



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Nadine ANGELMANN**

le 30 septembre 2009

**MÉDECINS GÉNÉRALISTES ET PÉDIATRES DE MATERNITÉ FACE AU BCG  
APRÈS MODIFICATION DES RECOMMANDATIONS VACCINALES**

Examineurs de la thèse :

|                       |            |           |
|-----------------------|------------|-----------|
| M. Christian RABAUD   | Professeur | Président |
| M. Philippe HARTEMANN | Professeur | Juge      |
| M. Cyril SCHWEITZER   | Professeur | Juge      |
| M. Francis RAPHAEL    | Professeur | Juge      |



**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**Nadine ANGELMANN**

le 30 septembre 2009

**MÉDECINS GÉNÉRALISTES ET PÉDIATRES DE MATERNITÉ FACE AU BCG  
APRÈS MODIFICATION DES RECOMMANDATIONS VACCINALES**

Examineurs de la thèse :

|                       |            |           |
|-----------------------|------------|-----------|
| M. Christian RABAUD   | Professeur | Président |
| M. Philippe HARTEMANN | Professeur | Juge      |
| M. Cyril SCHWEITZER   | Professeur | Juge      |
| M. Francis RAPHAEL    | Professeur | Juge      |

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT**

**Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Assesseurs :**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

**M. Christophe NEMOS**

**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**

**M. le Professeur Laurent BRESLER**

**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE – Daniel ANTHOINE – Alain BERTRAND – Pierre BEY – Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY – Michel BOULANGE – Jean-Claude BURDIN – Claude BURLET – Daniel BURNEL – Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE – Gérard DEBRY – Jean-Pierre DELAGOUTTE – Emile de LAVERGNE – Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC – Jean DUHEILLE – Adrien DUPREZ – Jean-Bernard DUREUX – Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE – Jean FLOQUET  
Robert FRISCH – Alain GAUCHER – Pierre GAUCHER – Hubert GERARD – Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ – Oliéro GUERCI – Pierre HARTEMANN – Claude HURIET – Christian JANOT – Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT – Pierre LANDES – Alain LARCAN – Marie-Claire LAXENAIRE – Michel LAXENAIRE – Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN – Bernard LEGRAS – Michel MANCIAUX – Jean-Pierre MALLIÉ – Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN – Pierre NABET – Jean-Pierre NICOLAS – Pierre PAYSANT – Francis PENIN – Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN – Guy PETIET – Luc PICARD – Michel PIERSON – Jean-Marie POLU – Jacques POUREL – Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER – Michel RENARD – Jacques ROLAND – René-Jean ROYER – Paul SADOUL – Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET – Danièle SOMMELET – Michel STRICKER – Gilbert THIBAUT – Augusta TREHEUX – Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT – Paul VERT – Colette VIDAILHET – Michel VIDHAILET – Michel WAYOFF – Michel WEBER

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)**

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Professeur François KOHLER -- Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET – Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie cellulaire*)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64<sup>ème</sup> section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

65<sup>ème</sup> section : **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

66<sup>ème</sup> section : **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

-----

67<sup>ème</sup> section : **BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

### Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE  
Docteur Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Simone MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON – Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Paul VERT – Professeur Michel VIDHAILET

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Intitute of Technology, Atlantas (U.S.A)*

**A notre Maître et Président de Thèse**

**Monsieur le Professeur Christian RABAUD**

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Philippe HARTEMANN**

Professeur d'Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse estime.

**A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER**

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre grande considération.

**A notre Juge et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Docteur Francis RAPHAEL**

Professeur Associé de Médecine Générale

Vous avez accepté de superviser notre mémoire de DES puis notre thèse et nous vous remercions sincèrement pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre dynamisme et vos précieux conseils durant ces deux années.

Que l'aboutissement de ce travail soit le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nous tenons à remercier tous les médecins qui ont accepté de prendre un peu de leur temps pour participer à cette étude.

Un grand merci à Niamh et Lilian, sans qui le projet de l'enquête par voie électronique n'aurait probablement jamais abouti.

Merci à Camille pour son aide précieuse lors de la saisie et de l'analyse des données.

Merci à Marie pour ses corrections et sa patience face aux caprices de mon PC.

Merci à Martine pour ses traductions.

**A mes parents**

Pour votre soutien, votre tendresse, votre amour. Pour m'avoir toujours permis de naviguer à bord d'un merveilleux bateau...

**A Carole, ma soeur**

Pour ta générosité, ton attention, ton amour. A nous les vacances et Villa Pompéi maintenant !

**A toute ma famille****A Ninie**

Pour ta spontanéité, ta joie de vivre, ton style rien qu'à toi... Pour tout ce que nous partageons depuis presque 30 ans. Je souhaite que ça ne change jamais.

**A Mimie**

Pour ton sourire, ton ouverture d'esprit, ton charisme. Je tiens à toi, *gorgeous girl* !

**A Cam**

Pour ta sincérité, ton énergie, tes "dîners plus que parfaits"... et notre amitié.

**A David**

Pour notre complicité et les émotions que nous partageons.

**A Jérôme**

Pour ta présence toujours bienveillante. Les personnes en qui j'ai confiance à 200% sont peu nombreuses et tu en fais partie.

**A Sylvain, alias Bill**

Pour ton esprit vif et enjoué. Pour le sourire en coin que tu esquisses certainement en ce moment...

**A Luc**

Pour la sensibilité, la générosité et la bonne humeur qui font de toi un tonton unique et irremplaçable.

**A Matou, Greg, Yo, Odile et Rémy, Miss and Mister Gourmiche, Doriane et DG**

Pour tous les bons moments que je passe à vos côtés.

**A Clem**

Pour ta forte personnalité et tes éclats de rire. Pour les inoubliables soirées déguizmo et heures passées à l'assoc' ! Vivement ton prochain passage à Nancy !

**A Charlotte, Stéph, Cécile, Fanny**

Pour votre côté intrépide, votre créativité et votre goût des voyages. Je suis vraiment contente que la fac m'ait permis de vous connaître.

**A Val**

Pour ta bonne humeur et ton regard pétillant. Pour la superwoman que tu es devenue à l'hôpital et que j'admire ! A quand notre prochain petit apéro ?

**A Marie**

Pour nos débuts mémorables en A1 !! J'ai depuis appris à découvrir le (petit ?) grain de folie qui se cache derrière ton sourire innocent et qui m'amuse toujours autant. Plop ?

**A Sophie**

Pour nos premiers pas ensemble à l'hôpital de Bar, pour nos p'tits restos et soirées sympas depuis. Mais surtout, pour nous prouver que le stade 1', ça peut durer des années !!!

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

# ***Table des Matières***

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| <b><u>Introduction</u></b> ..... | 21 |
|----------------------------------|----|

|   |    |
|---|----|
| <b><u>Première partie : Rappels</u></b> ..... | 24 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| <b>I. Tuberculose : Physiopathologie et épidémiologie</b> ..... | 25 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| 1. De la rencontre avec le bacille à la maladie tuberculeuse ..... | 25 |
|--|----|

|                           |    |
|---------------------------|----|
| a. La contamination ..... | 25 |
|---------------------------|----|

|  |    |
|--|----|
| b. Les différentes expressions de la relation hôte-pathogène ..... | 26 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| 2. Zoom sur l'épidémiologie actuelle de la tuberculose ..... | 28 |
|--|----|

|                            |    |
|----------------------------|----|
| a. Au niveau mondial ..... | 28 |
|----------------------------|----|

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| b. A l'échelle européenne ..... | 31 |
|---------------------------------|----|

|                    |    |
|--------------------|----|
| c. En France ..... | 33 |
|--------------------|----|

|  |    |
|--|----|
| <b>II. La vaccination par le BCG</b> ..... | 38 |
|--|----|

|                     |    |
|---------------------|----|
| 1. Historique ..... | 38 |
|---------------------|----|

|   |    |
|---|----|
| 2. Un vaccin controversé dans les pays de faible endémicité ..... | 39 |
|---|----|

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| a. Une efficacité partielle ..... | 39 |
|-----------------------------------|----|

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| b. Un vaccin « égoïste » ..... | 41 |
|--------------------------------|----|

|   |    |
|---|----|
| c. Une technique d'injection complexe ..... | 42 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| d. Des effets indésirables non négligeables ..... | 43 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| 3. Evolution de la politique de vaccination par le BCG en France ..... | 48 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| a. L'obligation vaccinale source de débats dès sa promulgation ..... | 48 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| b. L'allègement progressif de la politique vaccinale ..... | 49 |
|--|----|

|   |    |
|---|----|
| c. L'étude des scénarios alternatifs à la vaccination généralisée ..... | 49 |
|---|----|

|   |    |
|---|----|
| d. L'accélération des débats suite à l'arrêt de commercialisation du Monovax® ..... | 51 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| e. Juillet 2007 : la suppression de l'obligation vaccinale ..... | 53 |
|--|----|

## **Deuxième partie :**

|   |    |
|---|----|
| <b><i>Position adoptée quant à la vaccination par le BCG : résultats d'une enquête menée auprès de médecins généralistes libéraux installés en Lorraine</i></b> ..... | 54 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| <b>I. Contexte et Objectifs de l'enquête</b> ..... | 55 |
|--|----|

|  |    |
|--|----|
| <b>II. Matériel et Méthodes</b> .....  | 55 |
| 1. Population étudiée et phase de recueil des données .....  | 55 |
| 2. Validation et exploitation des données .....  | 56 |
| <b>III. Résultats</b> .....  | 56 |
| 1. Profil sociodémographique des médecins répondants .....   | 57 |
| 2. Pratique de la vaccination par le BCG depuis la disparition du Monovax® .....   | 58 |
| a. Connaissances théoriques concernant l'efficacité du BCG .....   | 58 |
| b. Formation à la technique d'injection intradermique .....  | 59 |
| c. Nombre de BCG SSI® réalisés .....   | 59 |
| d. Réalisation de l'intradermoréaction à la tuberculine .....  | 62 |
| e. Position des répondants concernant la vaccination par le BCG avant l'annonce officielle de la levée de l'obligation vaccinale ..... | 63 |
| f. Réactions à l'annonce officielle le 11 juillet 2007 de la suppression de l'obligation vaccinale par le BCG .....                    | 65 |
| 3. Difficultés rencontrées au cours de cette vaccination .....   | 66 |
| a. Effets indésirables .....   | 66 |
| b. Evaluation du risque de tuberculose chez l'enfant .....   | 67 |
| c. Sensibilisation des futurs parents à cette vaccination .....  | 67 |
| d. Refus de vaccination par le BCG SSI® de la part des parents .....   | 67 |
| 4. Pour conclure .....   | 68 |
| a. Lieu « optimal » pour la vaccination contre la tuberculose .....  | 68 |
| b. Commentaires libres .....   | 68 |

### **Troisième partie :**

#### ***Position adoptée quant à la vaccination des nouveau-nés par le BCG à la maternité : résultats d'une enquête menée auprès des pédiatres exerçant dans les différentes maternités lorraines*** .....

|   |    |
|---|----|
| <b>I. Contexte et Objectifs de l'enquête</b> .....          | 71 |
| <b>II. Matériel et Méthodes</b> .....                       | 71 |
| 1. Population étudiée et phase de recueil des données ..... | 71 |
| 2. Validation et exploitation des données .....             | 72 |

|  |    |
|--|----|
| <b>III. Résultats</b> .....  | 72 |
| <b>1. Profil sociodémographique des médecins répondants</b> .....  | 72 |
| <b>2. Pratique de la vaccination par le BCG depuis la disparition du Monovax®</b> .....  | 73 |
| a. Formation à la technique d'injection intradermique .....  | 73 |
| b. Nombre de BCG SSI® réalisés .....   | 73 |
| <b>3. Difficultés rencontrées au cours de la vaccination par le BCG SSI®</b> .....   | 74 |
| a. Effets indésirables .....   | 74 |
| b. Evaluation du risque de tuberculose chez l'enfant .....   | 75 |
| <b>4. Qu'en est-il de la vaccination par le BCG à la maternité ?</b> .....   | 76 |
| a. Attitude des répondants avant la suspension de l'obligation vaccinale .....   | 76 |
| b. Attitude des répondants depuis l'instauration en juillet 2007 d'une politique de vaccination ciblée .....                     | 76 |
| c. Impact du changement de stratégie vaccinale sur l'attitude des répondants .....   | 78 |
| <b>5. Pour conclure</b> .....  | 79 |
| <br>   |    |
| <b><u>Discussion</u></b> .....   | 80 |
| <b>I. Atouts et limites méthodologiques des enquêtes</b> .....   | 81 |
| <b>II. Analyse des principaux résultats</b> .....  | 82 |
| <b>1. Expérience des répondants en matière de vaccination par le BCG SSI®</b> .....  | 82 |
| <b>2. Difficultés pouvant influencer sur la position adoptée par les répondants quant à la vaccination par le BCG SSI®</b> ..... | 83 |
| a. Fréquence des effets indésirables postvaccinaux observés .....  | 83 |
| b. Contraintes liées à l'administration du BCG SSI® et manque de formation à l'injection intradermique chez le nourrisson .....  | 86 |
| c. Complexité de l'évaluation du risque individuel d'exposition à la tuberculose .....   | 88 |
| d. Eventuels refus de vaccination de la part des familles .....  | 89 |
| <b>3. Réticences de certains médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination intradermique en cabinet privé</b> .....          | 90 |
| <b>4. Avis des répondants concernant la vaccination des nouveau-nés à la maternité</b> .....                                     | 92 |
| <b>III. L'expérience de la Suède en matière d'arrêt de la vaccination généralisée</b> .....                                      | 94 |
| <b>IV. Premières estimations du taux de couverture vaccinale depuis la levée de l'obligation de vaccination par le BCG</b> ..... | 95 |

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| <b><u>Conclusion</u></b> ..... | 97 |
|--------------------------------|----|

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| <b><u>Bibliographie</u></b> ..... | 100 |
|-----------------------------------|-----|

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| <b><u>Annexes</u></b> ..... | 110 |
|-----------------------------|-----|

|   |     |
|---|-----|
| <b>Annexe 1</b> : La Région Europe de l’OMS en 2008 ..... | 111 |
|---|-----|

|   |     |
|---|-----|
| <b>Annexe 2</b> : UICTMR : Critères permettant d’envisager la suppression de la vaccination systématique par le BCG ..... | 112 |
|---|-----|

|   |     |
|---|-----|
| <b>Annexe 3</b> : Formulaire de déclaration obligatoire de la tuberculose ..... | 113 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| <b>Annexe 4</b> : Zones géographiques à forte incidence tuberculeuse ..... | 114 |
|--|-----|

|  |     |
|--|-----|
| <b>Annexe 5</b> : 1 <sup>ère</sup> enquête : Questionnaire adressé aux médecins généralistes ..... | 115 |
|--|-----|

|   |     |
|---|-----|
| <b>Annexe 6</b> : 2 <sup>ème</sup> enquête : Questionnaire adressé aux pédiatres de maternité ..... | 118 |
|---|-----|

# ***Introduction***

Avec environ 2 milliards de sujets infectés, soit un tiers de l'humanité [1], et 4800 décès par jour, la tuberculose est actuellement l'une des causes de morbidité et de mortalité d'origine infectieuse les plus importantes dans le monde [2].

La lutte contre cette pathologie est progressivement devenue l'une des priorités en termes de santé publique à l'échelle de la planète. Elle repose essentiellement sur la détection précoce des cas, le traitement adapté des sujets infectés, et la chimioprophylaxie des personnes exposées.

L'effet de la vaccination par le BCG est par contre plus limité. L'objectif principal de ce vaccin est de protéger les nourrissons et jeunes enfants contre les formes graves de la maladie, principalement extra-pulmonaires, telles que les méningites dont le taux de guérison sans séquelle est inférieur à 50% et les miliaires. Son efficacité est moindre pour prévenir les formes pulmonaires, contagieuses, et est limitée dans le temps. Le BCG n'a alors finalement qu'un impact très faible, voire nul, sur la circulation du bacille tuberculeux dans la population et sa transmission entre adultes, qui représentent la principale source de contamination [3,4]. Il est par ailleurs potentiellement source d'effets secondaires dont la gravité est extrêmement variable. Son rôle reste bien entendu majeur dans les pays de forte endémicité tuberculeuse où le risque de contamination des enfants est très important. Il est par contre, pour ces différentes raisons, controversé depuis plusieurs décennies dans de nombreux pays industrialisés où l'épidémiologie de la tuberculose, historiquement liée à la pauvreté et à la précarité, est bien différente. La grande diversité des stratégies vaccinales adoptées par ces pays de faible incidence, allant de l'absence totale de vaccination à la vaccination de tous les nouveau-nés, reflète d'ailleurs bien leurs divergences quant à la place à accorder au BCG dans la lutte contre la maladie [5,6].

La France est restée jusqu'au début des années 2000 l'un des pays industrialisés à maintenir une politique vaccinale souvent considérée comme « lourde et contraignante » malgré une faible incidence de tuberculose. Les recommandations ont ensuite beaucoup évolué, avec notamment la suppression en 2004 de la revaccination et des tests tuberculiques de contrôle systématique après primovaccination [7,8]. Dans le même temps se multipliaient déjà les interrogations relatives à la pertinence du maintien de l'obligation vaccinale pour l'entrée en collectivité et s'amorçait une réflexion à ce sujet au ministère de la Santé.

Les débats s'accéléchèrent en 2005 lors de l'arrêt de commercialisation du Monovax<sup>®</sup>, seul dispositif de vaccination par multipuncture jusqu'alors disponible en France, et utilisé pour plus de 90% des vaccinations pour des raisons pratiques d'acceptabilité et de tolérance [9,10]. Son retrait du marché supprima dès janvier 2006 toute alternative à l'utilisation du BCG SSI<sup>®</sup>, vaccin à administrer par voie intradermique. Les difficultés techniques rencontrées lors de la réalisation de ce dernier au cours des premiers mois de vie et ses effets secondaires, plus fréquents qu'avec le Monovax<sup>®</sup>, furent d'emblée source de vives réticences de la part des vaccinateurs et conduisirent rapidement à une diminution de plus de 50% de la couverture vaccinale malgré l'obligation de vaccination encore en vigueur [11].

Après plusieurs études et expertises concernant les différents scénarios alternatifs à la vaccination généralisée, une nouvelle stratégie fût finalement adoptée. Le 11 juillet 2007, Madame Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, annonça ainsi officiellement le lancement du programme national de lutte contre la tuberculose, et la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG chez l'enfant et l'adolescent au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus à risque d'exposition au bacille [12,13]. Plusieurs pays européens dont la Suisse, les Pays-Bas, la Suède, le Royaume-Uni, la Slovénie et l'Italie appliquaient déjà une telle politique de vaccination ciblée, avec toutefois des différences concernant les facteurs de risque pris en compte pour définir les populations à vacciner [6].

L'efficacité d'une telle stratégie dépend avant tout de la capacité à obtenir et à maintenir une couverture vaccinale élevée chez les enfants les plus à risque d'exposition à la maladie. L'implication de tous les professionnels de santé concernés est alors primordiale pour y parvenir.

Dans ce contexte, nous avons réalisé au cours de l'été 2007 une enquête auprès de médecins généralistes lorrains afin d'identifier leur position quant à la réalisation du BCG par voie intradermique et les différents arguments et facteurs la sous-tendant.

Une seconde enquête a ensuite été proposée en janvier 2009 aux pédiatres exerçant dans les différentes maternités lorraines, avec pour objectif principal de connaître leur attitude vis-à-vis de la vaccination des nouveau-nés par le BCG dans le cadre spécifique de la maternité.

Ce travail s'articule alors en quatre parties. En premier lieu, nous rappellerons les points essentiels concernant la physiopathologie et l'épidémiologie de la tuberculose, l'histoire du BCG et l'évolution de la politique vaccinale le concernant en France. Les deux enquêtes et leurs résultats seront ensuite présentés successivement. Enfin, nous verrons s'il est possible d'après ces données d'identifier certains facteurs ou comportements susceptibles d'influer sur l'application des nouvelles recommandations vaccinales.

# **Première partie : Rappels**

*Physiopathologie et épidémiologie de la tuberculose*

*Historique de la vaccination par le BCG*

*Evolution de la politique vaccinale française*

Les notions rappelées dans cette première partie sont destinées à mieux comprendre la place que peut occuper la vaccination par le BCG dans la lutte contre la tuberculose, et les enjeux de la politique vaccinale actuellement en vigueur en France.

# **I. Tuberculose :**

## **Physiopathologie et épidémiologie**

### 1. De la rencontre avec le bacille à la maladie tuberculeuse

#### **a. La contamination**

La tuberculose est une maladie infectieuse causée dans la très grande majorité des cas par *Mycobacterium tuberculosis*. Cet agent pathogène fût identifié en 1882 par Robert Koch et porta longtemps son nom : bacille de Koch. *Mycobacterium bovis*, *africanum* ou encore *Mycobacterium microti*, *canettii*, *caprae* et *pinnipedii*, formant avec lui le complexe *tuberculosis*, ne sont que très exceptionnellement responsables de cas de tuberculose humaine [14,15].

Le genre *Mycobacterium* regroupe aussi d'autres espèces pathogènes pour l'homme, telles que *Mycobacterium leprae* ou *ulcerans*, et de nombreuses autres espèces largement répandues dans l'environnement. Ces mycobactéries environnementales, non tuberculeuses, également appelées mycobactéries atypiques comme le complexe *avium-intracellulare* ou *Mycobacterium marinum*, sont notamment retrouvées dans l'eau, les sols ou les poussières. Pathogènes occasionnels, elles peuvent contaminer l'homme par voie cutanée, pulmonaire ou digestive, et être responsables d'affections localisées ou disséminées. Chez les enfants infectés par ces mycobactéries atypiques, les atteintes les plus fréquemment observées sont les adénites. [4]

La tuberculose se transmet par voie aérienne à partir des formes respiratoires de la maladie, qui sont les seules formes contagieuses : pulmonaires essentiellement, bronchiques ou laryngées. La contamination est due à l'inhalation de bactéries en suspension dans l'air et nécessite généralement, contrairement à d'autres pathologies plus contagieuses comme la grippe, un contact rapproché, prolongé, souvent en milieu confiné. Le risque de contamination dépend donc de la proximité et de la durée de contact avec le sujet infecté, mais aussi du degré de contagiosité de ce sujet [16], et peut-être de la virulence de la souche bactérienne [4]. La contagiosité est d'autant plus importante que la personne infectée est bacillifère ou en d'autres termes, que le nombre de BAAR (bacilles acido-alcool-résistants) retrouvés à l'examen microscopique direct de ses expectorations est élevé. Le caractère non bacillifère chez l'adulte n'exclut pas la contagiosité, qui est cependant nettement moindre dans ce cas [4]. On estime finalement d'une part qu'un sujet atteint de tuberculose active et contagieuse contamine, en l'absence de traitement, 10 à 15 personnes en moyenne chaque année [1,4]. D'autre part, environ 30% des personnes considérées comme très exposées à un cas de tuberculose contagieuse seraient contaminées [16].

## **b. Les différentes expressions de la relation hôte-pathogène**

Après contamination de l'organisme par le bacille tuberculeux, plusieurs situations peuvent être observées en fonction notamment de la relation hôte-pathogène, impliquant des facteurs environnementaux, et possiblement des facteurs génétiques de susceptibilité ou de résistance à la maladie tuberculeuse [4] :

### ✓ *L'absence d'infection*

En cas de succès des défenses innées de l'hôte, et généralement lors de contaminations non massives et non répétées, les bacilles peuvent être rapidement et définitivement éliminés de l'organisme [4].

### ✓ *L'infection tuberculeuse latente*

La réponse immunitaire à l'égard de *Mycobacterium tuberculosis* est essentiellement une réponse à médiation cellulaire qui a pour but de limiter la multiplication des bacilles dans l'organisme. L'activation réciproque des macrophages et des clones de lymphocytes T spécifiques fait intervenir de nombreuses cytokines dont les principales sont l'IFN- $\gamma$  (interféron gamma), sécrété par les lymphocytes T, le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), sécrété par les macrophages, et l'IL-12 (interleukine 12), produite par les macrophages et augmentant la sécrétion d'IFN- $\gamma$ . Ce dernier point explique en particulier que l'adjonction d'IL-12 au BCG augmente considérablement son efficacité. [17,18]

Il existe lors de la primo-infection latente un équilibre entre le système immunitaire de l'hôte et les bacilles, qui restent quiescents. Le sujet est asymptomatique, la radiographie pulmonaire normale et les examens bactériologiques sont négatifs. Cette infection latente ne se traduit que par une positivité de l'intradermoréaction, témoignant d'une réaction d'hypersensibilité de type retardé à la tuberculine ou à des protéines partiellement purifiées qui en sont dérivées (PPD). [4]

Après un certain temps, les bacilles peuvent être détruits et éliminés de l'organisme, ce qui est fréquemment le cas chez l'adulte immunocompétent [19]. A défaut, l'infection peut se prolonger indéfiniment ou évoluer, après plusieurs mois ou années, vers une tuberculose maladie. Ainsi, dans les populations à bas risque de transmission, le développement d'une tuberculose maladie chez un adulte est dans la majorité des cas secondaire à la réactivation d'une infection ancienne, contrairement aux populations à haut risque de transmission où il fait le plus souvent suite à une (ré)infection récente [4].

### ✓ *La maladie tuberculeuse, ou tuberculose maladie*

Les défenses immunitaires de l'hôte ne parviennent pas ici à limiter la multiplication des bacilles et à contenir l'infection. La réaction inflammatoire induite et amplifiée par les lymphocytes T ayant migré au niveau du foyer infectieux donne lieu à un tubercule, pouvant évoluer vers un granulome avec nécrose centrale et fibrose caséuse. [4]

Le sujet atteint présente alors des symptômes généraux aspécifiques tels qu'une altération de l'état général, un amaigrissement, de la fièvre, des sueurs nocturnes, associés à d'autres signes cliniques, radiologiques et bactériologiques variant selon la localisation de la maladie. Il faut cependant noter que chez l'enfant, la tuberculose maladie reste asymptomatique dans 20 à 60% des cas selon les séries [4].

Les formes pulmonaires, potentiellement contagieuses, sont les plus fréquentes et associent classiquement une toux, des douleurs thoraciques et épisodes d'hémoptysie. Les formes extra-pulmonaires, plus rares, isolées ou associées aux formes pulmonaires sont multiples : ganglionnaires, pleurales, osseuses, articulaires, neuro-méningées, uro-génitales, digestives, surrénaliennes, cutanées... Dans les cas les plus graves peut avoir lieu une dissémination de l'infection par voie hématogène responsable d'une atteinte diffuse et souvent mortelle : la miliaire tuberculeuse. [4]

Environ 80% des méningites et des miliaries surviennent chez des enfants de moins de 5 ans, le risque de développer une forme grave étant particulièrement important chez le nourrisson. Ce risque est ensuite considérablement réduit chez les enfants plus âgés et les adultes. [20,21]

La tuberculose est une pathologie potentiellement mortelle en l'absence de traitement. Son traitement se base sur une chimiothérapie à prendre sur une durée prolongée, de 6 mois habituellement, et associant plusieurs antibiotiques parmi lesquels l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide sont les plus utilisés. Un traitement inadapté, mal conduit ou arrêté précocement expose aux risques de rechute et d'émergence de résistances des bacilles aux antituberculeux. En France, cette pathologie est prise en charge à 100% par la sécurité sociale au titre des affections longue durée (ALD).

#### ✓ *Les facteurs de risque de la tuberculose maladie*

La tuberculose maladie peut survenir d'emblée dans le cadre d'une primo-infection tuberculeuse patente. Cette tuberculose de primo-infection prédomine chez les enfants, les adolescents et les sujets immunodéprimés [4].

Plus fréquemment, il s'agit d'une infection latente ayant évolué après un certain temps vers une maladie tuberculeuse. Plusieurs facteurs influent sur le risque de progression de l'infection vers la maladie, le principal étant l'existence d'une immunodépression, notamment liée à une infection par le VIH. Sont également reconnus comme facteurs de risque le caractère massif et récent de la contamination, les âges extrêmes, les comorbidités associées, la dénutrition, et peut-être le degré de pathogénie intrinsèque de la souche bactérienne. [4]

Moins cité, le tabac est également un facteur de risque qui serait impliqué, d'après les estimations de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé), dans 20% des cas de tuberculose dans le monde [22].

