

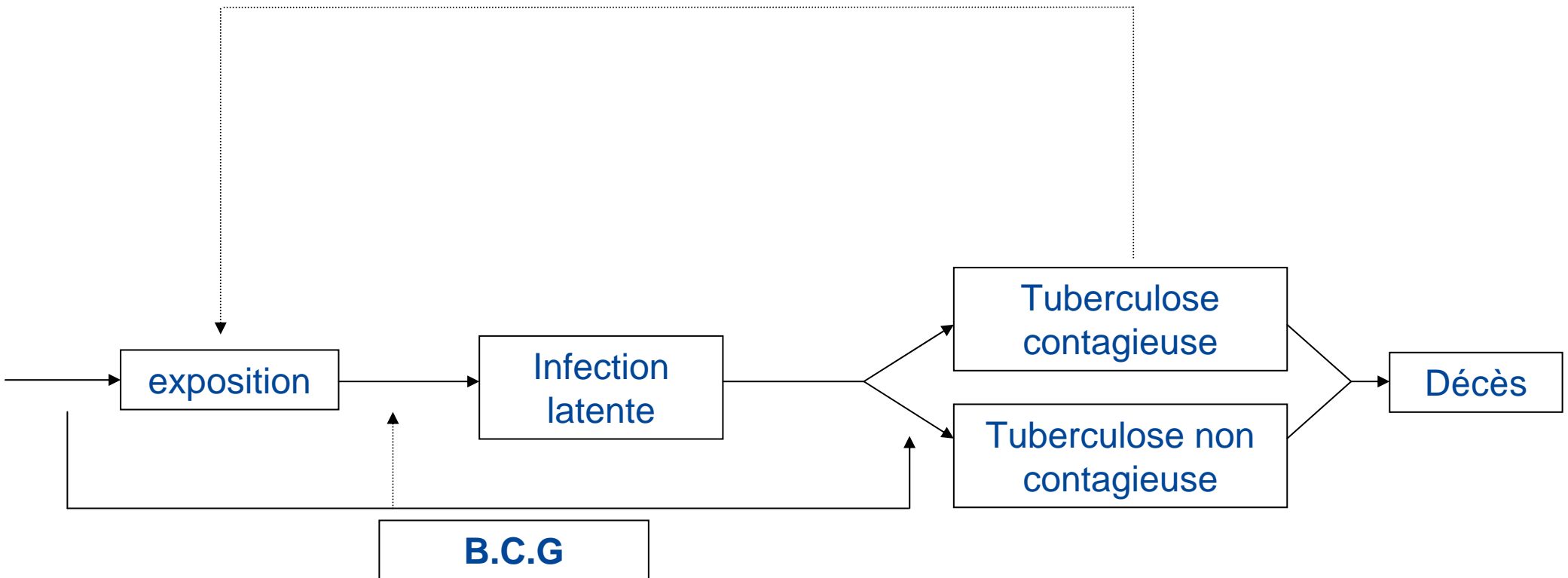
# Place actuelle du BCG

DIU stratégies thérapeutiques en maladies infectieuses

Didier CHE  
Département des maladies infectieuses  
Institut de Veille Sanitaire



