

Impact épidémiologique

d'une modification
de la politique
de vaccination par le

BCG en France



Revue de la littérature
et analyse des données disponibles

Ont contribué à ce travail

Yann Barrault
Bénédicte Decludt
Daniel Lévy-Bruhl (coordonnateur)
Valérie Schwoebel



Sommaire

1. Introduction	5
2. La politique de vaccination de la France et des autres pays de l'Europe de l'Ouest	7
3. Etat des connaissances sur l'efficacité du BCG	9
3.1 Etudes portant sur la protection contre la tuberculose	9
3.2 Données concernant les maladies liées aux autres mycobactéries	9
3.3 La question des tests tuberculiniques et de la revaccination	10
3.3.1 Les données de la littérature	10
3.3.2 L'expérience finlandaise d'arrêt de la revaccination	10
3.4 Impact épidémiologique de la vaccination	10
3.4.1 L'expérience suédoise d'arrêt de la vaccination	10
3.4.2 L'expérience tchèque d'arrêt de la vaccination	12
3.4.3 L'expérience allemande d'arrêt de la vaccination	12
3.4.4 L'expérience irlandaise de diversité des politiques vaccinales BCG	12
4. Principales caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose en France	15
4.1 Evolution de l'incidence	15
4.2 Répartition géographique	16
4.3 Répartition par âge et localisation	16
4.4 Répartition par nationalité	17
5. Les critères UICTMR pour la suppression de la vaccination systématique dans les pays où la prévalence de la tuberculose est faible	19
5.1 Considérations générales	19
5.1.1 Le programme de lutte contre la tuberculose en France et l'impact de l'infection à VIH	19
5.1.2 Suivi de l'évolution de l'incidence des formes graves	19
5.2. Les critères	20
6. Estimation du nombre de cas de tuberculose évités par la vaccination	23
6.1 Estimation de l'impact de la vaccination sur les méningites et miliaires de l'enfant de moins de 6 ans	23
6.2 Estimation de l'impact de la vaccination sur la tuberculose de l'enfant de moins de 15 ans	24
7. Synthèse des données de la littérature et des analyses effectuées	27
7.1 Concernant la revaccination	27
7.2 Concernant la vaccination	27
8. Propositions de scénarios d'évolution de la vaccination BCG	29
8.1 Vaccination uniquement au sein des régions de forte incidence.....	29
8.2 Vaccination au sein des régions de forte incidence associée à la vaccination des populations à risque dans l'ensemble du pays.....	31
Conclusion	33
Annexes	35
Bibliographie	41



1. Introduction

La lutte contre la tuberculose est fondée sur le dépistage des cas, la prise en charge et le traitement rapide des malades, en particulier des malades contagieux, et la vaccination par le BCG. Celle-ci a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de la tuberculose précoce, les méningites tuberculeuses et les miliaires en particulier. Bien que le BCG constitue le vaccin pour lequel la couverture vaccinale est la plus élevée dans le monde, il existe encore des inconnues et des controverses à propos de son efficacité et de son impact et les stratégies de vaccination BCG sont très diverses dans les pays industrialisés, allant de l'absence totale de vaccination à plusieurs vaccinations par enfant (1). La politique française en la matière est une des plus lourdes au monde et il paraît souhaitable d'étudier la pertinence de son maintien en l'état, dans le contexte épidémiologique actuel de la reprise de la décroissance régulière de l'incidence de la tuberculose en France.

La réglementation, date de 1950 et adaptée en 1965, a été modifiée en 1996, par le décret.

96-775 du 5 septembre. Les modifications comportaient un allègement du rythme des contrôles des réactions tuberculiques post-vaccinales et certaines modifications des populations cibles à vacciner, en particulier concernant les risques professionnels. La politique vaccinale se décline désormais de la manière suivante (2) :

- vaccination dès le premier mois pour les enfants à risque (enfants en collectivité) ;
- vaccination obligatoire à 6 ans ;
- contrôle tuberculique par IDR 3 à 12 mois après vaccination ;
 - si positif, autre contrôle à 11-13 ans ;
 - si négatif, une seule revaccination, si la première a été effectuée par voie intradermique ;
- vaccination et test tuberculique par multipuncture possibles chez les moins de 3 ans

La politique vaccinale française repose donc sur deux piliers :

- ⇒ Primo-vaccination systématique de tous les enfants à l'exception de ceux qui sont infectés par le VIH.
- ⇒ Revaccination des sujets tuberculino-négatifs.

L'obligation vaccinale s'applique également à certaines catégories professionnelles (professions à caractère sanitaire ou social).

Les données de couverture vaccinale disponibles concernent les enfants de 2 ans à travers l'analyse annuelle des certificats de santé du 24^{ème} mois et les enfants de 6 ans à travers les enquêtes en milieu scolaire réalisées tous les 2 ans. La couverture vaccinale pour le BCG à 2 ans est stable depuis 1994, entre 81 et 83 % (3). La dernière enquête en milieu scolaire réalisée en 1997 a montré que, parmi les enfants nés en 1991, 95 % ont reçu le BCG avant l'entrée à l'école primaire (4).

Par ailleurs, les chiffres de vente de tests tuberculiques et de vaccins entre 1993 et 1999 en France, transmis par Aventis Pasteur MSD, montrent une légère décroissance annuelle antérieure à 1996 et persistante jusqu'en 1998 . La comparaison de ces données avec l'effectif annuel des cohortes d'enfants à vacciner est en faveur d'un excès de tests et de revaccination par rapport aux textes réglementaires de 1996 (tableau 1). Cependant cette analyse est limitée par l'absence d'informations concernant l'utilisation des tests tuberculiques dans le cadre de l'investigation autour d'un cas de tuberculose et l'utilisation du vaccin BCG dans le cadre de l'obligation vaccinale chez l'adulte pour certaines catégories professionnelles.

TABLEAU 1 : Quantités vendues de vaccins et de tests - Aventis Pasteur MSD, 1993-1999

Années	Total Vaccins	Différence année n et n-1	Total tests tuberculiniques	Différence année n et n-1
1993	1782604		5799688	
1994	1734855	-3 %	5602969	-3 %
1995	1618619	-7 %	5199926	-7 %
1996	1630325	+1 %	4881676	-6 %
1997	1480348	-9 %	4064613	-17 %
1998	1447679	-2 %	3814672	-6 %
1999	1487828	+3 %	3978393	+4 %



2. La politique de vaccination de la France et des autres pays de l'Europe de l'Ouest

Une étude des politiques de vaccination contre le BCG en vigueur en Europe a été publiée en 1998 (5). La France est désormais, avec la République Tchèque, le seul pays européen avec une incidence annuelle déclarée inférieure à 20 pour 100.000 à avoir une politique de revaccination. En Europe de l'Ouest, le Portugal, qui a un niveau d'incidence déclarée supérieur à 50 pour 100.000 pratique également la revaccination BCG. Cette analyse se conclut de la manière suivante : « In France and Portugal, BCG revaccination should be stopped and the laws in this respect changed. »

En ce qui concerne les politiques de primo-vaccination BCG, la plupart des pays d'Europe de l'Ouest, à part le Portugal ont abandonné la vaccination généralisée à la naissance (cf carte 2). Cependant, outre la France et le Portugal, la Finlande et la Grèce ont maintenu une vaccination généralisée des enfants entre la naissance et 6 ans. De même, le Royaume-Uni et la Norvège ont maintenu une politique de vaccination généralisée destinée aux enfants âgés de 12 à 14 ans. Certains pays (Irlande, Espagne) gardent une vaccination généralisée dans certaines régions du pays seulement. Parmi les pays ne vaccinant pas, ou plus systématiquement à la naissance (y compris au Royaume-Uni, en Norvège et en France), la plupart recommandent de continuer à vacciner les jeunes enfants appartenant à des groupes à risque. Ces groupes sont plus ou moins précisément définis selon le pays. Lorsqu'ils sont définis, ils comprennent toujours les enfants dont les parents proviennent de pays à haute endémie tuberculeuse (ex en Suisse, Belgique, Norvège) en particulier, et parfois uniquement, si ceux-ci retournent régulièrement dans leur pays d'origine (Belgique, Suisse). Le Danemark, qui n'a aucune recommandation de ce type envisage actuellement d'en préparer. L'Allemagne a, en 2000, interrompu la vaccination BCG pour tous les enfants, y compris les enfants à risque.

Un autre élément distingue la France des autres pays de l'Europe de l'Ouest à faible incidence. C'est le seul pays qui utilise en routine la vaccination par multipuncture. Selon l'enquête de couverture vaccinale à 6 ans réalisée par la DREES en 1997, 92 % des primo-vaccinations sont faites avec cette technique (4), voie d'administration considérée moins fiable que l'injection intradermique. Dans ce contexte, une revaccination, probablement plus souvent faite par voie intradermique, pourrait avoir, au moins en théorie, un intérêt spécifique en rattrapant les échecs vaccinaux liés à l'utilisation de la bague en primo-vaccination.



3. Etat des connaissances sur l'efficacité du BCG

3.1 Etudes portant sur la protection contre la tuberculose

Deux meta-analyses de l'efficacité du BCG ont été publiées au début des années 1990. Celle de Rodrigues et coll conclue à une efficacité du BCG sur la prévention des formes extra-pulmonaires de tuberculose (méningites et miliaires) de l'ordre de 80 % (86 %, IC95 % = [65 %-95 %] pour les essais contrôlés randomisés et 75 %, IC95 % = [61 %-84 %] pour les études cas-témoins). Les résultats concernant la prévention de la tuberculose pulmonaire ont été jugés par les auteurs trop hétérogènes pour permettre une estimation moyenne du pouvoir protecteur (6). L'étude de Colditz et coll a abouti à une estimation de 49 % pour l'efficacité du BCG contre les formes pulmonaires, de 78 % contre les formes disséminées, de 64 % contre les formes méningées seules et de 71 % contre les formes létales (7). Aucun de ces 2 travaux n'a pu estimer la durée de la protection. Au total, l'efficacité du BCG contre les méningites et miliaires tuberculeuses semble aujourd'hui établie, sans qu'il soit possible, faute de données, d'étendre ce résultat aux autres formes extra-pulmonaires. Les hypothèses les plus vraisemblables pour expliquer la très grande hétérogénéité des résultats des études portant sur la protection contre les formes pulmonaires incluent la diversité des souches de BCG utilisées et la diversité de la prévalence dans l'environnement des mycobactéries atypiques. La mesure dans laquelle la faible protection contre les formes pulmonaires trouvée dans certaines études serait le reflet d'une moins bonne spécificité du diagnostic de tuberculose dans sa forme pulmonaire ou d'une dépendance de l'efficacité avec l'âge d'administration du vaccin (les formes extra-pulmonaires étant plus fréquentes chez l'enfant) reste aujourd'hui difficile à apprécier. Cependant l'équipe de Colditz a publié en 1995 une seconde méta-analyse de l'efficacité du BCG, basée sur les seuls articles pour lesquels les données permettaient d'évaluer l'efficacité du BCG administré au nouveau-né ou au nourrisson. Cette étude a conclu à un pouvoir protecteur contre l'ensemble des formes de tuberculose d'au moins 50 % pendant 10 ans (8).