Dans une revue systématique des études parues à ce sujet entre 1918 et 2005 et une méta-analyse des plus pertinentes d'entre elles publiée en 2007, Karen Slama, responsable des recherches opérationnelles de la lutte antitabac de l'UICMR (Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires) à Paris et son équipe concluent ainsi que le risque d'infection par le bacille tuberculeux est 1,8 fois plus important chez le fumeur actif que chez le non-fumeur, celui de développer une maladie tuberculeuse 2,6 fois supérieur et le risque de mortalité par tuberculose 1,3 fois plus grand, et ce indépendamment du niveau socio-économique et d'un usage d'alcool concomitant. Il est également probable que le tabac ait un impact sur la sévérité de la maladie et le risque de rechute, « *le sevrage tabagique [devant] donc faire partie intégrante de la prise en charge du patient atteint de tuberculose* ». [22]

On estime finalement que suite à une infection, environ 10% des adultes immunocompétents développeront une tuberculose maladie à un moment de leur vie, dont au moins la moitié dans les 2 années suivant la contamination. Ce risque atteint dans les 2 ans suivant la contamination 25% chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, et 45% chez les moins de 1 an. [16,19]

Le risque d'évolution vers la maladie est également très accru en cas d'immunodépression. Il est ainsi évalué à 30% dans l'année suivant la contamination pour un sujet infecté par le VIH [19], ce dernier ayant au cours de sa vie 20 à 40 fois plus de risque de développer une tuberculose active qu'un sujet séronégatif [2]. La tuberculose est d'ailleurs la pathologie inaugurale de SIDA la plus fréquente après la pneumocystose, et correspond au mode d'entrée dans le SIDA d'une personne séropositive sur 5 [23].

## 2. Zoom sur l'épidémiologie actuelle de la tuberculose

### **a. Au niveau mondial**

#### **✓ Une pandémie persistante**

Comme nous l'avons rappelé en introduction, la tuberculose est l'une des plus importantes causes de morbidité et de mortalité d'origine infectieuse dans le monde et demeure donc un risque sanitaire majeur. En 2004, l'OMS estimait qu'environ 2 milliards de personnes étaient porteuses du bacille et qu'un nouveau sujet s'infectait chaque seconde [24]. En 2007, elle évaluait le nombre de cas de tuberculose maladie dans le monde à 13,7 millions, son incidence à  $139/10^5$ , et le nombre de décès lui étant imputables à 1,77 millions, soit environ 4800 par jour [2].

Comme le montre la *figure 1*, cette pathologie, fortement liée à la pauvreté et aux conditions socio-économiques défavorables, frappe essentiellement les pays sous-développés et en voie de développement d'Asie et d'Afrique subsaharienne, où vivent plus de 80% des patients infectés.

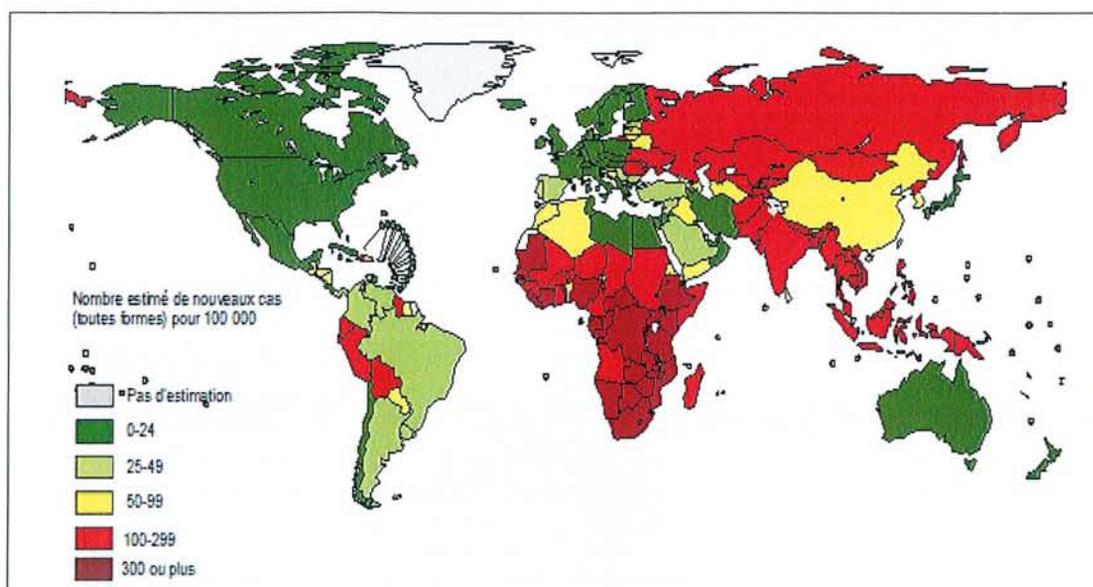


Figure 1. Incidence de la tuberculose maladie dans le monde en 2007 [25]

#### ✓ *Une synergie tuberculose-VIH très préoccupante*

Chacune de ces deux pathologies fait en effet le lit de l'autre et en accélère la progression. On estimait en 2007 que sur les 9,27 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie, 1,37 étaient déjà infectés par le VIH, et qu'un décès par tuberculose sur quatre était lié au VIH. La prévalence de l'infection à VIH a un impact majeur notamment dans la Région africaine, où l'incidence de la tuberculose atteignait  $363/10^5$  en 2007. Dans cette Région, la proportion de patients infectés par le VIH parmi les nouveaux cas de tuberculose était de 38% contre 11% sur l'ensemble du continent américain, 9,8% dans la Région européenne, et moins de 5% dans les 3 autres Régions de l'OMS que sont le Pacifique occidental, l'Asie du Sud-Est et la Méditerranée orientale. [2]

#### ✓ *L'ampleur croissante de la multirésistance*

La résistance des bacilles à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine est un problème de santé publique inquiétant, pouvant compromettre le contrôle de la tuberculose en restreignant les options thérapeutiques alors plus longues, plus coûteuses, souvent moins bien tolérées et nécessitant des médicaments dont l'approvisionnement est parfois insuffisant dans certaines régions. Parmi les 10,4 millions de cas de tuberculose estimés en 2007 (9,27 millions de nouveaux cas et 1,16 million chez des patients ayant déjà été traités dans le passé), 511 000, soit 4,9% étaient des cas à bacilles multirésistants. L'Inde, la Chine, la Russie, l'Afrique du Sud et le Bangladesh présentaient les nombres de cas les plus élevés. [2]

Le développement chaque année de 40 000 nouveaux cas de tuberculose à bacilles qualifiés d'« ultra-résistants » [1], résistant non seulement à l'isoniazide et à la rifampicine, mais aussi aux fluoroquinolones et à l'un des 3 antituberculeux injectables de 2<sup>ème</sup> ligne que sont l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine, est encore plus problématique, témoignant de profondes failles dans la lutte antituberculeuse [19]. Fin 2008, de tels cas avaient déjà été confirmés dans plus de 50 pays, répartis dans toutes les régions du monde. L'Europe de l'Est, l'Afrique du Sud et l'Asie de l'Ouest étaient les plus touchées [2].

## ✓ *Les objectifs de la lutte antituberculeuse*

La mise en oeuvre de la stratégie DOTS (directly observed treatment short course – traitement de brève durée sous surveillance directe) constitue le pilier fondateur de la lutte antituberculeuse dans le monde. Recommandée par l’OMS depuis les années 1990, elle a pour buts d’obtenir l’engagement politique des pouvoirs publics, de disposer d’un réseau de laboratoires performants en matière de dépistage, de bénéficier d’un approvisionnement continu en médicaments, de permettre aux patients d’avoir accès à une chimiothérapie standardisée de courte durée avec un soutien tout au long du traitement, et de mettre en place un système de notification efficace pour évaluer ses résultats. [26]

Dès 1991, l’Assemblée mondiale de la Santé fixait comme objectifs pour l’an 2000 de « *dépister au moins 70% des cas à frottis positif dans le cadre des programmes DOTS et [de] traiter avec succès au moins 85% des cas détectés* » [27]. Malgré les énormes progrès réalisés, le taux mondial de détection des nouveaux cas à frottis positif était estimé à 63% seulement en 2007, avec un objectif de 70% atteint dans la Région du Pacifique occidental et en Amérique. Le taux de 85% de succès thérapeutique était par contre atteint sur le plan mondial et dans le Pacifique occidental, en Asie du Sud-Est et dans la Méditerranée orientale. D’importantes variations existaient toutefois entre les pays. A titre d’exemple, le Kenya était le premier pays d’Afrique subsaharienne à atteindre les 2 cibles. [2]

En septembre 2000, une nouvelle cible fût définie dans le cadre de la Déclaration du Millénaire des Nations Unies, pacte mondial bénéficiant du soutien politique de 189 pays : « *combattre le VIH/SIDA, le paludisme et d’autres maladies* », dont la tuberculose, avec pour cible de les « *avoir maîtrisé[s...]* et d’avoir commencé à inverser la tendance actuelle », sous-entendu à l’augmentation de l’incidence à l’échelle mondiale, d’ici 2015 [28].

Le partenariat Halte à la tuberculose alla encore plus loin, en fixant comme objectifs de diminuer de moitié d’ici 2015 la prévalence et la mortalité liées à la tuberculose par rapport aux niveaux de 1990, puis d’éliminer cette pathologie en tant que problème de santé publique d’ici 2050. Si les objectifs fixés pour 2015 étaient atteints, 50 millions de personnes seraient traitées et 14 millions de vie sauvées. [1]

L’objectif visant à commencer à inverser la tendance pourrait être rempli avant 2015 si la tendance mondiale se poursuivait. Après un pic atteint en 2004, on a en effet déjà enregistré une légère baisse de l’incidence de la tuberculose dans toutes les Régions de l’OMS, à l’exception de la Région européenne où elle était globalement stable. Les taux de prévalence et de mortalité ont également tendance à diminuer à l’échelle mondiale. Ils s’élevaient respectivement à  $206/10^5$  et  $26/10^5$  en 2007, pour des objectifs fixés à  $147/10^5$  et  $14/10^5$  pour 2015. Si l’évolution actuelle se poursuivait, ces objectifs pourraient être atteints en Asie du Sud-Est, dans la Méditerranée orientale et sur le continent américain. La Région du Pacifique occidental pourrait atteindre la cible en termes de prévalence mais celle concernant la mortalité pourrait être manquée de peu. Les Régions africaine et européenne en sont par contre encore loin. En 2007, les taux de prévalence et de mortalité étaient en effet bien supérieurs à ceux de 1990 dans la Région africaine, et peu en dessous dans la Région européenne. [2]

## b. A l'échelle européenne

Depuis 1996, le réseau EuroTB coordonne la surveillance de la tuberculose à l'échelon européen. En 2006, 422 830 cas ont été déclarés dans les 51 des 53 pays appartenant à la Région Europe définie par l'OMS (*Annexe 1*) ; les données de Monaco et Saint Marin n'étaient pas disponibles. Ceci correspondait à un taux de déclaration de  $48/10^5$  et représentait 7% du nombre de tuberculoses déclarées dans le monde. [29]

Comme le montre la *figure 2*, la répartition de la maladie est très hétérogène au sein de cette Région, avec un gradient Ouest-Est s'étant amplifié au cours des dernières années.

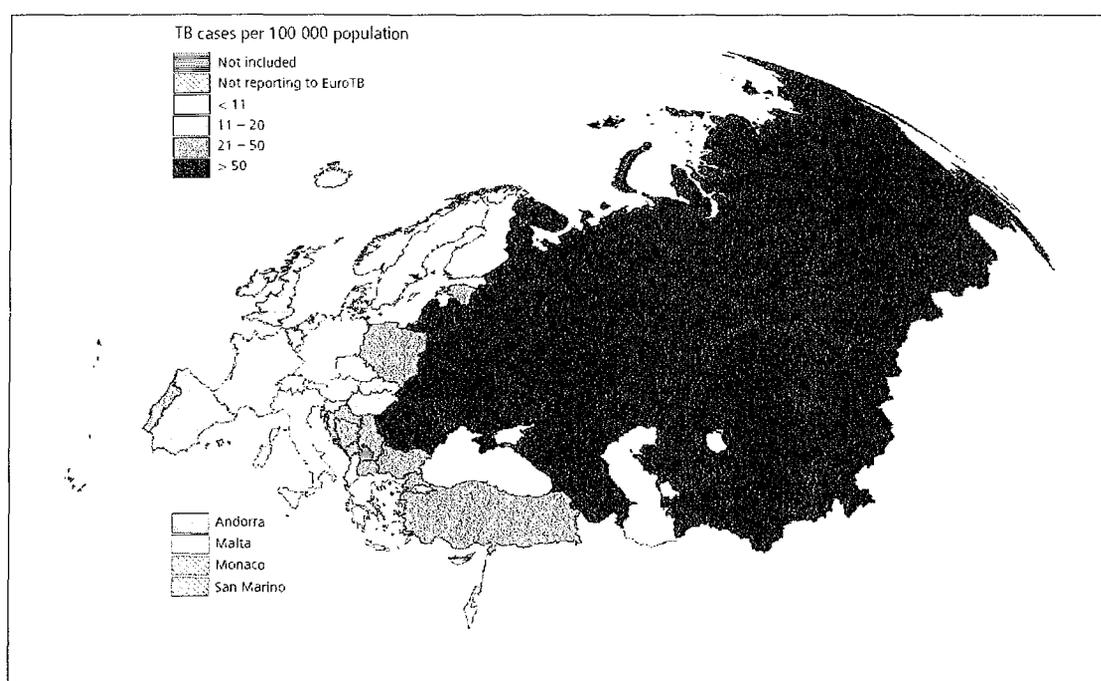


Figure 2. Incidence de la tuberculose maladie dans la Région Europe de l'OMS en 2006 [29]

### ✓ En Europe de l'Ouest

En 2006, le taux moyen de déclaration dans la région comprenant les 27 pays de l'UE, Andorre, l'Islande, Israël, la Norvège et la Suisse était de  $17,4/10^5$ , avec d'importantes variations selon les pays [29].

Les plus exposés, qui affichaient cependant tous une diminution de l'incidence au cours des dernières années étaient le Portugal, les Etats Baltes, la Bulgarie et la Roumanie, avec des incidences comprises entre  $32/10^5$  et  $127/10^5$  en 2006. La Bulgarie et la Roumanie étaient déjà incluses dans ces calculs bien qu'elles n'aient adhéré à l'UE qu'en 2007. [29]

A l'ouest, la tendance décroissante de la tuberculose a débuté bien avant la mise en place de mesures de lutte antituberculeuse préventives ou curatives, reflétant la diminution du risque infectieux dans l'environnement socio-économique plus favorable de ces pays. On a toutefois noté entre 2002 et 2006 une augmentation modérée du taux de déclaration dans quelques pays, notamment au Royaume-Uni où l'incidence atteignait 14/10<sup>5</sup> en 2006, en Suède et en Norvège où elle restait aux alentours de 5/10<sup>5</sup>. Actuellement, l'incidence dans les pays industrialisés est donc basse et dans la plupart d'entre eux, les taux de méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans et de tuberculose pulmonaire bacillifère sont inférieurs aux seuils définis par l'UICMR comme permettant d'envisager l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG (*Annexe 2*). Le taux de résistance aux traitements reste bas globalement, mais est plus élevé chez les patients d'origine étrangère que chez les autochtones. La mortalité a aussi constamment diminué depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle, à l'exception des 2 périodes de guerre mondiale. Dans ce contexte, le contrôle de la maladie dans les groupes les plus exposés, à savoir les populations d'origine étrangère, les personnes âgées, immunodéprimées, ou en situation de précarité doit être une priorité pour les autorités. [29,30]

Dans les Etats Baltes, les taux bien supérieurs de tuberculoses déclarées, de résistance aux traitements, et la proportion croissante de patients co-infectés par le VIH sont particulièrement alarmants [29].

Les cas de résistance aux traitements et de co-infection par le VIH restent par contre peu fréquents dans les 12 pays d'Europe centrale ayant adhéré à l'UE depuis 2004, où l'incidence de la tuberculose est encore modérée à élevée, mais en diminution [29].

#### ✓ *Dans les Balkans*

Le taux de notification était de 28/10<sup>5</sup> en moyenne en 2006. Il se stabilisait depuis quelques années en Turquie. Ceci témoignait des efforts fournis pour améliorer le dépistage des cas dans ce pays qui représentait à lui seul 76% des déclarations. Les autres pays avaient dans le même temps enregistré une diminution de l'incidence, toutefois plus lente qu'en Europe de l'Ouest. [29]

#### ✓ *En Europe de l'Est*

Les pays d'ex-URSS sont encore très fortement frappés par la tuberculose. En 2006, ils représentaient 70% des cas de tuberculose déclarés en Europe ; 50% des cas notifiés provenaient de la Fédération de Russie. L'incidence était de 110/10<sup>5</sup> en moyenne et la quasi-totalité des cas concernait des autochtones. Près des 2/3 des patients étaient âgés de 15 à 44 ans, ce qui reflétait l'ampleur des transmissions récentes. Parmi les cas de tuberculose sans antécédent de traitement déclarés en 2005, le taux de traitement mené avec succès s'élevait en moyenne à 74% contre 79% en Europe de l'ouest, ce qui témoignait en partie du manque d'adhésion des patients aux traitements et de l'ampleur de la multirésistance dans cette région. La morbidité liée à la tuberculose, la fréquence de la co-infection par le VIH et la prévalence de la multirésistance sont des problèmes de santé publique majeurs dans les pays d'Europe de l'Est, qui reste plus que jamais la priorité en matière de contrôle de la tuberculose en Europe. [29]

## c. En France

### ✓ *Les principes de la déclaration obligatoire (DO)*

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964 en France, ce système mettant en jeu deux procédures successives : le signalement et la déclaration. Tout médecin suspectant un cas de tuberculose maladie doit le signaler sans délai au médecin inspecteur de santé publique de la DDASS (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales) de son lieu d'exercice. Dans un second temps, tout cas de tuberculose maladie, le plus souvent confirmé par la bactériologie, ou non confirmé mais ayant conduit à la mise en route d'un traitement associant au moins trois antituberculeux du fait de signes cliniques et/ou radiologiques compatibles, doit être notifié au moyen d'une fiche spécifique de déclaration (*Annexe 3*), à la DDASS également. Depuis 2003 s'ajoutent à ces cas de tuberculose maladie à déclarer les cas d'infection tuberculeuse latente chez les enfants de moins de 15 ans. Enfin, depuis 2007, les issues de traitement doivent aussi être renseignées. [14,21,31]

Le signalement doit immédiatement être transmis au CLAT (Centre de lutte antituberculeuse), qui assure la mise en oeuvre rapide des mesures de suivi individuel et de prévention collective visant à contrôler la transmission de la maladie. Il est notamment responsable de la réalisation des enquêtes visant à identifier le cas index et dépister les cas secondaires afin de les traiter le plus précocement possible et de limiter la transmission. Les données de la déclaration permettent par ailleurs de suivre l'épidémiologie de la maladie et de mieux cibler les actions de prévention, à l'échelon départemental, mais aussi national après centralisation et analyse des données par l'InVS (Institut de veille sanitaire). [21]

Bien qu'obligatoire, la déclaration est toutefois loin d'être exhaustive, les études publiées à ce sujet évaluant à 65% environ la proportion de tuberculoses réellement déclarées en France, qu'il s'agisse de formes graves comme les méningites ou non [19,31].

Toutes ces informations sont complétées par les données provenant entre autre du CNR (Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux), du traitement des admissions en ALD de la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés), et par les données statistiques de mortalité provenant des certificats de décès et centralisées par l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Différents réseaux comme le réseau des référents tuberculose de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Azay Mycobactéries, l'ANAEM (Agence nationale d'accueil des étrangers et des migrations) ou encore le Samu social contribuent aussi à enrichir les connaissances relatives à l'épidémiologie et aux déterminants de la maladie. [19,21]

### ✓ *Le recul de la tuberculose amorcé dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle*

La France, comme la plupart des pays industrialisés d'Europe occidentale a vu, à l'exception des deux périodes de guerre mondiale, l'incidence de la tuberculose régulièrement diminuer depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Cette évolution reflète l'essor du développement socio-économique, l'amélioration de l'habitat et des conditions de vie, puis les progrès considérables accomplis dans la prise en charge de cette pathologie et la sensibilisation croissante des pouvoirs publics en faveur de la lutte antituberculeuse.

L'incidence est ainsi passée de plus de  $200/10^5$  en 1885 à  $100/10^5$  environ à l'aube de la 2<sup>ème</sup> guerre mondiale, puis à  $60/10^5$  au début des années 1970 [32]. Comme on peut le voir sur la *figure 3*, l'incidence a encore été réduite de moitié entre 1972 et 1980. La décroissance s'est ensuite poursuivie plus lentement, à l'exception d'une recrudescence modérée observée au cours des années 1991 à 1993 avec un taux de notification aux alentours de  $15$  à  $16/10^5$ , probablement liée en grande partie à l'émergence du VIH, mais peut-être aussi à la dégradation des conditions de vie de certains groupes de population, aux migrations en provenance des pays de forte endémie, et à une certaine inadaptation des structures de prise en charge et baisse de vigilance des professionnels de santé. Cela dit, une plus grande sensibilisation des médecins à l'importance de la déclaration a également pu entrer en jeu. [31,33]

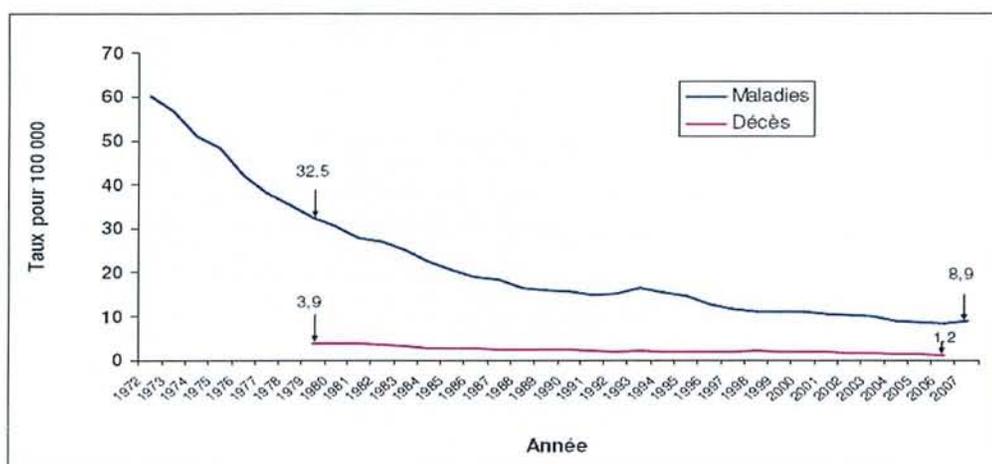


Figure 3. Morbidité\* et mortalité\* liées à la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2007 (\*Tuberculose en cause principale de décès) [31]

### ✓ *Epidémiologie actuelle de la tuberculose maladie*

Malgré ce net recul, la tuberculose est loin d'avoir disparu. 5588 cas de tuberculose maladie ont encore été déclarés en France en 2007, dont 149 dans les départements d'outre-mer, soit une incidence globale de  $8,9/10^5$ . 142 cas concernaient des enfants de moins de 5 ans et 203 des enfants âgés de 5 à 14 ans. Le taux de déclaration s'élevait à  $10,8/10^5$  chez les hommes et  $7/10^5$  chez les femmes. [32]

Concernant la localisation clinique de la maladie, on notait 75% de formes pulmonaires, associées ou non à une autre localisation, et 25% de tuberculoses extra-pulmonaires. 56% de l'ensemble des cas s'accompagnaient d'un examen microscopique et/ou d'une culture positive sur prélèvement respiratoire [32]. L'incidence annuelle moyenne des cas de tuberculose bacillifère sur les 3 dernières années, qui n'était déjà plus que de  $3,8/10^5$  pour la période 2003-2005, ou  $4,8/10^5$  en tenant compte du caractère partiel de la déclaration [34], restait inférieure au seuil de  $5/10^5$  défini par l'UICMR comme permettant d'envisager la suppression de la vaccination généralisée par le BCG (*Annexe 2*). Avec 85 cas déclarés, l'incidence des méningites poursuivait sa diminution. 3 cas de formes sévères étaient notifiés chez des enfants de moins de 5 ans. Il s'agissait de 3 milliaires, dont une associée à une méningite, 2 des enfants ayant été préalablement vaccinés [32]. Le taux annuel des méningites chez l'enfant était stable depuis 1996 autour de  $0,4/10^7$  [35], donc également inférieur au seuil de 1 cas/ $10^7$  retenu par l'UICMR.

Moins d'un patient sur 10 présentait un antécédent de tuberculose traitée. La multirésistance, dont l'incidence restait basse, concernait 2,2% des cas pour lesquels les résultats de l'antibiogramme étaient mentionnés. [32]

Même en tenant compte du caractère partiel de la déclaration, l'incidence globale de la tuberculose en France restait donc faible. Après avoir baissé jusqu'en 2005 et s'être stabilisée en 2006, elle a toutefois augmenté de 5% entre 2006 et 2007. Ce constat paraît en partie lié à une plus forte sensibilisation à la maladie, dans le contexte de changement de politique vaccinale et de lancement du programme national de lutte contre la tuberculose notamment, contribuant probablement à améliorer la déclaration. La prise en compte de « faux cas », pour lesquels le diagnostic de tuberculose n'est finalement pas retenu, pourrait également entrer en jeu. Leur importance est difficile à estimer mais la mise en place récente de la surveillance des issues de traitement permettra de mieux les documenter à l'avenir. Enfin, on remarque que la tendance observée à l'augmentation du nombre de cas de tuberculose dans la population n'est pas significative si on prend en compte l'évolution sur les quatre dernières années, le nombre de cas déclarés en 2007 étant quasi-similaire à celui de 2004 [32]. Cependant, la vigilance s'impose face à la persistance de risques élevés dans certaines catégories de population, engendrant de fortes disparités :

- Selon la zone géographique :

En 2007, le taux de déclaration était inférieur à  $9/10^5$  dans toutes les régions françaises et dans les DOM, à l'exception de l'Ile-de-France et de la Guyane où il s'élevait respectivement à 18,4 et  $23,3/10^5$ . L'Ile-de-France représentait à elle seule 38% des cas déclarés en France. Tout comme Paris, les autres métropoles présentaient d'importantes concentrations de tuberculose. [32]

- Selon le pays d'origine :

Bien que cet écart se réduise, le taux de déclaration de tuberculose en France métropolitaine chez les sujets immigrés était encore en 2007 huit fois supérieur à celui observé chez les personnes nées en France (respectivement  $42/10^5$  et  $5,1/10^5$ ). Le risque pour un migrant de développer une tuberculose maladie augmente en effet avec la prévalence de l'affection dans son pays d'origine. L'incidence de la tuberculose atteignait alors en 2007  $159,1/10^5$  chez les personnes nées en Afrique subsaharienne, et s'élevait à  $57,3/10^5$  chez les personnes originaires d'Asie,  $30,8/10^5$  chez les personnes nées en Afrique du Nord, et  $18,3/10^5$  chez celles originaires d'un pays européen autre que la France [32]. Pour les sujets originaires de pays de forte endémicité, ce risque est, au cours des premières années passées en France, superposable à celui des populations vivant dans ces pays. Il diminue ensuite mais resterait significativement plus élevé que dans le reste de la population jusqu'à 10 ans après la date d'arrivée en France [36]. Le taux de tuberculoses déclarées en 2007 chez les personnes arrivées en France depuis moins de 2 ans s'élevait ainsi à  $237,9/10^5$ , contre  $15,8/10^5$  chez celles arrivées depuis plus de 9 ans. Par ailleurs, la proportion de sujets originaires de pays étrangers, notamment d'Afrique subsaharienne, parmi les patients atteints de tuberculose multirésistante était nettement prédominante. [32]

- Selon l'âge :

L'âge médian était de 43 ans et les taux de déclaration les plus élevés en 2007 concernaient les adultes de 25-39 ans ( $12,2/10^5$ ) et les personnes de plus de 75 ans ( $16,9/10^5$ ) [32]. La répartition par classe d'âge était cependant différente si on tenait compte de l'origine des patients. Comme on le voit sur la *figure 4*, le taux de déclaration en France métropolitaine était, pour les personnes nées en France, inférieur à  $10/10^5$  dans toutes les classes d'âge quinquennales, à l'exception des sujets de plus de 75 ans chez qui il pouvait dépasser la barre des  $20/10^5$ . Chez les personnes âgées, la tuberculose est en fait le plus souvent liée à la réactivation d'une infection ancienne, contractée à un moment où la prévalence de la maladie en France était beaucoup plus élevée qu'actuellement, ce qui explique ce constat. Chez les personnes nées à l'étranger, les enfants de moins de 10 ans et les sujets âgés de 15 à 39 ans étaient par contre les plus touchés. [31]

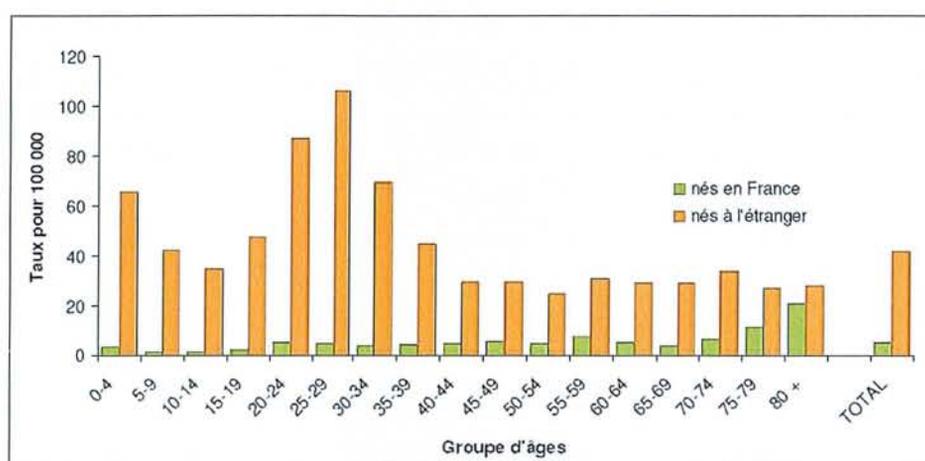


Figure 4. Taux de déclaration de tuberculose maladie selon l'âge et le lieu de naissance France métropolitaine, 2007 [31]

On observe pour les personnes nées en France une tendance à l'augmentation du nombre de cas entre 2006 et 2007, se retrouvant plutôt chez les jeunes adultes âgés de 20 à 39 ans et chez les enfants de moins de 5 ans. Cette tendance chez les enfants n'est cependant pas significative si on prend en compte l'évolution sur les quatre dernières années, et pourrait être en partie liée à une amélioration de la déclaration dans ce groupe d'âge. Des erreurs de classification sont également possibles depuis la mise en place en 2003 de la déclaration des infections latentes chez les moins de 15 ans, certaines déclarations peu renseignées de tuberculose maladie pouvant en fait plutôt correspondre à des infections latentes. Il convient toutefois de rester prudent et vigilant car cette augmentation, notamment chez les enfants, même non significative, pourrait aussi refléter la persistance de la circulation et de la transmission du bacille dans la population. [32]

- Selon les conditions de vie et de logement :

Parmi les cas de tuberculose déclarés en 2007 pour lesquels l'information était renseignée, 3,5% des patients étaient sans domicile fixe au moment du diagnostic, soit un taux de déclaration de  $223,1/10^5$  dans cette population. 14% résidaient en collectivité, essentiellement en centre d'hébergement collectif, établissement pour personnes âgées, ou établissement pénitentiaire. [32]

Comme en a témoigné l'épidémie de tuberculose ayant eu lieu en 2002 dans un foyer de migrants à Paris, des conditions de logement précaires et une grande promiscuité sont des facteurs de risque très importants de transmission du bacille tuberculeux. Les 56 sujets atteints lors de cet épisode étaient en grande majorité originaires d'un même pays d'Afrique subsaharienne, et vivaient pour la moitié d'entre eux en France depuis moins de 2 ans. L'épidémie, à l'exception d'un seul malade, était restée localisée dans l'aile du foyer accueillant les hommes originaires d'Afrique subsaharienne, reflétant le mode de vie des communautés de migrants à Paris ou dans d'autres métropoles. L'unité de lieu et de temps, la prédominance de formes débutantes de tuberculose et la similitude des souches isolées corroboraient plutôt l'hypothèse d'une contamination de ces migrants en France, avec une amplification secondaire de la transmission du fait des conditions de vie dans ce foyer surpeuplé. [37]

Bien que la France soit considérée comme un pays de faible endémicité, la tuberculose n'est encore pas maîtrisée dans certaines zones géographiques et certains groupes de population, notamment chez les migrants, les personnes en situation de précarité économique et sociale, et les personnes âgées. Le combat contre cette pathologie est donc toujours à l'ordre du jour, garantir l'accès à la prévention et aux soins de ces populations particulièrement exposées et vulnérables étant plus que jamais une priorité.

