

# 12

## Avantages et inconvénients de différentes stratégies de vaccination

Dans ce chapitre sont analysées les données de la littérature utiles pour répondre aux questions suivantes : Quel est le rapport coût-efficacité, coût-avantage de la vaccination BCG ? Quels seraient les avantages et inconvénients du maintien de la vaccination généralisée ou de l'allègement de la stratégie de vaccination ? Comment prendre en compte la perte de la possibilité du dépistage d'une primo-infection avec le test tuberculique dans les inconvénients liés à la vaccination ? Comment prendre en compte les effets indésirables dans l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie de vaccination ? Quelles sont les données de modélisation permettant d'estimer l'impact de différents scénarios de vaccination ? Cette analyse, menée avec les données disponibles jusqu'en 2003, passe en revue les différents arguments qui interviennent dans une démarche d'analyse des avantages et inconvénients d'une stratégie vaccinale.

Les données d'efficacité dont on dispose pour le vaccin BCG concernent essentiellement la primovaccination de l'enfant. La persistance de l'efficacité de cette vaccination à l'âge adulte reste débattue (CDC, 1996 ; Smith et Starke, 1999). Par conséquent, l'analyse des avantages et inconvénients de la vaccination par le BCG présentée ici se rapporte uniquement à la primovaccination des enfants.

### Rapport coût-efficacité, coût-avantage de la vaccination BCG

Les paramètres intervenant dans les analyses médico-économiques de la vaccination BCG sont l'efficacité du vaccin, la couverture vaccinale, la durée de protection conférée par la vaccination, l'incidence de la tuberculose (TB) et des mycobactérioses non tuberculeuses, le coût du vaccin (y compris celui de la prise en charge de ses effets indésirables) et le coût du traitement d'un cas de tuberculose ou de mycobactériose non tuberculeuse.

Trois études récentes apportent des éléments de réponse sur les relations coût-efficacité ou coût-avantage de la vaccination BCG, en particulier une

étude menée en Finlande, dans des conditions épidémiologiques similaires à celles de la France. Seuls les résultats des analyses portant sur les coûts médicaux sont présentés ci-dessous (les analyses menées hors de France portant sur les coûts sociétaux étant plus difficilement extrapolables).

### **Calcul du ratio coût-efficacité de la vaccination BCG des nourrissons en Finlande**

Une analyse coût-efficacité de la vaccination généralisée *versus* sélective avec le bacille Calmette-Guérin a été réalisée en Finlande par Hersh et ses collaborateurs sur une cohorte fictive de 60 000 nourrissons suivie pendant 15 ans (Hersh et coll., 2003).

Trois stratégies sont comparées : absence de vaccination, vaccination généralisée et vaccination sélective des groupes à risque. La population des groupes à risque représente 10 % de la cohorte de naissance : elle est composée des enfants susceptibles d'avoir été exposés à un cas, ceux ayant effectué un séjour prolongé en zone de forte endémie et ceux nés de parents en provenance de zone de forte endémie. Le vaccin est injecté par voie intradermique.

Dans ce modèle, l'efficacité du vaccin est fixée à 80 % et la couverture vaccinale est supposée être de 100 % (l'efficacité et la couverture vaccinales ont été choisies de façon à favoriser les stratégies de vaccination, pour estimer ce qui peut être attendu au mieux de la vaccination). L'estimation de l'incidence de la tuberculose chez les enfants en Finlande en l'absence de vaccination est de 2,8 pour 100 000. Le coût du traitement d'un cas de tuberculose pédiatrique est calculé à 3 000 US \$, celui de la vaccination à 2,45 US \$ pour la vaccination généralisée, et 5,71 US \$ pour la vaccination sélective (la différence de coût tient à la commercialisation du vaccin sous forme de flacons multidoses, qui seront donc sous-utilisés si le nombre d'enfants à vacciner est faible). Le taux d'actualisation des coûts futurs est de 3 %.

Le modèle permet de calculer que le nombre de cas de tuberculose attendus 15 ans après vaccination ou non vaccination d'une cohorte de naissance de 60 000 nourrissons (tableau 12.I) serait de 25 en l'absence de vaccination (soit 42 pour 100 000) et de 5 avec le maintien d'une vaccination généralisée (soit 8 pour 100 000).

La vaccination sélective des groupes les plus à risque de tuberculose est moins coûteuse que la vaccination généralisée, mais moins efficace en termes de nombre de cas évités (tableau 12.I).

L'efficacité de la vaccination sélective comparativement à la vaccination généralisée, en termes de nombre de cas de tuberculose évités, diminue en même temps que l'incidence relative de la tuberculose diminue dans la population à risque (tableau 12.II).

