaccination n'a pas modifié la poursuite de la tendance décroissante de l'incidence globale de la tuberculose. L'expérience suédoise a montré également dans les cinq années qui ont suivi l'arrêt de la vaccination une augmentation de 81 cas d'infections extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques chez les moins de 15 ans (alors que 2 cas seulement avaient été enregistrés entre 1969 et 1974) (Romanus et coll., 1995).

Suppression des effets indésirables

L'arrêt total de la vaccination permettrait d'éviter 12 BCGites généralisées par an dont 4 sont liées aux déficits immunitaires combinés sévères. Il faut rappeler que les BCGites généralisées se soignent mal : il n'y a pas de guérison sans greffe de moelle pour les enfants atteints de DICS. Un enfant atteint d'un DICS non traité a une espérance de vie de 12-18 mois ; 60-70 % des DICS greffés ont une espérance de survie de 30 ans.

L'arrêt de la vaccination éliminerait également les adénites locales ou régionales liées à l'injection, dont le nombre correspond à un peu moins de 300 cas par année. Ces adénites sont généralement peu sévères mais il peut être difficile de faire le diagnostic d'une adénite liée à la vaccination.

Maintien de la vaccination généralisée

Pour la période 2000-2002, le taux d'incidence des tuberculoses BAAR+ ($5,7/10^5$, en considérant un taux d'exhaustivité de la DO de 80 %) est légèrement supérieur au seuil proposé par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants par le BCG. Ce taux peut donc justifier le maintien de la vaccination généralisée.

Impact épidémiologique du maintien de la vaccination généralisée

Le maintien de la vaccination généralisée permet d'éviter chaque année 200 cas de tuberculose dont 4 cas de méningite ou miliaire tuberculeuse par rapport à la vaccination ciblée, et plus de 800 cas de tuberculose dont 16 cas de méningite ou miliaire par rapport à l'arrêt de la vaccination (tableau 13.IV).

Impact du maintien de la vaccination sur les effets indésirables

Le maintien de la vaccination généralisée des enfants induirait la poursuite de la survenue chaque année de plusieurs cas de BCGites disséminées (12 cas

Tableau 13.IV : Estimation du nombre annuel de cas de tuberculose évités par le maintien de la vaccination généralisée par rapport à la vaccination ciblée sur les populations à risque ou à l'arrêt de la vaccination

Estimation du nombre de cas évités (par rapport à la vaccination ciblée et par rapport à l'arrêt de la vaccination)	
Toutes localisations (avec une efficacité vaccinale de 75 %)	Méningites et miliaires (avec une efficacité vaccinale de 85 %)
200/802	4/16

par année) et d'adénites (un peu moins de 300 cas). Les BCGites disséminées sont souvent de mauvais pronostic, survenant notamment chez des jeunes nourrissons atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère non encore diagnostiqué (environ 4 cas de BCGites disséminées par an chez des enfants atteints de DICS) et qui pour la plupart sont à faible risque de tuberculose (Casanova, communication personnelle).

En conclusion, au-delà de l'appréciation de la balance bénéfique/risque de la vaccination BCG des enfants à faible risque d'exposition à la tuberculose, la décision du maintien ou non de la vaccination généralisée des enfants devra considérer l'impact qu'aurait une vaccination ciblée sur les enfants vivant dans un milieu à risque sur la couverture vaccinale de ces derniers. Cette 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 primovaccinations BCG. La voie intradermique constitue une technique d'administration délicate à laquelle la très grande majorité des médecins vaccinateurs français ne sont pas habitués. Elle induit de plus un taux plus élevé d'effets secondaires loco-régionaux que la multipuncture.

BIBLIOGRAPHIE

DECLUDT B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997. Institut de veille sanitaire, décembre 2000

CHE D, CAMPESE C, DECLUDT B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. *BEH* 2004, 4 : 13-16

LÉVY-BRUHL D, BARRAULT Y, DECLUDT B, SCHWOEBEL V. Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France. Institut de veille sanitaire, 2001

ROMANUS V, SVENSSON A, HALLANDER HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992, **73** : 150-161

ROMANUS V, HALLANDER HO, WAHLEN P, OLINDER-NIELSEN AM, MAGNUSSON PH, JUHLIN I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis* 1995, **76** : 300-310