### ✓ *La lutte antituberculeuse en France*

L'ensemble de ces constats épidémiologiques orientent les politiques et actions de santé publique afin d'améliorer la prévention et le contrôle de la maladie. La loi de santé publique de 2004, qui inscrivait parmi ses 100 objectifs « *de stabiliser l'incidence globale de la tuberculose en renforçant la stratégie de lutte sur les groupes et zones à risque d'ici à 2008* » [19], ou encore les recommandations du CSHPF (Conseil supérieur d'hygiène publique de France) de 2005 relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants [36] en sont deux exemples.

Plus récemment, l'élaboration du programme national de lutte contre la tuberculose 2007-2009 s'est avérée être une nécessité afin de « *consolider la diminution progressive de l'incidence de la maladie et [de] réduire les disparités* ». Ce plan s'articule autour de 6 axes : « *assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté pour tous les cas de tuberculose maladie ; améliorer le dépistage de la tuberculose ; optimiser la stratégie vaccinale par le BCG ; maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau ; améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose ; améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse* ». [19]

Ce programme réaffirme l'importance de la déclaration des issues de traitement instaurée en 2007, qui contribuera à l'évaluation des dispositifs de prise en charge des patients et à leur amélioration [38]. Il confirme également la recentralisation des activités de lutte antituberculeuse, décidée en 2006 afin de diminuer les disparités de prise en charge sur l'ensemble du territoire et d'améliorer la qualité des soins. Enfin, son lancement en 2007 a permis et accompagné la décision de suspendre l'obligation vaccinale au profit d'une vaccination ciblée par le BCG.

## II. La vaccination par le BCG

Mis au point il y a près d'un siècle, le BCG est actuellement le vaccin pour lequel la couverture vaccinale est la plus élevée au monde [35,39]. Si son rôle est primordial dans les pays de forte endémicité pour protéger les enfants contre les formes graves de la maladie, il suscite par contre de nombreux débats et interrogations dans la plupart des pays industrialisés connaissant une faible incidence de tuberculose. Après avoir rappelé les moments clés de son histoire, nous étudierons les raisons de ces controverses puis l'évolution de la politique vaccinale le concernant en France.

### 1. Historique

C'est en 1908, à l'Institut Pasteur, qu'Albert Calmette, médecin et biologiste, et Camille Guérin, vétérinaire et biologiste, commencent à cultiver une souche de *Mycobacterium bovis* sur une assise de pommes de terre immergées dans un milieu à base de bile de boeuf stérilisée. Après 230 passages et réensemencements sur ce même milieu, ils parviennent à obtenir une souche de bacilles atténués capable de conférer l'immunité et mettent ainsi au point le vaccin contre la tuberculose : le Bacille de Calmette et Guérin ou BCG, seul vaccin bactérien vivant atténué utilisé jusqu'à ce jour [40,41]. La protection qu'il confère est une prévention primaire, consistant à infecter le sujet avec la souche atténuée avant le premier contact infectant avec *Mycobacterium tuberculosis* [33]. Le BCG a également un effet protecteur vis à vis de la lèpre, dont l'agent pathogène est aussi une mycobactérie, et de certaines mycobactéries atypiques, notamment du groupe *Mycobacterium intracellulare* [3,30].

Après de nombreux essais de vaccinations sur les animaux, la première vaccination humaine est réalisée avec succès en 1921, par voie buccale, à la crèche de l'hôpital de la Charité à Paris [40].

En 1924, les pouvoirs publics autorisent l'Institut Pasteur à étendre les vaccinations sur les nouveau-nés [41], dont un sur trois meurt encore de tuberculose lorsque l'un de ses parents est atteint [3]. Des souches vaccinales sont alors distribuées gratuitement à d'autres laboratoires qualifiés français ou étrangers. En 1929, Calmette recommande de prescrire le BCG à tous les enfants mais l'année suivante, le drame de Lübeck vient fortement nuire à la réputation du vaccin. 71 enfants décèdent au cours de cette tragédie à la suite de l'inoculation en 1930 d'un vaccin préparé à partir d'une souche de l'Institut Pasteur, et accidentellement contaminé par une souche virulente de *Mycobacterium tuberculosis* lors de sa mise au point dans le laboratoire de Lübeck en Allemagne. Malgré tout, la conférence internationale contre la tuberculose, se tenant la même année à Oslo, affirme sa pleine confiance dans le BCG. Le nombre de vaccinations ne progresse cependant que lentement, du fait notamment d'un certain scepticisme de la part du corps médical. [40,41]

Au milieu des années 1930, un tiers environ seulement des enfants, essentiellement issus de milieux à risque, est vacciné par voie orale ou sous-cutanée. Ceci permet tout de même de constater que la mortalité liée à la tuberculose est beaucoup plus faible chez les nourrissons vaccinés, sans qu'aucune étude ne puisse être menée pour le démontrer. [3,40]

En 1947, le BCG devient obligatoire par voie réglementaire pour certaines catégories de population incluant les élèves infirmiers, les assistantes sociales, les étudiants en biologie et en médecine, et les pupilles de l'Etat. Les projets parlementaires de 1949 en font ensuite une obligation professionnelle et ouvrent la voie à l'obligation vaccinale pour tous, finalement instaurée par la loi n°50-7 du 5 janvier 1950. [42,43]

La pratique de cette vaccination s'impose également progressivement dans le monde entier. En 1974, elle est introduite dans le « *Programme élargi de vaccination* » développé par l'OMS. Actuellement, plus de 100 millions d'enfants sont vaccinés par le BCG chaque année dans le monde [20], les différentes souches utilisées pour la fabrication du vaccin dérivant toujours toutes de la souche initiale préparée par Calmette et Guérin [3].

## 2. Un vaccin controversé dans les pays de faible endémicité

### **a. Une efficacité partielle**

Bien qu'il soit utilisé depuis 1921 et que des centaines d'études lui aient déjà été consacrées, il persiste encore beaucoup d'incertitudes concernant l'efficacité du BCG et son impact sur le plan épidémiologique. Aucun test de laboratoire ne permet en effet de mesurer le pouvoir protecteur de ce vaccin. Les estimations du taux de protection conférée varient de 0 dans l'essai contrôlé mené en Inde à partir de 1968 sous l'égide de l'OMS, ce qui témoignerait de l'absence de protection contre la tuberculose pulmonaire de l'adulte [3,44], à 90% selon les études et tableaux cliniques pris en compte. La durée de l'immunisation acquise et l'âge auquel la vaccination confère une protection maximale restent aussi des questions importantes auxquelles il est souvent difficile de répondre. Plusieurs méta-analyses ont été effectuées pour tenter de préciser ces différents points :

En 1993, Rodrigues et son équipe concluent dans leur méta-analyse, concernant essentiellement la vaccination des nouveau-nés et des nourrissons, que l'effet protecteur global du BCG est d'environ 50% avec des variations selon les populations étudiées, et que la prévention est supérieure, de l'ordre de 80%, contre les formes graves de type méningite ou miliaire. Il leur est par contre impossible d'estimer le pouvoir protecteur moyen vis à vis de la tuberculose pulmonaire en raison de la trop grande hétérogénéité des résultats à ce sujet. [3,30]

En 1994, Colditz et ses collaborateurs, en étudiant plusieurs dizaines d'études menées sur une période de plus de 60 ans et concernant des sujets vaccinés en grande majorité à la naissance ou dans la petite enfance, retrouvent un pouvoir protecteur global d'environ 50 à 55%. Ils précisent que ce taux pourrait être sous-estimé en raison d'un taux important d'erreurs diagnostiques, et donc d'une moins bonne spécificité du diagnostic de tuberculose, pour les formes pulmonaires notamment. Si on ne prend en compte que les études analysant les cas confirmés au laboratoire, la protection globale est en effet nettement supérieure, égale à 83%. Le taux de protection est par ailleurs estimé à 78% contre les miliaires, 64% contre les formes méningées, et 71% contre les décès imputables à la maladie. D'après l'analyse des essais, la latitude et le score de validité de l'étude expliqueraient 66% de la variabilité des

résultats concernant l'efficacité globale du BCG. En revanche, d'après les études, plus récentes, seul le score de validité jouerait un rôle. L'âge à la vaccination et les différences de souche ou de préparation vaccinale n'influeraient pas de manière significative sur les résultats. La durée d'immunisation ne peut pas être évaluée ici mais d'après les résultats d'une deuxième méta-analyse, publiée par Colditz en 1995, l'effet protecteur « global » du BCG persisterait au moins durant les 10 années suivant la vaccination. [45,46]

Brewer revoit cette méta-analyse en 2000 et obtient des résultats concordants en matière d'efficacité. Il conclut également que la latitude pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité des résultats obtenus dans les différents essais. Ceci refléterait vraisemblablement surtout la différence de fréquence de la sensibilisation prévacinale à la tuberculine, elle-même liée aux différences de prévalence et d'exposition aux mycobactéries environnementales en fonction des climats. Une immunité préexistante vis-à-vis de ces mycobactéries non tuberculeuses pourrait en effet interférer avec la viabilité du BCG chez l'hôte et réduire la réponse immunitaire induite [3,4]. La diminution de la virulence de certaines souches de *Mycobacterium tuberculosis*, les conditions de conservation du vaccin, et certaines différences liées à l'âge, à l'état nutritionnel ou au polymorphisme génétique des sujets pourraient par contre également entrer en jeu ici. [47]

Ces méta-analyses donnent donc des arguments pour défendre l'usage du BCG chez les nouveau-nés et les enfants, l'efficacité contre les formes sévères de tuberculose semblant bien établie.

Les études réalisées en France vont également dans ce sens. L'efficacité estimée au terme de l'essai débuté en 1948 et mené pendant 25 ans par l'équipe de l'Institut Pasteur de Lille est ainsi de 83,6% pour les formes extra-pulmonaires, et ce durant une vingtaine d'années, contre 54,5% seulement pour les formes pulmonaires. L'étude de l'incidence des méningites tuberculeuses chez les enfants de moins de 15 ans, menée dans le Bas-Rhin de 1965 à 1984, puis la surveillance active de la méningite tuberculeuse chez les enfants de moins de 5 ans en 1990 concluent aussi à des taux de protection élevés du BCG contre la méningite tuberculeuse, s'élevant respectivement à 91 et 87,5%. On note de plus que les niveaux d'efficacité obtenus dans ces études utilisant différentes techniques de vaccination (intradermique, scarification, multipuncture) sont comparables à ceux estimés dans les pays n'utilisant que la voie intradermique. [30,48]

Plus récemment, la méta-analyse publiée dans le *Lancet* en 2006 fait part d'une efficacité estimée à 73% pour les méningites et 77% pour les miliaires [20].

L'impact du BCG sur la tuberculose de l'enfant, et notamment l'importance de la protection qu'il confère contre les méningites ont également été confirmés lors des expériences allemande, irlandaise, suédoise et tchèque, pays dans lesquels l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG a permis d'estimer, à posteriori, l'effet protecteur du vaccin par l'augmentation de l'incidence des différentes formes de tuberculose. [4,30,49]

L'objectif principal du BCG est donc incontestablement de protéger les nourrissons et les enfants contre les formes graves de tuberculose, avec une efficacité estimée à 75-80% environ contre les méningites et les miliaires. La protection conférée contre les formes pulmonaires est moindre, estimée à 50-55% environ, avec des données très hétérogènes à ce sujet.

Le BCG ne prévient donc en aucun cas « totalement » la maladie. De plus, comme la grande majorité des études a inclus des sujets vaccinés à la naissance ou dans la petite enfance, on ne dispose à ce jour que de données très sporadiques et parfois contradictoires concernant l'éventuelle efficacité d'une vaccination réalisée à un âge plus avancé, ne permettant pas d'en tirer des conclusions. Enfin, il persiste encore de grandes incertitudes concernant la durée de l'immunité conférée. L'essai clinique contrôlé randomisé effectué en Grande Bretagne par le Medical Research Council, dans lequel plus de 50 000 adolescents ont été inclus au début des années 1950 et suivis pendant 20 ans, conclut à une efficacité protectrice globale du BCG supérieure à 80% durant les 5 premières années, diminuant ensuite, mais persistant au moins pendant 15 ans. Le faible nombre de cas observés au cours des 5 dernières années de l'étude, lié à la forte diminution de l'incidence de la tuberculose dans les pays industrialisés, n'a pas permis d'évaluer l'efficacité pour cette période [3,50]. Les conclusions de l'essai contrôlé de grande ampleur initialement mené par Townsend et ses collaborateurs à partir de 1935 sont encore plus favorables au BCG. Cet essai est à priori le seul à ce jour démontrant que cette vaccination pourrait conférer un degré de protection considérable sur une période de 50 à 60 ans, bien que ce dernier n'ait pas pu être estimé de façon précise au cours des 2 dernières décennies de l'étude en raison du faible nombre de tuberculoses observées [51].

Cependant, la plupart des études ayant été menées sur des périodes plus courtes, il est plutôt admis que la protection conférée par le BCG persiste pendant 10 à 15 ans [4].

### **b. Un vaccin « égoïste »**

L'efficacité d'un programme de vaccination contre une maladie infectieuse à transmission interhumaine tient d'une part à son action directe de protection des sujets vaccinés, et d'autre part à son action indirecte de diminution du risque de maladie pour les personnes non vaccinées.

Nous venons de voir que le principal objectif du BCG est de protéger les nourrissons et les enfants contre les formes sévères de tuberculose, méningites et miliaries essentiellement, et dans une moindre mesure, contre les formes pulmonaires. Or, les formes extra-pulmonaires ne sont pas contagieuses et les formes pulmonaires ne le sont qu'exceptionnellement chez les enfants, les adultes atteints de tuberculose bacillifère étant le plus souvent à l'origine de leur contamination. De plus, la durée de protection conférée par le BCG est généralement estimée à une dizaine ou une quinzaine d'années. L'effet direct du BCG est donc nettement prépondérant [4,30]. Son bénéfice est individuel et non collectif : *« la personne vaccinée est protégée, mais elle ne protège pas la société »* [42].

Même si un nombre important de sujets est vacciné, le BCG ne réduit donc pas significativement le nombre de cas potentiellement source de contamination, ne ralentit pas la circulation et la transmission du bacille dans le milieu extérieur, et ne diminue pas le risque d'infection pour les non-vaccinés. L'impact du BCG sur le risque infectieux est donc en fait quasiment négligeable.

Ceci la différence des vaccins dits « altruistes », comme le ROR ou le vaccin contre la coqueluche qui réduisent le nombre de porteurs de l'agent pathogène et donc le risque de contamination. Les sujets immunisés par de tels vaccins sont non seulement protégés mais constituent également des « barrières » à la transmission de la maladie dans leur entourage. Ce principe explique que certaines maladies infectieuses se transmettant d'individu à individu comme la variole aient pu être éradiquées grâce aux programmes de vaccination. [42]

La vaccination par le BCG est donc indispensable dans les pays de forte endémicité afin de protéger les nourrissons et les enfants mais son rôle dans la lutte contre la pandémie de tuberculose est en fait relativement limité, le dépistage précoce des cas et leur traitement efficace restant les mesures prioritaires dans ce domaine. [44]

### **c. Une technique d'injection complexe**

Jusqu'en 2004, deux vaccins BCG étaient disponibles, tous deux préparés à partir de la souche Glaxo (semence Mérieux) qui était alors la seule souche utilisée en France pour la vaccination contre la tuberculose. Pour des raisons pratiques d'acceptabilité, de simplicité et de tolérance, le Monovax<sup>®</sup>, qui s'administrait par multipuncture, était beaucoup plus fréquemment utilisé que le BCG Pasteur<sup>®</sup>, dont l'administration était uniquement intradermique. La proportion de primovaccinations réalisées par multipuncture s'élevait ainsi, d'après les enquêtes réalisées en milieu scolaire entre 2001 et 2004, à 98,1% chez les enfants scolarisés en grande section de maternelle, 94,8% chez ceux de CM2, et 77,7% chez les élèves de 3<sup>ème</sup>. Dans ce dernier groupe, 17,7% avaient encore été vaccinés par scarification, technique maintenant abandonnée depuis 1990 [9]. L'enquête réalisée en 2005 auprès de 860 pédiatres et généralistes français interrogés sur leur pratique de vaccination concluait également à une primovaccination réalisée quasi-exclusivement par multipuncture, avec un taux d'utilisation du Monovax<sup>®</sup> pour la vaccination des enfants de moins de 3 ans compris entre 91 et 94,5% [10].

En septembre 2004, un vaccin préparé à partir d'une autre souche de BCG obtint l'autorisation de mise sur le marché. Ce vaccin, le BCG SSI<sup>®</sup>, est mis au point à partir de la souche Danish 1331 provenant du Statens Serum Institute de Copenhague et ne s'administre que par voie intradermique. Depuis l'arrêt de commercialisation en décembre 2005 de la souche Mérieux et de son dispositif d'application par multipuncture par l'unique laboratoire producteur, il est le seul vaccin disponible, et la voie intradermique la seule voie d'administration possible du BCG. [52]

Le BCG SSI<sup>®</sup> se présente en flacon multidoses sous forme lyophilisée. Il doit être administré après reconstitution avec 1 ml de solvant, le vaccin reconstitué ne se conservant que 4 heures. La technique recommandée par l'OMS consiste à l'injecter par voie strictement intradermique au niveau de la partie postéro-externe du bras, à l'union des tiers moyen et supérieur. La dose à injecter est de 0,05 ml jusqu'à 12 mois, et de 0,1 ml chez les enfants de plus d'un an et les adultes. L'injection doit être réalisée sans EMLA<sup>®</sup> ni autre anesthésique local en raison de leur effet bactériostatique présentant théoriquement un risque d'inactivation des vaccins vivants. La visualisation de l'aiguille sous la peau, puis l'apparition lors de l'injection d'une papule pâle dite en « peau d'orange » de 3 à 5 mm de diamètre, disparaissant en 10 ou 15 minutes, témoignent d'une injection correcte. [33,53]

L'administration du BCG par voie intradermique est bien moins aisée que par voie percutanée. Elle peut se révéler très délicate, notamment chez les nourrissons et les jeunes enfants, et exige une plus grande technicité de la part du vaccinateur.

#### **d. Des effets indésirables non négligeables**

Rosenthal avait étudié dès 1939 la possibilité d'administrer le BCG par voie percutanée en raison notamment de l'incidence élevée des réactions indésirables observées avec la voie intradermique [54].

D'après les données nationales de pharmacovigilance recueillies pour la période 1999-2003, un effet indésirable était notifié pour 483 000 Monovax<sup>®</sup> vendus, contre un pour 33 000 flacons de BCG Pasteur<sup>®</sup>. Le taux d'effets indésirables jugés « graves », locorégionaux pour la plupart, était lui de 1/1 664 000 Monovax<sup>®</sup> contre 1/133 000 flacons de BCG Pasteur<sup>®</sup>. Même si le nombre exact de sujets vaccinés avec un flacon de BCG Pasteur<sup>®</sup> ne pouvait être connu, il était vraisemblablement bien inférieur à 10 dans la majorité des cas étant donnée la courte durée de conservation de ce vaccin une fois reconstitué. Le profil de sécurité du Monovax<sup>®</sup> était donc nettement meilleur, ce qui justifiait en partie le choix des praticiens de vacciner la très grande majorité des enfants par multipuncture [55]. Dans ce contexte, l'arrêt de commercialisation du Monovax<sup>®</sup> en décembre 2005, supprimant toute alternative à l'utilisation du BCG SSI<sup>®</sup>, fit craindre une recrudescence des effets indésirables [56]. En effet, d'une part, l'administration du vaccin par voie intradermique requiert une plus grande technicité que la voie percutanée et d'autre part, la souche Danish 1331 est connue pour être plus réactogène que la souche Mérieux.

Habituellement, le BCG SSI<sup>®</sup> entraîne dans les 3 mois suivant la vaccination une induration locale de quelques millimètres au point d'injection, parfois suivie d'une lésion de moins d'un centimètre de diamètre pouvant s'ulcérer et laisser sourdre un petit écoulement. Cette lésion guérit généralement spontanément en 10 à 12 semaines maximum, laissant place à une petite cicatrice plate parfois dépigmentée et souvent définitive. L'apparition d'un ganglion lymphatique axillaire homolatéral, infracentimétrique et non suppuré, est également possible [33,53,57]. Ces réactions souvent « attendues » sont à différencier des effets indésirables postvaccinaux, que l'on peut classer en fonction de leur incidence. On distingue ainsi :

✓ *Les effets indésirables « peu fréquents », dont l'incidence varie entre 1/1000 et 1/100 vaccinations [53] :*

- Les adénopathies

Habituellement observées dans le territoire lymphatique drainant le site d'injection (axillaire homolatéral pour une vaccination réalisée au niveau de la face postéro-externe du bras) et mesurant par définition au moins un centimètre, elles disparaissent le plus souvent en quelques semaines. Elles sont plus fréquentes chez le nouveau-né ou le très jeune enfant, justifiant de réduire de moitié la dose vaccinale avant un an [4]. Leur fréquence varie aussi avec l'expérience du vaccinateur et doit faire soupçonner une technique d'injection inappropriée lorsqu'elle excède 1% [58].

- Les ulcérations de plus d'un centimètre au site d'injection, pouvant être le siège d'un écoulement, voire d'une suppuration
- Les cicatrices disgracieuses, chéloïdes
- Les réactions générales : fièvre, asthénie passagère, et céphalées essentiellement
- ✓ *Les effets secondaires « rares », voire exceptionnels, dont l'incidence est inférieure à 1/1000 vaccinations [53] :*
  - Les abcès au point d'injection

Ces abcès guérissent habituellement en quelques semaines ou quelques mois et ne nécessitent aucun traitement spécifique en première intention. En cas d'abcès volumineux, de diamètre supérieur à 3 cm, ou de gêne fonctionnelle importante, une excision ou une exérèse chirurgicale est parfois décidée [57]. L'antibiothérapie n'est réservée qu'à certains cas particuliers.

- Les adénites suppurées

Une ou plusieurs adénopathies régionales peuvent évoluer vers la suppuration, la formation d'abcès, la caséification et dans certains cas, la fistulisation [33]. Ces adénites se développent généralement dans les mois suivant la vaccination, mais parfois plus d'un an après [59]. Elles guérissent spontanément en quelques mois dans la quasi-totalité des cas. Une ponction ou une exérèse peut toutefois être envisagée si leur taille excède 3 cm, en cas de gêne fonctionnelle notable ou de fistulisation [57]. La prescription d'une antibiothérapie est également parfois nécessaire. Comme pour les adénopathies ou les adénites inflammatoires, leur fréquence varie notamment avec l'âge du vacciné, les enfants de moins de 2 ans étant les plus à risque [58].

- Les ostéites et ostéomyélites

Elles surviennent généralement entre 5 mois et 5 ans après la vaccination. Leur incidence est extrêmement variable selon les études, le plus souvent comprise entre 0,1 et 46/10<sup>6</sup> vaccinations [15,18]. Un nombre nettement supérieur de cas, liés à l'utilisation de la souche Gothenburg, a été décrit dans certains pays scandinaves. En Finlande par exemple, un pic à plus de 30/10<sup>5</sup> nouveau-nés vaccinés avec le BCG danois préparé à partir de cette souche a été noté au cours des années 1970 [60,61]. En Suède, l'incidence des ostéites chez les nouveau-nés vaccinés depuis 1972 avec ce même vaccin était également très élevée, évaluée à 29/10<sup>5</sup>, ce qui a plaidé en faveur de l'arrêt de la vaccination généralisée finalement décidé en 1975. En 1979, cette souche fût remplacée par la souche Copenhague 1331. Le taux d'ostéites ou ostéomyélites notifiées en Suède après administration de ce nouveau vaccin redescendit alors à 1,4/10<sup>5</sup> vaccinations pour la période 1979-1990 [55,61].

- Les méningites

Peu de données concernant la fréquence des méningites dues au BCG sont disponibles. En Suède, on a estimé leur incidence à 5/10<sup>5</sup> pour les enfants nés et vaccinés entre 1969 et 1971, et à 29/10<sup>5</sup> pour les enfants nés et vaccinés entre 1972 et mars 1975 avec la souche Gothenburg [55,61].

- Les infections généralisées par le BCG ou « BCGites généralisées »

Il s'agit de complications extrêmement graves au cours desquelles au moins deux organes sont infectés par le BCG. Pour certains auteurs, 3 conditions doivent être réunies pour définir un cas de BCGite généralisée : identification du BCG lors de la mise en culture de prélèvements, dissémination évidente (hémoculture positive, culture de moelle positive, ou atteinte de 2 sites anatomiques à distance du site de vaccination), et présence d'un syndrome systémique compatible avec une tuberculose (fièvre, amaigrissement, anémie, voire décès) [18].