**Tableau 12.I : Ratio coût-efficacité (par cas de tuberculose évité) de la vaccination BCG des nourrissons suivis jusqu'à l'âge de 15 ans en Finlande (à partir des données de Hersh et coll., 2003)**

|                                  | Nombre de cas/100 000 |        | Ratio coût-efficacité par cas évité (US \$) |                                     |
|----------------------------------|-----------------------|--------|---|-------------------------------------|
|                                  | attendus              | évités | sélective <i>versus</i> absence             | généralisée <i>versus</i> sélective |
| Absence de vaccination           | 42                    |        |   |                                     |
| Vaccination sélective :          |                       |        |   |                                     |
| population 2 fois plus à risque  | 36                    | 6      | 7 146                                       | 5 089                               |
| population 5 fois plus à risque  | 30                    | 12     | 2 525                                       | 7 104                               |
| population 10 fois plus à risque | 24                    | 18     | 937   | 10 537                              |
| population 20 fois plus à risque | 19                    | 23     | 164   | 17 153                              |
| population 30 fois plus à risque | 16                    | 26     | bénéfices                                   | 24 045                              |
| population 50 fois plus à risque | 13                    | 29     | bénéfices                                   | 38 311                              |
| Vaccination généralisée          | 8                     | 34     |   |                                     |

**Tableau 12.II : Taux d'efficacité relative de la vaccination sélective par rapport à la vaccination généralisée selon l'incidence de la TB dans la population à risque (d'après Hersh et coll., 2003)**

| Incidence de la TB dans la population à risque par rapport à la population générale | Efficacité de la vaccination sélective par rapport à la vaccination généralisée (%) |
|---|---|
| 50 fois plus élevée   | 85  |
| 30 fois plus élevée   | 77  |
| 20 fois plus élevée   | 69  |
| 10 fois plus élevée   | 53  |
| 5 fois plus élevée  | 36  |
| 2 fois plus élevée  | 19  |

Les ratios coût-efficacité par cas évité selon la stratégie vaccinale figurent dans le tableau 12.I. Une analyse de sensibilité montre qu'avec une efficacité vaccinale fixée à 50 %, les ratios coût-efficacité augmentent sensiblement. Si le coût du vaccin de la stratégie sélective est ramené à un coût égal à celui de la stratégie généralisée (ce qui serait le cas avec des vaccins conditionnés en dose unitaire), des bénéfices sont obtenus dans tous les cas de figure, sauf dans celui où l'incidence de la tuberculose dans les groupes à risque ne serait que 2 fois supérieure à celle de la population non à risque.

Ce travail montre l'importance que revêt la définition des « groupes à risque ». Plus l'incidence est élevée dans les groupes à risque, plus le ratio coût-efficacité de la vaccination sélective est intéressant comparativement à

l'absence de vaccination ou à la vaccination généralisée. Toutefois, une stratégie de vaccination ciblée ayant un ratio coût-efficacité favorable peut s'avérer décevante en termes de nombre de cas évités : s'il est impossible d'identifier correctement des populations dont l'incidence est au moins 30 voire 50 fois plus élevée que celle du reste de la population, une stratégie de vaccination sélective risque d'être inopérante (malgré une réduction du coût de vaccination par cas évité).

À partir des données de cette étude finlandaise, on peut calculer que l'incidence correspondant à un risque de tuberculose 30 à 50 fois plus élevé que celui de la population générale serait de 18 à 24 cas par 100 000 enfants âgés de 0 à 15 ans (dans l'hypothèse où cette population à risque représente 10 % de la population totale).

### **Calcul du coût de la vaccination généralisée des nourrissons par le BCG au Japon**

Rahman et ses collaborateurs ont comparé la vaccination généralisée par le BCG à la non-vaccination par une analyse coût-avantage sur une cohorte hypothétique de 1,207 million de nourrissons nés en 1996 au Japon (Rahman et coll., 2001). La cohorte fictive a été suivie pendant 10 ans. Le vaccin a été administré à tous les nourrissons par multipuncture (vaccination généralisée).

Dans ce modèle, l'efficacité du vaccin varie de 40 à 80 %. La couverture vaccinale est de 95 %. L'incidence de la tuberculose chez les enfants en l'absence de vaccination est estimée à 2,89 pour 100 000 entre 0 et 4 ans et à 1,45 entre 5 et 9 ans. Le modèle prend en compte les cas secondaires, estimés à 0,65 % des sujets contact, le nombre de ces derniers étant fixé à 3 pour chaque cas de tuberculose. Le coût du traitement d'un cas de tuberculose pédiatrique n'intervient pas dans cette analyse coût-avantage. Le coût de la vaccination est estimé à 15,5 US \$ (11,8 US \$ pour le BCG et 3,7 US \$ pour l'intradermoréaction – IDR –). Le taux d'actualisation est fixé à 5 %.

Le modèle montre que le nombre de cas attendu après 10 ans en l'absence de vaccination est 13 à 58 pour 100 000. La vaccination généralisée permet d'éviter 10 à 47 cas pour 100 000 enfants vaccinés. Dans l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 80 %, le nombre de sujets à vacciner pour éviter 1 cas est de 2 125 ; il atteint 10 399 avec une hypothèse d'efficacité vaccinale de 40 %.

Le coût par cas évité est de 35 950 US \$ pour une efficacité vaccinale de 80 % et de 175 862 US \$ si l'efficacité vaccinale est de 40 %.

Ainsi, la vaccination généralisée des nourrissons au Japon, pays où l'incidence de tuberculose est plus élevée qu'en France, est coûteuse. Si l'on effectue un calcul analogue avec les données d'incidence finlandaises, proches des données françaises, on aboutit à des conclusions encore moins

favorables : 2 830 nourrissons doivent être vaccinés pour éviter 1 cas, au coût de 49 722 US \$ par cas évité.

### Évaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France

Lévy-Bruhl et ses collaborateurs ont évalué la pertinence en termes épidémiologiques et économiques d'un allègement de la politique de vaccination BCG qui était en place en 1996 (Lévy-Bruhl et coll., 1996).

Un modèle mathématique de la tuberculose en France a permis d'estimer l'incidence de la maladie dans les différentes classes d'âge, pendant 20 ans. Cinq stratégies sont comparées : maintien de la stratégie de l'époque – c'est-à-dire vaccination généralisée à 2, 6 et 15 ans –, limitation à 2 BCG par sujet, limitation à 1 BCG par sujet, vaccination sélective des groupes à risque et absence de vaccination. Le vaccin a été introduit par multipuncture ou en intradermique.

Les paramètres utilisés dans ce modèle sont une efficacité du vaccin de 80 % à 2 ans, 70 % à 6 ans et 60 % à 15 ans, et une couverture vaccinale de 80 %. Le coût du traitement d'un cas de tuberculose, celui de l'IDR, de la vaccination et de ses effets secondaires sont pris en compte mais non détaillés dans l'article. L'actualisation des coûts futurs est de 5 %.

L'incidence de la tuberculose est de 12 842 cas, dont 770 (6 %) chez les moins de 15 ans, correspondant à la situation en France en 1991. Après 20 ans, le modèle prédit une diminution d'incidence pour les cinq stratégies envisagées, de 26 % avec le maintien de 3 BCG, mais également de 13 % avec la suspension totale de la vaccination. Il y aurait toutefois une augmentation du nombre de cas chez les enfants de moins de 15 ans : plus 4,5 % avec 2 BCG, 30 % avec un seul BCG et 125 % avec l'arrêt total de la vaccination.

Le coût total de la vaccination à l'époque de l'étude est estimé à 751 millions de francs (MF) par an, dont 88 % correspondent au suivi (et 69 % aux IDR).

L'analyse coût-avantage montre ici que, quelle que soit la stratégie envisagée, l'économie obtenue par l'allègement de la stratégie de vaccination est supérieure à la dépense résultant du traitement des cas supplémentaires consécutifs à cet allègement. Elle représente au bout de 20 ans environ 150 à 300 MF, selon la stratégie. Le gain apparaît 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). 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). Une analyse de sensibilité, dont les détails ne sont pas présentés, ne modifie pas les résultats.

En termes économiques, le maintien de la vaccination n'est pas une mesure coût-avantageuse. Les auteurs concluaient en faveur du maintien de la

primovaccination et d'une unique revaccination des sujets tuberculino-négatifs.

### **Conclusions de ces trois études**

Ces trois études montrent que la vaccination BCG est une intervention qui présente un rapport coût-efficacité, coût-avantage comparable à celui d'autres traitements très coûteux, en termes de coûts médicaux directs. La suppression récente des contrôles tuberculoniques et des revaccinations permettra une économie substantielle. Une vaccination ciblée des groupes à risque pourrait s'avérer moins coûteuse, mais aurait une efficacité réduite en termes de nombre de cas évités comparativement à la vaccination généralisée.

### **Avantages et inconvénients de la vaccination généralisée**

Les avantages et inconvénients des différentes stratégies vaccinales mentionnés dans la littérature sont multiples, parfois plus théoriques qu'établis. Ils peuvent être résumés comme suit pour la vaccination généralisée.

#### **Avantages du maintien de la stratégie de vaccination française actuelle<sup>15</sup>**

Le principal avantage est celui de la protection contre un certain nombre de cas de tuberculose de l'enfant. Si la décroissance spontanée de l'incidence de la tuberculose se poursuit, le nombre de cas évitables par la vaccination (donc les bénéfices potentiels de la vaccination) devrait diminuer dans l'avenir.

La protection contre d'autres mycobactérioses, en particulier les adénites cervicales non tuberculeuses, est aussi un des bénéfices de la vaccination. Il n'a toutefois pas été évalué dans le contexte français. En Finlande, avec le maintien de la vaccination généralisée, l'incidence des mycobactérioses non tuberculeuses chez les enfants serait de 0,56 pour 100 000. Elle pourrait augmenter en l'absence de vaccination à 3,73 pour 100 000 chaque année (Hersh et coll., 2003).

#### **Inconvénients du maintien de la stratégie de vaccination française actuelle**

Les inconvénients du maintien de la stratégie de vaccination française actuelle sont la persistance des effets indésirables de la vaccination et son coût élevé.

---

15. Selon le calendrier vaccinal 2004 : vaccination obligatoire des enfants accueillis en collectivité, sans épreuve tuberculinique de contrôle ni revaccination (BEH n° 28-29/2004)

## Avantages et inconvénients de l'allègement de la vaccination

L'allègement de la vaccination consiste soit en la vaccination des groupes à risque, soit en l'arrêt de la vaccination. Avantages et inconvénients de ces deux stratégies ont été bien souvent mentionnés dans la littérature.

### Avantages d'un allègement de la stratégie de vaccination

Les avantages d'un allègement de la stratégie de vaccination sont la diminution de l'impact des effets indésirables du vaccin et la réduction des dépenses imputables à la vaccination. À terme, la suppression de la vaccination permettrait d'utiliser plus aisément le test tuberculinique comme outil de diagnostic de l'infection tuberculeuse.