# BCG et histoire naturelle de la maladie



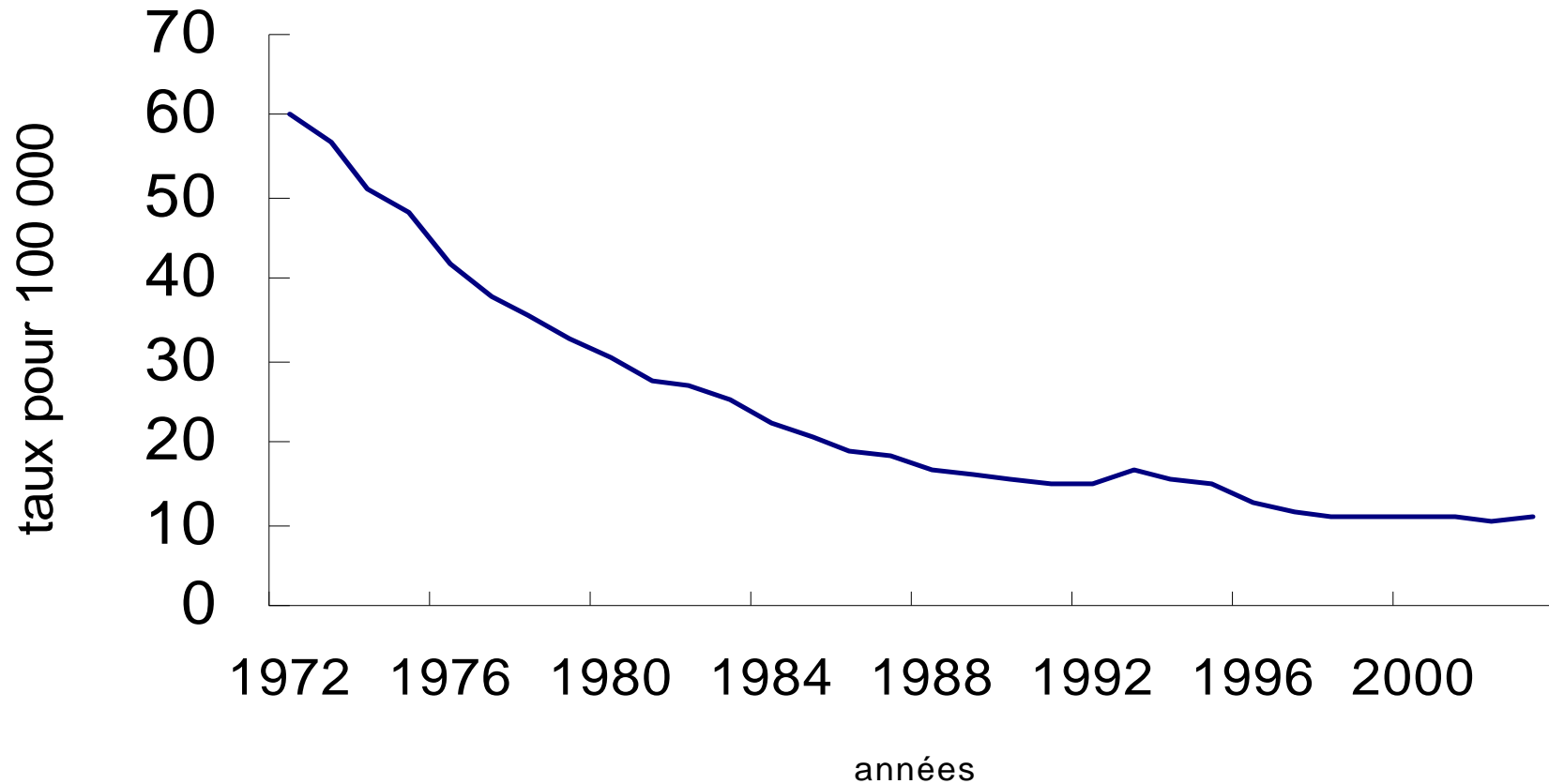
# BCG en France: réglementation jusqu'à juin 2004

- Vaccination dès le premier mois pour les enfants vivant dans un milieu à risque
- Obligatoire pour l'entrée en collectivité
- Contrôle tuberculinique post-vaccinal
- Depuis 1996 :
  - Si positif, pas de test avant 11-13 ans
  - Si négatif, revaccination
- Obligation vaccinale remplie pour 2 BCG par IDR, quelle que soit l'allergie tuberculinique

# Contexte de la révision de la politique BCG

- Reprise de la décroissance de l'incidence de la tuberculose

# Incidence de la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2003



# Contexte de la révision de la politique BCG

- Reprise de la décroissance de l'incidence de la tuberculose
- Politique vaccinale française très lourde en comparaison avec d'autres pays de niveau d'endémicité comparable
- Conclusions du rapport de l'InVS (Juillet 2001): «Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France»: *"Il semble que l'on puisse envisager...de modifier la politique de vaccination BCG. Il paraît souhaitable d'envisager aujourd'hui la suppression de la revaccination"*.