Leur incidence varie généralement entre 0,1 et 5/10<sup>6</sup> vaccinations selon les études [18,33,55]. En France, on estimait que 12 BCGites généralisées étaient induites chaque année par le BCG lorsque la primovaccination était obligatoire, ce qui correspondrait à une incidence bien supérieure [55,56,62].

Ces infections sont mortelles dans 50 à 70% des cas, et même dans plus de 80% en cas d'immunodépression [18]. D'après l'étude publiée par Lotte et ses collaborateurs en 1988, l'incidence des infections disséminées mortelles serait comprise entre 0,19 et 1,56/10<sup>6</sup> enfants vaccinés avant l'âge de 1 an, et entre 0,06 et 0,72/10<sup>6</sup> sujets vaccinés entre 1 et 20 ans [15,55].

Un tiers de ces infections survient chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire congénital et vaccinés le plus souvent avant l'âge de 6 mois, voire d'1 an, avant que le diagnostic ait pu être posé. Ce déficit peut être lié à un déficit immunitaire combiné sévère (DICS), dont l'incidence est estimée à 1 ou 2 cas/10<sup>5</sup> naissances [58], à une granulomatose septique chronique, au SIDA, au syndrome de DiGeorge complet, de Wiskott-Aldrich... [55,61]. Un autre tiers d'enfants développant une BCGite généralisée serait atteint d'un déficit immunitaire héréditaire touchant l'axe IL-12/IFN- $\gamma$ , spécifique d'une susceptibilité sévère et sélective vis-à-vis des mycobactéries peu virulentes, qu'elles soient atténuées comme dans le BCG ou environnementales, et peut-être également vis-à-vis des salmonelles non typhiques [17,18]. Enfin, pour un tiers d'entre eux, aucune anomalie génétique ni autre explication n'est encore identifiée à ce jour [58]. D'autres facteurs seraient également incriminés dans le développement de ces infections sévères, liés au vaccin lui-même et à son mode d'administration (virulence de la souche utilisée, nombre de bacilles injectés, erreurs techniques lors de l'injection et non-respect de la voie strictement intradermique), ou au receveur (comorbidité ou malnutrition associée, âge) [18].

- Les réactions allergiques, voire anaphylactiques

Bien que ces réactions soient extrêmement rares, il est théoriquement conseillé de garder le patient en observation durant les 15 à 20 minutes suivant l'administration du vaccin chaque fois que cela est possible [53].

- Le lupus au site d'injection, exceptionnel [58]

La fréquence et la gravité des réactions indésirables engendrées par le BCG sont donc extrêmement variables. L'âge du receveur, son statut immunitaire, la souche utilisée, la composition des stabilisateurs rendant la reconstitution du vaccin plus ou moins difficile, la dose injectée, la voie et la technique d'administration, et le niveau de pratique des vaccinateurs sont autant de facteurs pouvant influencer sur leur incidence. [63]

D'après les données nationales de pharmacovigilance recueillies par l' Afssaps de 1999 à 2004, alors que les deux voies d'administration du BCG (percutanée et intradermique) coexistaient, les effets postvaccinaux locaux étaient nettement prédominants. Plus de 60% d'entre eux correspondaient à des abcès au site d'injection. Aucune infection généralisée par le BCG n'avait été signalée, ce qui tendrait toutefois à prouver les lacunes du système de déclaration [4]. En Suède, l'analyse rétrospective des effets indésirables présentés chez les enfants vaccinés avant l'âge de 6 ans avec la souche Copenhague 1331 entre 1979 et 1990 montrait par contre la nette prédominance des lymphadénites, suppurées ou non, rapportées dans 1,4 cas/1000. L'incidence des infections disséminées était estimée à  $4/10^5$  vaccinations, donc bien supérieure aux données précédemment explicitées [55,61].

Suite à l'arrêt de commercialisation du Monovax<sup>®</sup>, et parallèlement à l'« explosion » du nombre de flacons de BCG SSI<sup>®</sup> vendus, une forte augmentation du nombre de notifications a été observée, comme le montre la figure 5.

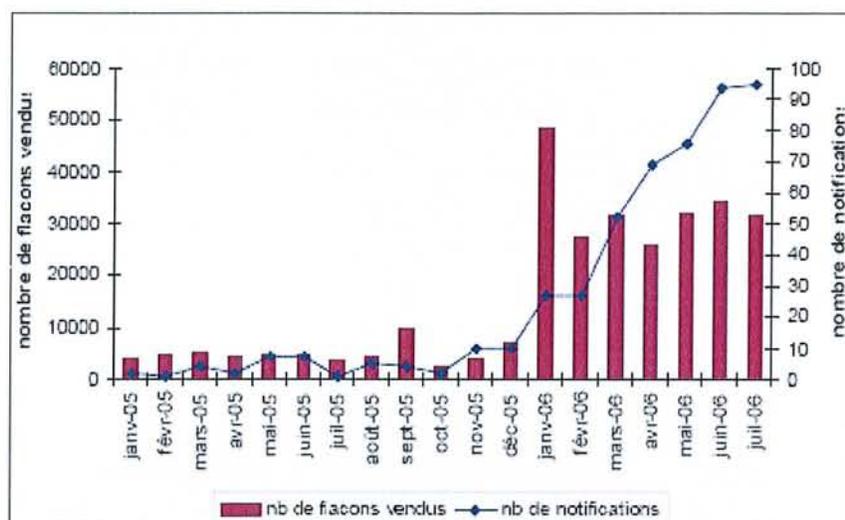


Figure 5. Evolution du nombre de flacons de BCG vendus et du nombre de notifications entre janvier 2005 et juillet 2006 en France [42]

Ce phénomène avait déjà été observé en Irlande, en Angleterre et en Finlande après le remplacement au cours de l'été 2002 du vaccin BCG Evans<sup>®</sup>, qui était préparé à partir de la souche Copenhague 1077 et s'administrait par multipuncture, par le BCG SSI<sup>®</sup> [19]. En Finlande, l'incidence des lymphadénites était ainsi passée de 0,08/1000 à 2,85/1000 dans les mois ayant suivi le changement de vaccin [60]. En Angleterre, le taux d'adénites suppurées entraînées par le BCG SSI<sup>®</sup> avait été estimé dans 2 hôpitaux entre avril 2003 et mars 2004 à 3,1/1000 nourrissons vaccinés, alors qu'aucun cas n'y avait été rencontré jusqu'en août 2002 [59]. Enfin, en Irlande, l'agence de sécurité des médicaments et produits de santé, the Irish Medicines Board, avait recensé 152 cas d'effets indésirables liés au BCG entre juillet 2002 et janvier 2005, contre 21 seulement entre juillet 2000 et juin 2002. Par ailleurs, bien que le taux global de complications locorégionales, estimé à 0,1% dans 2 hôpitaux de Dublin entre août 2002 et juillet 2004, soit resté en accord avec les données de la littérature (variations entre 0,1 et 17% selon les études [63,64]), les professionnels de santé avaient été particulièrement préoccupés par leur sévérité, 45% de ces réactions ayant nécessité une prise en charge chirurgicale [64].

En France, l'accroissement du nombre de notifications et le signalement d'abcès locaux graves apparaissant au point d'injection après vaccination par le BCG SSI® ont conduit l'Afssaps à mener une enquête officielle sur les effets indésirables de ce vaccin :

D'après les données nationales de pharmacovigilance rapportées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 juillet 2006, les effets indésirables notifiés étaient dans plus de 98% des cas des réactions locorégionales. 70% correspondaient à des abcès, 15% à des adénopathies et 1,2% à des adénites suppurées. Aucune atteinte systémique n'avait été notifiée au cours de cette période. Les abcès étaient apparus pour la plupart dans les 2 mois ayant suivi la vaccination, associés ou non à des adénopathies et à de la fièvre, et avaient été pris en charge chirurgicalement dans plus d'1/4 des cas avec ou sans anesthésie générale. Pour la période allant du 1<sup>er</sup> juin 2005 au 31 mai 2006, le taux de notification d'abcès était compris entre 0,67 et 1,23/1000 pour les enfants vaccinés entre 0 et 11 mois, 0,56 et 1,03/1000 pour les enfants vaccinés entre 12 mois et 6 ans, et entre 0,45 et 0,82/1000 chez l'adulte. Un mésusage était retrouvé dans 41,5% des cas d'abcès. Il concernait principalement le site d'injection, puis la voie d'administration et enfin la dose injectée selon l'âge. [52]

Au vu de ces données et à la demande de l'Afssaps, les laboratoires du Serum Statens Institute de Copenhague et Sanofi Pasteur MSD ont mis en place en 2006 un plan de gestion des risques pour limiter le risque de survenue d'effets indésirables, notamment liés à un mésusage [52]. Des étiquettes rappelant la dose à injecter ont alors été collées sur les boîtes de vaccin. Le nombre de doses contenues dans un flacon a également été rappelé. Une lettre d'information et une brochure descriptive sur la technique d'injection intradermique ont été envoyées aux professionnels de santé concernés [53], suivies d'un point de pharmacovigilance de l'Afssaps. L'aiguille présente dans le conditionnement du vaccin a été remplacée par une aiguille plus courte pour faciliter l'injection intradermique. Plusieurs documents et affichettes mentionnant les principaux messages destinés aux patients ont été mis à disposition des pharmaciens d'officine et des professionnels de santé. Enfin, une mise au point sur la « *prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG* » a été réalisée par l'Afssaps fin 2007 [57,65].

La crainte d'une éventuelle recrudescence des effets indésirables postvaccinaux après l'arrêt de commercialisation du Monovax® était donc bien justifiée, comme en témoignent ces données. Ce constat a d'ailleurs certainement en partie accéléré la prise de décision relative à l'adaptation de la politique de primovaccination par le BCG en France, qui était à l'étude depuis plusieurs années.

### 3. Evolution de la politique de vaccination par le BCG en France

#### **a. L'obligation vaccinale source de débats dès sa promulgation**

L'obligation de vaccination par le BCG pour l'entrée en collectivité fut instaurée en France en janvier 1950, à une époque où l'index tuberculinique était encore voisin de 15%. En l'absence de contre-indication, tous les enfants devaient alors être vaccinés, dès le premier mois de vie si une personne de leur entourage était atteinte de tuberculose, ou sinon, à l'entrée en crèche, en pouponnière, ou au plus tard à 6 ans du fait de l'obligation de scolarisation à cet âge. Les étudiants en médecine, le personnel des établissements hospitaliers et les ouvriers manipulant des denrées alimentaires étaient également assujettis à cette nouvelle obligation jusqu'à l'âge de 25 ans. [40]

Rappelons que les contre-indications médicales reconnues sont peu nombreuses : déficit immunitaire congénital ou acquis, dermatose étendue en évolution, hypersensibilité à l'un des composants du BCG. Un enfant né de mère infectée par le VIH présente une contre-indication à la vaccination par le BCG tant que la preuve de sa non-infection par le VIH n'a pas été faite. La vaccination ne doit pas être réalisée chez les patients recevant un traitement prophylactique antituberculeux, et doit être différée en cas de fièvre [8,33]. Elle n'est pas recommandée pendant la grossesse ou l'allaitement, mais peut toutefois être administrée durant ces périodes dans les zones à haut risque d'infection tuberculeuse si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque [53].

Ce vote n'eut que peu d'effets immédiats et cette stratégie fut rapidement critiquée notamment en raison de l'efficacité partielle du BCG, de la lourdeur du dispositif de contrôle de la vaccination, et de l'atteinte aux libertés individuelles qu'elle représentait. La loi prévoyait en effet des amendes, voire des peines de prison en cas de non respect de l'obligation vaccinale, et remettait par ailleurs en partie en cause le libre choix du médecin et sa liberté de prescription. La vaccination par le BCG fit alors l'objet d'une interpellation à l'Assemblée nationale en mai 1951, mais le législateur resta intransigeant et le décret d'application parut le 09 juillet suivant. De nombreux médecins se mobilisèrent contre ce vote et n'hésitèrent pas à contourner les décrets d'application en rédigeant de faux certificats de contre-indication. Les médecins catholiques et les associations de défense des familles s'élevèrent aussi contre ce qu'ils considéraient comme « *l'invasion vaccinale* ». L'ensemble de ces protestations donna naissance à la Ligue contre les vaccinations face à l'obligation scolaire en 1954. [40,42]

Dans ce contexte, le taux de couverture vaccinale ne progressa que très lentement. Il ne dépassait pas un tiers des enfants à l'âge de 6 ans dans les années 1960 [58]. Mais du fait de son caractère obligatoire, le BCG finit tout de même par s'imposer et devint le vaccin pour lequel la couverture vaccinale était la plus élevée. Comme en témoignent les résultats des enquêtes menées en milieu scolaire entre 2001 et 2004, la couverture vaccinale par le BCG était excellente quel que soit l'âge : 98,9% chez les enfants scolarisés en grande section de maternelle, 99,5% chez les élèves de CM2, et 99,8% chez ceux de 3<sup>ème</sup> [9,66]. Chez les enfants plus jeunes, l'analyse des données provenant des certificats de santé du 24<sup>ème</sup> mois et des bilans de santé effectués par les services de PMI (Protection maternelle et infantile) dans les écoles maternelles faisait état, en 2001, de 84% d'enfants vaccinés à l'âge de 2 ans, et 94% à 4 ans [67].

## **b. L'allègement progressif de la politique vaccinale**

La politique de vaccination par le BCG fut adaptée en 1965, puis modifiée par le décret du 05 septembre 1996 qui allégea le rythme des tests tuberculiques de contrôle postvaccinaux et limita le nombre de vaccinations intradermiques à 2 par personne [68,69]. Pour les professionnels exposés, l'avis du médecin du travail était tout de même requis avant de décider de ne plus revacciner. La vaccination restait obligatoire pour l'entrée en collectivité, et était assortie de 2 tests tuberculiques, le premier 3 à 12 mois après la vaccination et le deuxième entre 11 et 13 ans, suivis d'une revaccination en cas de négativité. Un test tuberculique devait également être réalisé avant de vacciner un enfant de plus de 3 mois ou un adulte. La vaccination et les tests tuberculiques pouvaient être effectués par multipuncture jusqu'à l'âge de 3 ans. [30]

En 2002, alors que la France et la République Tchèque restaient les deux seuls pays européens à maintenir une politique de revaccination malgré une incidence annuelle déclarée de tuberculose inférieure à  $20/10^5$  [30], le CSHPF se prononça en faveur de « *la suppression de toute revaccination en population générale* », y compris chez les enfants et les professionnels exposés listés dans les articles R.3112-1 et R.3112-2 du code de santé publique [70], et de « *tous les tests tuberculiques systématiques* » destinés à poser l'indication de la revaccination chez l'enfant [71]. Ces recommandations se conformaient aux conclusions publiées en 1995 par l'OMS, qui demandait « *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* », et de ne plus revacciner les sujets ayant déjà été vaccinés par le BCG [44]. Ces dispositions furent officiellement adoptées en 2004 [7,8,72].

## **c. L'étude des scénarios alternatifs à la vaccination généralisée**

Les interrogations relatives à la pertinence du maintien de l'obligation vaccinale se multiplièrent dès les années 1980-90, en raison notamment de la diminution de l'incidence de la tuberculose, de l'efficacité partielle du BCG, de son faible impact dans la maîtrise de l'épidémie, de ses effets secondaires et des difficultés posées par un antécédent de vaccination lors de la lecture d'un test tuberculique réalisé à visée diagnostique. [42]

L'InVS étudia alors l'« *impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France* » et publia son rapport en 2001 [30] :

En tenant compte de l'épidémiologie de la tuberculose, et en considérant une efficacité du BCG comprise entre 70 et 90% limitée aux formes extra-pulmonaires de l'enfant de moins de 6 ans, les auteurs estimaient que 7 à 16 formes graves étaient évitées chaque année chez ces enfants avec la politique de primovaccination généralisée. En considérant cette fois une hypothèse beaucoup plus favorable au BCG, selon laquelle son efficacité était de 50% contre l'ensemble des formes de tuberculose et persistait durant toute l'enfance, ils estimaient que 270 cas de tuberculose toutes formes confondues étaient évités chaque année chez l'enfant de moins de 15 ans.

Dans ce contexte, l'arrêt total de la vaccination risquait d'entraîner un nombre important de cas additionnels de tuberculose notamment chez les enfants les plus exposés et n'était donc pas envisageable.

Le maintien de la primovaccination uniquement dans les régions qui connaissaient une incidence de formes bacillifères supérieure au seuil de  $5/10^5$  retenu par l'UICMR (*Annexe 2*) omettait de protéger les enfants à risque qui vivaient dans les régions de faible endémie. Il ne permettait d'éviter que 55 à 85% des cas évités chez les moins de 6 ans par la vaccination généralisée, et n'était donc pas satisfaisant non plus.

Le scénario qui associait la primovaccination systématique dans les régions où l'incidence des cas bacillifères excédait  $5/10^5$ , et la vaccination des enfants à risque sur l'ensemble du territoire semblait par contre pertinent. Une réflexion complémentaire sur les tenants et aboutissants d'une telle stratégie sur le plan social, économique, juridique, éthique, politique et organisationnel s'avérait toutefois indispensable.

L'impact épidémiologique de différents schémas de vaccination fut à nouveau analysé dans l'expertise que mena l'INSERM en 2004 à la demande de la Direction Générale de la Santé [4,73,74,75] :

Les auteurs estimèrent d'une part que 75% des cas de tuberculose de l'enfant de moins de 15 ans survenaient chez des enfants qui répondaient à au moins l'un des trois critères suivants : enfant né dans un pays de forte endémicité tuberculeuse, enfant dont l'un au moins des deux parents est originaire d'un de ces pays, enfant présentant un antécédent familial de tuberculose. D'autre part, 12 à 14% des enfants, soit 100 000 environ par cohorte annuelle de naissance étaient considérés à risque élevé d'exposition à la tuberculose d'après ces critères.

En considérant une couverture vaccinale moyenne de 80% chez les enfants de moins de 5 ans et de 95% chez les 5-14 ans, et en estimant l'efficacité du BCG entre 75 et 85% contre les méningites et les miliaires, et entre 50 et 75% contre les autres formes de tuberculose jusqu'à 15 ans, ils conclurent que l'arrêt total de la vaccination risquait d'engendrer 320 à 800 cas supplémentaires de tuberculose, dont au moins 10 à 16 méningites ou miliaires, et plus de 340 cas additionnels d'infections à mycobactéries atypiques chaque année chez les moins de 15 ans, ce qui n'était pas acceptable. Cette option permettait par contre d'éviter la survenue d'une douzaine d'infections généralisées et d'environ 300 adénites liées au BCG chaque année.

Avec les mêmes hypothèses d'efficacité, la stratégie de vaccination ciblée des enfants à risque permettait d'éviter au moins 85% des effets secondaires observés, soit environ 260 adénites et 10 infections généralisées par le BCG, mais risquait d'engendrer environ 80 à 200 cas de tuberculose, dont 2 à 4 méningites ou miliaires, et 300 cas d'infections à mycobactéries atypiques supplémentaires chaque année chez les enfants à faible risque. La vaccination de moins de 15% des enfants issus de chaque cohorte annuelle de naissance permettait donc d'après cette expertise d'éviter les trois quarts des cas de tuberculose évités grâce à la vaccination généralisée. Lorsque le niveau de couverture vaccinale chez les enfants à risque ne se maintenait pas à un niveau optimal (95% à l'âge de 6 ans), le nombre estimé de cas excédentaires de tuberculose était par contre bien supérieur. A titre d'exemple, s'il descendait à 50%, les auteurs estimaient que 200 à 490 cas additionnels de tuberculose seraient observés chaque année chez les moins de 15 ans. Le scénario était encore plus alarmant, avec environ

270 à 675 cas supplémentaires si seulement 20% des enfants à risque étaient vaccinés. Au delà de ces considérations, la faisabilité et l'acceptabilité sociale d'une telle stratégie, ciblant principalement des enfants appartenant à des populations étrangères, ainsi que l'efficacité des autres éléments du dispositif de lutte antituberculeuse en France, encore plus importants dans un contexte de restriction vaccinale, restaient à évaluer.

L'avis du Comité Consultatif National d'Ethique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) et de la Haute Autorité de Lutte contre les Discriminations et pour l'Egalité (HALDE) fut alors sollicité par la Direction Générale de la Santé en 2006. Le CCNE recommanda « *la plus grande prudence* » dans cette démarche qui risquait selon lui « *de reporter sur les seules populations « à risque » un effort de santé publique qui pourrait paraître discriminatoire ou stigmatisant* » [76]. Pour la HALDE, les mesures préconisées ne présentaient pas de caractère discriminatoire en elles-mêmes mais imposaient de rester vigilant, notamment pour que le dépistage ou la vaccination ne soit réalisé que pour des raisons strictement médicales et non utilisé « *à des fins de contrôle de la régularité de séjour* » des publics visés par exemple [19,43].

#### **d. L'accélération des débats suite à l'arrêt de commercialisation du Monovax<sup>®</sup>**

Les débats relatifs à une éventuelle levée de l'obligation vaccinale prirent de l'ampleur lors de l'annonce du retrait du marché de la souche Mérieux et de son dispositif d'application par multipuncture en 2005.

Dans ce contexte, au vu de l'hostilité des médecins à pratiquer la vaccination intradermique, notamment chez les nouveau-nés et dans le cadre libéral, les experts du CTV (Comité Technique des Vaccinations) et du CSHPF conseillèrent dès mars 2005 la mise en place de plusieurs mesures d'information et d'incitation à la formation à l'injection intradermique chez le nourrisson pour les professionnels concernés et les étudiants en médecine. Ils recommandèrent par ailleurs que la vaccination des nouveau-nés à risque soit réalisée « *avant la sortie de la maternité ou dans la semaine qui suit* », « *par un médecin ou une sage-femme formé à ce geste, au sein d'une équipe expérimentée* », et qu'elle soit si possible différée au-delà de 6 mois pour les nourrissons à faible risque. Pour les nourrissons qui n'auraient pas été vaccinés à la maternité ou par leur médecin traitant avant l'entrée en collectivité, ils préconisèrent que la vaccination soit effectuée par le médecin de l'établissement ou par un médecin de PMI. L'ensemble de ces dispositions fut entériné par la circulaire du 05 octobre 2005 [77].

En septembre 2005, en s'appuyant sur les travaux de l'InVS et de l'INSERM, et en considérant les critères définis par l'UICMR comme permettant d'envisager l'arrêt de la vaccination généralisée (*Annexe 2*), ces mêmes experts recommandèrent la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants et les adolescents au profit d'une vaccination ciblée des enfants à risque élevé d'exposition, à la condition sine qua none qu'un plan national de lutte contre la tuberculose soit mis en oeuvre de façon effective et appliqué avec rigueur à toutes les régions [56]. Selon eux, tous les enfants qui répondaient à au moins un des critères suivants devaient être vaccinés, d'autant plus tôt que le risque était jugé important et au mieux dans les premiers jours suivant la naissance :

*« - enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse [Annexe 4]  
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire d'un de ces pays  
- enfant devant séjourner plus de 3 mois dans l'un de ces pays  
- enfants ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)  
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, [notamment du fait] des conditions socio-économiques défavorables ou précaires de [sa] famille ».*

En 2006, alors que la levée officielle de l'obligation vaccinale était fortement pressentie, les difficultés techniques et les effets secondaires rencontrés lors de la vaccination par voie intradermique conduisirent rapidement à une baisse de plus de 50% de la couverture vaccinale [11], à des situations hétérogènes dans les procédures d'admission en collectivité, et même parfois à la rédaction de faux certificats de vaccination ou de certificats de contre-indication de circonstance [78].

A la demande de la Direction Générale de la Santé, une Commission d'audition publique fut alors organisée par la SFSP (Société française de santé publique) pour réévaluer le bien fondé de cette obligation vaccinale et proposer le cas échéant une modification de la politique en cours :

La levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants, à l'exception de ceux vivant en Guyane, et sous réserve d'un renforcement de la lutte antituberculeuse fut à nouveau proposée au terme de cette audition, assortie d'une recommandation forte de vaccination dès le premier mois de vie en cas de risque élevé. Dans le rapport de cette Commission, les critères pris en compte pour évaluer le niveau de risque d'exposition à la tuberculose étaient les critères suscités, auxquels s'ajoutait l'incidence de la tuberculose dans le département dans lequel vit l'enfant. La vaccination était par ailleurs recommandée pour les enfants qui présentaient *« un possible risque de contact, à la maison, à l'école, ou dans tout autre lieu de vie, [...] avec un adulte originaire d'un pays de forte endémie [ou] exposé : personnels soignants, policiers, expatriés (anciens ou à venir), services sociaux, organismes caritatifs ou humanitaires, personnels pénitentiaires, détenus... »*, et restait *« possible en cas de risque de contamination faible, à la demande des parents »*. Elle devait être *« systématiquement proposée pour tous les enfants au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie »*, mais la possibilité de ne pas vacciner était laissée ouverte *« si le médecin [considérait], en concertation avec les parents, que le risque individuel d'exposition de l'enfant à la tuberculose [était] faible, [ou si] la famille [refusait] la vaccination proposée après avoir été dûment informée par le médecin de la balance bénéfique/risque en faveur de la vaccination »*. Pour finir, les membres de cette Commission souhaitaient *« l'élaboration d'une campagne d'information du grand public sur le risque tuberculeux et l'intérêt de la vaccination par le BCG, [...] adaptée aux personnes les plus exposées »*. [42]

Le 09 mars 2007, le CTV et le CSHPF, qui disposaient en plus du rapport de cette audition publique, de l'avis du CCNE et de la HALDE, réitérèrent leurs recommandations de 2005 avec quelques variations concernant les critères à prendre en compte pour déterminer le niveau de risque d'exposition [34].

## e. Juillet 2007 : la suppression de l'obligation vaccinale

Le lancement du programme national de lutte contre la tuberculose et la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG des enfants et adolescents, au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus à risque d'exposition au bacille tuberculeux, furent finalement officiellement annoncés le 11 juillet 2007 par Me Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports [12], puis entérinés par le décret du 17 juillet et la circulaire du 14 août 2007 [13,79].

Comme le préconisaient le CTV et le CSHPF, la vaccination par le BCG reste maintenant fortement recommandée, et ce jusqu'à l'âge de 15 ans, pour les enfants répondant à au moins un des critères suivants :

- « - enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse (Annexe 4)*
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays*
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays*
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)*
- enfant résidant en Ile-de-France ou en Guyane*
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMU complémentaire, AME, ...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie ».*

Le niveau de risque individuel et l'indication de la vaccination doivent être abordés avec les futurs parents lors de la consultation de prévention du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, puis rediscutés lors de la consultation du 8<sup>ème</sup> jour après la naissance avec mention de la décision dans le carnet de santé. La responsabilité de vacciner ou non appartient au médecin et est partagée avec la famille. Les étudiants inscrits dans les établissements préparant aux professions à caractère sanitaire ou social et les professionnels exposés restent quant à eux soumis à l'obligation vaccinale. [34,79,80]

L'évolution du nombre de cas de tuberculose pédiatrique, le suivi de la couverture vaccinale chez les enfants appartenant aux groupes à risque, et la surveillance des réactions indésirables liées au BCG constituent les principaux indicateurs qui permettront de juger de l'impact de ce changement de politique vaccinale sur le plan épidémiologique. Pour assurer cette évaluation, certains outils ont déjà été actualisés, comme les fiches de déclaration obligatoire qui comprennent depuis 2007 des informations relatives au lieu de naissance de l'enfant et de ses parents, aux antécédents familiaux de tuberculose, et au statut vaccinal concernant le BCG pour les enfants de moins de 15 ans (Annexe 3) [14]. Les certificats de santé du 9<sup>ème</sup> et du 24<sup>ème</sup> mois seront également adaptés mais étant donnés les délais d'exploitation de ces données, des mesures complémentaires incluant la réalisation régulière d'enquêtes auprès des généralistes, pédiatres et médecins de PMI devront être mises en place pour évaluer la couverture vaccinale [11].

## *Deuxième partie*

*Position adoptée quant à la vaccination par le BCG :*

*Résultats d'une enquête menée auprès de médecins  
généralistes libéraux installés en Lorraine*

# I. Contexte et Objectifs de l'enquête

La mise en place de la vaccination sélective par le BCG a été officiellement annoncée en juillet 2007, quatre mois après la publication des dernières recommandations du CTV et du CSHPF à ce sujet. L'efficacité d'une telle stratégie vaccinale dépend avant tout de la capacité à maintenir un niveau de couverture vaccinale optimal chez les enfants à risque élevé d'exposition au bacille tuberculeux. L'implication des professionnels concernés, essentiellement médecins généralistes et pédiatres, est primordiale pour y parvenir.