Les estimations françaises sont en accord avec ses résultats. L'enquête de l'Institut Pasteur de Lille a conclu à une protection conférée par le BCG pendant 20 ans de 83,6 % contre les formes extra-pulmonaires de tuberculose et de 54,5 % contre la tuberculose pulmonaire (9). Une étude de l'incidence des méningites tuberculeuses selon les antécédents de vaccination BCG, menée chez les enfants de moins de 15 ans dans le Bas-Rhin entre 1965 et 1984, donne une estimation du taux de protection conférée par le BCG pour la méningite tuberculeuse de l'ordre de 91 % (10). Ce chiffre est proche de l'estimation fournie par la surveillance active de la méningite tuberculeuse en France qui a permis, en 1990, d'estimer l'efficacité du BCG, chez les enfants de moins de 5 ans à 87,5 % (11). Il est à noter que ces niveaux d'efficacité, comparables à ceux des pays où seule la vaccination par voie intradermique est pratiquée, correspondent à plusieurs techniques de vaccination BCG (voie intradermique, scarification et multipuncture). La dernière étude citée renseigne sur le pronostic des méningites tuberculeuses en France. Parmi les 6 cas de méningites tuberculeuses recensées en France chez des enfants de moins de 5 ans en 1990, 3 sont décédés en moins de 15 jours (11).

3.2 Données concernant les maladies liées aux autres mycobactéries

Le BCG aurait un effet protecteur sur les adénites liées aux mycobactéries environnementales, en particulier *M.avium-intracellulare*. Des arguments de cet effet protecteur sont apparus à la suite des observations effectuées en Suède (12) et en République Tchèque (13) où il s'est produit une augmentation des adénites de l'enfant après l'arrêt de la vaccination BCG des nourrissons. La protection a été estimée à environ 85 % chez les enfants de moins de 5 ans en Suède. Le BCG a également un effet protecteur vis à vis de la lèpre mais cet aspect n'intervient pas en France métropolitaine.

3.3 La question des tests tuberculiniques et de la revaccination

3.3.1 Les données de la littérature

– *Concernant les tests tuberculiniques post-vaccinaux*

L'utilisation du BCG conduit à une conversion de la réaction cutanée à la tuberculine chez la plupart des sujets ; la durée de cette réaction d'hypersensibilité varie et la taille de l'induration diminue avec le temps. En France, la réaction cutanée négative à la tuberculine sert d'indicateur à la nécessité d'une revaccination. Or, il existe une mauvaise corrélation entre les taux de conversion ou la taille de l'induration et l'immunité protectrice. La question de savoir si l'induction par le BCG d'une réaction d'hypersensibilité à la tuberculine (ou son affaiblissement au fil du temps) signe l'acquisition (ou la diminution) de la protection reste controversée. Dans la revue publiée par Fine en 1989 concernant l'état des connaissances sur le BCG (14), il apparaît que les données chez l'homme sont en faveur de l'absence de lien entre réaction tuberculinique et protection vaccinale. Cette conclusion s'appuie en particulier sur les données de l'essai anglais du Medical Research Council menée pendant 20 ans à partir de 1950 et qui fait autorité en matière d'étude d'efficacité du BCG (15), (16). En France, l'enquête menée par l'Institut Pasteur de Lille de 1948 à 1971 a également abouti à la conclusion de l'absence d'association entre allergie post-vaccinale et protection clinique (9). Plus récemment, une étude a mis en évidence l'effet protecteur du BCG parmi des individus présentant en majorité une absence de réaction positive au test tuberculinique (17).

– *Concernant la revaccination*

Peu d'études ont été menées sur l'efficacité de la revaccination BCG. Il s'agit essentiellement de deux études, l'une menée au Chili (18), l'autre au Malawi (19).

L'étude chilienne est une étude cas-témoin destinée à évaluer l'efficacité de la vaccination et des revaccinations par le BCG vis à vis de la tuberculose pulmonaire chez des sujets âgés de 15 à 35 ans et nés dans une période où la couverture vaccinale était incomplète. L'efficacité du vaccin a été estimée à 10 %. Il n'y avait pas de différence entre les malades tuberculeux et les témoins pour le pourcentage de sujets porteurs de une, deux et trois cicatrices vaccinales. Donc, dans le contexte du Chili à cette époque, avec un vaccin très peu efficace (10 %), la revaccination ne semblait pas apporter un surcroît de protection vis à vis de la tuberculose pulmonaire chez des jeunes adultes. Toutefois on sait que la protection contre la tuberculose pulmonaire ne constitue pas le principal effet protecteur du BCG. L'absence de protection supplémentaire contre la tuberculose pulmonaire due à la revaccination lorsque la primo-vaccination est inefficace est aussi la conclusion de l'essai qui s'est déroulé au Malawi. Ces résultats permettent ainsi de souligner que lorsque la primo-vaccination est inefficace, la revaccination l'est aussi.

Toutefois, les résultats de ces deux études peuvent difficilement être extrapolés à la France. En effet, le contexte (latitude, niveau d'endémicité, efficacité de la primo-vaccination, critères de revaccination, etc...) dans lequel ces deux études se sont déroulées est très différent de celui de la France. De plus, ces études n'exploraient que l'effet protecteur du BCG vis à vis de la tuberculose pulmonaire, à savoir l'aspect le plus controversé du BCG.

Par ailleurs, des données d'observation seraient plutôt en faveur d'un impact épidémiologique de la revaccination : en Hongrie, la revaccination systématique des enfants pratiquée dans les années 60 aurait accéléré la diminution d'incidence de la tuberculose. Cependant, en l'absence de groupe témoin, il est difficile de faire le lien entre l'introduction de la revaccination et les tendances épidémiologiques de la maladie dans les 2 décennies qui ont suivi, d'autant que les données

publiées concernant cette expérience sont très parcellaires (20). De même, en Pologne, une analyse rétrospective pour les années 1965-1977 a montré une incidence de la tuberculose supérieure dans le groupe des sujets avec une réaction tuberculinique < 5 mm et non revaccinés par rapport à un groupe revacciné. Cependant le nombre de cas était faible et la comparabilité des deux groupes non assurée (21)

L'OMS a publié en 1995 une synthèse de la littérature sur la question de la pratique des tests tuberculiques post-vaccinaux et de la revaccination. Les conclusions en étaient qu'« *il convient de mettre fin à la pratique qui consiste à fonder la décision de revacciner un sujet par le BCG sur la réaction cutanée à la tuberculine...Chez les sujets vaccinés par le BCG, la revaccination n'est pas recommandée et aucun résultat scientifique ne confirme l'utilité de cette pratique. Les revaccinations multiples ne sont jamais indiquées* » (22). Depuis cette date, une nouvelle expérience d'interruption de la revaccination a été publiée, confortant cette conclusion. Il s'agit de l'expérience finlandaise (23) de cessation de la revaccination, qui apporte des enseignements plus directement extrapolables au contexte français.

3.3.2 L'expérience finlandaise d'arrêt de la revaccination

En Finlande, la politique de vaccination BCG consistait en une vaccination systématique à la naissance et une revaccination des sujets tuberculino-négatifs à l'issue d'un contrôle effectué entre 11 et 13 ans. En 1990, alors que l'incidence de la tuberculose était de 15,4 cas pour 100.000 habitants, la revaccination a été interrompue. Ce niveau d'incidence est proche du niveau actuel observé en France, de 11,1 cas pour 100.000 habitants. La cessation de la revaccination des sujets tuberculino-négatifs entre 11 et 13 ans n'a pas entraîné de cas supplémentaire : trois cas de tuberculose ont été notifiés dans les 6 premières cohortes d'adolescents non revaccinés contre 5 dans 6 cohortes témoins historiques de même âge (23). Il est important de noter que la proportion d'enfants revaccinés entre 11 et 13 ans, qui se situait entre 15 et 20 % au début des années 70 n'était plus que de 2 à 3 % au moment de l'arrêt de la revaccination. Cependant, l'incidence de la tuberculose avait continué à décroître durant cette période. Ainsi, cette expérience permet de conclure que dans le contexte épidémiologique de la Finlande des années 1990 caractérisé par une faible incidence et une primo-vaccination réalisée par IDR, la suppression de la revaccination n'a pas eu d'impact négatif sur l'épidémiologie de la maladie.

3.4 Impact épidémiologique de la vaccination

3.4.1 L'expérience suédoise d'arrêt de la vaccination

En 1975, la Suède a décidé d'interrompre la vaccination systématique des nouveau-nés.

L'incidence globale de la tuberculose a continué à décroître au même rythme après la vaccination qu'avant. Les taux d'incidence, pour 100.000 habitants, de la tuberculose et des cas avec expectoration positive, ont diminué respectivement entre 1974 et 1988 de 19,9 à 6,4 et de 4,5 à 1,7. Cependant chez les enfants, une légère augmentation du nombre de cas a été observée après 1975 (24). Cette augmentation a surtout porté sur les enfants étrangers âgés de 0 à 9 ans. Les autorités de santé ont donc renforcé au début des années 80 la recommandation de vaccination des enfants à risque élevé de tuberculose (essentiellement les enfants issus de famille venant de pays à forte prévalence, qu'ils soient nés en Suède ou à l'étranger). La diminution du nombre de cas de

tuberculose chez ces enfants entre 1981 et 1985, concomitante d'une augmentation de la couverture vaccinale dans cette population, de 35 à 79 %, a permis d'estimer l'efficacité du BCG. Selon que l'on fasse l'hypothèse d'une absence de modification du risque infectieux ou d'une diminution de ce paramètre de 40 % entre les périodes 1975-80 et 1981-85, l'efficacité du vaccin serait respectivement de 82 % et 65 %. Cependant à la fin des années 1980, malgré cette vaccination sélective, l'incidence de la tuberculose restait supérieure chez les enfants de parents étrangers à celle observée chez les enfants de parents suédois (25).

La situation actuelle de la tuberculose en France (taux d'incidence moyen des malades avec expectoration positive de 4,5 cas pour 100.000 habitants entre 1997 et 1999, soit environ 5,6 cas pour 100.000 habitants en prenant en compte la sous-notification (c.f § 5.2)) peut être comparée à la situation qui prévalait en 1975 en Suède.