# Situation actuelle de la révision de la politique vaccinale BCG

- A la suite du rapport de l'InVS de 2001
  - Commande à l'INSERM d'une Expertise collective sur l'évolution de la politique de primo-vaccination: rapport présenté en octobre 2004
  - Groupe de travail concernant les modalités de suppression de la revaccination et impact sur la pratique des tests tuberculiniques
- Conclusions de ce groupe entérinées par le CTV en mai 2002 et par le CSHPF en novembre 2002
- Décret et arrêté de 1996 abrogés et remplacés par décret du 30 juin et arrêté du 13 juillet 2004

# Les modifications apportées par les nouveaux textes

- Suppression de la revaccination des enfants
- Suppression de la revaccination des adultes soumis à une obligation professionnelle
- Suppression des tests tuberculiques de routine
- Pas de maintien d'un test post-vaccinal même unique comme référence ultérieure en cas de dépistage
- Maintien des tests tuberculiques
  - Avant la primo-vaccination (sauf nouveau-nés)
  - Dans le cadre de l'investigation autour d'un cas +++
  - Comme aide au diagnostic de la tuberculose
  - Comme test de référence pour les personnels soumis à l'obligation vaccinale

# Effacité de la revaccination

- Effacité jamais établie
- Expérience de la Pologne et de la Hongrie en faveur d'une certaine efficacité mais données d'observation sans groupe témoin
- Études Chili et Malawi en défaveur de l'efficacité mais primo-vaccination inefficace dans ces 2 études
- Expériences avant/après suppression en Finlande en 1990 en défaveur de l'impact de la revaccination (Tala-Heikkila 1998)
- Idem pour la comparaison de l'incidence TB enfants en fonction de leur participation programme de revaccination à Hong-Kong (Leung 2001)

# Autres éléments en faveur de la suppression de la revaccination

- Pratique fortement découragée par l'OMS: « *La revaccination n'est pas recommandée et aucun résultat scientifique ne confirme l'utilité de cette pratique* »
- Dans l'Union Européenne, seule la France revaccine
- Pas de données sur la moindre protection clinique apportée par la multipuncture, justifiant une revaccination par IDR
- Estimations faites par l'InVS en faveur impact très faible ou nul de la revaccination (0-12 cas par an)
- Facilite l'interprétation des tests lors d'investigation autour d'un cas bacillifère
- Estimations provisoires du coût annuel des activités de test et de revaccination : > à 300 MF

# Éléments en faveur de la suppression des tests tuberculiques systématiques

- Pas de lien entre absence de réaction tuberculique et perte de protection clinique
- Plus d'intérêt si la revaccination est interrompue
- Suppression des tests tuberculiques en dehors du dépistage autour d'un cas constitue un message simple
- Évite l'inconfort de la situation où on ne pourra plus revacciner les enfants dont le test tuberculique est négatif
- Plus des trois quart du coût des activités de suivi post-vaccinal sont liés à la pratique des tests
- Connaissance de l'allergie tuberculique d'intérêt très limité dans le cadre des activités de dépistage autour d'un cas

# BCG en France: Réglementation actuelle

- Vaccination dès le premier mois pour les enfants vivant dans un milieu à risque
- Obligatoire pour l'entrée en collectivité
- Obligatoire pour les professions à caractère sanitaire et social
- Attestée par un document écrit ou une cicatrice pour les sujets nés après 1979
- La voie intra-dermique est la technique de référence

# Méta-analyse de l'efficacité du BCG administré chez l'enfant et le nourrisson

*Colditz, Pediatrics Juillet 1995, 96(1):29-42*

- Efficacité contre les formes extra-pulmonaires
  - 64 % contre les méningites
  - 78 % contre les formes disséminées
- Efficacité contre l'ensemble des formes
  - Essais contrôlés randomisés (4) : 74 %
  - Études cas-témoins (9) : 52 %
- Efficacité contre les formes avec confirmation bactériologique : 83 %