### Inconvénients potentiels d'un allègement de la stratégie de vaccination

Les inconvénients potentiels d'un allègement de la stratégie de vaccination sont multiples :

- augmentation du nombre de cas de tuberculose, y compris des miliaires et méningites de l'enfant de moins de 6 ans, mortelles ou source de séquelles graves dans la moitié des cas. C'est ce qui a été constaté dans plusieurs pays européens ayant fait l'expérience de l'arrêt de la vaccination dans les années 1970-80 (Lévy-Bruhl et coll., 1996) ;
- difficulté d'identifier et/ou d'atteindre les personnes cibles en cas de décision d'une vaccination ciblée sur les groupes « à risque ». Les données épidémiologiques disponibles aujourd'hui ne permettent pas de définir l'ensemble de ces groupes ;
- augmentation des cas secondaires dans une population non vaccinée, soulignant l'importance d'assurer une très bonne enquête autour de chaque cas. Des recommandations précises et opérationnelles seront donc nécessaires (CSHPF, 2003) ;
- sous-utilisation ou mauvais usage de la chimioprophylaxie autour d'un cas : la chimioprophylaxie pourrait être plus souvent indiquée en cas d'allègement de la stratégie vaccinale (CSHPF, 2003), et une formation adaptée des personnels de santé sera donc nécessaire. Le taux d'acceptation de cette chimioprophylaxie par les personnes considérées comme infectées est par ailleurs mal connu. Il n'était par exemple que de 55 % parmi les personnels de santé infectés dans le cadre de leur activité professionnelle aux États-Unis (Greenberg et coll., 1991) ;
- augmentation de l'incidence des effets indésirables graves de la chimioprophylaxie, parallèle à l'augmentation du nombre de traitements d'infections tuberculeuses latentes qui résulterait de l'arrêt total de la vaccination ;

- augmentation potentielle du nombre de cas pédiatriques de tuberculose due à des souches résistantes, voire multirésistantes (Lobato et coll., 2000 ; Ghebremichael et coll., 2002) ;
- augmentation des mycobactérioses non tuberculeuses : en cas d'arrêt de la vaccination généralisée, les estimations finlandaises sont de 48 cas de mycobactérioses non tuberculeuses supplémentaires pour 100 000 nourrissons suivis 15 ans (Hersh et coll., 2003) (soit 363 cas pour une cohorte de naissance de 750 000 enfants en France) ;
- altération de la perception des risques et des bénéfices de la vaccination dans la population en cas d'arrêt total de la vaccination BCG, pouvant conduire à une perte d'adhésion aux recommandations vaccinales.

### **Conclusions sur les avantages et inconvénients de l'allègement de la vaccination**

L'arrêt complet de la vaccination exposerait à une augmentation significative du nombre de cas, en particulier des formes graves chez l'enfant. Une stratégie de vaccination ciblée des groupes à risque, séduisante en termes d'économie financière qui en découlerait, nécessitera une définition opérationnelle de ces groupes à risque. On ne dispose pas en France de données (seulement estimations) sur la fréquence et la gravité des effets indésirables du vaccin BCG, la morbidité liée aux mycobactérioses non tuberculeuses ou le poids des effets indésirables du traitement des infections tuberculeuses latentes. L'évaluation précise des avantages et inconvénients d'un allègement de la stratégie de vaccination reste donc incomplète.

### **Perte de la possibilité du dépistage d'une primo-infection avec le test tuberculinique chez les individus vaccinés**

Comment prendre en compte la perte de la possibilité du dépistage d'une primo-infection avec le test tuberculinique dans les inconvénients liés à la vaccination ? Dans une démarche d'analyse des avantages/inconvénients de la vaccination par le BCG, cette question peut se reformuler ainsi : la suppression de la vaccination BCG, en permettant d'interpréter plus facilement les tests tuberculiques pour le diagnostic d'infection tuberculeuse, pourrait-elle permettre d'éviter un plus grand nombre de cas de maladie tuberculeuse que le maintien de la vaccination généralisée ? Si l'on considère que le vaccin BCG est bien un vaccin efficace, la réponse est non. La plus grande difficulté à interpréter un test tuberculinique dans le cadre du dépistage d'une primo-infection peut parfois poser un problème pratique dans une démarche diagnostique individuelle d'infection tuberculeuse, mais finalement un problème assez théorique à l'échelle collective.



Aucune étude publiée à ce jour n'a pour objectif direct de répondre à cette question. Des éléments de réponse, souvent basés sur des avis d'experts, peuvent cependant être apportés.

### Réponse au test tuberculinique chez les sujets vaccinés par le BCG

Le test tuberculinique réalisé par injection intradermique d'une dose de 5 unités internationales de tuberculine PPD-S (soit une dose de 0,1 ml de Tubertest®) 3 à 12 mois après la vaccination par le BCG donne un diamètre d'induration supérieur ou égal à 5 mm dans 95 % des cas à la 72<sup>e</sup> heure, avec des diamètres moyens d'induration de 15 mm chez les enfants vaccinés à l'âge scolaire et de 10 à 12 mm chez les nourrissons pour qui la dose de vaccin recommandée est de 0,05 ml (demi-dose). Dans l'année qui suit, le pourcentage de réactions positives diminue de même que le diamètre moyen. Cinq ans après la vaccination néonatale, entre 50 et 66 % des enfants ont encore des réactions tuberculiques dont le diamètre d'induration est supérieur ou égal à 5 mm (CTV, 2003). La plupart des experts considèrent qu'à distance d'une vaccination par le BCG, une induration de plus de 10 mm est rare (Smith et coll., 1999).