Comme nous l'avons vu en première partie, une chute de la couverture vaccinale a été observée dès 2006 à la suite de la disparition du Monovax<sup>®</sup>. L'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG était déjà fortement pressenti à cette période, et cette diminution a certainement en grande partie concerné des enfants à faible risque d'exposition à la tuberculose. Cependant, il était impossible à ce moment de savoir si une diminution s'amorçait également chez les enfants à risque élevé, comme pouvaient le laisser craindre les réticences de certains médecins à vacciner les nourrissons par voie intradermique, notamment dans le cadre libéral.

Dans ce contexte, nous avons réalisé au cours de l'été 2007 une enquête auprès de médecins généralistes lorrains afin d'identifier leur position quant à la réalisation du BCG par voie intradermique et les différents arguments et facteurs la sous-tendant.

## II. Matériel et Méthodes

### 1. Population étudiée et phase de recueil des données

Cette enquête régionale a été proposée par courrier électronique du 17 au 19 août 2007 aux 453 généralistes libéraux lorrains dont l'adresse email était renseignée dans l'annuaire du Conseil de l'Ordre des Médecins des 4 départements. Seuls les médecins généralistes installés étaient concernés. Les médecins remplaçants et les généralistes ayant une activité exclusivement hospitalière ou salariée dans d'autres types d'établissements étaient exclus.

Le courriel expliquait le contexte et les objectifs de l'étude, et indiquait un lien qui permettait de répondre en ligne à un questionnaire de 17 items relatifs au profil sociodémographique des médecins interrogés, aux difficultés qu'ils pouvaient rencontrer lors de la vaccination par le BCG intradermique, et à la position adoptée vis-à-vis de ce vaccin (*Annexe 5*). Ce lien n'était pas référencé dans le moteur de recherche Google<sup>®</sup> et seuls les médecins contactés pouvaient avoir accès au questionnaire.

Une relance a eu lieu du 12 au 14 septembre 2007, par courriel adressé aux mêmes correspondants. L'enquête a pris fin le 17 septembre 2007.

## 2. Validation et exploitation des données

Concernant le remplissage du questionnaire en ligne, un dispositif bloquant ne permettait de sélectionner qu'une réponse lorsque les questions étaient à choix simple (questions 1, 3, 4, 7, 9, 10, 11 pour l'attitude adoptée en pratique, 12, 13, 14 pour les éventuels refus de la part des parents, 15 et 16). Par ailleurs, ce dispositif autorisait à cocher une ou plusieurs justifications uniquement si la proposition correspondante était retenue (questions 11 pour les critères pris en compte par les médecins suivant les recommandations du CTV et du CSHPF et pour les raisons justifiant le choix de ne vacciner aucun enfant, 13 pour les difficultés rencontrées lors de l'identification des enfants à risque élevé d'exposition à la tuberculose, 14 pour les arguments avancés par les parents refusant la vaccination par le BCG).

Tous les résultats ont été colligés de façon anonyme dans un fichier Excel<sup>®</sup> grâce à un serveur de saisie sur Internet. Du fait de l'anonymat des réponses, aucune demande n'a été faite à la CNIL.

Une validation globale des questionnaires a ensuite été effectuée. Trois réponses aberrantes ont été annulées : une concernait l'ancienneté d'installation, une le nombre de vaccins réalisés et une la publication des recommandations du CTV et du CSHPF, un médecin ayant répondu ne pas avoir pris connaissance de ces recommandations à la question 10, puis en tenir compte à la question 11.

Le traitement des données a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS<sup>®</sup> V11. Les tests statistiques du khi-2 au risque de première espèce de 5% ont été utilisés pour comparer les différents groupes lorsque les effectifs le permettaient.

## **III. Résultats**

Sur les 453 mails envoyés (221 à des médecins généralistes installés en Meurthe-et-Moselle, 113 dans les Vosges, 97 en Meuse et 22 en Moselle), 51 n'ont pas pu être réceptionnés par leurs destinataires en raison d'une erreur dans l'adresse mentionnée ou d'un logiciel anti-Spam les ayant immédiatement bloqués.

Deux médecins ont expliqué ne pas être concernés par l'enquête, l'un étant à la retraite et le second ne pratiquant plus la médecine générale mais l'angiologie.

Au total, 400 médecins ont normalement eu la possibilité de répondre au questionnaire. Leur répartition par département est la suivante :

|            | Meurthe-et-Moselle | Meuse | Moselle | Vosges | Total |
|------------|--------------------|-------|---------|--------|-------|
| Population | 197                | 95    | 16      | 92     | 400   |

125 questionnaires ont finalement été remplis : 89 suite au 1<sup>er</sup> envoi, 36 après la relance. Un contrôle des inclusions répétitives a été effectué avant l'analyse des données et a permis d'éliminer 4 doublons.

121 questionnaires ont donc été validés, soit un taux de participation de 30,2% (121/400).

## 1. Profil sociodémographique des médecins répondants

Les figures 6 et 7 présentent la répartition des médecins répondants en fonction de leur ancienneté et de leur zone d'installation. La moitié d'entre eux exerce la médecine générale depuis plus de 20 ans. 57,9% sont installés en zone semi-rurale ou rurale, 42,1% en zone urbaine.

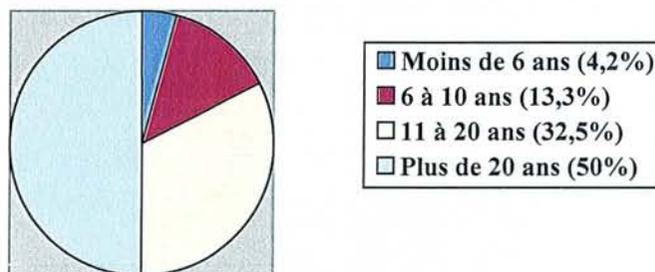


Figure 6. Répartition des 120 répondants (1 réponse manquante) en fonction du nombre d'années d'exercice

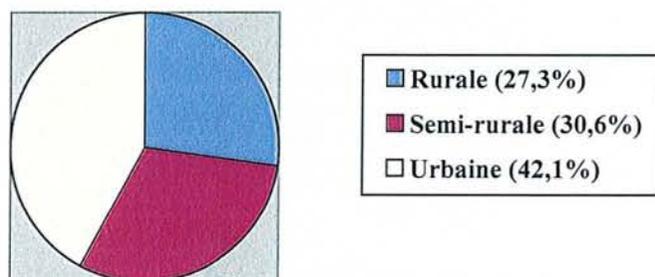


Figure 7. Répartition des 121 répondants en fonction de leur zone d'installation

Dans plus de la moitié des cas (52,1%), aucun pédiatre n'est installé dans la même agglomération que le médecin généraliste répondant. On constate, ce qui est logique, l'existence d'un lien fortement significatif entre la zone d'installation du médecin généraliste et le fait d'avoir ou non au moins un pédiatre exerçant dans la même agglomération ( $p < 0,001$ ). 90,2% des répondants exerçant en milieu urbain ont ainsi au moins un pédiatre installé dans la même agglomération, contre 3% seulement des répondants exerçant en milieu rural (Figure 8). Globalement, près de 80% des généralistes répondants ayant au moins un pédiatre installé dans la même agglomération exercent en zone urbaine.

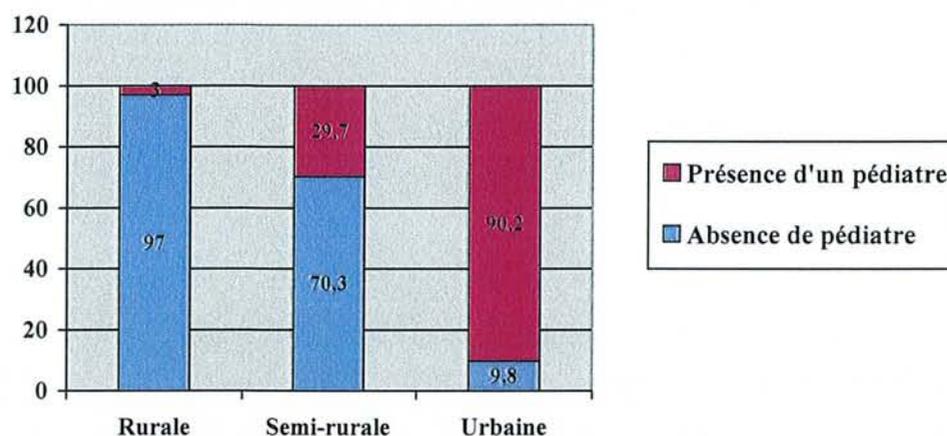


Figure 8. Présence d'un pédiatre dans l'agglomération en fonction de la zone d'installation du généraliste (données notées en pourcentage)

## 2. Pratique de la vaccination par le BCG depuis la disparition du Monovax<sup>®</sup>

### **a. Connaissances théoriques concernant l'efficacité du BCG**

Seuls 42 médecins sur 101 affirment que la protection conférée par le BCG contre les formes graves extra-pulmonaires de l'enfant (méningites et miliaires) est supérieure à celle conférée contre les formes pulmonaires. Pour 37 répondants, soit 36,6%, l'efficacité du vaccin est la même quelle que soit la forme de tuberculose considérée et pour 22 répondants, soit 21,8%, le BCG protège mieux contre les formes pulmonaires.

La dispersion de la variable « taux de protection conférée par le BCG contre les formes graves de tuberculose chez l'enfant » est présentée dans le *tableau I*. Un quart des répondants pense que l'efficacité du BCG pour prévenir les formes extra-pulmonaires est inférieure à 50% ; un quart pense par contre qu'elle est supérieure à 90%. L'efficacité moyenne est de 69,1% avec des extrêmes allant de 10 à 100%.

|          |    | Taux de protection |
|----------|----|--------------------|
| Centiles | 25 | <b>50</b>          |
|          | 50 | 75                 |
|          | 75 | <b>90</b>          |
| Moyenne  |    | <b>69,1</b>        |
| Médiane  |    | 75                 |
| Minimale |    | <b>10</b>          |
| Maximale |    | <b>100</b>         |

Tableau I. Dispersion de la variable « taux de protection conférée par le BCG contre les formes graves de tuberculose chez l'enfant » (103 répondants)

## b. Formation à la technique d'injection intradermique

73 répondants sur 121, soit 60,3% n'ont pas été formés à la technique d'injection par voie intradermique chez le nourrisson ou le jeune enfant.

D'après les résultats mentionnés dans le *tableau II*, le rapport médecins formés/médecins non formés se situe aux environs de 40/60, voire 30/70 dans toutes les classes d'âge à l'exception de celle concernant les médecins exerçant depuis moins de 6 ans, chez qui on observe plutôt la tendance inverse. Cependant, l'effectif de cette classe est très faible et aucun lien significatif ne peut donc être démontré.

|                            |                |                                  | Médecins non formés | Médecins formés | Total |
|----------------------------|----------------|----------------------------------|---------------------|-----------------|-------|
| Nombre d'années d'exercice | 0 à 5 ans      | Effectif                         | 2                   | 3               | 5     |
|                            |                | % dans classe « 0 à 5 ans »      | 40                  | 60              | 100   |
|                            | 6 à 10 ans     | Effectif                         | 10                  | 6               | 16    |
|                            |                | % dans classe « 6 à 10 ans »     | 62,5                | 37,5            | 100   |
|                            | 11 à 20 ans    | Effectif                         | 27                  | 12              | 39    |
|                            |                | % dans classe « 11 à 20 ans »    | 69,2                | 30,8            | 100   |
|                            | Plus de 20 ans | Effectif                         | 34                  | 26              | 60    |
|                            |                | % dans classe « Plus de 20 ans » | 56,7                | 43,3            | 100   |
|                            | Total          | Effectif                         | 73                  | 47              | 120   |
|                            |                | Pourcentage                      | 60,8                | 39,2            | 100   |

*Tableau II. Formation des répondants à la technique d'injection intradermique en fonction de leur ancienneté*

## c. Nombre de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés

25 répondants sur 120, soit 20,8% n'ont jamais réalisé de BCG SSI<sup>®</sup> depuis l'arrêt de commercialisation du vaccin par multipuncture en décembre 2005. Près de la moitié (47,5%) en a effectué moins de 5, plus des  $\frac{3}{4}$  (77,5%) moins de 16. Seuls 7 médecins, soit 5,8% en ont réalisé plus de 30. Ces résultats sont colligés dans le *tableau III*. En moyenne, 10 BCG SSI<sup>®</sup> ont été effectués par médecin, avec des extrêmes allant de 0 à 100.

| Nombre de BCG SSI® réalisés |            | Nombre de médecins | Pourcentage | Pourcentage valide | Pourcentage cumulé |
|-----------------------------|------------|--------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| Réponses valides            | 0          | <b>25</b>          |             | <b>20,8</b>        | 20,8               |
|                             | 1 à 4      | 32                 |             | 26,7               | <b>47,5</b>        |
|                             | 5 à 15     | 36                 |             | 30                 | <b>77,5</b>        |
|                             | 16 à 30    | 20                 |             | 16,7               | 94,2               |
|                             | Plus de 30 | <b>7</b>           |             | <b>5,8</b>         | 100                |
|                             | Total      | 120                | 99,2        | 100                |                    |
| Réponses manquantes         |            | 1                  | 0,8         |                    |                    |
| Total                       |            | 121                | 100         |                    |                    |

Tableau III. Nombre de BCG SSI® réalisés par médecin depuis décembre 2005

Nous nous sommes alors demandés si certains facteurs pouvaient influencer sur le nombre de BCG SSI® réalisés :

Après analyse des données issues du *tableau IV*, nous constatons que la proportion de médecins répondants ayant effectué plus de 15 BCG SSI® a tendance à augmenter avec le nombre d'années d'exercice dans les 3 premières classes (0% des généralistes exerçant depuis moins de 6 ans, 25% de ceux exerçant depuis 6 à 10 ans, et 35,9% de ceux exerçant depuis 11 à 20 ans). Elle est par contre à nouveau plus faible (15,3%) pour les médecins exerçant depuis plus de 20 ans. Aucun lien significatif ne peut être démontré, les effectifs considérés étant trop faibles.

|                            |                |                                  | Nombre de BCG SSI® réalisés |       |        |                |                   | Total |     |
|----------------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------|-------|--------|----------------|-------------------|-------|-----|
|                            |                |                                  | 0                           | 1 à 4 | 5 à 15 | <b>16 à 30</b> | <b>Plus de 30</b> |       |     |
| Nombre d'années d'exercice | 0 à 5 ans      | Effectif                         | 2                           | 2     | 1      | 0              | 0                 | 5     |     |
|                            |                | % dans classe « 0 à 5 ans »      | 40                          | 40    | 20     | <b>0</b>       | <b>0</b>          | 100   |     |
|                            | 6 à 10 ans     | Effectif                         | 0                           | 6     | 6      | 4              | 0                 | 16    |     |
|                            |                | % dans classe « 6 à 10 ans »     | 0                           | 37,5  | 37,5   | <b>25</b>      | <b>0</b>          | 100   |     |
|                            | 11 à 20 ans    | Effectif                         | 8                           | 6     | 11     | 9              | 5                 | 39    |     |
|                            |                | % dans classe « 11 à 20 ans »    | 20,5                        | 15,4  | 28,2   | <b>23,1</b>    | <b>12,8</b>       | 100   |     |
|                            | Plus de 20 ans | Effectif                         | 14                          | 18    | 18     | 7              | 2                 | 59    |     |
|                            |                | % dans classe « Plus de 20 ans » | 23,7                        | 30,5  | 30,5   | <b>11,9</b>    | <b>3,4</b>        | 100   |     |
|                            | Total Effectif |                                  |                             | 24    | 32     | 36             | 20                | 7     | 119 |

Tableau IV. Nombre de BCG SSI® réalisés par médecin en fonction du nombre d'années d'exercice

Concernant l'éventuel impact de la formation à la technique d'injection intradermique chez le nourrisson ou le jeune enfant, le *tableau V* et la *figure 9* montrent que 55,6% des répondants non formés ont effectué moins de 5 BCG SSI<sup>®</sup>, et 19,4% plus de 15. Cette différence s'atténue chez les répondants formés, 35,4% d'entre eux ayant réalisé moins de 5 BCG SSI<sup>®</sup> et 27,1% plus de 15. Il n'existe toutefois pas de lien statistiquement significatif entre le fait d'avoir été formé à la vaccination intradermique et le nombre de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés ( $p=0,095$ , le test du khi-2 ayant été effectué en considérant 2 variables : médecins formés ou non formés, et 3 classes de nombre de BCG SSI<sup>®</sup> : moins de 5, 5 à 15, plus de 15).

|                     |                                       | Nombre de BCG SSI <sup>®</sup> réalisés |        |            | Total |
|---------------------|---------------------------------------|---|--------|------------|-------|
|                     |                                       | Moins de 5                              | 5 à 15 | Plus de 15 |       |
| Médecins non formés | Effectif                              | 40                                      | 18     | 14         | 72    |
|                     | % dans classe « Médecins non formés » | 55,6                                    | 25     | 19,4       | 100   |
| Médecins formés     | Effectif                              | 17                                      | 18     | 13         | 48    |
|                     | % dans classe « Médecins formés »     | 35,4                                    | 37,5   | 27,1       | 100   |
| Total               | Effectif                              | 57                                      | 36     | 27         | 120   |
|                     | Pourcentage                           | 47,5                                    | 30     | 22,5       | 100   |

Tableau V. Nombre de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés par médecin en fonction du suivi ou non d'une formation

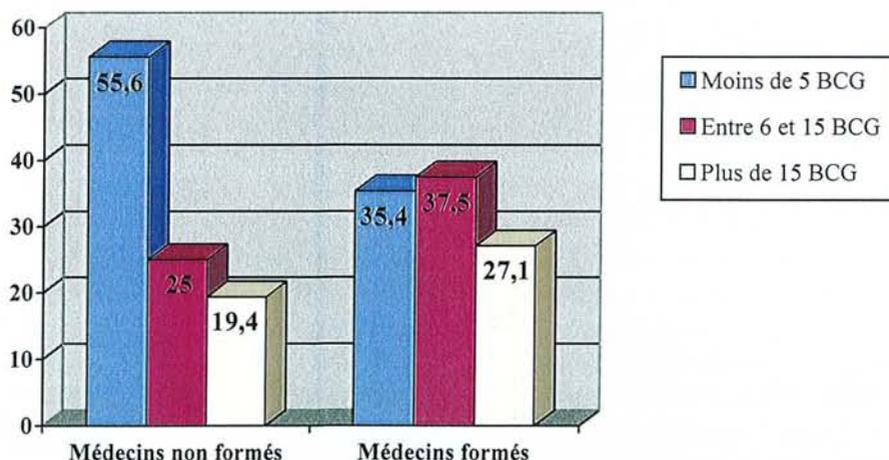


Figure 9. Nombre de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés par médecin en fonction du suivi ou non d'une formation (données notées en pourcentage)

Enfin, une des hypothèses dans cette étude était que les généralistes vaccinent plus d'enfants par le BCG lorsqu'ils sont les seuls médecins à les suivre régulièrement et qu'aucun pédiatre n'est installé à proximité. Les résultats mentionnés dans le *tableau VI* ne vont pas dans ce sens et montrent même plutôt la tendance inverse, ce qui peut paraître surprenant. 25,9% des répondants exerçant dans une agglomération comptant au moins un pédiatre ont ainsi réalisé plus de 15 BCG SSI<sup>®</sup>, contre seulement 19,4% de ceux installés dans une agglomération ne comptant aucun pédiatre. Parallèlement, 41,4% des répondants exerçant dans une agglomération comptant au moins un pédiatre ont effectué moins de 5 BCG SSI<sup>®</sup>, cette proportion s'élevant à 53,2% chez les médecins installés dans une agglomération ne comptant aucun pédiatre. Le test du khi-2 effectué en considérant 2 variables (absence ou présence d'un pédiatre dans l'agglomération) et 3 classes de nombre de BCG SSI<sup>®</sup> (moins de 5, 5 à 15, plus de 15) conclut cependant à l'absence de lien significatif entre la présence ou non d'un pédiatre dans l'agglomération et le nombre de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés.

|                        |  | Nombre de BCG SSI <sup>®</sup> réalisés |        |             |            | Total |
|------------------------|--|---|--------|-------------|------------|-------|
|                        |  | Moins de 5                              | 5 à 15 | 15 à 30     | Plus de 30 |       |
| Absence de pédiatre    | Effectif                                 | 33                                      | 17     | 8           | 4          | 62    |
|                        | % dans classe « Absence de pédiatre »    | <b>53,2</b>                             | 27,4   | <b>12,9</b> | <b>6,5</b> | 100   |
| Présence d'un pédiatre | Effectif                                 | 24                                      | 19     | 12          | 3          | 58    |
|                        | % dans classe « Présence d'un pédiatre » | <b>41,4</b>                             | 32,7   | <b>20,7</b> | <b>5,2</b> | 100   |
| Total                  | Effectif                                 | 57                                      | 36     | 20          | 7          | 120   |
|                        | Pourcentage                              | 47,5                                    | 30     | 16,7        | 5,8        | 100   |

*Tableau VI. Nombre de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés par médecin en fonction de la présence ou non d'un pédiatre dans l'agglomération*

#### **d. Réalisation de l'intradermoréaction à la tuberculine**

Comme le montre le *tableau VII*, 26,5% des répondants réalisent systématiquement un Tubertest<sup>®</sup> avant de vacciner un enfant de plus de 3 mois. Près de la moitié (47,1%) n'en réalisent jamais.

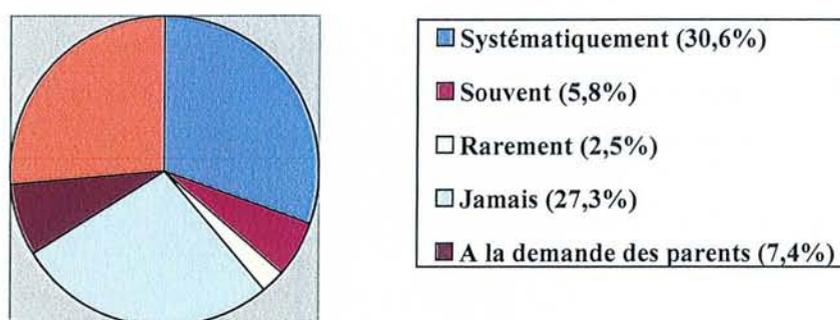
|                                       |                         | Nombre de médecins | Pourcentage |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------|
| Réalisation de l'IDR à la tuberculine | <b>Jamais</b>           | 57                 | <b>47,1</b> |
|                                       | Rarement                | 19                 | 15,7        |
|                                       | Souvent                 | 13                 | 10,7        |
|                                       | <b>Systématiquement</b> | 32                 | <b>26,5</b> |
| Total                                 |                         | 121                | 100         |

*Tableau VII. Réalisation de l'IDR à la tuberculine avant de vacciner un enfant de plus de 3 mois*

### e. Position des répondants concernant la vaccination par le BCG avant l'annonce officielle de la levée de l'obligation vaccinale

108 répondants sur 120, soit 90% avaient pris connaissance de l'avis du CTV et du CSHPF du 09 mars 2007 recommandant la mise en place d'une vaccination ciblée des enfants les plus à risque d'exposition à la tuberculose.

Comme le montre la *figure 10*, près d'un tiers des généralistes répondants vaccinait encore systématiquement tous les enfants. Plus d'un tiers ne vaccinait jamais ou seulement à la demande des parents. Un quart environ suivait déjà ces recommandations.



*Figure 10. Attitude concernant la vaccination par le BCG avant l'annonce officielle de la levée de l'obligation vaccinale (121 répondants)*

Parmi les 37 répondants qui vaccinaient encore systématiquement, 33 précisent l'âge auquel ils réalisaient cette vaccination. Tous vaccinaient les nourrissons « à risque élevé de tuberculose » au cours des 6 premiers mois de vie, 25 d'entre eux à l'âge de 1 mois. Ils vaccinaient plus tardivement, entre 1 et 24 mois, les nourrissons considérés à « faible risque ». 26 d'entre eux les vaccinaient tout de même entre 1 et 3 mois. Les nourrissons étaient alors vaccinés en moyenne à l'âge 1 mois et demi lorsqu'ils étaient considérés « à risque élevé » et à 3 mois et demi sinon.

Parmi les 32 médecins qui suivaient déjà les recommandations du 09 mars 2007, 8 tenaient compte des 9 items proposés dans le *tableau VIII* pour évaluer le « niveau de risque » de l'enfant ; 16 prenaient en compte 4 à 8 items, et 8 moins de 4 items.

Le facteur de risque le plus pris en compte était l'existence d'« antécédents familiaux de tuberculose chez les ascendants ou les collatéraux directs », coché par 26 répondants, suivi de la « naissance dans un pays de forte endémie tuberculeuse », des « conditions socio-économiques et/ou de logement défavorables », et des « contacts réguliers avec un adulte exposé (originaire d'un pays de forte endémie ou professionnel à risque) ». Le « mode de garde », pouvant pourtant être à l'origine de contacts réguliers avec des sujets exposés, était le facteur le moins retenu.

50% des répondants tenaient compte au minimum des 3 facteurs « naissance dans un pays de forte endémie », « au moins un des parents originaire d'un de ces pays », et « antécédents familiaux de tuberculose ». 41% y ajoutaient la « prévision d'un séjour d'au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ».

|  | Nombre de médecins | Pourcentage |
|--|--------------------|-------------|
| ATCD familiaux de tuberculose (ascendants, collatéraux directs)  | 26                 | 81,3        |
| Né dans un pays de forte endémie tuberculeuse  | 24                 | 75          |
| Conditions socio-économiques/de logement défavorables  | 24                 | 75          |
| Contacts réguliers avec un adulte exposé   | 24                 | 75          |
| Séjour d'au moins 1 mois d'affilée prévu dans un pays de forte endémie                                     | 21                 | 65,6        |
| Un des parents originaire d'un pays de forte endémie   | 20                 | 62,5        |
| Habitant/ayant habité dans un département/région où l'incidence de la tuberculose est élevée (IDF, Guyane) | 20                 | 62,5        |
| Ayant passé une partie de son enfance dans un pays de forte endémie  | 17                 | 53,1        |
| Risque d'exposition lié au mode de garde   | 15                 | 46,9        |

Tableau VIII. Facteurs de risque pris en compte lors de la vaccination « ciblée » (32 répondants)

Parmi les 33 médecins qui ne vaccinaient aucun enfant, 21 mettent en cause « les risques d'effets secondaires et de complications » liés au BCG. Les deux propositions « complexité de réalisation de l'injection intradermique chez le nourrisson ou le jeune enfant, contraintes opérationnelles », et « limites du vaccin, caractère partiel de l'efficacité vaccinale » sont chacune retenues par la moitié des répondants environ (respectivement par 16 et 17 médecins).

11 médecins font également part d'une autre raison, associée à une ou plusieurs des précédentes. 5 pensent que la vaccination par le BCG, contrairement aux autres vaccinations habituelles, « relève du pédiatre ». 3 affirment ne pas suivre d'enfants considérés comme particulièrement exposés ou « potentiellement à risque ». Un des répondants juge à priori cette vaccination inutile en raison du « faible risque de contamination par la tuberculose ». Un autre explique « suivre le conseil d'un pédiatre hospitalier de ne plus pratiquer la vaccination par le BCG ». Enfin, un se « refuse de faire des vaccins prescrits par des pédiatres de maternité ou de ville qui conseillent ensuite aux parents de faire vacciner leur enfant par leur médecin traitant »...