# Études françaises de l'efficacité du BCG

- Étude IP de Lille 1948-1971, (Gernez-Rieux, 1973)
  - Protection globale : 73 %
  - Protection contre les formes pulmonaires : 54,5 %
  - Protection contre les autres formes : 84 %
- Étude registre départemental Bas-Rhin, (Lotte, 1988)
  - Protection contre la méningite : 91 %
- Étude CNRST 1990 (Schwoebel, 1992)
  - Efficacité contre la méningite : 87,5 % [30-98 %]

# Impact épidémiologique de la vaccination BCG

- Expériences suédoise, tchèque et allemande d'arrêt de la vaccination systématique ont montré une augmentation réelle mais limitée de l'incidence de la TB chez l'enfant
- En Suède, augmentation de l'incidence chez les enfants appartenant à des groupes à risque, réduite par l'augmentation de la couverture chez ces enfants (essentiellement enfants de parents nés hors de Suède)

# Expérience suédoise d'arrêt de la vaccination (1975)

- En 1975, taux d'incidence de 19,9 pour 100.000 habitants
- A partir de 1975, vaccination sélective des groupes à risque (enfants issus de famille de pays à forte prévalence de TB...) mais mal appliquée
- Augmentation de la couverture dans cette population au début des années 80 (79 % en 1984)
- Légère augmentation de l'incidence chez les enfants : Efficacité vaccinale = 85 %
- Importante augmentation chez les enfants de parents étrangers, réduite par l'augmentation de la CV Efficacité vaccinale = 82 % [38 % - 95 %]

# Impact épidémiologique de la vaccination BCG

- Expériences suédoise, tchèque et allemande d'arrêt de la vaccination systématique ont montré une augmentation réelle mais limitée de l'incidence de la TB chez l'enfant
- En Suède, augmentation de l'incidence chez les enfants appartenant à des groupes à risque, réduite par l'augmentation de la couverture chez ces enfants (essentiellement enfants de parents nés hors de Suède)
- En Allemagne, comparaison RFA/RDA en faveur impact du BCG sur l'épidémiologie des méningites tuberculeuses
- Données irlandaises de comparaison de régions avec et sans BCG ont confirmé l'impact du BCG sur la TB de l'enfant

## Situation de la tuberculose en France par rapport aux critères UICTMR (Données 2000-02, brutes et corrigées de la sous-notification)

	<b>France entière</b>	<b>Critères UICTMR</b>
Taux d'incidence moyen (/ $10^5$ ), sur les 3 dernières années, des cas de TB BAAR +	<b>4,6 (brut) 5,7 (corrigé)</b>	<b>&lt; 5</b>
Taux d'incidence moyen (/ $10^7$ ), sur les 5 dernières années, des méningites chez les enfants < 5 ans	<b>0,4 (&lt; 1 corrigé)</b>	<b>&lt; 1</b>
Risque annuel infectieux (RAI)	<b><math>\cong</math> 0,01 % ?</b>	<b>&lt; 0,1 %</b>

# Estimation de l'impact actuel de la vaccination BCG en France

## Hypothèses quant à l'efficacité du BCG

- L'efficacité du BCG est essentiellement liée à son effet direct de protection des sujets vaccinés
- La durée de protection n'excède pas 15 ans
- L'impact des revaccinations est négligeable

## Mode de calcul

- $CEV = CO \times (1 / (1 - EV \times CV) - 1)$
- Avec CEV = cas évités par la vaccination
- CO = cas observés (source DO, corrigée de la sous-notification estimée à 75 % chez l'enfant)
- EV = efficacité vaccinale                      CV = couverture vaccinale

# Estimation du nombre annuel moyen de cas de tuberculose évités chez les enfants de moins de 15 ans par la vaccination BCG – France métropolitaine – DO 1997-2002 Hypothèse favorable à la vaccination