Une étude menée auprès de 591 jeunes adultes québécois vaccinés par le BCG montre qu'en moyenne 14 % d'entre eux ont une réaction tuberculinique avec un diamètre d'induration supérieur ou égal à 10 mm à la 48-72<sup>e</sup> heure : 8 % quand la vaccination a été réalisée avant l'âge de 1 an, 17 % pour une vaccination faite entre 2 et 5 ans et 26 % quand le vaccin a été administré après l'âge de 5 ans ( $p < 0,001$ ) (Menzies et Vissandjee, 1992 ; Menzies et coll., 1994). La prévalence des intradermoréactions positives est similaire entre les personnes jamais vaccinées et celles vaccinées avant l'âge de 1 an. En revanche, les vaccinations effectuées après l'âge de 1 an sont responsables d'allergies tuberculiques plus fréquentes que chez les non-vaccinés, quel que soit le délai entre l'âge de la vaccination et le test tuberculinique. Les auteurs concluent que, 10 à 25 ans après la vaccination, le paramètre le plus important pour interpréter la réactivité tuberculinique est l'âge lors de la vaccination. Une IDR de 10 mm ou plus chez une personne vaccinée avant l'âge de 1 an ne doit ainsi pas être attribuée à la vaccination. En revanche, chez un sujet vacciné à un âge plus avancé, il est possible de rapporter la réaction tuberculinique à la vaccination par le BCG. La valeur prédictive du test doit alors être interprétée individuellement, en fonction de la prévalence attendue de tuberculose dans la population d'où provient le patient.

Sachant que la réaction tuberculinique ne prédit pas l'efficacité du vaccin (Al-Kassimi et coll., 1995 ; Menzies, 2000), la réalisation de l'IDR ne devrait plus aujourd'hui être utilisée à d'autre fin que celle du diagnostic d'infection tuberculeuse.

### **Interprétation du test tuberculinique chez des sujets vaccinés par le BCG et suspects d'infection**

Des recommandations françaises et américaines concernent l'interprétation du test tuberculinique.

#### ***En France***

Un avis du CSHPF relatif au traitement de la tuberculose infection considère que chez les enfants de moins de 15 ans vaccinés par le BCG, une induration de diamètre compris entre 5 et 9 mm chez un enfant vacciné depuis moins de 10 ans est en faveur d'une réaction due au BCG, une réaction de diamètre compris entre 10 et 14 mm peut être due au BCG mais aussi à une tuberculose (infection ou maladie) et demande un avis spécialisé, et une réaction de 15 mm ou plus doit faire suspecter une tuberculose (infection récente ou maladie) et requiert la mise en route d'un traitement (CSHPF, 2003).

Il est spécifié dans ce document que d'une manière générale, chez les personnes âgées de 15 ans et plus, la primovaccination par le BCG est suffisamment ancienne pour ne pas interférer avec l'IDR.

#### ***Aux États-Unis***

Il est recommandé de ne pas tenir compte de la vaccination préalable par le BCG pour l'interprétation des tests tuberculiniques (CDC, 1996 et 2000 ; *American thoracic society and CDC, 2000*), en s'appuyant sur les arguments suivants : l'allergie tuberculinique après la vaccination par le BCG n'est pas de 100 %, le diamètre moyen de l'IDR chez les individus vaccinés est souvent inférieur à 10 mm et l'allergie diminue avec le temps.

Les critères américains pour l'interprétation du test tuberculinique figurent dans le tableau 12.III, reproduit à partir du texte des recommandations américaines. Les données de ce tableau complètent utilement les récentes recommandations françaises pour l'interprétation de l'IDR, en incluant les caractéristiques individuelles du patient pour interpréter l'IDR selon l'appartenance à un groupe à risque plus ou moins élevé d'infection tuberculeuse (CSHPF, 2003).

### **Conclusions à propos du test tuberculinique**

Ainsi, le test tuberculinique, réalisé par intradermoréaction à la tuberculine, reste utilisable pour le diagnostic d'infection tuberculeuse chez les sujets vaccinés par le BCG. Dans le contexte du diagnostic d'une infection tuberculeuse latente, une induration de 15 mm et plus est en faveur d'une tuberculose infection, quel que soit l'âge. Le diagnostic est en revanche peu probable quand l'induration est de moins de 5 mm (en l'absence d'immunodépression et de signes cliniques ou radiologiques de maladie tuberculeuse). Quand l'induration est comprise entre 5 et 14 mm, la situation varie selon l'âge :