D'après les résultats colligés dans le *tableau IX*, il existe un lien fortement significatif entre le nombre d'années d'exercice et le fait de ne vacciner aucun enfant ( $p=0,002$ , le test du Khi2 ayant été effectué en considérant 2 modalités : ne vaccine aucun enfant ou vaccine, et 3 classes d'années d'exercice : 0 à 10 ans, 11 à 20 ans, plus de 20 ans). La proportion de répondants ne vaccinant aucun enfant contre la tuberculose augmente ainsi avec le nombre d'années d'exercice de la médecine générale, s'élevant respectivement à 9,5%, 15,4%, et 41,7% chez les médecins exerçant depuis moins de 11 ans, 11 à 20 ans, et plus de 20 ans.

|                            |                | Pratique de la vaccination par le BCG SSI® |         |      | Total |
|----------------------------|----------------|--|---------|------|-------|
|                            |                | Ne vaccine aucun enfant                    | Vaccine |      |       |
| Nombre d'années d'exercice | 0 à 10 ans     | Effectif                                   | 2       | 19   | 21    |
|                            |                | % dans la classe « 0 à 10 ans »            | 9,5     | 90,5 | 100   |
|                            | 11 à 20 ans    | Effectif                                   | 6       | 33   | 39    |
|                            |                | % dans la classe « 11 à 20 ans »           | 15,4    | 84,6 | 100   |
|                            | Plus de 20 ans | Effectif                                   | 25      | 35   | 60    |
|                            |                | % dans la classe « Plus de 20 ans »        | 41,7    | 58,3 | 100   |
| Total                      | Effectif       | 33   | 87      | 120  |       |
|                            | Pourcentage    | 27,5                                       | 72,5    | 100  |       |

*Tableau IX. Pratique de la vaccination par le BCG SSI® en fonction du nombre d'années d'exercice*

#### **f. Réactions à l'annonce officielle le 11 juillet 2007 de la suppression de l'obligation vaccinale par le BCG**

78 répondants sur 121, soit 64,5% pensent que la levée de l'obligation vaccinale par le BCG, annoncée un mois seulement avant la réalisation de cette enquête, va modifier leur pratique.

Cette proportion s'élève à 81,8% chez les répondants qui vaccinaient « souvent ou systématiquement » jusqu'en juillet 2007, 71,9% chez ceux qui tenaient déjà compte des recommandations du CTV et du CSHPF, et 40,5% chez ceux qui ne vaccinaient « jamais ou seulement à la demande des parents ».

### 3. Difficultés rencontrées au cours de cette vaccination

#### **a. Effets indésirables**

81% des médecins ayant réalisé au moins une vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> déclarent avoir déjà observé une complication locorégionale liée à ce vaccin. Parmi les 25 médecins n'ayant jamais effectué de vaccination par voie intradermique depuis le retrait du Monovax<sup>®</sup> en 2005, 9 affirment également en avoir observé. Au total, 86 répondants sur 121, soit 71,1% ont déjà eu à faire à ce type de complication.

Aucun répondant n'a observé ou eu connaissance de la survenue chez un de ces patients d'une infection généralisée, d'une ostéite ou d'une ostéomyélite liée au BCG.

Parmi les répondants ayant rencontré au moins une complication locorégionale, 91,9% ne l'ont jamais déclarée aux centres de pharmacovigilance.

L'abcès au site d'injection est ici la complication locorégionale la plus fréquente, observée par 78 répondants sur 86 (90,7%). 54 répondants (62,8%) n'ont d'ailleurs rencontré que ce type de complication. 26 répondants (30,2%) ont déjà noté le développement d'adénopathie(s) dans les suites d'une vaccination par le BCG et 16 (18,6%) celui d'adénite(s) suppurée(s). 8 répondants (9,3%) affirment avoir déjà rencontré ces 3 types de complication.

Parmi les 95 répondants ayant réalisé au moins un BCG SSI<sup>®</sup>, 72 ont tenté d'estimer la fréquence de survenue de ces complications locorégionales. La dispersion de cette variable est présentée dans le *tableau X*. Seuls 5% estiment le taux de complication à moins de 4% dans leur pratique. La moitié des répondants pense qu'il est supérieur à 36,5%, et 20% l'évaluent à plus de 80%.

|          |    | Fréquence   |
|----------|----|-------------|
| Centiles | 5  | 4           |
|          | 25 | 12,5        |
|          | 50 | <b>36,5</b> |
|          | 75 | 63,8        |
|          | 80 | <b>80</b>   |
|          | 90 | 99          |
| Médiane  |    | 36,5        |
| Minimale |    | 0           |
| Maximale |    | 100         |

*Tableau X. Dispersion de la variable  
« fréquence estimée des complications locorégionales induites par le BCG SSI<sup>®</sup> »*

## **b. Evaluation du risque de tuberculose chez l'enfant**

83 répondants sur 121, soit 68,6% estiment qu'il est difficile de déterminer le niveau de risque d'exposition à la tuberculose de l'enfant.

Les « difficultés de recueil des informations et le manque de fiabilité de l'interrogatoire de l'entourage » sont invoqués par 59 répondants sur 83 (71,1%), suivis du « manque de connaissances relatives aux départements et pays de forte endémie tuberculeuse », et de la « complexité du ciblage géographique, liée aux migrations, déménagements... », items respectivement cochés par 49 et 47 répondants (59 et 56,6%). 33 (39,8%) craignent le fait que les populations considérées « à risque » se sentent stigmatisées, discriminées. Pour les  $\frac{3}{4}$  des répondants (62/83), plusieurs raisons entrent en jeu simultanément.

Par ailleurs, un médecin dénonce « *l'absence d'outils de coordination, le manque de communication dans le domaine de la santé, et l'avalanche de recommandations, d'ordres et de contre-ordres, d'études et de circulaires bien loin de la réalité quotidienne et au milieu desquels il est difficile de se retrouver* ».

## **c. Sensibilisation des futurs parents à cette vaccination**

65,3% des répondants ne sensibilisent jamais les futurs parents à la vaccination de l'enfant à naître contre la tuberculose. Seuls 12 répondants sur 121, soit 9,9% abordent « souvent » ou systématiquement ce sujet au cours de la grossesse.

## **d. Refus de vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> de la part des parents**

73 médecins parmi les 121 répondants, soit 60,3% ne se sont jamais heurtés à un refus de vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> de la part des parents.

13 répondants, soit 10,7% affirment par contre y avoir « souvent » été confrontés. Le fait « d'avoir été informé de la possible levée de l'obligation vaccinale et d'attendre la prise de décision » est la principale raison invoquée, cochée par 9 des 13 répondants, suivie de « la peur des abcès et des cicatrices » et du fait que « l'enfant ne soit pas considéré à risque de tuberculose par ses parents », chacun de ces items ayant été coché par 8 répondants, et enfin des « doutes quant à l'efficacité du vaccin », retenu par 6 répondants. Chaque répondant a pu cocher plusieurs items.

## 4. Pour conclure

### **a. Lieu « optimal » pour la vaccination contre la tuberculose**

Près de la moitié des répondants (47,1%) pense qu'il est préférable que la vaccination par le BCG soit réalisée à la maternité plutôt qu'au cabinet du médecin généraliste.

30 médecins sur 57 font part de leurs arguments : 10 mettent en avant les meilleures conditions techniques et pratiques dont bénéficient les pédiatres à la maternité pour effectuer ce vaccin, avec notamment l'aide possible d'un tiers pour tenir l'enfant. 8 soulignent la plus grande expérience, l'habitude des pédiatres et des équipes dans ce domaine. D'autres raisons sont invoquées par un plus faible nombre de répondants : « La maternité est l'endroit le plus adapté pour « identifier » les enfants particulièrement exposés » ; « Vacciner les enfants dès les premiers jours de vie est préférable afin d'éviter les retards ou oublis de vaccination » ; « Cela permet également d'éviter que la vaccination soit reportée au-delà de 3 mois et nécessite alors la réalisation d'un Tubertest<sup>®</sup> préalable » ; « Les nouveau-nés à risque sont ainsi immunisés avant un éventuel contagement au cours des premières semaines de vie ». Enfin, certains seraient rassurés et soulagés de « ne pas avoir à effectuer un geste difficile, souvent source d'effets secondaires ».

Un médecin précise qu'il ne juge pas nécessaire que ce vaccin soit réalisé à la maternité mais qu'il adresse par contre les enfants à vacciner au centre de PMI, où « *du personnel est disponible pour aider en cas de besoin* ».

### **b. Commentaires libres**

Nombreux sont ceux revenant dans cette dernière partie sur les complications du BCG par voie intradermique, qui les ont dans certains cas dissuadés de poursuivre cette vaccination. Beaucoup regrettent alors toujours l'arrêt de commercialisation du Monovax<sup>®</sup>. L'un d'eux fait par ailleurs remarquer le coût et le gâchis liés à la vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> en médecine générale, plusieurs doses devant systématiquement être jetées après la vaccination d'un enfant du fait du conditionnement du vaccin et de sa faible durée de conservation une fois reconstitué.

Un généraliste répondant reste toutefois plus confiant et positif, expliquant d'une part qu'il n'est « *pas si difficile que cela de réaliser ce vaccin si quelqu'un tient le bébé* » et d'autre part, qu'il faut bien distinguer les effets indésirables des réactions bénignes et attendues : « *Une réaction phlycténulaire locale et un écoulement sont fréquents, bien décrits, et ne doivent pas être confondus avec un abcès ou une BCGite : l'évolution est toujours favorable, il suffit de prévenir la mère et de la rassurer ensuite* ».

Un médecin s'interroge sur le fait que certains parents déplorent l'abandon de la vaccination généralisée et se demande si cela est lié à un « *sentiment ou une impression d'une baisse du niveau des soins dans le contexte actuel* ».

Un de ses collègues fait part de son inquiétude concernant cette nouvelle stratégie vaccinale : « *La France n'est pas encore très performante en matière de prise en charge de la tuberculose et il ne me paraît pas très judicieux de réserver l'indication de ce vaccin aux populations dites à risque. D'autres pays européens ont déjà adopté cette politique vaccinale mais leur prise en charge globale de la maladie tuberculeuse est différente de la nôtre* ». Un autre ajoute craindre « *la recrudescence de la tuberculose* » qu'on risque d'observer suite à la suppression de l'obligation vaccinale. Pour un des répondants, « *ces recommandations sont contraires aux principes de la vaccination définie en tant que politique de santé publique. Elles risquent de décrédibiliser les autres vaccinations et les autres informations médicales officielles qui sont déjà souvent difficiles à faire passer auprès des patients* ».

D'autres semblent se sentir un peu moins concernés, peut-être du fait de la forte disparité de la maladie sur le plan épidémiologique : « *En 30 ans d'exercice en milieu rural, je n'ai eu aucun cas de tuberculose chez les enfants, et très très peu chez les adultes alors...* ».

Enfin, un médecin s'interroge apparemment sur la place de la vaccination dans la lutte contre les maladies infectieuses, et dans notre société : « *Le vaccin est-il le moyen le plus important dans la prévention des maladies infectieuses ? L'expression : « l'enfant est protégé par les vaccins » ne donne-t-elle pas trop facilement bonne conscience aux praticiens et aux parents ? Les recherches ayant trait à la promotion de la santé de l'enfant et moins lucratives pour les laboratoires sont-elles autant encouragées ?* »

# **Troisième partie**

*Position adoptée quant à la vaccination  
des nouveau-nés par le BCG à la maternité :*

*Résultats d'une enquête menée auprès des pédiatres  
exerçant dans les différentes maternités lorraines*

# I. Contexte et Objectifs de l'enquête

Les résultats de l'enquête menée auprès des médecins généralistes lorrains montrent que ces derniers ont peu vacciné contre la tuberculose durant les 18 mois ayant suivi la disparition du Monovax<sup>®</sup>, les difficultés liées à la voie d'administration du BCG SSI<sup>®</sup> et ses effets secondaires étant les deux principaux freins à cette vaccination. Près d'un généraliste sur deux pensait alors qu'il serait préférable que les enfants pour lesquels le BCG reste recommandé soient vaccinés à la maternité.

Nous avons souhaité connaître l'avis des pédiatres à ce sujet. Une seconde enquête a donc été proposée en janvier 2009 aux pédiatres exerçant dans les différentes maternités lorraines, avec comme objectif principal de connaître leur position quant à la réalisation du BCG à la maternité et les différents arguments la sous-tendant.

Cette enquête nous a également permis d'évaluer leur niveau de pratique concernant la réalisation du BCG SSI<sup>®</sup>, de connaître les difficultés qu'ils rencontrent lors de cette vaccination et d'en apprécier l'importance, et enfin de recueillir leur avis sur notre capacité à maintenir un niveau de couverture vaccinale optimal chez les enfants à risque.

## II. Matériel et Méthodes

### 1. Population étudiée et phase de recueil des données

Cette seconde enquête a été proposée par courrier aux pédiatres exerçant dans les 21 maternités lorraines (6 en Meurthe-et-Moselle, 2 en Meuse, 8 en Moselle et 5 dans les Vosges). Les praticiens exerçant en maternité et/ou en néonatalogie ont été recensés par téléphone auprès des secrétariats de ces différents établissements. La cohérence des données ainsi recueillies avec celles figurant dans l'annuaire du Conseil de l'Ordre des Médecins des 4 départements a été vérifiée. Etaient exclus de l'étude : les internes de pédiatrie, les assistants, les chefs de clinique, les praticiens exerçant en service de pédiatrie mais n'intervenant pas en maternité/néonatalogie, les pédiatres consultants (généticiens, neuropédiatres...), les pédiatres installés en cabinet privé et n'intervenant en maternité/néonatalogie que ponctuellement lors de gardes.

Un courrier a été adressé à l'ensemble de ces praticiens le 05 janvier 2009. Il leur expliquait le contexte et les objectifs de l'étude, puis leur proposait de répondre anonymement au questionnaire de 16 items qui l'accompagnait (*Annexe 6*). Une enveloppe affranchie était jointe au courrier pour le retour du questionnaire.

## 2. Validation et exploitation des données

Après réception, une validation des questionnaires a été effectuée et la cohérence des réponses vérifiée. Aucune réponse aberrante n'a dû être annulée. Un masque de saisie a été réalisé pour permettre la saisie des données dans le logiciel Access® 2002. Du fait de l'anonymat des réponses, aucune demande n'a été faite à la CNIL. Le logiciel SPSS® V11 a ensuite été utilisé pour le traitement des données.

### III. Résultats

Au total, 84 pédiatres ont été inclus. Leur répartition par département est la suivante :

|            | Meurthe-et-Moselle | Meuse | Moselle | Vosges | Total |
|------------|--------------------|-------|---------|--------|-------|
| Population | 24                 | 6     | 38      | 16     | 84    |

40 questionnaires ont été retournés et validés, ce qui correspond à un taux de participation de 47,6%.

#### 1. Profil sociodémographique des médecins répondants

Les figures 11 et 12 présentent la répartition des pédiatres ayant participé à l'enquête selon le nombre d'années d'exercice et leur mode d'activité. La majorité des répondants a plus de 20 ans d'expérience en pédiatrie. Parmi les 40 répondants, un exerce à temps plein en maternité. 4 partagent leur activité entre maternité et cabinet privé. 27 exercent en maternité et dans un service de pédiatrie et/ou de néonatalogie ; parmi eux, un a également une activité en secteur privé à l'hôpital et 4 effectuent des vacations dans une crèche, un centre de PMI, un CAMSP (centre d'action médico-sociale précoce) et/ou un IEM (institut médico-éducatif). Enfin, 8 répondants ont une activité mixte conjuguant exercice en cabinet privé, en maternité, et dans un service de pédiatrie et/ou de néonatalogie.

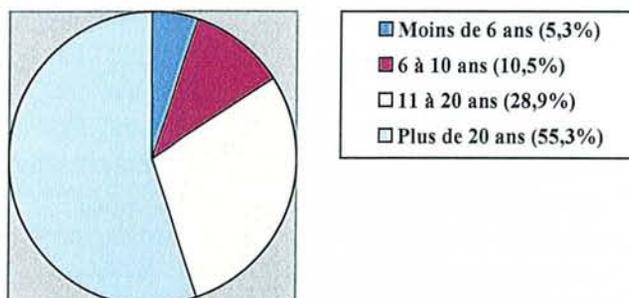


Figure 11. Répartition des 38 répondants selon leur ancienneté en pédiatrie (2 réponses manquantes)

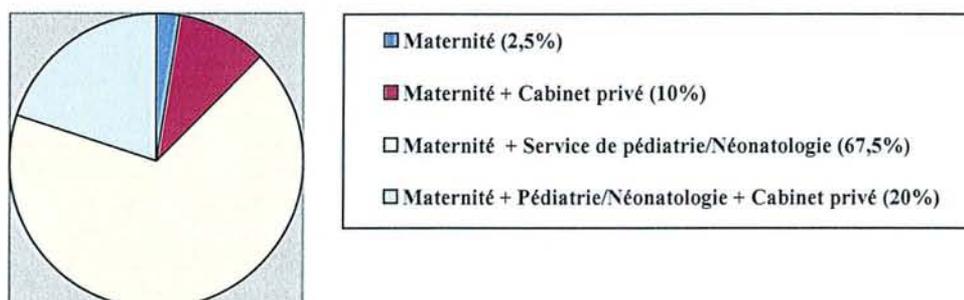


Figure 12. Répartition des 40 répondants selon leur mode d'activité

## 2. Pratique de la vaccination par le BCG depuis la disparition du Monovax<sup>®</sup>

### a. Formation à la technique d'injection intradermique

27 répondants sur 39 (69,2%) n'ont pas suivi de formation concernant la technique d'injection par voie intradermique chez le nourrisson ou le jeune enfant.

### b. Nombre de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés

D'après les résultats du *tableau XI*, 3 pédiatres sur 35 n'ont jamais vacciné contre la tuberculose depuis l'arrêt de commercialisation du Monovax<sup>®</sup>. Le nombre moyen de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés par mois est compris entre 0 et 1 pour près de la moitié des répondants, et est supérieur à 5 pour un quart d'entre eux environ. Un des pédiatres affirme avoir vacciné une centaine d'enfants par mois en moyenne, ce qui est le maximum.

|                     | Nombre de BCG SSI <sup>®</sup> réalisés | Nombre de pédiatres | Pourcentage | Pourcentage valide | Pourcentage cumulé |
|---------------------|---|---------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| Réponses valides    | 0                                       | 3                   |             | 8,6                | 8,6                |
|                     | ≤ 1/mois                                | 12                  |             | 34,3               | 42,9               |
|                     | 2 à 5/mois                              | 10                  |             | 28,6               | 71,5               |
|                     | 6 à 10/mois                             | 4                   |             | 11,4               | 82,9               |
|                     | 11 à 20/mois                            | 4                   |             | 11,4               | 94,3               |
|                     | >20/mois                                | 2                   |             | 5,7                | 100                |
|                     | Total                                   | 35                  | 87,5        | 100                |                    |
| Réponses manquantes |   | 5                   | 12,5        |                    |                    |
| Total               |   | 40                  | 100         |                    |                    |

Tableau XI. Nombre moyen de BCG SSI<sup>®</sup> réalisés par mois et par pédiatre depuis janvier 2006

### 3. Difficultés rencontrées au cours de la vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup>

#### **a. Effets indésirables**

36 répondants sur 40 (90%) ont déjà observé une ou plusieurs complications locorégionales secondaires à l'administration du BCG SSI<sup>®</sup>. Parmi eux, 3 n'ont jamais vacciné depuis la disparition du Monovax<sup>®</sup>, ces complications ayant alors pu être rencontrées à la suite de vaccinations intradermiques effectuées avant 2006, ou réalisées plus récemment par des confrères.

L'abcès au point d'injection est la complication locorégionale la plus fréquente, signalée par 34 répondants sur 36 (94,4%). La moitié des répondants n'a d'ailleurs rencontré que ce type de complication. 14 pédiatres sur 36 (38,9%) ont déjà noté l'apparition d'adénopathie(s) dans les suites d'une vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> et 10 (27,8%) celle d'adénite(s) suppurée(s). 5 répondants sur 36 (13,9%) affirment avoir eu à faire à ces 3 types de complication.

24 pédiatres ayant réalisé au moins un BCG SSI<sup>®</sup> en moyenne par mois depuis le retrait du marché du Monovax<sup>®</sup> ont tenté d'estimer la fréquence de survenue de ces complications dans leur pratique. La dispersion de cette variable est présentée dans le *tableau XII*. Cette fréquence serait supérieure à 20% pour la moitié des répondants, et même à 33% pour un quart d'entre eux. 3 pédiatres effectuant régulièrement des vaccinations n'ont cependant jamais rencontré de complication.

|          |    | Fréquence |
|----------|----|-----------|
| Centiles | 25 | 6,25      |
|          | 50 | <b>20</b> |
|          | 75 | <b>33</b> |
| Moyenne  |    | 24,7      |
| Minimale |    | 0         |
| Maximale |    | 70        |

*Tableau XII. Dispersion de la variable  
« fréquence estimée des complications locorégionales induites par le BCG SSI<sup>®</sup> »  
(24 répondants)*

Comme le montre le *tableau XIII*, près de 3 pédiatres sur 4 ne signalent jamais ces complications aux centres de pharmacovigilance. Seuls 3 répondants sur 36 assurent les notifier systématiquement.

Un pédiatre affirme avoir observé, en plus de certaines complications locorégionales, 2 infections généralisées par le BCG, sans donner plus de précisions concernant l'existence éventuelle d'un déficit immunitaire congénital ou d'une autre pathologie sous-jacente. Il assure avoir systématiquement déclaré les complications rencontrées à la pharmacovigilance.

|  |                         | Nombre de pédiatres | Pourcentage | Pourcentage cumulé |
|--|-------------------------|---------------------|-------------|--------------------|
| Signalement des complications à la pharmacovigilance | <b>Jamais</b>           | 26                  | <b>72,2</b> | 72,2               |
|  | Rarement                | 6                   | 16,7        | 88,9               |
|  | Souvent                 | 1                   | 2,8         | 91,7               |
|  | <b>Systématiquement</b> | <b>3</b>            | 8,3         | 100                |
|  | Total                   | 36                  | 100         |                    |

*Tableau XIII. Signalement des complications observées aux centres de pharmacovigilance*

## **b. Evaluation du risque de tuberculose chez l'enfant**

24 pédiatres sur 40 (60%) estiment qu'il est difficile d'évaluer le niveau de risque individuel d'exposition à la tuberculose.

Parmi eux, 17 invoquent les difficultés de recueil des informations nécessaires et le manque de fiabilité de l'interrogatoire de l'entourage. 14 mettent en cause la complexité du ciblage géographique liée aux déménagements et aux éventuels visites de famille ou voyages dans des régions ou pays de forte endémicité tuberculeuse. 4 évoquent le manque de connaissances relatives à ces zones de forte endémie. 7 craignent le fait que les populations pour lesquelles la vaccination reste fortement recommandée se sentent stigmatisées. Enfin, 7 répondants trouvent qu'il n'est pas facile de prendre en compte tous les critères énumérés dans les recommandations. Un des pédiatres ajoute qu'il serait nécessaire de recueillir systématiquement les informations relatives au risque d'exposition et de les transcrire dans le dossier dès l'entrée à la maternité ou à l'hôpital. Enfin, un répondant déplore l'absence de rétro-information des pédiatres concernant les cas familiaux de tuberculose dépistés ou diagnostiqués par les CLAT. 17 répondants sur 24 invoquent plusieurs raisons simultanément.

## 4. Qu'en est-il de la vaccination par le BCG à la maternité ?

### **a. Attitude des répondants avant la suspension de l'obligation vaccinale**

Seuls 3 pédiatres sur 40 vaccinaient systématiquement les nouveau-nés contre la tuberculose avant la sortie de la maternité. 14 ne vaccinaient que les enfants estimés à risque d'exposition au bacille tuberculeux. 21, donc plus de la moitié, ne réalisaient jamais ce vaccin à la maternité. Un répondant précise qu'il vaccinait un nouveau-né à la maternité uniquement si un cas de tuberculose maladie était avéré dans sa famille, et qu'il ne tenait pas compte d'autres facteurs de risque potentiel. Un des pédiatres interrogés explique avoir travaillé en Allemagne et en Australie jusqu'en 2008, pays où la vaccination par le BCG est abandonnée depuis de nombreuses années, et donc ne pas être concerné par cette question. Ces résultats sont présentés dans le *tableau XIV*.

|                     |   | Effectif | Pourcentage | Pourcentage valide |
|---------------------|---|----------|-------------|--------------------|
| Réponses valides    | Je vaccinai tous les nouveau-nés                    | 3        | 7,5         | 7,7                |
|                     | Je vaccinai les nouveau-nés considérés « à risque » | 14       | 35          | 35,9               |
|                     | Je ne vaccinai qu'à la demande des parents          | 0        | 0           | 0                  |
|                     | Je ne vaccinai aucun nouveau-né                     | 21       | 52,5        | 53,8               |
|                     | Autre   | 1        | 2,5         | 2,6                |
|                     | Total   | 39       | 97,5        | 100                |
| Réponses manquantes |   | 1        | 2,5         |                    |
| Total               |   | 40       | 100         |                    |

*Tableau XIV. Attitude concernant la vaccination par le BCG à la maternité avant juillet 2007*

### **b. Attitude des répondants depuis l'instauration en juillet 2007 d'une politique de vaccination ciblée**

Le *tableau XV* présente la position des pédiatres répondants concernant la vaccination par le BCG à la maternité depuis la suppression de l'obligation vaccinale et la mise en place d'une vaccination ciblée en juillet 2007.

9 d'entre eux (22,5%) vaccinent actuellement à la maternité les nouveau-nés présentant un risque élevé d'exposition à la tuberculose selon les critères énumérés dans les recommandations en vigueur. 2 vaccinent les nouveau-nés qu'ils considèrent à risque sans toutefois tenir compte de l'ensemble de ces critères. 2 ne vaccinent qu'à la demande des parents. Enfin, 2 sur 3 environ (67,5%) ne vaccinent aucun nouveau-né avant sa sortie de la maternité, cette proportion étant plus importante que celle notée avant le changement de politique vaccinale.

Parmi les 11 répondants vaccinant actuellement les nouveau-nés à risque, 6 ne se sont jamais heurtés à un refus de la part des parents en proposant cette vaccination à la maternité. Quatre y ont rarement été confrontés. 1 ne s'est pas exprimé à ce sujet.

|   | Effectif | Pourcentage |
|---|----------|-------------|
| Je vaccine les nouveau-nés présentant un risque élevé selon les recommandations   | 9        | 22,5        |
| Je vaccine les nouveau-nés que je considère « à risque » sans tenir compte de tous les critères énumérés dans ces recommandations | 2        | 5           |
| Je ne vaccine qu'à la demande des parents   | 2        | 5           |
| Je ne vaccine aucun nouveau-né  | 27       | 67,5        |
| Autre   | 0        | 0           |
| Total   | 40       | 100         |

Tableau XV. Attitude concernant la vaccination par le BCG à la maternité depuis juillet 2007

Parmi les 27 répondants ne réalisant jamais de vaccination par le BCG à la maternité, 8 mettent en cause la « complexité de l'injection intradermique chez le nouveau-né ». Les « risques de complication » sont retenus par 8 répondants également. 5 invoquent le « caractère partiel de l'efficacité vaccinale », et 3 le manque de temps à consacrer à cette vaccination. 10 préfèrent finalement laisser au médecin qui suivra régulièrement l'enfant la responsabilité de cette vaccination. 5 ne donnent pas d'explication.

7 font part d'une autre raison, exclusive ou associée aux précédentes. Le report de la vaccination par crainte d'un éventuel déficit immunitaire congénital revient à deux reprises. Un médecin déplore les difficultés pour le pédiatre de maternité d'évaluer le risque d'exposition de l'enfant, du fait « du manque de connaissance du milieu familial et des antécédents familiaux ». Pour un de ses confrères, « la vaccination au cours des premiers jours de vie présente peu d'intérêt et l'excellente coordination avec la PMI et les consultations de suivi à l'hôpital permet de s'assurer de la vaccination des enfants à risque ». Le pédiatre ayant exercé en Allemagne et en Australie jusqu'en 2008 invoque son manque d'expérience personnelle concernant cette vaccination. Un autre explique s'aligner sur la conduite des autres médecins de l'équipe. Enfin, un des pédiatres signale qu'il n'a pas « obtenu du pharmacien hospitalier de disposer du BCG SSI® ».

24 répondants parmi ces 27 ne vaccinant aucun nouveau-né à la maternité précisent leur attitude. 4 affirment parler de cette vaccination à tous les parents à la maternité et leur demander d'en rediscuter avec le médecin qui suivra l'enfant ; 2 d'entre eux leur remettent systématiquement une ordonnance de BCG SSI® à la sortie. 11 n'abordent le sujet qu'avec les parents des enfants présentant un risque élevé d'exposition à la tuberculose, 9 leur remettant dans ce cas une ordonnance. 9, soit plus d'un répondant sur 3, n'abordent pas du tout ce sujet à la maternité.

### **c. Impact du changement de stratégie vaccinale sur l'attitude des répondants**

La levée de l'obligation vaccinale au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés a entraîné des changements notables dans la pratique quotidienne de 34 répondants sur 39 (87,2%).

Un tiers des répondants (13/39) a modifié sa position quant à la réalisation de cette vaccination à la maternité :

Parmi les 3 répondants qui vaccinaient systématiquement les nouveau-nés, un ne les vaccine maintenant qu'à la demande de leurs parents, et deux ne vaccinent plus aucun enfant à la maternité.