Age	Formes de tuberculose	Cas observés (moyenne annuelle)	Couverture vaccinale	Efficacité Vaccinale	Cas attendus en absence de vaccination	Cas évités par la vaccination
0 – 4 ans	Méningites/ miliaires	4,1	80 %	85 %	13	<b>9</b>
	Autres formes	177	80 %	75 %	441	<b>264</b>
	<b>Total</b>				454	<b>273</b>
5 - 14 ans	Méningites/ miliaires	1,6	95 %	85 %	9	<b>7</b>
	Autres formes	210	95 %	75 %	732	<b>522</b>
	<b>Total</b>				741	<b>529</b>
Total 0-14 ans	Méningites/ miliaires	5,7			22	<b>16</b>
	Autres formes	387			1173	<b>786</b>
	<b>Total</b>	<b>393</b>			1195	<b>802</b>

# Possibilités d'évolution de la primo- vaccination BCG

- **Maintien de la vaccination généralisée des enfants**
- **Vaccination dans les trois régions de forte prévalence de tuberculose (au dessus du seuil UICTMR pour les formes BAAR +) : Ile-de-France, PACA et Bretagne**
- **Vaccination des enfants vivant dans des milieux à risque**
- **Abandon total de la vaccination**

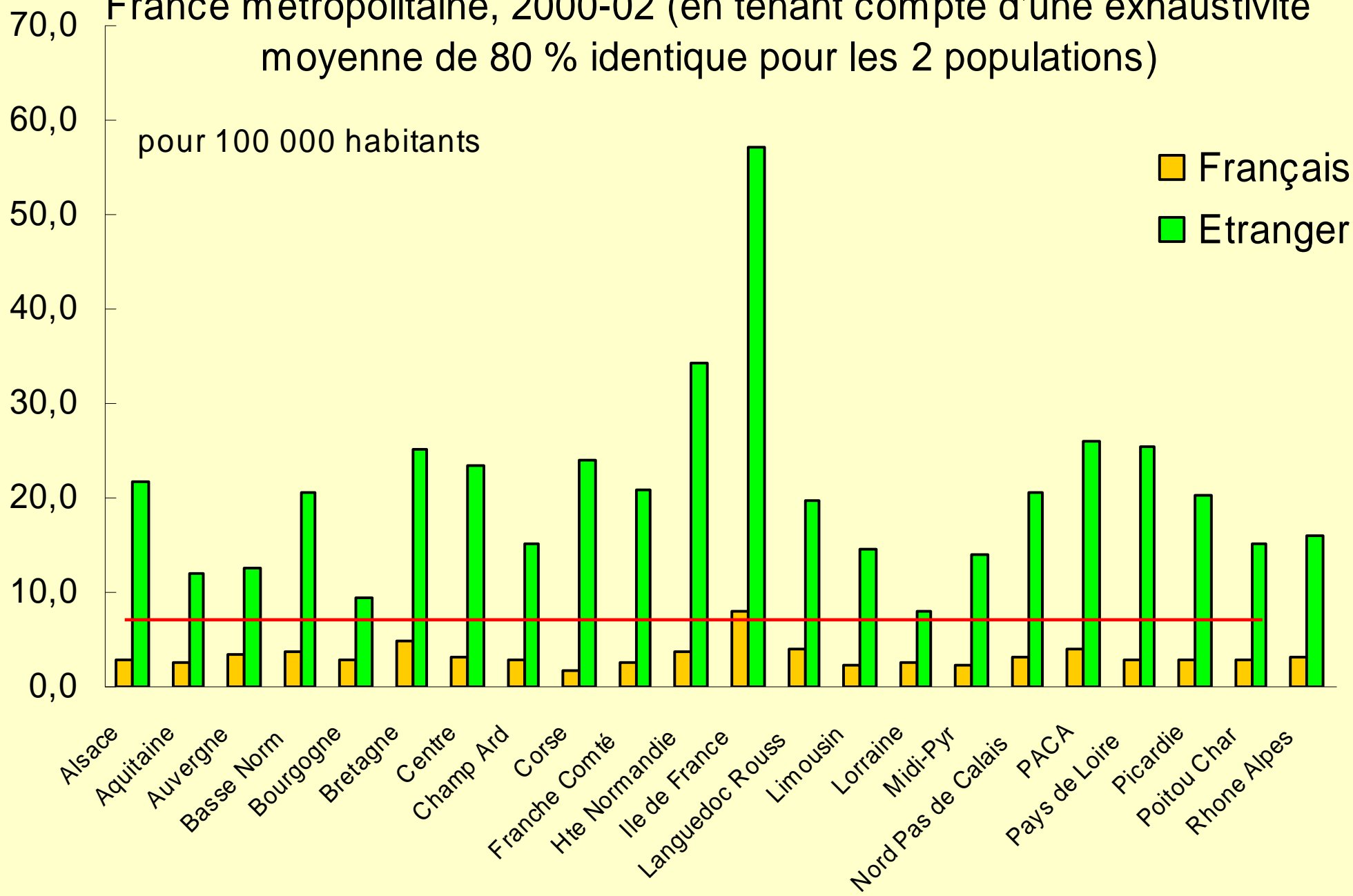
**Taux d'incidence moyen des TB BAAR + (entre 2000 et 2002 ) selon la nationalité et par région. France métropolitaine (corrigé sur la base d'un taux d'exhaustivité de 80 %, identique pour les 2 populations).**