**Tableau 12.III : Critères de positivité de la réaction tuberculique pour le diagnostic d'infection tuberculeuse, en fonction des risques associés, États-Unis (d'après CDC, 2000)**

| Induration $\geq$ 5 mm   | Induration $\geq$ 10 mm  | Induration $\geq$ 15 mm                           |
|--|--|---|
| Individus infectés par le VIH  | Migrants récents (jusqu'à 5 ans) en provenance de pays à forte prévalence  | Individus n'ayant pas de facteurs de risque de TB |
| Individus ayant eu un contact récent avec un tuberculeux   | Usagers de drogues par voie intraveineuse  |   |
| Individus dont la radiographie thoracique est compatible avec une tuberculose passée   | Résidents et employés de lieux à haut risque : prisons, services de longs séjours, maisons de retraite, hôpitaux, cliniques, maisons de convalescence pour malades du sida, centres d'accueil pour les personnes sans abris  |   |
| Sujets porteurs d'un organe transplanté et autres patients immunodéprimés (recevant l'équivalent de 15 mg de prednisone depuis 1 mois ou plus) | Personnel de laboratoire de mycobactériologie<br>Individus à haut risque : silicose, diabète, insuffisance rénale chronique, hémopathies malignes (leucémie, lymphome), autres cancers, perte de poids (de = 10 % par rapport au poids idéal), gastrectomie, pontage jéjuno-iléal<br>Enfants de moins de 4 ans ou enfants et adolescents en contact avec des adultes à haut risque |   |

- à l'âge adulte (15 ans et plus), l'IDR peut être interprétée sans tenir compte de l'antécédent de BCG, et ce d'autant que le vaccin a été administré avant l'âge de 1 an. Cette constatation plaide en faveur d'une recommandation de primovaccination avant l'âge de 1 an ;
- chez l'enfant, la difficulté est plus importante en raison du caractère plus récent de la vaccination. L'interprétation dépend alors beaucoup de l'évaluation du risque de contamination auquel a été exposé l'enfant, et des risques individuels de progression vers une maladie tuberculeuse (tableau 12.III).

### Prise en compte des effets indésirables dans l'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie de vaccination

L'évaluation du rapport bénéfices/risques d'une stratégie vaccinale repose sur la détermination préalable de l'efficacité attendue de la stratégie vaccinale d'une part, et des risques d'effets indésirables du vaccin d'autre part. Les estimations des bénéfices apportés par la vaccination par le BCG sont exposées précédemment. Les effets indésirables du vaccin BCG à prendre en compte dans une démarche d'analyse bénéfices-risques sont ceux qui ont une répercussion clinique suffisamment importante pour nécessiter des soins médicaux : abcès, adénites, ostéites et infections disséminées essentiellement.

Les estimations de l'incidence des effets indésirables du vaccin BCG, qui ont fait l'objet de nombreuses publications (Lotte et coll., 1984 et 1988) sont

résumées dans le tableau 12.IV (reproduit à partir d'un texte de recommandations américaines, CDC, 1996). Il y a probablement une sous-notification des effets indésirables du vaccin BCG (Fitzgerald, 2000). Des données plus récentes montre des incidences qui pourraient être plus élevées dans certaines populations. Ainsi, en Australie, lors d'une étude prospective menée chez 918 personnes à risque élevé de tuberculose vaccinées par voie intradermique entre 1998 et 2000 (45 % d'enfants âgés de moins de 6 mois, et 36 % de jeunes âgés de 15 à 19 ans), on dénombre, après un suivi d'environ 4 mois, 8 cas (0,9 %) d'effets indésirables nécessitant des soins médicaux (7 abcès au site d'injection et 1 adénite) (Turnbull et coll., 2002). Il s'agit d'une possible surestimation du risque en raison d'un pourcentage élevé de perdus de vue (25 % des vaccinés, non pris en compte dans l'analyse). Ce travail montre par ailleurs une moindre fréquence des effets indésirables chez les nourrissons vaccinés par un personnel expérimenté pour la pratique des injections intradermiques. Une incidence élevée des ostéites à BCG, estimée entre 1 à 2 pour 100 000, a par ailleurs été signalée en Finlande, entre 1994 et 1999 (Tala-Heikkila et coll., 2001).

**Tableau 12.IV : Estimation de l'incidence des effets indésirables de la vaccination par le BCG (d'après Lotte et coll., 1988)**

| Complications   | Incidence pour 1 million de vaccinations |              |
|---|--|--------------|
|   | âge < 1 an                               | âge 1-20 ans |
| Abcès sous-cutané au site d'injection, lymphadénite régionale | 387                                      | 25           |
| Atteinte musculo-squelettique                                 | 0,39-0,89                                | 0,06         |
| Lymphadénites multiples, lésions disséminées non fatales      | 0,31-0,39                                | 0,36         |
| Lésions disséminées mortelles                                 | 0,19-1,56                                | 0,06-0,72    |

L'incidence de ces effets indésirables du vaccin BCG dépendrait de l'âge du vacciné (le risque diminue avec l'âge), de la dose injectée (le risque augmente avec la dose), de la souche vaccinale utilisée ou encore de l'expérience de la personne administrant le vaccin par injection intradermique (Milstien et Gibson, 1990 ; Romanus et coll., 1993 ; Romanus, 1995 ; Turnbull et coll., 2002). Les effets indésirables du vaccin pourraient aussi être plus fréquents dans les populations à risque élevé de tuberculose (Tala-Heikkila et coll., 2001 ; Turnbull et coll., 2002). L'incidence des effets indésirables de la vaccination par le BCG en France n'est pas connue, mais l'utilisation de la technique de multipuncture pour l'administration du BCG réduit la fréquence des effets indésirables loco-régionaux en diminuant le risque d'injection sous-cutanée accidentelle.