3.4.2 L'expérience tchèque d'arrêt de la vaccination

La vaccination BCG systématique des nouveau-nés a été interrompue dans une région de la République tchèque en 1986 et remplacée par une vaccination sélective des enfants à risque (enfants vivant au contact de malades tuberculeux ou enfants pour lesquels un suivi tuberculinique régulier paraissait difficile). L'incidence de la tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement était en 1986 de 13/100.000 habitants dans cette région comme dans le reste du pays. Comme en Suède, une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez l'enfant a été observée et l'efficacité du BCG, calculée par comparaison avec l'incidence de la tuberculose chez l'enfant dans le reste du pays a été estimée à 80 %. Elle a été de 65 % en restreignant l'analyse aux sujets au contact d'un cas de tuberculose, méthode permettant de s'affranchir d'une éventuelle différence de qualité de la recherche de cas entre la région vaccinée et les autres régions du pays. Cependant le faible excès de cas observé, lié à l'interruption de la vaccination systématique, a été jugé par les auteurs être compensé par le bénéfice apporté par la possibilité d'utiliser le test tuberculinique comme outil de diagnostic de l'infection tuberculeuse (26).

3.4.3 L'expérience allemande d'arrêt de la vaccination

En juin 1975, la vaccination BCG des nouveau nés a été totalement interrompue en RFA alors qu'elle était maintenue en RDA. A partir d'août 1977, elle a légèrement repris mais la couverture est restée inférieure à 10 %. Pendant la période du 1 juin 1977 au 31 décembre 1978, à l'issue d'une surveillance active dans les 2 pays, 57 cas de méningites tuberculeuses ont été diagnostiqués en RFA pour une cohorte de naissance de 2,1 millions de nouveau-nés alors qu'en RDA, où la couverture des nouveau-nés était proche de 100 %, aucune méningite tuberculeuse n'a été notifiée pour une cohorte de naissance de 0,8 million de nouveau-nés. Les auteurs insistent sur la similitude de la situation épidémiologique de la tuberculose en 1975 entre les 2 pays (risque annuel infectieux de 0,05 % en RFA et 0,04 % en RDA), et de l'accès et de la qualité des soins (taux de mortalité infantile de 14,7 pour mille en RFA et 13,1 pour mille en RDA en 1978), autorisant la comparaison. Ils concluent à l'intérêt de la vaccination BCG dans la prévention des méningites tuberculeuses de l'enfant, même dans les pays de faible endémicité de tuberculose. Parmi les 57 cas de méningites, 13 sont décédés, 23 ont gardé des séquelles neurologiques qualifiées de sérieuses, 9 étaient toujours traités au moment de l'analyse et seuls 12 ont guéri sans séquelle (27).

3.4.4 L'expérience irlandaise de diversité des politiques vaccinales BCG

Une comparaison des motifs d'hospitalisation entre les comtés où la vaccination BCG était pratiquée à la naissance et ceux où elle ne l'était pas a été effectuée en Irlande pour la période

1981-1989. Elle a montré un risque relatif de tuberculose de 3,8 (IC_{95 %} : [1,7- 8,9]) chez les enfants de moins de 15 ans pour les comtés ne vaccinant pas à la naissance. La responsabilité de la vaccination dans la différence observée était attestée par l'absence de différence entre les 2 types de comtés pour les taux d'incidence de la tuberculose au delà de 15 ans, résultat en faveur de la comparabilité des comtés vaccinant et ne vaccinant pas, quant à leurs caractéristiques socio-démographiques (28).

Une seconde étude irlandaise a confirmé ces résultats : elle a montré un risque relatif de présenter une tuberculose pour les enfants de moins de 15 ans vivant dans les comtés ne vaccinant pas à la naissance par rapport à ceux vivant dans les comtés vaccinant de 1,92 (IC_{95 %} : [1,47- 2,4]) en 1986 et de 2,12 (IC_{95 %} : [1,75- 2,58]) en 1991. La proportion légèrement plus élevée de personnes couvertes par des cartes d'accès gratuits aux soins dans les comtés ne vaccinant pas pourrait refléter un meilleur accès aux soins et un risque plus élevé de tuberculose dans ces comtés. Cependant il ne semblait pas exister de différence de niveau socio-économique entre les 2 groupes de comtés. A partir de cette étude, les auteurs ont estimé à 650 et 550 respectivement en 1986 et 1991, le nombre de vaccinations BCG nécessaires pour éviter un cas de tuberculose (29).



4. Principales caractéristiques épidémiologiques de la tuberculose en France

4.1 Evolution de l'incidence

La tuberculose fait partie des maladies à déclaration obligatoire (DO). Les dernières données disponibles sur l'épidémiologie de la tuberculose à partir de cette source datent de 1999. Le taux d'incidence des cas déclarés en France métropolitaine en 1999 était de 11,1 cas pour 100.000 habitants (30). Entre 1970 et 1989, le nombre de cas de tuberculose déclarés est passé de 31 248 à 9 027, soit une diminution moyenne annuelle de 7 %. L'incidence des cas déclarés s'est stabilisée en 1990, puis a augmenté en 1992 (15,6/100.000) et 1993 (16,4/100.000). Depuis 1993, l'incidence des cas déclarés diminue à nouveau avec un taux de décroissance annuel de 4 % entre 1996 et 1999.

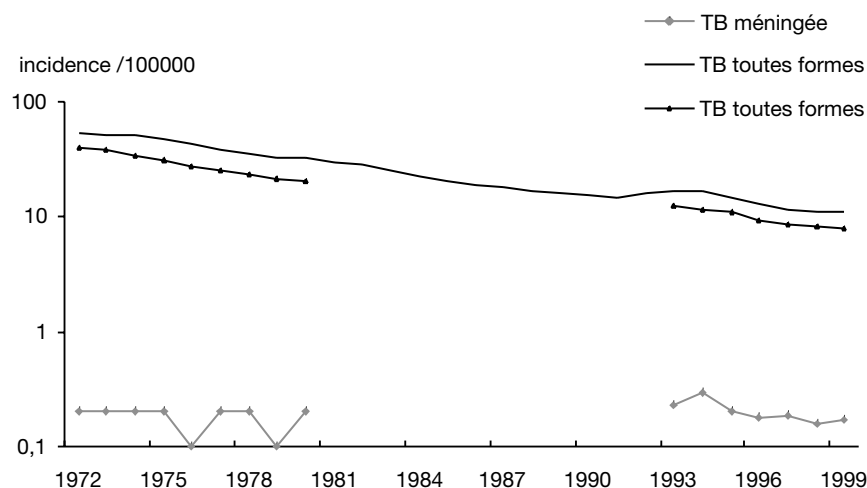
La diminution est similaire à celle observée ces trente dernières années dans la plupart des pays industrialisés. Au début des années 1990, un infléchissement voire un renversement de cette tendance a été noté dans certains pays dont la France. Dans notre pays, ce changement a été attribué à une combinaison de plusieurs facteurs, parmi lesquels l'infection à VIH et un ralentissement de la décroissance de l'incidence chez les étrangers, reflet de la recrudescence de la tuberculose dans leur pays d'origine (31). Cependant, comme en France, l'incidence de la maladie est à nouveau décroissante dans la plupart de ces pays depuis la deuxième moitié des années 1990 (32).

La tendance décroissante de la tuberculose en Europe est très ancienne. En effet, la mortalité par tuberculose a diminué constamment depuis le début du 20^{ème} siècle, à l'exception notable des deux périodes de guerre mondiale (33). Ce phénomène a débuté largement avant qu'aucune mesure de lutte antituberculeuse préventive (BCG, chimioprophylaxie) ou curative (médicaments antituberculeux) n'ait été mise en place. Il s'agit donc d'une tendance séculaire ancienne qui reflète la réduction du risque d'infection tuberculeuse dans l'environnement socio-économique des pays occidentaux (34).

La diminution récente de l'incidence pourrait être attribuée à une diminution de l'exhaustivité de la DO. Cette exhaustivité a été estimée à environ 50 % dans une étude réalisée sur les années 1992 et 1993 dans 16 départements (35). Ce type d'enquête n'a pas été renouvelé mais certains indicateurs sont en faveur d'une stabilité de l'exhaustivité, que nous avons estimé à 65 % pour l'ensemble de la France métropolitaine (voir annexe 1).

Les données historiques concernant l'incidence de la tuberculose proviennent des statistiques des dispensaires antituberculeux de 1972 à 1980. Les données historiques par localisation clinique de la maladie et âge ne sont pas disponibles et les données de la DO détaillées par localisation ne sont disponibles pour l'ensemble de la France que depuis 1993. L'incidence des tuberculoses méningées, forme sur lesquelles le BCG est efficace, est stable depuis 30 ans (fig. 1).

FIGURE 1 : Evolution de l'incidence des différentes formes de tuberculose, France métropolitaine, 1972-1999



4.2 Répartition géographique

La tendance à la baisse sur les 5 dernières années s'observe pour l'ensemble des régions de la métropole. L'Île de France est encore la région la plus touchée avec un taux d'incidence de 26,4 cas pour 100.000 habitants en 1999 mais avec une diminution de 35 % par rapport à 1993 (37,4/100.000) (tableau 2).

TABEAU 2 : Taux d'incidence de la tuberculose déclarée par région, France métropolitaine, 1993-1999

	Incidence pour 100.000 habitants		
	1993	1999	Variation 1993-1999
Ile de France	37,4	26,4	29 %
Alsace	13,9	11,6	17 %
Bretagne	16,4	10,8	34 %
Haute Normandie	10,5	9,8	7 %
Provence Alpes Côte d'Azur	16,6	9,7	41 %
Centre	10,9	8,9	18 %
Champagne-Ardennes	11,9	8,4	30 %
Lorraine	10,1	8,2	19 %
Aquitaine	7,8	7,7	2 %
Auvergne	9,9	7,7	22 %
Limousin	8,7	7,7	12 %
Bourgogne	10,4	7,3	30 %
Rhône-Alpes	11,4	7,2	37 %
Picardie	9,7	6,7	31 %
Basse Normandie	7,9	6,2	21 %
Franche-Comté	9,0	6,2	32 %
Nord-Pas de Calais	13,8	6,1	56 %
Pays Loire	11,8	5,9	50 %
Languedoc Roussillon	10,0	5,8	42 %
Corse	14,5	5,4	63 %
Midi-Pyrénées	7,1	5,3	25 %
Poitou-Charentes	9,8	4,4	55 %
Total France métropolitaine	16,4	11,1	32 %

4.3 Répartition par âge et localisation

En 1999, les taux d'incidence diminuent dans toutes les classes d'âge (tableau 3). Les enfants représentent la classe d'âge la moins touchée. En France métropolitaine, les formes pulmonaires isolées ou associées (hors méningite) étaient prédominantes en 1999, représentant 71 % des cas. Les formes méningées représentaient 1,5 % de l'ensemble des cas déclarés. Le taux d'incidence de la tuberculose méningée était de 0,17 cas pour 100.000 habitants. Il était de 0,06 pour 100.000 enfants de moins de 5 ans et de 0,04 pour les enfants de 5 à 14 ans.