REGIONS	Nationalité		
	Française	Étrangère	Total
<b>Ile-de-France</b>	7,9	57,2	<b>13,5</b>
<b>PACA</b>	4,1	25,9	<b>5,7</b>
<b>Bretagne</b>	4,9	25,1	<b>5,2</b>
Languedoc-Roussillon	3,9	19,6	4,8
Haute-Normandie	3,6	34,2	4,5
Alsace	3,0	21,6	4,4
Basse-Normandie	3,8	20,6	4,1
Centre	3,1	23,4	3,9
Corse	1,6	24,1	3,8

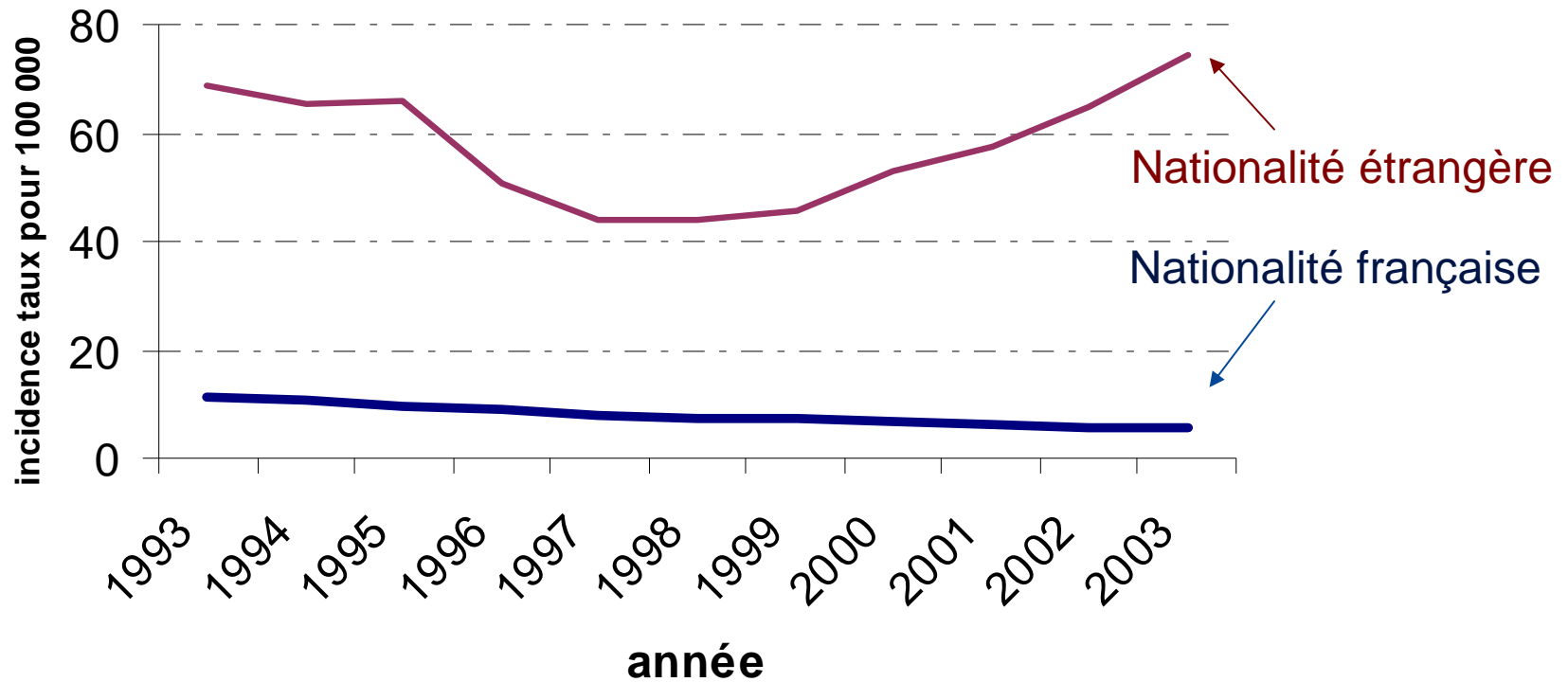
# Arguments en défaveur de la stratégie de vaccination BCG dans 3 régions