Parmi les 14 répondants qui ne vaccinaient à la maternité que les nouveau-nés à risque, un ne les vaccine plus qu'à la demande de leurs parents, et cinq ne vaccinent plus aucun enfant.

Le pédiatre qui ne vaccinait les nouveau-nés à la maternité qu'en cas de tuberculose avérée dans le foyer familial a totalement abandonné la pratique du BCG à la maternité et n'y aborde même plus ce sujet avec les parents.

Parmi les 21 répondants qui n'effectuaient jamais de vaccination par le BCG à la maternité, 3 déclarent maintenant vacciner les nouveau-nés à risque avant leur sortie. 18 n'ont pas changé de position.

Au total, sur les 13 pédiatres ayant modifié leur pratique concernant la réalisation du BCG à la maternité depuis juillet 2007, 10 vaccinent en fait moins qu'avant.

Nous retenons finalement que seuls 11 pédiatres sur les 40 interrogés vaccinent actuellement les nouveau-nés à risque avant leur sortie de la maternité. 10 ont tendance à moins vacciner à la maternité depuis la mise en place de la nouvelle stratégie vaccinale, le nombre de praticiens ne réalisant plus aucun BCG au cours des premiers jours de vie s'élevant maintenant à 27.

## 5. Pour conclure

Seuls 15 répondants sur 40 (37,5%) pensent qu'il est préférable de vacciner les nouveau-nés présentant un risque élevé d'exposition à la tuberculose lors de leur séjour à la maternité.

Parmi eux, 9 trouvent que les conditions techniques y sont plus favorables, avec notamment la possibilité de bénéficier de l'aide d'un tiers en cas de besoin. 5 évoquent le niveau de pratique plus élevé des équipes. 7 pensent que la maternité est le lieu « optimal » pour évaluer le niveau de risque des nouveau-nés et les vacciner si nécessaire. Le fait d'éviter les retards et les oublis de vaccination est un argument favorable à la vaccination à la maternité pour 7 répondants. 9 soulignent que cette prise en charge permet d'éviter le report de la vaccination au-delà de 3 mois et la nécessité de réaliser un Tubertest<sup>®</sup> au préalable dans ce cas. Enfin, 3 pensent qu'il est préférable d'immuniser les nouveau-nés exposés dès les premiers jours de vie, avant un éventuel contagé.

Pourtant, parmi ces 15 répondants, seuls 5 affirment effectivement vacciner les nouveau-nés exposés avant leur sortie. Un ne les vaccine qu'à la demande des parents, et 9 ne réalisent jamais cette vaccination à la maternité...

Pour terminer, nous avons demandé aux pédiatres si selon eux, le niveau de couverture vaccinale pourra se maintenir à un niveau optimal chez les enfants à risque élevé d'exposition à la tuberculose : 31 sur 39 (79,5%) pensent que non. Cette proportion s'élève à 63,6% (7 répondants sur 11) chez les pédiatres vaccinant actuellement les nouveau-nés exposés à la maternité, et à 85,7% (24 répondants sur 28) chez les pédiatres ne vaccinant jamais à la maternité ou seulement à la demande des parents. Un pédiatre ne s'est pas exprimé à ce sujet.

# **Discussion**

Ces deux enquêtes nous ont permis d'identifier la position de certains médecins généralistes et pédiatres de maternité quant à la réalisation du BCG SSI<sup>®</sup>, et de mieux connaître les difficultés qu'ils rencontrent lors de cette pratique. Après avoir étudié leurs atouts et leurs limites sur le plan méthodologique, nous discuterons des principaux résultats obtenus en tenant compte des données déjà publiées sur le sujet. Pour finir, nous verrons si les premières estimations de couverture vaccinale chez les enfants considérés à risque élevé d'exposition à la tuberculose étayent ou non les réserves qui pourraient être émises à l'issue de ces études concernant la mise en oeuvre de la nouvelle stratégie de vaccination.

## **I. Atouts et limites méthodologiques des enquêtes**

La première enquête, réalisée auprès des médecins généralistes libéraux installés en Lorraine, a présenté plusieurs avantages en termes de faisabilité grâce à la création du serveur de saisie sur Internet qui a considérablement facilité le recueil et la saisie des données. Ce serveur a également permis aux praticiens interrogés de répondre au questionnaire en ligne en quelques minutes seulement. Ces derniers n'avaient par ailleurs aucun patient à inclure pour l'étude, ni suivi à effectuer. Ces différents facteurs ont probablement contribué à favoriser leur implication dans ce travail, et à obtenir le taux de participation relativement satisfaisant de 30,2% après une unique relance.

La méthode de sélection utilisée peut par contre être discutée. D'après les estimations de la Dress (Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), 2418 médecins généralistes exerçaient en cabinet privé en Lorraine au 1<sup>er</sup> janvier 2007 [81]. Le Conseil de l'Ordre des quatre départements ne disposait cependant de l'adresse mail valide que d'une minorité d'entre eux, et nous n'avons finalement pu solliciter la participation que d'un médecin généraliste installé en Lorraine sur six environ. Se pose alors la question de la représentativité de cette base de sondage, qui n'a pas été constituée de façon aléatoire, et des médecins répondants. L'utilisation d'un échantillon « de convenance » est en effet souvent source de biais. A titre d'exemple, certains résultats d'études relatives à la vaccination par le BCG, au cours desquelles l'ensemble des médecins abonnés au réseau de vaccinologie Infovac-France a été sondé, peuvent être en partie biaisés puisque ces praticiens sont à priori plus sensibilisés et informés sur le sujet que leurs confrères non abonnés. Toutefois, pour notre part, le fait pour un médecin d'avoir ou non son adresse mail renseignée dans l'annuaire du Conseil de l'Ordre ne peut à priori pas être source de biais dans l'analyse de ses pratiques vaccinales. Par contre, concernant le lieu d'exercice, les médecins installés en Moselle surtout, mais également ceux de Meurthe-et-Moselle étaient nettement sous-représentés dans cet échantillon. La répartition des généralistes répondants selon leur zone d'installation (rurale, semi-rurale ou urbaine) est donc probablement différente de la démographie médicale réellement observée en Lorraine, ce que nous n'avons pas pu vérifier faute de données précises trouvées à ce sujet. Concernant le nombre d'années d'exercice, 4,2% des médecins répondants exerçaient depuis moins de 6 ans, 13,3% depuis 6 à 10 ans, 32,5% depuis 11 à 20 ans, et 50% depuis plus de 20 ans. Ces données semblent cohérentes avec les estimations fournies par la Dress, selon lesquelles 8,4% des médecins généralistes qui exerçaient en Lorraine au 1<sup>er</sup> janvier 2007 avaient moins de 35 ans, 11,7% entre 35 et 39 ans, 35,6% entre 40 et 49 ans, et 44,3% 50 ans ou plus [81].

Enfin, l'interprétation des résultats de cette enquête doit tenir compte du contexte dans lequel elle a été réalisée. Les réactions et positions des médecins généralistes ont en effet été recueillies « à chaud », un mois seulement après l'annonce officielle de la levée de l'obligation vaccinale au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose. Les résultats obtenus ne donnent donc qu'une image instantanée et probablement imparfaite de leurs perceptions et de leurs pratiques.

La seconde enquête a elle aussi été effectuée à l'échelle régionale et concernait l'ensemble des pédiatres qui exerçaient dans les différentes maternités lorraines. Elle n'a donc pas nécessité de tirage au sort des médecins à interroger ni de calcul de taille d'échantillon. Tous ces praticiens ont a priori été sollicités pour répondre au questionnaire, sous réserve de l'exhaustivité des renseignements qui ont été collectés par téléphone auprès des secrétariats des différents services.

47,6% d'entre eux ont finalement participé à l'étude, malgré la sollicitation très fréquente des praticiens pour participer à des enquêtes et la contrainte de devoir retourner le questionnaire papier par courrier. Toutefois, malgré ce taux élevé de participation, cette enquête est purement descriptive en raison de l'effectif réduit de pédiatres interrogés, et reflète leur attitude concernant la vaccination par le BCG à un instant donné.

## **II. Analyse des principaux résultats**

### 1. Expérience des répondants en matière de vaccination par le BCG SSI®

L'enquête réalisée auprès des généralistes lorrains exerçant en cabinet privé montre que ces derniers ont peu vacciné avec le BCG SSI® entre janvier 2006 et août 2007. Plus de 18 mois après l'arrêt de commercialisation du Monovax®, un médecin sur cinq environ n'avait réalisé aucune vaccination par le BCG SSI®, et moins d'un sur quatre en avait effectué plus de 15 alors que la vaccination contre la tuberculose était encore obligatoire un mois avant l'enquête. Il est possible que certains généralistes n'aient qu'une faible activité de consultation pédiatrique, ou que certains enfants soient suivis conjointement et vaccinés par un pédiatre. Cependant, comme nous l'avons vu en première partie, le retrait du marché de la multipuncture, dans un contexte où la suppression de l'obligation était déjà fortement pressentie, avait rapidement été suivi d'une forte diminution de la couverture vaccinale [11,42]. Ces résultats ne sont donc pas très surprenants mais soulèvent des interrogations concernant l'adhésion des médecins généralistes au programme de vaccination ciblée mis en place depuis.

Les pédiatres interrogés dans la seconde enquête semblaient avoir une plus grande expérience de la vaccination par voie intradermique. Quasiment tous les répondants en avaient réalisé au moins une par mois, et 17,1% plus de 10 par mois en moyenne depuis la disparition de la multipuncture. Ce résultat est très proche de celui mentionné dans l'enquête nationale prospective menée en 2007-2008 par le réseau Infovac-France au sujet de la vaccination par le

BCG chez l'enfant de moins de 6 ans [82], dans laquelle 16,7% des pédiatres avaient effectué plus de 10 vaccinations par voie intradermique en moyenne par mois. Cette proportion était significativement plus élevée chez les médecins généralistes, mais la grande majorité d'entre eux exerçait en PMI et avait donc très probablement une pratique beaucoup plus régulière de la vaccination que la plupart de leurs confrères exerçant exclusivement en libéral.

## 2. Difficultés pouvant influencer sur la position adoptée par les répondants quant à la vaccination par le BCG SSI®

### **a. Fréquence des effets indésirables postvaccinaux observés**

D'après les résultats des deux enquêtes, plus de 70% des généralistes, et 90% des pédiatres avaient déjà observé au moins une complication locorégionale liée à la vaccination par voie intradermique. Parmi eux, certains n'avaient vacciné aucun enfant contre la tuberculose depuis la disparition du Monovax®, les complications mentionnées ayant alors pu être rencontrées à la suite de vaccinations intradermiques effectuées avant 2006, ou plus récemment par des confrères. Un pédiatre a par ailleurs affirmé avoir observé deux cas de BCGite généralisée, sans donner de précision sur le tableau clinique présenté, le contexte, l'existence ou non d'un déficit immunitaire sous-jacent, ou la date du diagnostic. Considérant la fréquence extrêmement rare de ces complications dans la littérature et les données de pharmacovigilance explicitées ci-après, faisant état de deux BCGites généralisées notifiées entre janvier 2005 et juin 2008, dont une « non confirmée » [82], il est logique de s'interroger sur la pertinence de cette réponse. Nous ne disposons malheureusement pas d'élément complémentaire pour tenter d'éclaircir ce point.

Concernant les effets indésirables locorégionaux, les abcès au site d'injection étaient de loin les complications les plus fréquemment rencontrées, suivis des adénopathies puis des adénites suppurées. Ces données sont cohérentes avec les résultats de l'enquête rétrospective menée par Infovac en 2006 sur les effets secondaires locaux du BCG SSI® chez l'enfant de moins de 6 ans en France, selon lesquels 52% des généralistes et pédiatres interrogés avaient déjà rencontré au moins une complication locorégionale au cours des 3 ou 4 mois ayant suivi le retrait du marché du Monovax®, qu'ils aient eux-mêmes vacciné ou non. 75% d'entre eux avaient observé au moins une inflammation ou une induration locale de plus d'un centimètre, 54% un abcès, 20% une adénopathie, et 3% une adénite [83]. Les données de pharmacovigilance relatives aux effets indésirables du BCG SSI® font également part d'une nette prédominance des abcès [82]. Pourtant, d'après les données mentionnées dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit), la fréquence des adénopathies varierait entre 1/1000 et 1/100 vaccinations, et serait donc supérieure à celle des abcès au site d'injection et des adénites suppurées, inférieure à 1/1000 vaccinations [53]. Nous pouvons alors nous demander si les adénopathies, se développant essentiellement au niveau axillaire quand le site d'injection recommandé est respecté, et régressant le plus souvent spontanément ne sont pas en fait sous diagnostiquées, notamment lorsqu'elles sont « peu volumineuses », non suppurées, et finalement moins « visibles » qu'un abcès au niveau du bras.

Seuls 5% des généralistes ont estimé le taux de complication locorégionale dans leur pratique à moins de 4%, la moitié l'a évalué à plus de 36,5%, et 20% pensaient même qu'il était supérieur à 80%. Cette évaluation est bien entendu totalement subjective et le taux de complication, bien qu'ayant augmenté depuis la disparition du Monovax<sup>®</sup>, est ici probablement fortement surestimé. D'une part, ces praticiens avaient pour la plupart d'entre eux déjà rencontré au moins une complication locorégionale alors qu'ils n'avaient eu que peu, voire très peu d'expérience en matière de vaccination par voie intradermique au cours des dernières années, ce qui a conduit à des taux de complication estimés élevés. Pour les pédiatres, qui avaient à priori vacciné plus régulièrement avec le BCG SSI<sup>®</sup>, le taux de complication locorégionale estimé semblait plus faible. 75% d'entre eux l'évaluaient ainsi à moins de 33% ; la médiane était égale à 20%. D'autre part, une définition plus précise des effets indésirables aurait peut-être été souhaitable, mentionnant par exemple le critère de taille, excédant 1 cm pour les abcès et adénopathies, la notion de fluctuation palpable, d'adhérence à la peau voire de fistulisation pour les adénites, afin de bien différencier les complications liées au BCG des effets attendus du vaccin tels que les ulcérations locales et les ganglions infracentimétriques, ou les suintements locaux persistants sans collection associée.

Les données nationales de pharmacovigilance font état d'une fréquence d'effets indésirables notifiés nettement moindre. Comme nous l'avons mentionné en première partie, les effets indésirables déclarés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 juillet 2006 étaient dans plus de 98% des cas des réactions locorégionales. Les abcès étaient les complications les plus fréquemment rapportées et correspondaient à 70% des effets secondaires locorégionaux. En rapportant ces données au nombre de vaccinations effectuées, le taux de notification d'abcès était faible, compris entre 0,67 et 1,23/1000 pour les enfants vaccinés entre 0 et 11 mois, 0,56 et 1,03/1000 pour les enfants vaccinés entre 12 mois et 6 ans, et entre 0,45 et 0,82/1000 chez l'adulte pour la période allant du 1<sup>er</sup> juin 2005 au 31 mai 2006. [52]

Les données relatives aux réactions indésirables du BCG SSI<sup>®</sup> notifiées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 30 juin 2008, exposées lors de la Commission de pharmacovigilance du 25 novembre 2008, confirmaient à nouveau la nette prédominance des abcès, parfois sévères : parmi les 764 abcès déclarés au cours de cette période, 26,4% avaient nécessité une prise en charge chirurgicale (incision, drainage ou exérèse), et 16,3% une hospitalisation. Toutefois, comme le montre le *tableau XVI*, le nombre de notifications en valeur absolue, et en particulier celui d'abcès ont nettement chuté au cours des différentes périodes d'observation. La forte diminution du nombre de vaccinations ayant fait suite à la levée de l'obligation vaccinale, que reflète bien la chute du nombre de flacons de BCG vendus après juillet 2007, explique bien sûr en partie ce constat. On remarque cependant que le nombre d'abcès notifiés rapporté au nombre de flacons vendus a également considérablement baissé. Ce taux est ainsi passé de 1/847 au 2<sup>ème</sup> semestre 2006 à 1/5368 au 1<sup>er</sup> semestre 2008, ce qui pourrait témoigner de retombées positives de l'application à partir d'avril 2006 du plan de gestion des risques explicité en première partie [52,53]. Globalement, le taux d'abcès notifiés était alors estimé entre 1/2256 et 1/1318 vaccinations selon le nombre de patients vaccinés avec un flacon et restait donc, comme mentionné dans le RCP, inférieur à 1/1000. [82]

|  | 01/01/2005<br>au<br>31/07/2006 | 01/08/2006<br>au<br>31/12/2006 | 01/01/2007<br>au<br>31/07/2007 | 01/08/2007<br>au<br>31/12/2007 | 01/01/2008<br>au<br>30/06/2008 | Total            |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| <b>Abcès</b>   | <b>277</b>                     | <b>257</b>                     | <b>141</b>                     | <b>64</b>                      | <b>25</b>                      | <b>764</b>       |
| Réactions locales hors abcès<br>ou Adénopathie > 1cm | 58                             | 99                             | 68                             | 23                             | 18                             | 266              |
| Adénopathie suppurée                                 | 5                              | 4                              | 5                              | 2                              | 4                              | 20               |
| BCGite généralisée                                   | 0                              | 1 ? (ostéite)                  | 1                              | 0                              | 0                              | 1+1 ?            |
| Réaction locale sans précision                       | 44                             | 50                             | 26                             | 18                             | 8                              | 146              |
| Effets indésirables généraux                         | 7                              | 6                              | 2                              | 5                              | 3                              | 23               |
| Réaction vaccinale attendue                          | 39                             | 37                             | 29                             | 9                              | 9                              | 123              |
| Mésusage sans effet indésirable                      | 40                             | 26                             | 17                             | 16                             | 20                             | 119              |
| Projection dans l'oeil<br>ou sur la peau             | 25                             | 26                             | 12                             | 6                              | 9                              | 78               |
| <b>Total</b>   | <b>495</b>                     | <b>506</b>                     | <b>301</b>                     | <b>143</b>                     | <b>96</b>                      | <b>1541</b>      |
| <b>Nombre de flacons vendus</b>                      | <b>297 734</b>                 | <b>217 606</b>                 | <b>225 956</b>                 | <b>131 356</b>                 | <b>134 215</b>                 | <b>1 006 867</b> |
| <b>Abcès notifiés/Nb flacons vendus</b>              | <b>1/1075</b>                  | <b>1/847</b>                   | <b>1/1603</b>                  | <b>1/2053</b>                  | <b>1/5369</b>                  | <b>1/1318</b>    |

*Tableau XVI. Notifications colligées par le réseau national des centres régionaux de pharmacovigilance et par le laboratoire Sanofi Pasteur MSD [82]*

Cependant, ces données ne concernent que les effets secondaires notifiés spontanément aux centres régionaux de pharmacovigilance ou au laboratoire exploitant Sanofi Pasteur MSD, et la plupart des médecins ne signalent pas les effets indésirables qu'ils observent. Dans les deux enquêtes que nous avons réalisées, plus de 90% des généralistes et plus de 70% des pédiatres qui avaient déjà rencontré au moins une complication locorégionale liée au BCG ne l'avaient jamais déclarée à la pharmacovigilance. De même, dans l'enquête rétrospective sur les effets secondaires locaux du BCG SSI<sup>®</sup> menée par Infovac en 2006, près de 300 médecins avaient observé au moins une réaction locorégionale mais seuls 6% d'entre eux l'avaient signalée [83]. Certains médecins ne voient peut-être pas l'intérêt de déclarer ces effets indésirables, notamment lorsqu'ils les considèrent « bénins » ou « attendus ». D'autres « culpabilisent » peut-être face à des complications pouvant parfois témoigner d'une possible erreur technique. Enfin, beaucoup doivent considérer cette démarche comme une contrainte de plus au milieu des nombreuses tâches administratives quotidiennes et ne pas prendre le temps de l'effectuer. Quelles qu'en soient les raisons, cette sous-notification est à l'origine d'une sous-estimation des effets indésirables postvaccinaux par les instances officielles, et limite l'utilité des systèmes de surveillance passive pour déterminer la sécurité des vaccins. De plus, les dénominateurs permettant d'évaluer l'incidence de ces effets indésirables sont imprécis puisqu'il est impossible de connaître le nombre exact de sujets vaccinés au cours d'une période donnée. Une surveillance complémentaire active par l'intermédiaire d'enquêtes prospectives de grande ampleur s'avère donc indispensable, bien que ces études comportent elles aussi leurs limites (délais de publication des résultats, perdus de vue...).

L'enquête prospective nationale effectuée en 2007-2008 par Infovac-France, en coopération avec l'Afssaps et ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique du Val-de-Marne) a ainsi permis, contrairement aux études rétrospectives réalisées antérieurement, d'évaluer de façon objective la fréquence des complications liées au BCG SSI<sup>®</sup>. 2435 enfants de moins de 6 ans y ont été inclus le jour de leur vaccination, puis suivis pendant un an. 17,8% d'entre eux ont présenté au cours de cette année de suivi un effet indésirable de type érythème/ulcération/induration locale de plus d'un centimètre de diamètre, abcès ou adénopathie, 2,5% un abcès. Aucune adénite ni BCGite généralisée n'a été constatée. Un des médecins vaccinateurs a quant à lui développé une ténosynovite de la main à la suite d'une piqûre accidentelle avec le vaccin, avec présence de BCG à la mise en culture de la biopsie. Le taux de notification de complications locorégionales retrouvé dans cette enquête, et notamment celui d'abcès sont donc nettement plus élevés que ceux mentionnés dans le RCP. Considérant ces résultats, les membres de la Commission Nationale de Pharmacovigilance ont proposé le 28 novembre 2008 que « *la France suggère aux Etats Membres de l'Union Européenne concernés une modification de l'information médicale* » à ce sujet. Un cas de mort subite du nourrisson a également été notifié mais n'a donné lieu à aucune mesure d'information ou de précaution particulière, l'imputabilité du vaccin ayant été jugée « douteuse ». [82]

## **b. Contraintes liées à l'administration du BCG SSI<sup>®</sup> et manque de formation à l'injection intradermique chez le nourrisson**

La réalisation d'une injection intradermique chez le nouveau-né ou le nourrisson est souvent délicate, et une proportion importante des effets indésirables qui viennent d'être décrits pourrait être liée à un manque de familiarisation des vaccinateurs avec le BCG SSI<sup>®</sup> et à des erreurs techniques lors de son administration.

L'étude de l'« *innocuité du vaccin BCG intradermique souche Copenhagen 1331 chez le nouveau-né* », menée à Durban de juillet 1997 à juin 1999 après le remplacement de la multipuncture par le vaccin intradermique renforçait déjà cette hypothèse. 9763 nouveau-nés avaient été inclus et suivis dans cette enquête prospective après avoir été vaccinés par le BCG SSI<sup>®</sup>. 3,1% d'entre eux avaient présenté un effet secondaire au cours des 6 semaines ayant suivi la vaccination : abcès, lymphadénites de plus d'1,5 cm suppurées ou non, suintements, ou autre type de réaction locale (érythème, oedème, ulcération ou cicatrice chéloïde). L'incidence des effets indésirables, notamment celle des suintements et des abcès, avait significativement diminué au cours du temps avec l'expérience et la formation des vaccinateurs, et était ainsi passée de 3,8% au cours des 6 premiers mois de l'étude à 2,2% au cours des 6 derniers. [54]

En France, les données de pharmacovigilance confirment qu'un mésusage est en cause dans une grande partie des effets indésirables observés. Des erreurs, concernant essentiellement le site d'injection, puis la voie d'administration et enfin la dose de vaccin injectée étaient ainsi relevées dans 35,3% des cas d'abcès recensés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 30 juin 2008. [82]

Or, les études réalisées depuis l'arrêt de commercialisation du BCG par multipuncture retrouvent un taux non négligeable d'erreurs commises lors de la vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup>, certaines enquêtes ayant pourtant été menées après la mise en place en avril 2006 du plan de gestion des risques élaboré afin de limiter leur survenue. Dans l'enquête rétrospective menée en 2006 sur les effets secondaires locaux de ce vaccin chez l'enfant de moins de 6 ans, 28% des médecins ne respectaient pas toujours le site d'injection recommandé par l'OMS et vaccinaient alors au niveau de la face interne du bras, de l'avant-bras, de l'aisselle, de la fesse, de la région supracondylienne ou de la cuisse [83]. L'enquête nationale prospective menée en 2007-2008 fait quant à elle état d'une erreur concernant la dose injectée pour 21,8% des enfants vaccinés avant l'âge d'un an (sous-dosage 17,9% et surdosage 3,9%), et 59,6% des enfants vaccinés au-delà (sous-dosage 59% et surdosage 0,6%). Elle montre par ailleurs que le taux d'effet indésirable diminue significativement lorsqu'une papule « en peau d'orange », témoin d'une injection correctement réalisée, est observée, et fait remarquer que 14% des médecins n'ont pas signalé avoir visualisé cette papule lors de l'injection [82].

La formation des professionnels concernés (médecins, sages-femmes, infirmiers) à la technique d'injection par voie intradermique chez le nourrisson et le jeune enfant apparaît donc primordiale.

Dès l'annonce de sa décision d'arrêter la commercialisation du Monovax<sup>®</sup>, le laboratoire Sanofi Pasteur MSD s'était d'ailleurs engagé, à la demande de la Direction Générale de la Santé, à informer les médecins et avait mis à leur disposition du matériel didactique (schémas, photographies, CD-Rom, simulateur d'injection intradermique...) afin de leur rappeler les règles de bon usage du BCG SSI<sup>®</sup>. Certaines structures, comités départementaux d'hygiène et services hospitaliers notamment, s'étaient pour leur part investies dans des actions de formation spécifiques des professionnels de la petite enfance. La circulaire du 05 octobre 2005 avait ensuite préconisé la mise en place de mesures supplémentaires « *d'information générale et d'incitation à la formation des médecins vaccinateurs* » par le biais des centres hospitaliers, des services de lutte antituberculeuse, des URLM (Unions régionales des médecins libéraux), et des structures de FMC (Formation médicale continue) [77]. L'intérêt et la nécessité de la formation des médecins et sages-femmes en exercice avaient également été clairement énoncés dans l'avis du CTV et du CSHPF de 2005 [56], puis à nouveau soulignés dans celui de 2007 [34] ; il y était également recommandé « *qu'au cours de leurs études, les étudiants en médecine aient obligatoirement à faire preuve de leur capacité à réaliser correctement une injection par voie intradermique chez le jeune enfant* ». Malgré tout, dans les deux enquêtes que nous avons réalisées, entre 60 et 70% des médecins n'avaient jamais suivi de formation à ce sujet. L'intérêt de se former semble pourtant encore plus évident dans le contexte actuel de vaccination ciblée. De nombreux médecins généralistes, qui n'avaient déjà qu'une expérience très limitée de la vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> alors que ce vaccin était le seul disponible depuis plus d'un an et que la vaccination des enfants contre la tuberculose était encore obligatoire un mois avant l'enquête, ont en effet probablement encore plus de difficultés pour se familiariser avec ce vaccin depuis la levée de l'obligation vaccinale, le nombre d'enfants à vacciner étant maintenant nettement moindre.

Le manque de formation et la pratique moins régulière de la vaccination par le BCG depuis juillet 2007 risquent donc de ne pas influencer favorablement sur le taux d'effets indésirables postvaccinaux. Dans ce contexte, la poursuite des campagnes d'information et le renforcement des programmes de formation des étudiants et personnels de santé concernés semblent indispensables.

### **c. Complexité de l'évaluation du risque individuel d'exposition à la tuberculose**

Entre 60 et 70% des médecins ayant participé aux enquêtes, qu'ils soient généralistes ou pédiatres, estimaient qu'il était difficile en pratique d'évaluer le risque d'exposition des enfants à la tuberculose. Recueillir des informations fiables auprès des familles était pour eux le plus problématique, cette collaboration étant pourtant indispensable notamment pour pouvoir tenir compte d'éventuels antécédents de tuberculose chez les ascendants. La complexité du ciblage géographique liée aux déménagements, aux migrations, aux éventuels voyages ou visites de famille dans des régions de forte endémicité tuberculeuse, le manque de connaissances relatives à ces zones de forte endémie, et le nombre important de critères à prendre en compte étaient également retenus par un nombre non négligeable de répondants. Il aurait par ailleurs été intéressant d'aborder dans les différents items proposés les éventuelles difficultés liées à la prise en compte de critères subjectifs pour évaluer ce risque. Poser l'indication vaccinale pour les enfants dont le risque individuel est lié au contact régulier, à l'école ou dans tout autre lieu de vie, avec des adultes potentiellement contagieux du fait de leur origine ou de leur profession (personnels soignants, policiers, personnels pénitentiaires, travailleurs sociaux...), ou encore apprécier correctement au cas par cas le risque lié aux conditions socio-économiques défavorables en l'absence de critères précis définis à ce sujet peut en effet sembler délicat.