Outre l'imprécision des données sur l'incidence des effets indésirables du vaccin BCG en France, il faut également mentionner le manque d'information sur la morbidité qui en découle. Il n'y a pas de standardisation du

traitement, médical ou chirurgical, de ces effets indésirables (CDC, 1996 ; Lotte et coll., 1988 ; Fitzgerald, 2000 ; Tala-Heikkila et coll., 2001). On manque également d'information sur le coût de ces effets indésirables. Si, encore une fois, on utilise les données finlandaises, les estimations dans ce pays sont de 17 consultations et de 42 journées d'hospitalisation pour 100 000 enfants vaccinés (Tala-Heikkila et coll., 2001).

En résumé, le risque d'effets indésirables du vaccin BCG est très faible mais pourrait, au niveau individuel, s'approcher du risque de tuberculose car dans le contexte d'une vaccination généralisée, la vaccination de l'ensemble d'une cohorte inclut en majorité des sujets qui seront à très faible risque de tuberculose. Même s'il s'agit le plus souvent d'accidents bénins et résolutifs, on ne dispose pas d'évaluation du rapport bénéfices/risques prenant en compte le retentissement des effets indésirables et ceux de la tuberculose sur la qualité de vie, par exemple en introduisant des mesures de QALYs (*quality-adjusted life years*).

## Données de modélisation permettant d'estimer l'impact de différents scénarios de vaccination

De multiples travaux de modélisation de la tuberculose sont publiés (Waalder, 1968 et 1970 ; Waalder et Piot, 1969 et 1970 ; Rouillon et Waalder, 1976 ; Goh et Fam, 1981 ; Haro, 1984 ; Acocella et coll., 1989 ; Sutherland et Springett, 1989 ; Blower et coll., 1995 ; Salpeter et Salpeter, 1998 ; Rieder, 1999). Ces modèles sont basés sur de nombreux paramètres dont la valeur varie selon le contexte épidémiologique du pays auquel on s'intéresse :

- paramètres démographiques : taux de natalité et taux de mortalité spécifique par âge ;
- paramètres épidémiologiques : taux de contact efficace entre les personnes contagieuses et les sujets susceptibles, force d'infection, durée de contagiosité, taux de progression vers la maladie, taux de létalité, taux de guérison, taux de rechute ;
- paramètres opérationnels : choix des tranches d'âge ciblées par la campagne de vaccination, couverture vaccinale à atteindre, efficacité du BCG, diminution de la protection vaccinale en fonction du temps, durée du programme de vaccination ;
- prise en compte de l'évolution spontanée de l'épidémie de tuberculose, de l'efficacité des mesures thérapeutiques et de contrôle de la maladie qui réduisent le nombre des cas secondaires, taux de sujets à traiter (à visée curative et à visée prophylactique) ;
- paramètres économiques : coût du vaccin, du traitement de la tuberculose, des mesures de contrôle ;
- prise en compte de l'épidémie VIH ;

- prise en compte de l'immigration : la prévalence endémique de la tuberculose est probablement maintenue par l'immigration continue de porteurs de bacille de Koch.

Si le BCG est bien un vaccin efficace sur les formes pulmonaires contagieuses (ce qui reste débattu), il peut, théoriquement, induire une immunité de groupe en prévenant les infections secondaires qu'auraient entraînées les cas contagieux évités. Le niveau de couverture vaccinale qui doit être atteint pour qu'apparaisse cette immunité de groupe peut être calculé en mettant en œuvre des travaux de modélisation tels que ceux référencés plus haut. Ce type de travail n'a toutefois pas fait l'objet de publication.

En résumé, il n'y a pas à ce jour de publication de données de modélisation permettant d'estimer, dans le contexte épidémiologique français, l'impact de différents scénarios de vaccination ou le niveau de couverture vaccinale qui doit être atteint pour qu'apparaisse une immunité de groupe.

**En conclusion**, les données de la littérature montrent que la vaccination BCG est une intervention qui présente des rapports coût-efficacité et coût-avantage comparables à ceux d'autres traitements très coûteux, en termes de coûts médicaux directs.

L'analyse coût-efficacité de la vaccination généralisée des nourrissons comparativement à la vaccination sélective des « groupes à risque », réalisée en Finlande, pays où les conditions épidémiologiques sont similaires à celles de la France, montre l'importance que revêt la définition des « groupes à risque ». S'il est impossible d'identifier correctement des populations pour lesquelles l'incidence est au moins 30 voire 50 fois plus élevée que celle du reste de la population, une stratégie de vaccination sélective risque d'être inopérante (malgré une réduction du coût de vaccination par cas évité).

En France, une analyse coût-avantage d'un allègement de la politique de vaccination BCG a montré en 1996 que, quelle que soit la stratégie envisagée, l'économie obtenue par l'allègement de la stratégie de vaccination est supérieure à la dépense résultant du traitement des cas supplémentaires consécutifs à cet allègement. Cependant, pour estimer de manière complète l'impact de différents scénarios de vaccination, il faut pouvoir disposer de données démographiques, épidémiologiques, économiques et opérationnelles.