- Si exhaustivité réelle < 80 %, plus de 3 régions à inclure
- Conduit à vacciner une % importante d'enfants à faible risque vivant dans des régions à haute incidence
- Laisse sans protection les enfants à haut risque vivant dans des régions de faible incidence :
  - Vaccination dans ces trois régions éviterait entre 55 % et 85 % des cas évités par la vaccination généralisée (InVS 2001)
  - Problème des 15 à 45 % de formes évitables restantes
- **Grandes difficultés de mise en oeuvre**
  - **Risque de remise en cause annuelle des régions ciblées**
  - **Gestion des changements de domicile des enfants**
  - **Seuil de  $5/10^5$  peu discriminant**

Taux d'incidence moyen de BAAR+ selon la nationalité et par région.  
France métropolitaine, 2000-02 (en tenant compte d'une exhaustivité  
moyenne de 80 % identique pour les 2 populations)



# Incidence de la tuberculose selon la nationalité, France métropolitaine, 1993-2003.



# Stratégie de vaccination des enfants vivant dans des milieux à haut risque de tuberculose

- Définition suédoise des enfants à risque
  - Enfant de nationalité étrangère
  - Enfant de famille provenant d'un pays de forte prévalence
  - Antécédent familial de tuberculose
  - Séjour prolongé prévu dans un pays de forte endémicité
- Trois niveaux de couverture envisagés des enfants à risque (après abrogation de l'obligation vaccinale): 10 %, 50 %, 95 %
- Enquête « Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile-de-France en 1997 » : 75 % d'enfants correspondant aux 3 premiers critères (sur 93 enregistrements renseignés)
- Estimation de l'effectif de la population-cible : 12 % des enfants (Source INED / INSEE)

# Impact épidémiologique de différentes options de modification de la primo-vaccination BCG

(hypothèse d'efficacité du BCG favorable à la vaccination)

	BCG ciblé CV = 95 %	BCG ciblé CV = 50 %	BCG ciblé CV = 10 %	Arrêt total
Cas de TB additionnels	200	485	740	800
Effets secondaires évités	10 BCGites 260 adénites	11 BCGites 280 adénites	12 BCGites 295 adénites	12 BCGites 300 adénites

Estimation de 350 infections à mycobactéries atypiques additionnels en cas d'arrêt total de la vaccination BCG

# Impact épidémiologique de différentes options de modification de la primo-vaccination BCG

(hypothèse de base d'efficacité du BCG \*)

	BCG ciblé CV = 95 %	BCG ciblé CV = 50 %	BCG ciblé CV = 10 %	Arrêt total
Cas de TB additionnels	80	195	295	320
Effets secondaires évités	10 BCGites 260 adénites	11 BCGites 280 adénites	12 BCGites 295 adénites	12 BCGites 300 adénites