TABEAU 3 : Taux d'incidence pour 100.000 habitants selon la localisation et la classe d'âge, France métropolitaine, 1997-1999

Classes d'âge	1993				1999			
	Toutes localisations		pulmonaire		Localisation méningée		toutes localisations	
	N	Incid.	N	Incid.	méningée	Incid.	N	Incid.
0-4 ans	221	5,9	89	2,5	2	0,06	140	3,9
5-14 ans	265	3,4	102	1,3	3	0,04	160	2,1
15-24 ans	803	9,7	454	5,7	11	0,14	626	7,9
25-39 ans	2785	21,5	1118	8,6	21	0,16	1575	12,1
40-59 ans	2509	18,5	1328	9,2	28	0,19	1845	12,8
>= 60 ans	2848	25,2	1544	13,0	36	0,30	2145	18,1
Age inconnu	2	—	10	—	0	—	17	—
Total	9433	16,4	4635	7,9	101	0,17	6508	11,1

4.4 Répartition par nationalité

Les personnes de nationalité étrangère ont des taux d'incidence beaucoup plus élevés, quel que soit l'âge, que les personnes de nationalité française (tableau 4). Cette différence se retrouve lorsque l'on compare les taux d'incidence entre les populations françaises et étrangères pour les formes pulmonaires à expectoration positive (3,2 versus 16,5/100.000) et pour les formes méningées (0,1 versus 0,7/100.000).

TABLEAU 4 : Taux d'incidence de la tuberculose selon l'âge et la nationalité. France métropolitaine, 1999

Classes d'âge d'âge	Nationalité			
	Française		Etrangère	
	N	Incidence / 10 ⁵	N	Incidence / 10 ⁵
0-14 ans	140	1,4	73	9,6
15-24 ans	304	3,8	205	40,0
25-39 ans	716	6,0	595	62,0
40-59 ans	1046	8,5	520	54,3
>= 60 ans	1685	15,5	253	61,9
Total	3897	7,3	1648	45,8

Ce tableau met également en évidence une différence entre l'histoire de la tuberculose chez les personnes de nationalité française et celles de nationalité étrangère. En effet, l'incidence augmente avec l'âge chez les premières citées, alors que pour les secondes, on constate un pic important pour la classe d'âge 25-39 ans. Ceci peut être le reflet d'une exposition au bacille tuberculeux dans le pays d'origine et/ou de différences socio-économiques.

Il est important de préciser que l'on observe depuis 1993 une baisse de l'incidence de même ordre pour les deux populations (- 36 % pour les individus de nationalité française et - 33 % pour ceux de nationalité étrangère). De même, entre 1993 et 1999, l'incidence des formes BAAR ⊕ et des formes méningées a diminué à peu près à la même vitesse dans ces deux sous-populations.



5. Les critères UICTMR pour la suppression de la vaccination systématique dans les pays où la prévalence de la tuberculose est faible

La tendance globale à la décroissance de la tuberculose amène à évaluer la politique vaccinale par le BCG à partir de l'ensemble des données épidémiologiques disponibles sur la tuberculose en France. Ces dernières permettent d'envisager l'interruption d'un programme de vaccination par le BCG, en se basant sur les critères fixés par l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) (36).

5.1 Considérations générales

Avant d'envisager d'arrêter ou de modifier sa politique de vaccination par le BCG, le pays doit s'assurer que certaines conditions sont remplies :

- Il existe un programme efficace de lutte contre la tuberculose
- Il existe un système de surveillance fiable
- L'impact négatif de l'infection à VIH a été pris en compte

L'analyse de la situation française au regard de ces critères conduit au constat suivant :

5.1.1 Le programme de lutte contre la tuberculose et l'impact de l'infection à VIH

La baisse presque continue de l'incidence de la tuberculose (cf supra), la stagnation de la prévalence des formes multirésistantes à 0,5 % depuis 1993 (37) et la faible proportion des souches résistantes à l'isoniazide (4,5 % en 1995-96, 5,7 % en 1998) ou à la rifampicine (1,3 % en 1995-96 et en 1998) (source : Centre National de Référence pour la Surveillance des Infections à Mycobactéries et de leur Résistance aux Antituberculeux : CNR-SIM) sont des témoins d'une prise en charge efficace de cette maladie.

L'impact de l'épidémie d'infection à VIH et son effet sur l'incidence de la tuberculose et sur la transmission de l'infection tuberculeuse dans la population générale semblent être relativement limités. L'analyse de l'excès de cas de tuberculose observé au début des années 1990 a montré qu'environ un tiers pourrait être attribué à l'infection à VIH (38). L'excès de cas a été transitoire et l'incidence a recommencé à décroître, de même que la mortalité, après 1993, en particulier chez les adultes jeunes qui sont les plus touchés par l'infection à VIH. Parallèlement, la proportion de cas de tuberculose déclarés co-infectés par le VIH est passée dans la D.O. de 10,4 % en 1993 à 4 % en 1999. On peut raisonnablement penser qu'il s'agit d'une réelle diminution. En effet, même si la sérologie VIH reste une donnée mal renseignée dans la D.O. de la tuberculose (62 % d'inconnues en 1999), l'analyse des cas pour lesquels l'information est disponible indique une pratique du test VIH très ciblée sur les populations les plus à risque (adultes jeunes). Le nombre de tuberculeux séropositifs pour le VIH non comptabilisés devrait donc être faible. Ces données conduisent à relativiser l'impact potentiel de l'infection à VIH sur l'épidémiologie de la tuberculose, tel que l'UICTMR pouvait le craindre au début des années 90.

5.1.2 Suivi de l'évolution de l'incidence des formes graves

Ce suivi doit principalement concerner les formes méningées (TBM) et les cas positifs à l'examen direct de l'expectoration (BAAR ⊕), par classe d'âge et dans les groupes à risques. Cette surveillance est assurée en France par la DO et le CNR-SIM.

5.2 Les critères

- 1) Le taux d'incidence annuel moyen sur les 3 dernières années, des cas présentant des BAAR à l'examen microscopique des expectorations (cas de tuberculose positifs à l'examen direct de l'expectoration) doit être inférieur à 5 pour 100000. **OU** :
- 2) Le taux d'incidence annuel sur les 5 dernières années des cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans doit être inférieur à 1 pour 10 millions d'individus (population générale). **OU** :
- 3) Le risque annuel infectieux (RAI) de tuberculose doit être inférieur à 0.1 %.

Les deux premiers points peuvent être évalués par l'intermédiaire de la DO.

- Taux d'incidence annuel des cas présentant des BAAR à l'examen microscopique des expectorations :

Le taux d'incidence annuel moyen sur les 3 dernières années des cas présentant des BAAR à l'examen microscopique des expectorations était de 4,5 pour 100.000 habitants (tableau 5).

TABLEAU 5 : Incidence des cas à expectoration positive à l'examen microscopique, France métropolitaine, 1993-1999

	Nombre de cas, (BAAR ⊕)	Incidence/10 ⁵ (BAAR ⊕)	Moyenne (/10 ⁵)
1993	4196	7,3	
1994	3556	6,2	
1995	3303	5,7	
1996	2910	5,0	
1997	2685	4,6	4,5 (critère UICTMR : < 5 / 10 ⁵)
1998	2604	4,5	
1999	2554	4,4	

Ce nombre devrait être corrigé pour tenir compte d'une exhaustivité incomplète de la D.O. Nous avons estimé l'exhaustivité des formes BAAR ⊕ de tuberculose à 80 % (c.f. Annexe 1) . L'incidence corrigée de la sous-notification serait de 5,6 pour 100.000. Même si l'exhaustivité réelle était inférieure à notre estimation, notre conclusion, à savoir que l'incidence des formes BAAR ⊕ reste légèrement supérieure au seuil recommandé par l'UICTMR pour envisager l'interruption de la vaccination systématique, n'en serait pas modifiée.

- Taux d'incidence annuel sur les 5 dernières années des cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans :

Le taux d'incidence annuel moyen sur les 5 dernières années des méningites tuberculeuses chez les enfants de moins de 5 ans était de 0,6 cas pour 10 millions d'habitants (tableau 6).

TABLEAU 6 : Taux d'incidence pour 10 millions d'habitants des cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans, France métropolitaine, 1993-1999.

	Nombre de cas (méningite)	Incidence/10 ⁷ (méningite)	Moyenne
1993	3	0,5	
1994	3	0,5	
1995	6	1,0	0,6 (critère UICTMR : < 1 / 10 ⁷)
1996	2	0,3	
1997	4	0,7	
1998	3	0,5	
1999	2	0,3	

L'exhaustivité de la DO pour les cas de méningite chez les enfants de moins de 5 ans est probablement beaucoup plus élevée que celle que l'on estime pour l'ensemble des cas, ce qui laisse à penser qu'en France l'incidence actuelle de la méningite tuberculeuse est réellement inférieure à 1 cas pour 10 millions d'habitants.

– *Risque annuel infectieux :*

Du fait de la généralisation de la vaccination BCG, il n'est pas possible en France de mesurer le risque annuel infectieux (RAI). Celui-ci se mesure en effet par des enquêtes tuberculiques répétées dans une population indemne de vaccination BCG préalable. Il a pu toutefois être estimé à l'aide d'un modèle de décroissance exponentielle construit à partir d'enquêtes antérieures à la vaccination BCG. Ce modèle avait prédit l'atteinte de la valeur de 0,1 % au début des années 80 (39).

Au total, la situation épidémiologique actuelle de la tuberculose en France apparaît proche des valeurs proposées par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination BCG. Pour étayer les discussions sur la pertinence d'une telle décision, nous avons tenté d'estimer l'impact épidémiologique qu'aurait respectivement l'interruption de la revaccination et de la vaccination, en terme de cas supplémentaires de tuberculose induits.



6. Estimation du nombre de cas de tuberculose évités par la vaccination

L'efficacité d'un programme de vaccination contre une maladie infectieuses transmise de personne à personne tient d'une part à son action directe de protection des sujets vaccinés, d'autre part à son action indirecte de diminution du risque de maladie pour les sujets non vaccinés, de par la réduction du nombre de cas susceptibles de les contaminer. Cependant, le BCG prévenant surtout les formes extra-pulmonaires non contagieuses, son impact sur le risque d'infection est faible (40). Le BCG a donc principalement un effet direct et le nombre de méningites et de miliaires évitées chez l'enfant constitue le bénéfice principal de la vaccination.