## BIBLIOGRAPHIE

- 202 ACOCELLA G, POLLINI W, PELATI L, NONIS A, GIALDRONI-GRASSI G, GRASSI C. Eskimo : an epidemiological simulation kinetic model for tuberculosis. *G Ital Chemioter* 1989, 36 : 1-10

AL-KASSIMI FA, AL-HAJJAJ MS, AL-ORAINY IO, BAMGBOYE EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction ? *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152** : 1575-1578

AMERICAN THORACIC SOCIETY AND CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **161** : 1376-1395

BLOWER SM, MCLEAN AR, PORCO TC, SMALL PM, HOPEWELL PC et coll. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nat Med* 1995, **1** : 815-821

CDC. The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States. A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 1996, **45** (RR-4) : 1-18

CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000, **49** (RR-6) : 1-51

CSHPF. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles) relatif au traitement de la tuberculose-infection. Direction générale de la santé, Paris 2003. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers>

CTV. Guide des vaccinations. Comité technique des vaccinations, Direction générale de la santé, Paris 2003

FITZGERALD JM. Management of adverse reactions to Bacille Calmette-Guerin vaccine. *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S75-S76

GHEBREMICHAEL S, KOIVULA T, HOFFNER S, ROMANUS V, PETRINI B et coll. Resistant tuberculosis is spreading in Sweden. Molecular epidemiological strain identification by « fingerprinting » can make the infection tracing easier. *Lakartidningen* 2002, **99** : 2618-2619, 2622-2623 [Article in Swedish]

GOH EH, FAM KL. A dynamic model of tuberculosis epidemiology for Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1981, **10** : 40-49

GREENBERG PD, LAX KG, SCHECHTER CB. Tuberculosis in house staff. A decision analysis comparing the tuberculin screening strategy with the BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1991, **143** : 490-495

HARO SA. Method of measuring the « risk of infection » and its use as an indicator among BCG-vaccinated populations. *Bull Int Union Tuberc* 1984, **59** : 126-130

HERSH AL, TALA-HEIKKILA M, TALA E, TOSTESON AN, FORDHAM VON REYN C. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin in Finland. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003, **7** : 22-29

LÉVY-BRUHL D, DECHAMPEAUX A, MACCARIO J, ESCOFIER G, GARCIA A, GUÉRIN N. Évaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France. *BEH* 1996, **41**

LOBATO MN, MOHLE-BOETANI JC, ROYCE SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics* 2000, **106** : E75



LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tuberc Res* 1984, **21** : 107-193

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, ENGBAEC H, LANDMANN H et coll. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 47-59

MENZIES D. What does tuberculin reactivity after Bacille Calmette-Guerin vaccination tell us ? *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S71-S74

MENZIES R, VISSANDJEE B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992, **145** : 621-625

MENZIES R, VISSANDJEE B, ROCHER I, ST GERMAIN Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994, **120** : 190-198

MILSTIEN JB, GIBSON JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990, **68** : 93-108

RAHMAN M, SEKIMOTO M, TAKAMATSU I, HIRA K, SHIMBO T et coll. Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants. *Int J Epidemiol* 2001, **30** : 380-385

RIEDER HL. Bases épidémiologiques de la lutte antituberculeuse. Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, Paris 1999

ROMANUS V. The impact of BCG vaccination on mycobacterial disease among children born in Sweden between 1969 and 1993. Karolinska Institutet & Smittskyddsinstitutet, Stockholm 1995

ROMANUS V, FASTH A, TORDAI P, WIHOLM BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 1043-1052

ROUILLON A, WAALER H. BCG vaccination and epidemiological situation : a decision making approach to the use of BCG. *Adv Tuberc Res* 1976, **19** : 64-126

SALPETER EE, SALPETER SR. Mathematical model for the epidemiology of tuberculosis, with estimates of the reproductive number and infection-delay function. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 398-406

SMITH KC, STARKE JR. Bacille Calmette-Guerin vaccine. In : Vaccines. PLOTKIN SA, ORENSTEIN WA eds, W. B. Saunders Company, Philadelphia 1999

SUTHERLAND I, SPRINGETT VH. The effects of the scheme for BCG vaccination of schoolchildren in England and Wales and the consequences of discontinuing the scheme at various dates. *J Epidemiol Community Health* 1989, **43** : 15-24

TALA-HEIKKILA MM, TUOMINEN JE, TALA EO. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1324-1327



TALA-HEIKKILA M, FORDHAM VON REYN C, HERSH AL, TOSTESON AN et coll. Evaluation of the Finnish newborn BCG vaccination programme. National Public Health Institute (KTL), Helsinki 2001

TURNBULL FM, MCINTYRE PB, ACHAT HM, WANG H, STAPLEDON R et coll. National study of adverse reactions after vaccination with bacille Calmette-Guerin. *Clin Infect Dis* 2002, **34** : 447-453

WAALER HT. A dynamic model for the epidemiology of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968, **98** : 591-600

WAALER HT. Model simulation and decision-making in tuberculosis programmes. *Bull Int Union Tuberc* 1970, **43** : 337-344

WAALER HT, PIOT MA. The use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. Sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the coverage of the population. *Bull World Health Organ* 1969, **41** : 75-93

WAALER HT, PIOT MA. Use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. Sensitivity of the effectiveness of tuberculosis control measures to the social time preference. *Bull World Health Organ* 1970, **43** : 1-16