\* Efficacité de 75 % contre les méningites et les miliaires, de 50 % contre les autres formes

## Synthèse: Avantages/inconvénients statu quo

- Excès de cas en cas d'arrêt du BCG plutôt en faveur du maintien de la vaccination généralisée
- Cependant, cette stratégie implique la survenue d'une douzaine de BCGites disséminées par an
- Le ciblage, en vaccinant < 15 % de la population d'enfants, permettrait d'éviter environ les  $\frac{3}{4}$  des cas actuellement évités
- Cependant difficulté +++ à maintenir une couverture élevée dans la population ciblée, de par l'abrogation vaccinale
- Problèmes +++ de faisabilité/acceptabilité sociale du ciblage
- Toute cette réflexion est remise en cause par la décision du laboratoire AP-MSD d'arrêter la production du Monovax®
- Environ  $\frac{1}{2}$  des médecins ne se sentent pas prêts à vacciner les nourrissons par voie intradermique

# Position du CTV/CSHPF (30/09/05)

- A terme, suspension de l'obligation vaccinale...
- Et vaccination des seuls enfants à risque élevé (enfant né ou dont  $\geq 1$  parent est originaire d'un pays d'incidence élevée, devant y séjourner  $\geq 3$  mois, avec ATCD familiaux de TB, dans une situation jugée à risque par le médecin)
- Dans l'attente de l'élaboration / mise en œuvre effective d'un **Plan national de lutte contre la tuberculose** centré sur :
  - Dépistage précoce des infections et des cas
  - Recherche précoce et suivi des cas secondaires et contamineurs
  - Traitements bien conduits et supervisés
  - Mise en place d'outils de suivi des tuberculoses et fins de traitement, des BCGites généralisées et des mycobactérioses atypiques

# Position du CTV/CSHPF (30/09/05) (2)

- En attendant
  - Vaccination enfants à risque premières semaines de vie, et quand c'est possible > 6 mois pour les enfants à faible risque
  - Formation initiale et continue à la vaccination intradermique

## Autres mesures non vaccinales

- Dépistage de l'infection par IDR chez les enfants à risque scolarisés, avant la sortie de l'école élémentaire, ou à leur arrivée pour les primo-migrants
- Dépistage de la TB par radio à l'embauche et suivi spécifique chez toute personne amenée à travailler régulièrement aux contact direct d'enfants < 15 ans, immunodéprimée ou originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse, en France depuis < 10 ans

# Recommandations de l'audition publique sur la levée de l'obligation vaccinale BCG 13-14/11/06

- Suspension de l'obligation vaccinale pour tous les enfants, à l'exception du département de Guyane
- Proposition systématique de vaccination BCG pour tous les enfants, dans le 1<sup>er</sup> mois de vie
- Sur la base d'une évaluation au niveau individuel du risque effectuée durant la grossesse, à la naissance ou en post-partum
- Sur cette base, 3 niveaux de recommandation de vaccination BCG
  - Forte recommandation pour les enfants à haut risque de tuberculose
  - Simple recommandation pour les enfants présentant un risque possible de contact avec un adulte à risque
  - Possibilité de vaccination pour les autres, à la demande des parents

# Niveaux de recommandation et critères proposés pour définir le niveau de risque des enfants

## **Recommandation forte** pour les enfants à risque élevé :

- dont au moins l'un des parents est originaire d'un pays de forte endémie
- ayant des antécédents familiaux de tuberculose
- vivant dans des conditions socio-économiques défavorables ou précaires
- vivant dans un département à forte incidence ( $10 \cdot 10^{-5}$  ou BAAR +  $> 5 \cdot 10^{-5}$ )
- devant séjourner plus de 3 mois dans l'un des pays de forte endémie ;
- dans une situation jugée par le médecin à risque d'exposition au BK

## **Recommandation simple** pour les enfants avec un possible risque de contact, à la maison, à l'école ou dans tout autre lieu de vie de l'enfant, avec un adulte :

- originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- exposé : personnels soignants, policiers, expatriés, services sociaux, organismes caritatifs ou humanitaires, personnel pénitentiaire, détenus...