Le pouvoir protecteur réel d'un vaccin peut être calculé dans les conditions réelles de terrain sur la base de la connaissance de la couverture vaccinale et de la proportion des cas vaccinés (41). En ce qui concerne la prévention des formes extra-pulmonaires de l'enfant, la couverture vaccinale très élevée en France et le très faible nombre de cas de tuberculose extra-pulmonaires notifiés ne permettent plus d'estimer l'efficacité de la vaccination en France. Nous avons donc estimé le nombre de cas de méningite et miliaire tuberculeuses évitées sur la base des données d'efficacité de la littérature, française et internationale.

Le nombre de cas de tuberculoses méningées et miliaires évitées en France a ainsi été calculé pour deux niveaux d'efficacité, 70 % et 90 %, sur la base de la formule suivante :

$$CEV = CO \times (1/(1-EV \times CV)-1) \quad CEV = \text{Cas Evités par Vaccination} \quad [1]$$

CO = Cas Observés CV = Couverture vaccinale

Cette formule résulte de la combinaison des 2 formules suivantes :

$$CO = CA - CEV \quad CA = \text{cas attendus en l'absence de vaccination} \quad [2]$$

$$CEV = CA \times EV \times CV \quad [3]$$

L'estimation a été effectuée pour la tranche d'âge des 0-5 ans, seule population pour laquelle les couvertures vaccinales détaillées en fonction du nombre de BCG sont disponibles.

Une estimation du nombre de cas de tuberculose toutes formes confondues évités par la vaccination a également été effectuée dans l'hypothèse où le BCG serait efficace contre l'ensemble des localisations cliniques de la maladie. Elle a porté sur les tranches d'âge 0-5 ans et 6-14 ans. Pour cette dernière, seul l'impact global de la vaccination, sans différenciation de la contribution de la primo-vaccination et de la revaccination, a été estimé.

6.1 Estimation de l'impact de la vaccination sur les méningites et miliaires de l'enfant de moins de 6 ans

Pour estimer la couverture vaccinale en fonction du nombre de vaccins reçus (0, 1 ou 2 et plus), nous avons utilisé les résultats de l'enquête de couverture vaccinale des enfants à l'âge de 6 ans menée par la DREES en 1997 (cohorte d'enfants nés en 1991) (4). La couverture vaccinale moyenne, pour au moins un BCG, sur les 6 premières années de vie peut être estimée à 85 % et la couverture vaccinale pour la revaccination à 10 %.

Sur la base de la formule [1], le nombre annuel de cas de tuberculose méningée et miliaire évités par la vaccination serait actuellement respectivement de 7 et 16 pour une efficacité vaccinale de 70 % et 90 % (tableau 7).

TABLEAU 7 : Estimation du nombre annuel de tuberculoses méningées et miliaires chez les enfants de moins de 6 ans évités par la vaccination BCG - France métropolitaine - DO 1996-99

Cas Observés 0-5 ans méningés et miliaires Moyenne annuelle 1996-1999	Couverture vaccinale	Efficacité Vaccinale	Cas attendus en absence de vaccination	Cas évités par la vaccination
5	85 %	70 %	12	7
5	85 %	90 %	21	16

Cependant l'efficacité de la vaccination revient peut-être en partie à la revaccination d'une certaine proportion des enfants. Nous allons considérer que l'efficacité de la revaccination est de 100 %, situation hautement improbable correspondant à une hypothèse très conservatrice. Nous avons calculé ce que devrait être l'efficacité vaccinale d'un seul BCG pour que l'efficacité globale, incluant la revaccination, soit de 70 % ou de 90 %, et calculé le nombre de cas évités par la vaccination unique dans chacune de ces 2 situations. La différence entre ce dernier résultat et le nombre de cas évités par la vaccination incluant les revaccinations permet d'estimer l'impact maximum de la revaccination dans l'hypothèse extrême d'une efficacité parfaite de cette revaccination.

TABEAU 8 : Estimation du nombre annuel de tuberculoses méningées et miliaires chez les enfants de moins de 6 ans évités par la revaccination BCG – Hypothèse d'une revaccination efficace à 100 % - France métropolitaine – DO 1996-99

Cas évités par la vaccination	Couverture vaccinale 2 BCG	Efficacité vaccinale 1 BCG ou +	Efficacité vaccinale 1 seul BCG	Cas évités par 1 seul BCG	Cas évités par la revaccination
7	10 %	70 %	66 %	6	1
16	10 %	90 %	89 %	15	1

Le nombre de cas évités par la revaccination, dans cette hypothèse extrême d'une efficacité totale de la revaccination, serait très faible, estimé à 1 cas par an.

Le détail de ces calculs figure en annexe 2.

6.2. Estimation de l'impact de la vaccination sur la tuberculose de l'enfant de moins de 15 ans

Nous avons estimé, à partir des données de la déclaration obligatoire des années 1996 à 1999, le nombre de cas de tuberculose toutes formes, évitées par la vaccination dans l'hypothèse possible mais non confirmée d'une protection de 50 % durant toute l'enfance quel que soit la forme clinique. Nous avons également comparé les proportions de cas vaccinés (PCV) observées dans les données de déclaration avec celles, théoriques, calculées sur la base des données d'efficacité et de couverture vaccinales utilisées. Les proportions de cas vaccinés observées ont été obtenues de 2 manières : soit en ne prenant en compte que les cas pour lesquels le statut vaccinal était renseigné, soit en supposant que tous les sujets pour lesquels le statut vaccinal n'était pas renseigné étaient en fait vaccinés (tableau 9).

TABEAU 9 : Estimation du nombre annuel de tuberculose toutes formes évitées chez les enfants de moins de 15 ans par la vaccination BCG sous l'hypothèse d'une efficacité de 50 % France métropolitaine – DO 1996-99

Age	Cas observés (moyenne annuelle)	PCV observée 1 / 2 **	Couverture vaccinale	PCV théorique	Cas évités par la vaccination
0-5 ans	175	53 % / 68 %	85 %	74 %	129
6 – 14 ans	151	79 % / 86 %	95 %	90 %	137

* PCV = Proportion des cas vaccinés

** 1 = Calcul sur la base des cas avec statut vaccinal renseigné

2 = Calcul sous l'hypothèse où les cas pour lesquels le statut vaccinal n'était pas renseigné étaient vaccinés

L'analyse de ce tableau montre une concordance imparfaite entre les proportions de cas vaccinés attendues et observées. Cependant ces deux indicateurs ont des valeurs proches dans l'hypothèse extrême où tous les sujets pour lesquels le statut vaccinal n'est pas renseigné sont en fait vaccinés. Une autre explication serait celle d'une efficacité supérieure à 50 %, ce qui paraît peu probable. Sous l'hypothèse d'une efficacité de 50 % contre toutes les formes de tuberculose, le nombre de tuberculoses évitées annuellement par la vaccination chez les enfants de moins de 15 ans pour les niveaux actuels de couverture serait d'environ 270 cas.

Pour la tranche d'âge 0-5 ans, un calcul analogue à celui effectué pour les méningites et miliaires montre que, dans l'hypothèse peu vraisemblable d'une efficacité du premier BCG de 50 % et d'une efficacité de 2 doses de BCG atteignant 60 % voire 70 %, le nombre de cas annuel dont la prévention serait imputable à la revaccination serait de l'ordre de 10 (tableau 10).

TABLEAU 10 : Estimation du nombre annuel de tuberculoses toutes formes évitées chez les enfants de moins de 6 ans par la revaccination BCG sous l'hypothèse d'une efficacité du BCG de 50 % – France métropolitaine – DO 1996-99

Efficacité revaccination	Cas évités par le BCG	Efficacité vaccinale 1 seul BCG	Cas évités par 1 seul BCG	Cas évités par la revaccination
60 %	129	49 %	123	6
70 %	129	47 %	117	12



7. Synthèse des données de la littérature et des analyses effectuées

La revue de la littérature concernant l'efficacité et l'impact épidémiologique du BCG, la situation épidémiologique actuelle de la tuberculose en France et les analyses que nous avons effectuées à partir des données de la déclaration obligatoire de la maladie conduisent aux conclusions suivantes :

7.1 Concernant la revaccination

- Les données de la littérature internationale sont en faveur d'une efficacité faible voire nulle de la revaccination
- Son intérêt en France pourrait éventuellement être justifié par l'utilisation de la multipuncture pour la primo-vaccination. Cependant, les études ayant comparé cette technique avec la vaccination intra-dermique se sont basées sur les différences de taux d'allergie tuberculique. Or, il n'existe pas de données attestant de la corrélation entre allergie tuberculique et protection vaccinale. De plus, les estimations françaises de l'efficacité du BCG ne diffèrent pas des données de la littérature internationale. Or, au moins au début des années 90, plus des deux-tiers des enfants n'étaient pas revaccinés avant l'âge de 6 ans malgré le fait que plus de 90 % d'entre eux avaient été primo-vaccinés par multipuncture, (Source DREES).
- Les estimations du nombre de méningites et miliaires tuberculeuses évitées en France par la revaccination sont en faveur d'un impact, dans la situation épidémiologique actuelle de la tuberculose, pratiquement nul. Même dans l'hypothèse hautement improbable d'une combinaison d'une efficacité globale du BCG de 50 % contre l'ensemble des formes de tuberculose et d'une efficacité de 2 doses de BCG de 70 %, seuls une dizaine de cas de tuberculose additionnels serait induits par la cessation de la revaccination.
- Cette absence très probable d'impact de la revaccination est conforme aux résultats de l'expérience finlandaise d'arrêt de la revaccination, qui a eu lieu alors que la situation épidémiologique de la tuberculose était proche de celle qui prévaut actuellement en France.
- L'estimation de l'impact épidémiologique de la revaccination en France n'a pas pris en compte un scénario impliquant une revaccination systématique des enfants qui irait à l'encontre du consensus international en défaveur des politiques de BCG multiples. Ce scénario serait de plus probablement difficilement accepté en France, de par la tradition ancienne de ne revacciner que les enfants présentant un contrôle tuberculique négatif.

7.2 Concernant la vaccination

- Les résultats des différentes études publiées plaident en faveur d'une efficacité importante de la vaccination BCG dans la prévention des formes extra-pulmonaires. Une efficacité réelle mais moindre dans la prévention des formes pulmonaires de l'enfant est possible.
- Les expériences européennes d'interruption de la vaccination ont confirmé l'impact épidémiologique du BCG sur la tuberculose de l'enfant.
- En particulier, l'expérience suédoise a montré la poursuite de la tendance décroissante de l'incidence globale de la maladie mais également une augmentation du nombre de cas chez les enfants les plus à risque de contamination.
- L'épidémiologie actuelle de la tuberculose en France semble proche de la situation qui prévalait en Suède en 1975. L'existence de groupes à risque élevé est également commune aux 2 situations, laissant présager un phénomène identique en France dans l'hypothèse d'une interruption totale de la vaccination BCG.

- A contrario, l'impact du BCG sur l'épidémiologie de la tuberculose dans les populations à faible risque d'infection, apparaît très limité.
- Au plan national, le nombre de cas de tuberculose évités actuellement chaque année par le BCG se situe entre moins d'une dizaine, dans l'hypothèse la plus défavorable au vaccin envisagée (efficacité du BCG de 70 % limitée aux formes extra-pulmonaires de l'enfant de moins de 6 ans) à plus de 250 dans l'hypothèse la plus favorable au vaccin envisagée (efficacité du BCG de 50 % dans la prévention de l'ensemble des cas de tuberculose de l'enfant de moins de 15 ans). Cependant les données de la littérature plaident en faveur d'un pouvoir protecteur réel du BCG proche de la première hypothèse (efficacité limitée à la prévention des miliaires et méningites du jeune enfant).
- De plus, toute décision d'interruption de la vaccination devrait prendre en compte l'augmentation probable des adénites à mycobactéries atypiques.



8. Propositions de scénarios d'évolution de la vaccination BCG

A partir de cette analyse et des données épidémiologiques actuelles concernant la tuberculose, les propositions suivantes peuvent être faites :

- La politique actuelle, incluant la revaccination des sujets tuberculino-négatifs n'apparaît plus pertinente et il conviendrait d'envisager l'interruption des activités de revaccination.
- Les tendances actuelles de l'incidence de la tuberculose permettent d'envisager la remise en cause de la politique de vaccination généralisée de tous les enfants.
- Cependant l'interruption totale de toute activité de primo-vaccination BCG induirait vraisemblablement des cas additionnels de tuberculose chez les enfants vivant dans des environnements à risque.
- A la lumière de ce constat, plusieurs propositions d'évolution de la politique actuelle, basées sur la notion de groupes à risque, peuvent être considérées.

8.1 Vaccination uniquement au sein des régions de forte incidence

Ce scénario consisterait à maintenir la primo-vaccination uniquement dans les régions qui ne satisfont pas au critères UICTMR concernant l'incidence des formes BAAR \oplus (taux d'incidence annuel des cas présentant des BAAR à l'examen microscopique des expectorations inférieur à 5 pour 100.000), paramètre reflétant l'intensité de la transmission.

TABLEAU 11 : Taux d'incidence moyen des cas de tuberculose BAAR \oplus (entre 1997 et 1999) selon la nationalité et par région. France métropolitaine (corrigé sur la base d'un taux d'exhaustivité de 80 %, identique pour les 2 populations).

REGIONS	Nationalité		Total *
	Etrangère	Française	
Ile-de-france	32,6	6,6	11,7
Bretagne	18,4	6,2	6,4
Paca	22,7	4,0	5,6
Basse-normandie	9,4	4,5	4,6
Corse	23,5	2,8	4,6
Haute-normandie	13,6	4,1	4,5
Pays de loire	18,4	4,0	4,5
Languedoc-roussillon	15,4	3,4	4,3
Centre	16,1	3,4	4,2
Aquitaine	14,1	3,6	4,1
Lorraine	8,3	3,5	4,1
Alsace	13,3	3,3	4,0
Bourgogne	10,0	3,5	4,0
Nord-pas-de-calais	11,3	3,5	3,9
Rhone-alpes	10,0	3,0	3,8
Auvergne	6,2	3,2	3,7
Champagne-ardennes	8,4	3,4	3,7
Limousin	14,5	3,3	3,7
Picardie	9,2	3,4	3,7
Poitou-charente	8,2	3,1	3,2
Midi-pyrenees	11,5	2,1	2,7
Franche-comte	7,9	2,0	2,5
France METROPOLITAINE	20,6	4,1	5,6

* total calculé sur l'ensemble des cas, incluant les déclarations avec nationalité inconnue

Le tableau 11 illustre la distribution des régions françaises par rapport à ce critère, à partir des données de la DO corrigées de la sous-notification sur la base d'un taux d'exhaustivité de 80 % (c.f. § 5.2). Il montre qu'une seule région, l'Île de France, présente une incidence très supérieure au seuil et que deux autres régions ont des taux d'incidence supérieurs aux critères UICTMR (Bretagne et Paca). Le seuil de 5 pour 100.000 habitants paraît adapté comme critère de décision car il permet de discriminer entre les 3 régions d'incidence particulièrement élevée, toutes supérieures à 5,5 et les régions d'incidence moyenne : en effet 10 des 22 régions ont des incidences comprises entre 4 et 5 pour 100.000 habitants.

Parmi les 20 cas de méningites et de miliaires observés entre 1996 et 1999 chez des enfants de moins de 6 ans, 15 proviennent des 3 régions citées ci-dessus (Île de France, Bretagne, PACA). Nous avons estimé, à partir de ces données et à partir des résultats de l'enquête de couverture vaccinale menée par la DREES, le nombre de cas de méningite et miliaire tuberculeuses prévenus actuellement par le BCG respectivement dans les 3 régions de forte incidence et dans le reste de la France. Pour une efficacité du BCG de 70 %, un calcul analogue à celui effectué au § 6.1 montre que 6,4 cas sont évités annuellement dans les 3 régions de forte incidence et 1,7 dans le reste de la France soit un total de 8,1 cas, très proche du résultat du calcul similaire effectué au niveau national (7,5 cas évités c.f. tableau 7). Sur cette base, et selon le dénominateur utilisé (7,5 ou 8,1), la vaccination limitée aux trois régions de forte incidence concernant environ un tiers de la population française métropolitaine permettrait d'éviter entre 80 et 85 % des cas qui seraient évités par la vaccination maintenue à l'ensemble de la France.

De même, dans l'hypothèse d'une efficacité de 50 % du BCG contre toutes les formes de tuberculose, la vaccination uniquement dans ces 3 régions permettrait d'éviter entre 70 % et 80 % des cas de tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans qu'aurait évité la vaccination généralisée à l'ensemble de la France.

Cependant, la proportion de cas de méningite évités dans les 3 régions de forte incidence peut également être calculée d'une autre manière. Il est admis que le nombre de cas de méningites tuberculeuses chez l'enfant est proportionnel au risque annuel infectieux, lui-même, en première approximation, proportionnel à l'incidence des formes pulmonaires BAAR \oplus (42). Par ailleurs, la formule [3] (c.f. § 6.) permet d'écrire que le ratio CEV_{RHI} / CEV_{RBI} est égal à $CA_{RHI} / CA_{RBI} \times CV_{RHI} / CV_{RBI}$, RHI et RBI représentant respectivement les 3 régions de haute incidence et les 19 régions de basse incidence. Les données de l'enquête de couverture vaccinale réalisée par la DREES permettent d'estimer à 90 % et 83 % la couverture vaccinale moyenne des enfants de moins de 6 ans respectivement dans les régions de haute et de basse incidence.

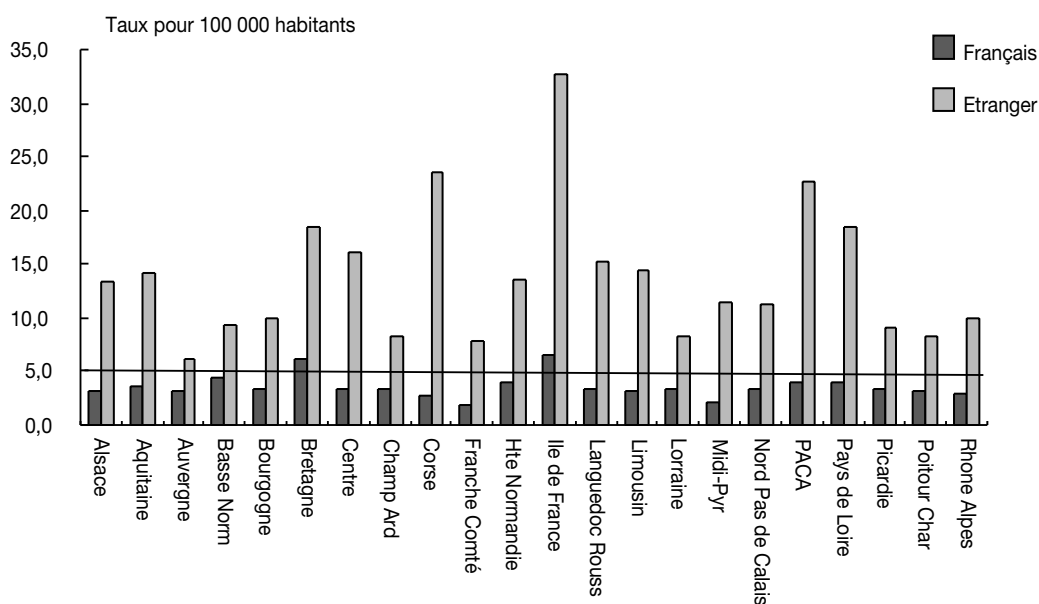
Sous l'hypothèse que le nombre de méningites tuberculeuses attendues chez l'enfant en l'absence de vaccination serait proportionnel au nombre de tuberculoses BAAR \oplus des sujets de 15 ans et plus, on en déduit à partir des données de la DO 1996/1999 (1425 et 1262 BAAR \oplus respectivement dans les régions de haute et basse incidence) et des données de couverture vaccinale, un ratio CEV_{RHI} / CEV_{RBI} de 1,22. Cette valeur correspond à une proportion de cas évités par la vaccination dans les 3 régions de forte incidence de 55 %, plus faible que celle estimée à partir du nombre de cas de méningite chez l'enfant observés dans les 2 strates. La moindre valeur issue de ce second mode de calcul pourrait être la conséquence d'un nombre moyen d'enfants infectés, à partir d'un cas de tuberculose BAAR \oplus , plus élevé dans les régions de haute incidence (en particulier en Île-de-France), reflet de caractéristiques socio-démographiques différentes entre les 2 types de région.

La prise en compte de ces différents modes de calcul nous conduit à estimer que la vaccination limitée aux 3 régions de haute incidence permettrait d'éviter entre 55 % et 85 % des cas de tuberculoses évités par le maintien de la vaccination généralisée à l'ensemble de la France, qu'il s'agisse des méningites et miliaires de l'enfant de moins de 6 ans ou de l'ensemble des formes cliniques de l'enfant de moins de 15 ans, dans l'hypothèse d'une efficacité du BCG dans ce contexte.

8.2 Vaccination au sein des régions de forte incidence associée à la vaccination des populations à risque dans l'ensemble du pays

Le scénario ci-dessus laisserait sans protection vaccinale les jeunes enfants appartenant à des groupes à risque vivant dans des régions de faible incidence de la tuberculose, qui contribueraient dans une proportion estimée entre 15 et 45 % aux formes extra-pulmonaires évitables par la vaccination. Le seul facteur de risque pour lequel il existe des informations dans les données de la DO est la nationalité. La figure 2, reprenant les données du tableau 11, montre l'incidence moyenne des cas BAAR Φ pour les différentes régions en fonction de la nationalité. Il apparaît que, dans toutes les régions françaises, l'incidence chez les patients étrangers est supérieure au seuil UICTMR, quel que soit le taux global de tuberculose. Il semble donc pertinent d'envisager la protection par le BCG des sujets à risque sur l'ensemble du territoire national, en plus de la vaccination des enfants vivant dans les régions d'incidence élevée. Cette vaccination pourrait être recommandée à des enfants pour lesquels un risque particulier serait identifié sur la base de critères qui restent à définir et qui devraient inclure outre l'origine géographique de la famille, l'environnement socio-économique.

FIGURE 2 : Taux d'incidence moyen des cas de tuberculose BAAR Φ selon la nationalité et par région. France métropolitaine, 1997-99 (corrigé sur la base d'un taux d'exhaustivité de 80 % identique pour les 2 populations)





Conclusion

Il semble que l'on puisse envisager, à la suite de l'étude de la situation épidémiologique de la tuberculose en France, de modifier la politique de vaccination BCG. Il est ainsi pertinent d'envisager aujourd'hui la suppression de la revaccination. La situation épidémiologique permet d'envisager également la remise en question de la vaccination généralisée des enfants. Cependant les données actuellement disponibles sont en faveur d'un taux réel d'incidence des formes de tuberculose positives à l'expectoration légèrement supérieur au seuil recommandé par l'UICMR pour envisager l'arrêt de la vaccination systématique des enfants. De plus, l'arrêt de toute vaccination pourrait induire, pour les populations les plus exposées, un risque d'augmentation de l'incidence de la tuberculose. La restriction de la vaccination à ces groupes à risque semble constituer un compromis satisfaisant. Le tableau 12 résume les analyses effectuées portant sur le nombre de cas évités actuellement par la vaccination, ce qui permet d'estimer le nombre de cas additionnels annuels qui seraient induits par la réduction de l'activité de vaccination. Il montre des différences notables en termes d'impact épidémiologique qu'auraient les différentes modifications de la politique de vaccination BCG envisagées, en fonction des hypothèses considérées sur l'étendue réelle de la protection conférée par le BCG. Nous n'avons pas quantifié le scénario incluant la vaccination des enfants vivant dans un milieu à risque au sein des régions de faible incidence. En effet, il n'est pas possible, à partir des données disponibles, d'estimer le nombre de cas de tuberculose qui surviennent chez des enfants dont au moins un des parents est étranger. Dans la fiche de déclaration obligatoire de la tuberculose ne figure que la nationalité du cas. Or une enquête menée en 1997 en Ile-de-France, portant sur la tuberculose de l'enfant, a montré que 70 % des enfants atteints d'infection ou de maladie tuberculeuse étaient nés en France alors que pour 83 % de ces enfants, leurs parents étaient nés à l'étranger. Dans cette même étude, 19 % des enfants atteints étaient des enfants nés en France de père et de mère nés en France et 33 % étaient nés en France de père et mère de nationalités inconnues ce qui pourrait suggérer que d'autres situations à risque que celles liées à l'origine étrangère devraient être prises en compte dans un scénario ciblant la vaccination sur les enfants à risque (43).

Par ailleurs, des analyses additionnelles seraient utiles au processus décisionnel. En effet, l'analyse de l'impact épidémiologique présenté correspond à la politique actuelle et au niveau actuel de sa mise en œuvre. Seule une modélisation dynamique de la tuberculose pourrait permettre d'estimer l'impact à moyen terme de l'adoption de différents scénarios de vaccination, en prenant en compte les modifications futures de l'épidémiologie qu'ils induiraient.

Notre analyse de l'impact épidémiologique de la vaccination s'est appuyée sur un certain nombre d'hypothèses concernant en particulier d'une part l'exhaustivité de la déclaration de la tuberculose en France en fonction des caractéristiques des cas (formes BAAR \oplus ou formes extra-pulmonaires), d'autre part l'efficacité de la vaccination. Les estimations qui en découlent doivent être considérées comme des ordres de grandeur, fournissant une évaluation essentiellement qualitative de l'impact actuel de la vaccination BCG en France.

L'analyse que nous avons effectuée s'est attachée à estimer les bénéfices actuels de la vaccination BCG en terme de nombre de cas de tuberculose évités. Afin d'apprécier la balance entre les bénéfices épidémiologiques et les risques de cette vaccination, cette analyse devra être complétée par la prise en compte des effets négatifs du BCG, en particulier les conséquences d'un antécédent de vaccination sur l'utilisation du test tuberculinique pour le diagnostic de primo-infection tuberculeuse et les effets secondaires du vaccin. Le faible nombre de cas de tuberculose actuellement évités par la vaccination, dans l'hypothèse d'une protection limitée aux méningites et miliaires du jeune enfant, rend nécessaire la prise en considération de la survenue probable chaque année de plusieurs cas de BCGites généralisées (Casanova, communication personnelle). Enfin une analyse médico-économique, actualisant le travail réalisé au début des années 90 (44), permettant d'estimer les ratios coût/efficacité ou coût/avantage attachés à chacune des options envisagées pourrait compléter l'analyse. Une revue des données disponibles permettant d'identifier les populations à risque et d'estimer le nombre de sujets à vacciner et le nombre de cas évités par une

stratégie ciblée sur ces populations constitue un préalable à ces analyses complémentaires. De plus, une réflexion sur les modalités opérationnelles de définition de ces populations à risque est à mener, prenant en compte des paramètres organisationnels, sociologiques, éthiques et politiques.

En tout état de cause, en cas de modification de la politique de vaccination, un renforcement de la surveillance de la tuberculose et en particulier des formes extra-pulmonaires de l'enfant devra être mis en œuvre. Une implication forte des médecins inspecteurs de santé publique des DDASS dans la surveillance de la tuberculose avec sensibilisation des cliniciens et amélioration de la qualité des données recueillies est indispensable. La conduite d'enquêtes de surveillance de la méningite tuberculeuse plus fréquentes que celles menées actuellement pourrait constituer également un élément utile de suivi de l'impact d'une modification de la politique vaccinale.

Une analyse spécifique aux Départements d'Outre-Mer devra également être menée.

TABLEAU 12 : Résumé de l'estimation du nombre de cas de tuberculose supplémentaires induits par la réduction des activités de vaccination BCG

Scénario	Population-cible vaccination	Estimation du nombres de cas supplémentaires (% d'augmentation / incidence actuelle 0-14 ans)	
		BCG efficace sur TB extra-pulmonaires enfants < 6 ans	50 % efficacité sur toutes formes TB
Maintien politique actuelle	> 1.000.000 *	–	–
Arrêt revaccination	750.000	< 1 (< 1 %)	< 12 cas chez enfants < 6 ans (< 4 %)
Vaccination 3 régions incidence élevée	280.000	< 10 (< 3 %)	< 120 cas chez enfants < 15 ans (< 40 %)
Idem + vaccination groupes à risque régions incidence faible	?	?	?
Arrêt total	0	< 20 (< 6 %)	270 cas chez enfants < 15 ans (83 %)

* d'après les données de (4)

Nous tenons à remercier Nathalie GUIGNON de la DREES pour les analyses de l'enquête de couverture vaccinale qu'elle a effectuées pour ce travail ainsi que le Centre National de Référence pour la Surveillance des Infections à Mycobactéries et de leur Résistance aux Antituberculeux pour les données qu'ils nous a fournies.

Annexes

- Annexe 1 :** Hypothèses utilisées concernant l'exhaustivité des données issues de la déclaration obligatoire des cas de tuberculose **37**
- Annexe 2 :** Estimation du nombre annuel de cas de tuberculose méningée et miliaire chez les enfants de moins de 6 ans évités par la vaccination et la revaccination BCG en France **39**

ANNEXE 1 : Hypothèses utilisées concernant l'exhaustivité des données issues de la déclaration obligatoire des cas de tuberculose

Tuberculose toutes formes

Les tendances évolutives de l'exhaustivité de la DO ont été recherchées en comparant les données issues de la DO avec les résultats de l'enquête sur la tuberculose à bacilles multirésistants en France. Le Centre National de Référence pour la Surveillance des Infections à Mycobactéries et de leur Résistance aux Antituberculeux (CNR-SIM) recueille le nombre total de malades avec au moins une culture positive à bacille tuberculeux. Le réseau du CNR-SIM regroupe l'ensemble des laboratoires ayant une activité hospitalière en mycobactériologie. Le ratio DO/cultures positives du CNR-SIM est stable dans le temps (tableau 1A). Cette analyse est en faveur de l'absence de variation de l'exhaustivité de la DO durant cette période et confirme la décroissance de l'incidence de la maladie, sous l'hypothèse probable d'une représentativité stable du réseau de laboratoires du CNR-SIM.

TABLEAU 1A : Nombre de cas de tuberculose à culture positive répertorié par le CNR-SIM et par la DO, 1993-1997

Année	CNR-SIM (cultures positives)	D.O	Ratio DO/CNR-SIM
1993	8539	9707	1,13
1994	7752	9093	1,17
1995	7075	8723	1,23
1996	6320	7656	1,21
1997	5886	6832	1,16

L'exhaustivité incomplète de la D.O. oblige cependant à apporter un facteur correcteur si l'on veut estimer le nombre de cas incidents de tuberculose en France. L'étude de Decludt et coll. avait estimé l'exhaustivité à 50 % dans 16 départements. Cette estimation est probablement pessimiste dans la mesure où l'enquête excluait la région Ile-de-France qui concentre plus de 40 % des cas déclarés et où il est très probable que les médecins déclarants soient plus sensibilisés à cette pathologie que dans le reste de la France. Une autre estimation peut être faite à partir de la comparaison des données de la D.O. avec celles du CNR-SIM. Le réseau du CNR-SIM couvre plus de 80 % des lits du secteur public hospitalier (45) et sa couverture est probablement en augmentation constante du fait de la concentration récente des activités spécialisées de laboratoire. La proportion de cas de tuberculose ayant une culture positive peut être estimée à 70 % d'après les données de la littérature : en 1997, cette proportion était de 71 % en médiane parmi les 12 pays européens dont le critère de confirmation bactériologique de la tuberculose était la culture (32). En divisant le nombre de cultures positives fournies par le CNR-SIM par ces deux facteurs correcteurs (0,80 x 0,70), on obtient un nombre total de cas supérieur à celui de la D.O. Par cette méthode, l'exhaustivité de la D.O. serait comprise entre 65 % et 70 %. Par prudence, dans un souci de ne pas sous-estimer l'impact de la vaccination BCG, nous avons choisi l'estimation de 65 % bien que le chiffre de 70 % apparaisse plausible, compte tenu du fait que le nombre de cultures positives déclarées par les laboratoires du CNR-SIM est probablement légèrement surestimé (non élimination des doublons) et que la couverture réelle du réseau du CNR-SIM est probablement supérieure à 80 %.

Formes BAAR ⊕ de tuberculose

Il est licite de considérer que, en France, la déclaration est meilleure pour les cas à microscopie positive, cas les plus graves et hautement contagieux qui donnent lieu au déclenchement

d'investigations autour du cas. Cette meilleure déclaration semble confirmée par les données bactériologiques issues de la D.O. En effet, la proportion de cas à frottis positif y est de 39 % (2554/6508), alors qu'elle est de 32 % en moyenne dans les 13 autres pays d'Europe de l'Ouest disposant de cette information (26). Si l'exhaustivité est de 65 % pour l'ensemble des cas et si la proportion réelle de cas BAAR \oplus est de 32 %, cette proportion de 39 % est obtenue avec une exhaustivité de 80 % pour les cas à frottis positif et de 58 % pour les autres cas.

ANNEXE 2 : Estimation du nombre annuel de cas de tuberculose méningée et miliaire chez les enfants de moins de 6 ans évités par la vaccination et la revaccination BCG en France

1) Estimation du nombre de cas évités par la vaccination

$$CEV = CO \times (1/(1-EV \times CV)-1)$$

CEV = Cas évités par la vaccination

CO = Cas observés

CV = Couverture vaccinale par le BCG

EV = Efficacité du BCG

2) Estimation de la couverture en fonction du nombre de BCG chez les sujets vaccinés

$$CV_{2V} = CV_2/CV \quad \textit{Idem pour } CV_{1V}$$

CV_{2V} = couverture vaccinale par deux BCG ou plus chez les enfants vaccinés

CV_2 = couverture vaccinale par deux BCG ou plus

CV = couverture vaccinale par au moins un BCG

3) Estimation de l'efficacité conférée par un seul BCG

$$EV_1 \times CV_{1V} + EV_2 \times CV_{2V} = EV$$

$$EV_1 = (EV - EV_2 \times CV_{2V})/CV_{1V}$$

EV_1 = efficacité conférée par un seul BCG

EV_2 = efficacité conférée par deux BCG ou plus

4) Estimation du nombre de cas évités par un seul BCG

$$CEV_1 = CO \times (1/(1 - EV_1 \times CV) - 1)$$

CEV_1 = cas évités par un seul BCG

5) Estimation du nombre de cas évités par la revaccination

$$CEV_2 = CEV - CEV_1$$

CEV_2 = cas évités par 2 BCG ou plus



Bibliographie

1. FINE P.E., CARNEIRO I.A., MILSTIEN J.B., CLEMENTS C.J. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. Department of vaccines and biologicals. WHO/V&B/99.23.
2. Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant le code de la santé publique. BEH 1996 ; 41 ; supplément.
3. BUSSIÈRE E. Principaux indicateurs de santé. Document de travail DRESS, Décembre 2000.
4. BADEYAN G. GUIGNON N. Vaccination contre la tuberculose. DREES. Etudes et Résultats 1999, 8.
5. TRNKA L., DANKOVA D., ZITOVA J., CIMPRICHOVA L., MIGLIORI G.B., CLANCY L., *et al.* Survey of BCG vaccination policy in Europe : 1994-96. Bull. World Health Organ. 1998; 76 : 85-91.
6. RODRIGUES L.C., DIWAN V.K., WHEELER J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22 : 1154-58.
7. COLDITZ G.A., BREWER T.F., BERKEY C.S., WILSON M.E., BURDICK E., FINEBERG H.V., MOSTELLER F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994 ; 271 : 698-702.
8. COLDITZ G.A., BERKEY C.S., MOSTELLER F., BREWER T.F., WILSON M.E., BURDICK E., FINEBERG H.V. The efficacy of Bacillus Calmette Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of the published literature. Pediatrics 1995; 96 : 29-35.
9. GERNEZ-RIEUX C., GERVOIS M. Protection conférée par le BCG pendant les vingt années suivant la vaccination. Bull. WHO. 1973, 48, 139-54.
10. LOTTE A., BURGHARD G., PETITJEAN R., PERDRIZEN S., COOREMAN J., LERT F., REMPP M., PIERAU F. Diminution du risque de méningite tuberculeuse chez les enfants en France. Influence de la vaccination par le BCG. Bulletin de l'U I C T M R, 1988; 63 : 4.
11. SCHWOEBEL V., HUBERT B., GROSSET J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990, Lancet. 1992; 340 : 611.
12. ROMANUS V., HOLLANDER H.O., WAHLEN P., OLINDER-NIELSEN A.M., MAGNUSSON P.H.W., JUHLIN I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG coverage. Tubercle and Lung Disease 1995; 76 : 300-10.
13. TRNKA L., PANKOVA D., SVANDOVA E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. Protective effect of BCG vaccination against *Mycobacterium avium intracellulare* complex. Tubercle and Lung Disease 1994; 75 : 348-52.
14. FINE P.E. The BCG story : lessons from the past and implications for the future. Rev Infect Dis 1989 Mar-Apr;11 Suppl 2 : S353-9.
15. Medical Research Council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early life. Bull WHO 1972; 46 : 371-85.
16. D'ARCY HART P., SUTHERLAND I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. BMJ 1977; 2 : 293-95.
17. AL-KASSIMI F.A., AL-HAJJAL M.S., AL-ORAINY I.O., BAMGBOYE E.A. Does the Protective Effect of Neonatal BCG Correlate with Vaccine-included Tuberculin Reaction? Am J Respir Crit Care Med 1995 ; 152 : 1575-78.
18. SEPULVEDA R.L., PARCHA C., SORENSON R.U. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. Tubercle and Lung Disease 1993; 73 : 372-377.
19. Karonga Prevention Trial Group. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet 1996; 348 : 17-24.
20. LUGOSI L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guerin to molecular biology : a review. Tubercle and Lung Disease 1992; 73 : 252-61.
21. KUBIT S., CZAJKA S., OLAKOWSKI T., PIASECKI Z. Effectiveness of BCG vaccination. Pediatr Pol 1983; 58 : 775-81
22. WHO Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. WHO Wkly Epidem Rec 1995; 70 : 229-31.
23. TALA-HEIKKILÄ M.M., TUOMINEN J.E., TALA E.O. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. Am.J.Respir.Crit.Care Med. 1998; 157 : 1324-27.38

24. ROMANUS V., SVENSSON A., HALLANDER H.O. 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.
25. ROMANUS V. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull.Int.Union Tuberc.Lung Dis* 1990; 65 : 32-5.
26. TRNKA L., DANKOVA D., SVANDOVA E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. *Tubercle and Lung Disease* 1993; 74 : 167-72.
27. WASZ-HOCKERT O., GENZ H., LANDMANN H., OCKLITZ H.W. Influence de la vaccination des nouveau-nés par le BCG sur l'incidence des méningites tuberculeuses post-primaires chez l'enfant. *Bulletin de l'U I C T M R*, 1988; 63 : 52-4.
28. JOHNSON H. Neonatal BCG policy and childhood tuberculosis in the Republic of Ireland. *Communicable Disease Report*. 1993 Vol 3 Review N° 9.
29. KELLY P., McKEOWN D., CLANCY L. Neonatal BCG vaccination in Ireland : evidence of its efficacy in the prevention of childhood tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10 : 619-23.
30. DECLUDT B., CAMPESE C. Institut de Veille Sanitaire. Les cas de tuberculoses déclarés en France en 1998 et 1999. *BEH* 2001; 10 : 41-3.
31. HUBERT B., DECLUDT B., VAILLANT V. Analyse critique de la situation épidémiologique de la tuberculose en France et propositions. *Méd Mal Infect*, 1995; 25 : 291-8.
32. Euro TB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 1997. Saint-Maurice : CESES, 1999.
33. BERNARD E., LOTTE A. Cinquante ans de recul de la tuberculose ; Perspectives théoriques et déductions pratiques. *Bull.Acad.Natle*. 1950 ; 9-10 : 227-32.
34. VYNNYCKY E., FINE P.E. The long-term dynamics of tuberculosis and other diseases with long serial intervals : implications of and for changing reproductive numbers. *Epidemiol. Inf.* 1998; 121: 309-24.
35. DECLUDT B., VAILLANT V., HUBERT B. *et al.* Evaluation de la qualité de la déclaration obligatoire de la tuberculose dans 16 départements français. *BEH* 1995; 12 : 51-3.
36. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1994; 75 : 179-80.
37. ROBERT J., TRYSTRAM D., TRUFFOT-PERNOT C., GROSSET J., JARLIER V. Surveillance de la Tuberculose à Bacilles multirésistants en France en 1996 et 1997. *BEH* 2000; 40 : 175-77.
38. HUBERT B., DESENCLOS J-C., SCHWOEBEL V. Epidémiologie actuelle de la tuberculose. *Médecine Thérapeutique* 1995 ; 1 : 7-17.
39. LOTTE A., UZAN J. Evolution of the Rates of Tuberculous Infection in France and Calculation of the Annual Risk by Means of a Mathematical Model. *International Journal of Epidemiology* , Oxford University Press 1973. Vol. 2, 3.
40. STYBLO K., MEIJER J. Impact of BCG Vaccination programmes in children and young adults on the tuberculosis problem. *Tubercle* 1976; 57 : 17-43.
41. MOREN A., DRUCKER J., LÉVY-BRUHL D. Efficacité vaccinale : mesures et contraintes méthodologiques. *Cahiers Santé* 1994; 4 : 221-5.
42. STYBLO K., MEIJER J., SUTHERLAND I. The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population. *Tuberculosis Surveillance Research Unit Report N° 1*. I U A T L D 1969; 42 : 5-104.
43. DECLUDT B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile-de-France en 1997. Institut de Veille Sanitaire, Décembre 2000.
44. LÉVY-BRUHL D., DECHAMPEAUX A., MACCARIO J., ESCOPIER G., GARCIA A., GUÉRIN N. Evaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France. *B E H* 1996; 41 : 179-81.
45. SCHWOEBEL V., HUBERT B., GROSSET J. Tuberculous meningitis en France in 1990 : characteristics and impact of BCG vaccination. *Tubercle Lung Dis*. 1994; 75 : 44-8.