On se rend finalement compte, d'après les résultats de la première enquête, que parmi les 32 médecins généralistes qui expliquaient déjà suivre les recommandations du CTV avant la suspension officielle de l'obligation vaccinale, seule la moitié tenait à la fois compte du lieu de naissance de l'enfant, de l'origine de ses parents, et de l'existence d'antécédents familiaux de tuberculose pour évaluer le risque d'exposition. Si l'on y ajoutait la prévision d'un séjour de plus d'un mois dans un pays de forte endémie, 13 médecins seulement prenaient en compte l'ensemble de ces facteurs simultanément. La plupart de ces praticiens vaccinaient donc les enfants qu'ils considéraient à risque, sans toutefois tenir compte de l'ensemble des critères énumérés par le CTV [34]. Près des  $\frac{3}{4}$  d'entre eux pensaient que l'annonce officielle de la levée de l'obligation vaccinale au profit d'une recommandation de vaccination ciblée allait changer leur pratique, ce qui semblait curieux puisqu'ils ne vaccinaient déjà plus systématiquement les enfants par le BCG. Finalement, on peut espérer que certains modifient à l'avenir leur pratique en effectuant une évaluation plus « rigoureuse » du niveau de risque présenté par chaque enfant, en incluant cette fois l'ensemble des critères « officiels ».

L'efficience de la nouvelle stratégie vaccinale repose en effet en grande partie sur l'évaluation attentive de ce risque à la naissance, puis sur sa réévaluation régulière jusqu'à l'âge de 15 ans. Le fait qu'elle puisse être jugée difficile, ou le temps à y consacrer trop long, risque de ne pas faciliter l'application des nouvelles recommandations et l'obtention d'un niveau de couverture vaccinale optimal chez les enfants exposés. La définition des critères à prendre en compte pour poser l'indication vaccinale et la liste des zones de forte endémie tuberculeuse sont certes mentionnées dans le calendrier vaccinal [80], dans le guide des vaccinations [33]... mais le rappel régulier de ces informations par les autorités de santé ou par le biais de la formation continue sera sans doute nécessaire.

#### **d. Eventuels refus de vaccination de la part des familles**

Le retrait du marché du Monovax<sup>®</sup> puis la mise en place d'une politique de vaccination ciblée contre la tuberculose ont soulevé de nombreuses interrogations en matière d'acceptation par les familles.

D'une part, de nombreux praticiens, généralistes ou pédiatres, craignaient déjà que certains parents refusent la vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> en raison de ses possibles effets secondaires, voire même que ces complications diminuent l'acceptabilité des vaccins ultérieurs. Ainsi, avant la disparition du Monovax<sup>®</sup>, jusqu'à 60% d'entre eux pensaient que les familles pourraient s'opposer à la vaccination par voie intradermique [10]. Dans notre enquête, seuls 10% des généralistes affirmaient avoir été « souvent » confrontés à un tel refus, alors que la levée de l'obligation vaccinale était déjà en cours de discussion. Le faible effectif de médecins répondants, la faible expérience de la plupart d'entre eux en matière de vaccination intradermique, et le caractère qualitatif et subjectif des adverbess « souvent/rarement » limitent toutefois l'interprétation de ce résultat. Dans la seconde enquête, parmi les 11 pédiatres qui vaccinaient les nouveau-nés à risque avant leur sortie de la maternité, 6 ne s'étaient jamais trouvés confrontés à un refus de vaccination de la part des parents, et 4 ne s'y étaient que rarement heurtés.

D'autre part, l'acceptabilité d'une stratégie de vaccination sélective, basée sur des critères de risque fondés pour la plupart sur l'origine et les conditions de vie de l'enfant et de ses proches, posait également question. Comme nous l'avons vu en première partie, le CCNE et la HALDE, associés aux réflexions relatives à l'adaptation de la politique vaccinale, avaient conclu que cette stratégie ne présentait pas de caractère discriminatoire en elle-même mais imposait de rester vigilant [19,43,76]. Malgré tout, 30 à 40% des médecins généralistes et pédiatres ayant participé aux enquêtes que nous avons réalisées craignaient que les populations pour lesquelles la vaccination reste fortement recommandée se sentent stigmatisées, discriminées.

On peut également se demander si, dans une certaine mesure, certains praticiens n'ont pas eux-mêmes des doutes quant à l'indication et aux bénéfices de ce vaccin, ne craignent pas la survenue d'effets indésirables, ou n'ont pas l'impression d'être stigmatisant dans leur prise de décision, et ne « transfèrent » pas en quelque sorte ces doutes et ces craintes aux parents, anticipant alors leur refus.

Quoi qu'il en soit, il est indispensable de favoriser l'adhésion des familles à cette nouvelle stratégie de vaccination et leur collaboration active pour évaluer au mieux l'indication vaccinale chez leur enfant. Il est ainsi recommandé d'informer les futurs parents sur la tuberculose et son vaccin, et d'évaluer avec eux le risque d'exposition de l'enfant à venir dès le 4<sup>ème</sup> mois de grossesse [34,79]. Dans notre enquête, 65% des médecins généralistes ne sensibilisaient jamais les futurs parents à ce sujet, ce qui n'était pas surprenant puisque la réalisation du BCG était encore obligatoire et ne prêtait donc a priori pas lieu à discussion. En Finlande, où la vaccination sélective des nouveau-nés à risque vient également d'être mise en place, un questionnaire à faire remplir aux futurs parents par les sages-femmes

afin d'évaluer au plus tôt le risque d'exposition a été élaboré et testé sous l'égide de l'Institut national de santé publique, avant d'être utilisé dans toutes les maternités publiques où sont suivies la quasi-totalité des femmes enceintes [60]. En France, toutes les femmes ne sont pas suivies tout au long de leur grossesse en maternité mais nous pourrions tout de même imaginer l'utilisation d'un tel questionnaire par les généralistes, sages-femmes ou gynécologues assurant leur suivi, ou par l'équipe de maternité les prenant en charge au cours des derniers mois. Par ailleurs, la réalisation d'une campagne d'information à l'intention du grand public, rappelant les enjeux de la politique vaccinale actuelle et l'importance de la vaccination des enfants exposés serait également sans doute bénéfique. L'intérêt d'inscrire ces explications dans le carnet de santé, dans lequel est déjà imprimé le calendrier vaccinal, serait peut-être plus théorique car même s'il est censé être un bon support pour faire passer des informations auprès des familles, il n'est probablement pas lu par la majorité d'entre elles.

### 3. Réticences de certains médecins généralistes vis-à-vis de la vaccination intradermique en cabinet privé

Comme nous venons de le voir, la réalisation du BCG SSI<sup>®</sup> et l'application de la nouvelle stratégie de vaccination « sélective » peuvent poser plusieurs difficultés qui pourraient compromettre l'adhésion de certains professionnels à ce programme vaccinal.

Dans la première enquête, la proportion de médecins généralistes peu enclins à vacciner par le BCG, voire hostiles à cette vaccination, était non négligeable. 27% d'entre eux ne vaccinaient pas ou ne vaccinaient plus aucun enfant contre la tuberculose, et 10% ne réalisaient cette vaccination que rarement ou à la demande des parents alors que l'obligation vaccinale était encore en vigueur. Parmi les médecins qui ne vaccinaient jamais ou seulement à la demande des parents, 59,5% affirmaient que l'adaptation de la politique vaccinale n'allait pas modifier leur pratique. En d'autres termes, un médecin sur cinq environ ne vaccinaient jamais ou seulement à la demande des parents et ne comptait pas à priori changer de position malgré l'instauration de la nouvelle stratégie de vaccination. Il convient de rappeler que cette enquête a été effectuée un mois seulement après la levée de l'obligation vaccinale et que l'attitude adoptée par les médecins interrogés a pu évoluer depuis. Cependant, ces données semblent peu surprenantes lorsqu'on prend connaissance des résultats de l'enquête réalisée en 2005 alors que les deux techniques vaccinales coexistaient, selon lesquels 14% environ des 192 médecins généralistes répondants souhaitaient ne plus vacciner une fois que le Monovax<sup>®</sup> aurait disparu, et pensaient que l'arrêt total de la vaccination contre la tuberculose était l'option à privilégier [10].

La plupart de ces praticiens mettaient en cause le risque d'effets secondaires, les difficultés techniques du geste vaccinal et ses contraintes opérationnelles, notamment en cabinet privé où on ne peut souvent pas bénéficier de l'aide d'un tiers pour tenir l'enfant. Certains ajoutaient d'ailleurs avoir été dissuadés en début de carrière par les complications observées à la suite de la vaccination intradermique et l'avoir pour cette raison abandonnée, ce qui pourrait expliquer le fait que la proportion de médecins qui ne vaccinaient aucun enfant au moment de l'enquête augmentait significativement avec le nombre d'années d'exercice.

D'autres incriminaient le caractère partiel de l'efficacité vaccinale. Comme nous l'avons rappelé en première partie, le principal objectif du BCG est de protéger les nourrissons et jeunes enfants contre les formes graves de tuberculose que sont les méningites et les miliaires, son efficacité étant plus limitée en ce qui concerne les formes pulmonaires. Il est donc vrai qu'il ne protège en aucun cas totalement de la maladie. Cependant, pour près de 6 médecins répondants sur 10, le taux de protection conférée par le BCG contre les formes sévères de l'enfant était égal, voire inférieur à celui conféré contre les formes pulmonaires ; un médecin sur 4 pensait que son efficacité pour prévenir les formes graves extra-pulmonaires était inférieure à 50%. La mise en cause par certains praticiens des limites de l'efficacité vaccinale ne semble donc pas toujours fondée sur les arguments les plus pertinents, et pourrait parfois résulter d'un manque de connaissances à ce sujet.

Enfin, du fait de la « faible incidence » de la tuberculose observée depuis plusieurs années en France, une minorité semblait se sentir peu concernée par ce programme de vaccination, à l'instar de ce médecin qui, « *en 30 ans d'exercice en milieu rural, [n'avait] eu aucun cas de tuberculose [pédiatrique], et très [...] peu de cas chez les adultes* », ou de son confrère qui jugeait « *le risque de contamination [...] faible* » et ne voyait pas l'utilité de cette vaccination.

Les campagnes d'information menées auprès des professionnels de santé au sujet de la vaccination par le BCG ont essentiellement trait aux caractéristiques techniques du vaccin, à son mode d'administration, ou à la prise en charge de ses effets secondaires locorégionaux. Au vu de ces résultats, il serait peut-être bénéfique de renforcer également la communication autour de certains points plus théoriques (persistance de fortes disparités sur le plan épidémiologique, réels bénéfices du vaccin) pour que chacun puisse appréhender au mieux les enjeux de la stratégie de vaccination sélective. Même si les informations communiquées par courrier ou par mail sont très nombreuses et ne sont pas toujours lues, si certains praticiens ne participent que rarement à des séances d'enseignement post-universitaire, de formation médicale continue ou à des groupes de pairs, ces vecteurs d'informations ont tout de même probablement un impact sur la pratique d'un nombre non négligeable de médecins. Comme nous l'avons déjà rappelé, la formation à la vaccination intradermique des praticiens en exercice, mais également et surtout des futurs infirmiers, sages-femmes et médecins au cours de leurs études est par ailleurs essentielle.

La part de médecins qui resteraient opposés à cette vaccination quelles que soient les mesures mises en place soulève certaines interrogations. Le refus de vaccination et la rédaction par certains de faux certificats de contre-indication pour permettre aux enfants d'être admis en collectivité lorsque le BCG était encore obligatoire était déjà aberrant. Actuellement, bien que cette vaccination ne soit plus obligatoire et qu'elle ait même été totalement abandonnée dans plusieurs pays occidentaux, elle reste fortement recommandée en France pour les enfants les plus à risque afin de les protéger contre les formes sévères de la maladie. Dans ce contexte, ne pas permettre à ces derniers d'en bénéficier ne serait pas honnête. Il semble donc indispensable d'encourager les médecins récalcitrants à orienter ces enfants vers un confrère expérimenté, un centre de PMI ou une autre structure adaptée, et de renforcer la collaboration entre ces différents partenaires afin d'éviter une chute de couverture vaccinale dans cette population.

## 4. Avis des répondants concernant la vaccination des nouveau-nés à la maternité

Considérant les difficultés liées au mode d'administration du BCG SSI<sup>®</sup> et la baisse de pratique des médecins qu'engendrerait un éventuel arrêt de la vaccination généralisée, les experts du CTV et du CSHPF avaient recommandé dès 2005 que les nouveau-nés, pour être « *correctement pris en charge* », soient vaccinés « *au plus tôt, [...] au mieux dès les premiers jours de vie, [...] avant [leur] sortie de la maternité ou dans la semaine qui suit, [...] par un médecin ou une sage-femme formé à ce geste, au sein d'une équipe expérimentée* » [56,77], ce qui n'a manifestement pas été le cas dans tous les établissements. Des recommandations du même ordre ont d'ailleurs été formulées en Finlande, où le BCG SSI<sup>®</sup> est le seul vaccin disponible depuis 2002 et la vaccination ciblée instaurée depuis peu. Afin d'assurer une expérience suffisante des médecins en matière de vaccination intradermique, de limiter le risque de survenue de complications et d'obtenir une couverture vaccinale optimale chez les enfants à risque, il y est ainsi préconisé que les nouveau-nés relevant de l'indication vaccinale continuent d'être vaccinés par les pédiatres de maternité et que le nombre des autres centres de vaccination soit limité [60]. Il en est de même en Suisse, où la vaccination des nouveau-nés considérés à risque est recommandée dès les premiers jours de vie ou juste après la sortie de la maternité [84].

Dans la première enquête, près de la moitié des généralistes pensait qu'il serait effectivement préférable de vacciner systématiquement les nouveau-nés à risque avant leur sortie de la maternité, soulignant surtout la plus grande expérience des pédiatres et les meilleures conditions techniques dont ils peuvent bénéficier. En outre, cela permettrait de vacciner les nouveau-nés avant un éventuel contage, de limiter le risque de retard ou d'oubli, et de ne pas avoir à réaliser de Tubertest<sup>®</sup> au préalable. On note cependant concernant ce dernier point qu'en dépit des recommandations, près de la moitié de ces praticiens ne réalisait de toute façon jamais d'intradermoréaction à la tuberculine avant de vacciner un nourrisson de plus de 3 mois, ce qui risque d'être d'autant plus dommageable dans le contexte actuel de vaccination ciblée, les enfants à vacciner étant à risque élevé d'exposition au bacille.

La majorité des pédiatres ayant participé à la seconde enquête ne partageait par contre pas ce point de vue. Ainsi, sur les 40 répondants, 15 seulement étaient favorables à la vaccination des nouveau-nés à risque élevé à la maternité. De surcroît, on notait pour 10 d'entre eux une discordance entre leur avis sur le plan théorique et leur attitude en pratique : sur ces 15 médecins, seuls 5 vaccinaient effectivement les enfants avant leur sortie. Pour ce qui est de l'impact du changement de stratégie vaccinale sur leur pratique quotidienne, la question 4 a vraisemblablement été source d'ambiguïté : nous avons en effet demandé à ces praticiens si la parution du décret annonçant la levée de l'obligation vaccinale par le BCG avait modifié leur pratique, en sous-entendant « *pratique relative à la vaccination des nouveau-nés à la maternité* ». 34 pédiatres sur 39 ont répondu affirmativement, alors qu'en comparant les réponses formulées aux questions 3 et 5, seuls 13 avaient effectivement modifié leur attitude concernant la vaccination des nouveau-nés à la maternité : 10 d'entre eux n'y vaccinaient en fait plus aucun enfant ou ne réalisaient maintenant le vaccin qu'à la demande des parents. De nombreux répondants ont donc dû considérer à la question 4 les changements induits dans leur pratique en général, notamment chez les nourrissons et les enfants plus âgés. Nous aurions certainement pu corriger cette question prêtant à confusion si nous avions testé les questionnaires auprès d'un nombre limité de médecins avant de réaliser ces deux enquêtes,

l'absence de pré-test étant ici critiquable sur le plan méthodologique. Quoi qu'il en soit, au moment de l'enquête, 11 pédiatres seulement vaccinaient les nouveau-nés à risque avant leur sortie de la maternité et 27 n'en vaccinaient aucun ; 9 n'abordaient même pas ce sujet avec les parents avant le retour à domicile.

Bien que la vaccination des « *enfants exposés à un risque élevé de tuberculose* » soit recommandée « *dès la naissance* » [80], la maternité n'était donc pas le lieu privilégié par la majorité des pédiatres ayant participé à l'enquête pour l'effectuer. Les difficultés liées à l'injection intradermique et la crainte des effets secondaires restaient les deux principaux freins à la vaccination dès le plus jeune âge. Un pédiatre a par ailleurs signalé que le BCG SSI® n'était même pas référencé à la pharmacie de l'hôpital dans lequel il travaillait. Le temps nécessaire à l'évaluation du risque d'exposition, le manque de connaissances relatives au milieu sociofamilial, la charge de travail des équipes et le turn-over rapide lié aux sorties précoces des nouveau-nés ne favorisent probablement pas non plus la réalisation de ce vaccin à la maternité. Enfin, deux pédiatres ont expliqué ne pas vacciner les enfants avant l'âge de six mois par crainte d'un éventuel déficit immunitaire congénital non diagnostiqué. A ce sujet, les autorités suédoises ont d'ailleurs été amenées à recommander depuis 1993 le report si possible de cette vaccination à l'âge de 6 mois en raison de la notification, parmi les 101 000 nouveau-nés à risque vaccinés entre 1979 et 1991, de 4 cas d'infections disséminées sévères, dont 3 survenus chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire congénital, et 2 mortels. D'un autre côté, parmi les 7 cas de méningite ou de miliaire tuberculeuse, dont 3 mortels, recensés parmi les 30 cohortes nées en Suède après 1974 et suivies jusqu'à fin 2004, 4 concernaient des enfants à risque : 2 seulement avaient effectivement été vaccinés, mais avaient déjà été exposés au bacille auparavant. La vaccination précoce de ces enfants aurait peut-être permis d'éviter la survenue de certains cas. Ceci montre bien à quel point définir l'âge optimal pour administrer le BCG est difficile. [85]

En l'état actuel des choses, il est donc illusoire de penser que tous les nouveau-nés à risque élevé d'exposition pourraient être vaccinés par le BCG avant leur sortie de la maternité. De nombreux enfants étant ensuite suivis exclusivement par des médecins généralistes, il est capital, comme nous l'avons déjà répété, de favoriser l'adhésion de ces praticiens à cette stratégie vaccinale. Dans la plupart des cas, ces derniers suivent non seulement les enfants mais également d'autres membres de leurs familles, connaissent les conditions socio-économiques dans lesquelles ils vivent, leurs antécédents, et sont à même de réévaluer l'indication vaccinale en fonction des changements qui pourraient survenir dans leur mode de vie ou leur environnement sociofamilial. Leur rôle est donc prépondérant pour assurer la vaccination antituberculeuse des enfants les plus exposés, au même titre qu'il l'est, plus largement, pour garantir et faciliter l'accès de leurs patients à la prévention en matière de santé.

Au total, différents facteurs pourraient donc ne pas faciliter l'application de la nouvelle stratégie de vaccination par le BCG. Dans notre enquête, 8 pédiatres sur 10 pensaient d'ailleurs que le taux de couverture vaccinale chez les enfants à risque élevé d'exposition ne pourrait pas se maintenir à un niveau optimal dans les années à venir. Une telle évolution a effectivement été observée dans plusieurs pays européens suite à l'arrêt de la vaccination généralisée, conduisant alors secondairement à une recrudescence des cas de tuberculose pédiatrique. L'expérience suédoise, que nous allons brièvement rappeler pour illustrer ces propos, est certainement l'une des mieux documentées à ce sujet.

### III. L'expérience de la Suède en matière d'arrêt de la vaccination généralisée

Considérant la diminution de l'incidence de la tuberculose et la forte augmentation de celle des ostéites liées au BCG ( $29/10^5$  chez les enfants vaccinés entre 1972 et 1974), la Suède décide en 1975 de mettre fin à la vaccination généralisée des nouveau-nés. Le vaccin reste par contre recommandé pour les nouveau-nés à risque élevé d'exposition à la maladie, du fait de leur origine ou de l'origine de leurs parents, d'antécédents familiaux de tuberculose, de contacts rapprochés avec des sujets infectés, ou de séjour prévu en pays de forte endémie et impliquant des contacts étroits avec la population locale. Dans ce contexte, on estime que 17000 enfants environ devront être vaccinés chaque année, soit 17% de chaque cohorte annuelle de naissance. [85]

Ces recommandations ne sont toutefois pas suivies initialement, le taux de couverture vaccinale chutant alors de plus de 95% avant 1974 à moins de 2% entre 1975 et 1980. Une recrudescence des cas de tuberculose pédiatrique est parallèlement observée, affectant en grande majorité les enfants nés en Suède de parents étrangers mais également, à un moindre niveau, ceux nés de parents suédois et ne présentant pas de facteur de risque particulier de contamination. L'incidence cumulée de tuberculose chez les moins de 5 ans augmente ainsi de  $2,6/10^5$  chez les enfants nés de parents étrangers entre janvier 1969 et mars 1975 à  $39,4/10^5$  pour ceux nés entre avril 1975 et décembre 1980. Chez les enfants nés de parents suédois, elle passe de  $0,8/10^5$  à  $3,9/10^5$ . [30]

Au vu de ces données, la recommandation de vaccination des nouveau-nés à risque élevé, essentiellement issus de familles originaires de pays de forte endémicité, est renforcée au début des années 1980. Le taux de couverture vaccinale augmente alors progressivement pour atteindre 13,7% en moyenne jusqu'en 1989, et plus de 15% pour les cohortes nées à partir de 1998 [85]. Chez les enfants à risque, il passe de 35% en 1981 à 79% en 1985 [30,58], et 88% pour les cohortes nées entre 1998 et 2002 [85].

Ces efforts permettent de réduire l'incidence de la tuberculose pédiatrique qui ne revient toutefois pas aux niveaux observés avant 1975. Pour les cohortes nées entre 1981 et 1983, l'incidence cumulée de tuberculose chez les moins de 5 ans est ainsi estimée à  $15,5/10^5$  chez les enfants nés en Suède de parents étrangers, et à  $4,1/10^5$  chez les enfants nés de parents suédois. Pour les cohortes de 1983 à 1985, elle s'élève respectivement à  $14,5/10^5$  et  $1,3/10^5$  [56]. Par ailleurs, on observe suite au changement de politique vaccinale une nette augmentation de l'incidence des infections extra-pulmonaires à mycobactéries atypiques (adénites principalement) chez les moins de 15 ans. Leur taux serait ainsi passé de  $0,02/10^5$  pour la période 1969-1974 à  $2,1/10^5$  pour la période 1981-1985, ces informations restant toutefois très approximatives puisque ces infections sont rarement notifiées en Europe [4]. Bénignes dans la grande majorité des cas, elles représentent par contre un coût financier et humain important jusqu'à l'établissement du diagnostic.

Malgré tout, les constatations faites par la suite sur le plan démographique renforcent l'intérêt de la vaccination ciblée. La structure de la population suédoise évolue en effet considérablement entre 1990 et 2005, avec une proportion croissante de sujets nés à l'étranger, notamment dans des pays de forte endémie. La proportion de patients nés à l'étranger parmi les sujets atteints de tuberculose passe alors de 34% à plus de 70% pour la

période 2002-2006, avec une incidence particulièrement élevée chez les nourrissons. Parallèlement, la proportion de cas diagnostiqués chez les moins de 15 ans, qui était de 4% en moyenne pour la période 1989-2004, atteint 7% en 2005. 86% d'entre eux concernent des enfants nés à l'étranger ou nés en Suède de parents étrangers. Bien que l'incidence annuelle moyenne de la tuberculose pédiatrique reste faible durant cette période, comprise entre 0,5 et 2,6/10<sup>5</sup>, les disparités selon l'origine des enfants persistent. L'incidence varie ainsi entre 0,1 et 2/10<sup>5</sup> chez les enfants nés en Suède, tandis qu'elle fluctue entre 6,9 et 41,7/10<sup>5</sup> chez les enfants nés à l'étranger. [85]

Actuellement, même si la Suède connaît toujours l'une des plus faibles incidences de tuberculose au monde (5,5/10<sup>5</sup> en 2006 [86]), si l'incidence des formes bacillifères y est très basse (0,5/10<sup>5</sup> en 2005), et le risque moyen d'infection pour la majorité des enfants autochtones minime, la vaccination par le BCG des groupes les plus à risque reste donc une priorité [85]. Comme nous venons de le voir, il a cependant fallu attendre plusieurs années pour que cette recommandation soit effectivement appliquée et que la recrudescence de tuberculose pédiatrique observée à la suite de l'adaptation de la politique vaccinale soit maîtrisée.

En France, de nombreux professionnels de santé redoutent une telle évolution. Nous ne disposons actuellement que d'un faible recul pour évaluer les conséquences du changement de stratégie vaccinale sur le plan épidémiologique mais les premières estimations du taux de couverture dans ce nouveau contexte de vaccination sélective ont tout de même été publiées. Nous allons voir, pour terminer, ce qu'elles laissent présager.

## **IV. Premières estimations du taux de couverture vaccinale depuis la levée de l'obligation de vaccination par le BCG [87, 88]**

Afin d'évaluer les pratiques vaccinales des médecins concernés et d'identifier rapidement une éventuelle baisse de couverture vaccinale chez les enfants considérés à risque élevé d'exposition à la tuberculose, l'InVS et le réseau Infovac/ACTIV ont mené début 2008 une enquête prospective auprès des généralistes et pédiatres abonnés du réseau Infovac-France. 285 médecins ont accepté d'y participer et inclus 2536 enfants âgés de 2 à 23 mois.

Globalement, 73% des enfants à risque étaient vaccinés. Cette proportion s'élevait à 84% chez les enfants de 8 à 23 mois, nés entre la disparition du Monovax<sup>®</sup> et la levée de l'obligation vaccinale, mais n'était que de 63% chez les enfants de 2 à 7 mois, nés après l'instauration de la vaccination ciblée. Le taux de couverture à 7 mois était légèrement supérieur à 70% dans le premier groupe, mais n'atteignait pas 60% dans le deuxième. Le taux de couverture chez les 2-7 mois non éligibles était, comme on pouvait s'y attendre, négligeable (9% à 7 mois).

Pour les enfants éligibles et inclus par des médecins ayant une activité exclusivement libérale, le taux de couverture vaccinale global ne s'élevait qu'à 62%. Chez les 2-7 mois, seuls 45% étaient vaccinés (respectivement 57% et 40% pour les enfants vivant hors Ile-de-France).

Les médecins affirmaient avoir recommandé la vaccination pour 74% des enfants éligibles mais non vaccinés au moment de l'enquête, et l'avoir proposée pour 12% d'entre eux. Ils n'en avaient par contre pas parlé dans 5% des cas, et l'avaient déconseillée pour 6% des enfants, notamment lorsqu'ils jugeaient que le simple fait d'habiter en Ile-de-France ne justifiait pas à lui seul de retenir l'indication de vaccination. Pour les médecins ayant une activité exclusivement libérale, ces proportions s'élevaient respectivement à 56%, 27%, 3% et 13%.

76% des parents d'enfants éligibles mais non vaccinés avaient accepté la vaccination lorsque le médecin l'avait proposée ou recommandée. 14% estimaient par contre que leur enfant n'était pas à risque, ou craignaient les effets secondaires et l'avaient alors refusée d'emblée. Ces familles n'avaient cependant a priori pas fait part d'un sentiment de discrimination. Ces proportions s'élevaient à 65% et 24% lorsque le vaccin était proposé ou recommandé par un médecin exerçant exclusivement en libéral.

Au total, bien que certains résultats semblent encourageants en matière d'acceptation de la nouvelle stratégie vaccinale, notamment de la part les familles, ils confirment globalement, comme on pouvait le craindre, un suivi encore insuffisant des nouvelles recommandations 6 à 8 mois après leur mise en application, à l'origine d'une diminution du taux de couverture vaccinale chez les enfants nés après la suspension de l'obligation vaccinale et présentant un risque élevé d'exposition à la tuberculose. Ainsi, seuls 45% des enfants éligibles âgés de 2 à 7 mois étaient vaccinés par le BCG au moment de l'enquête, le taux de couverture à 7 mois variant entre 50 et 60%. Ces données sont loin d'être satisfaisantes lorsqu'on a à l'esprit les estimations selon lesquelles *« une couverture vaccinale d'environ 50% dans la population ciblée par la vaccination se traduirait [chaque année] par plus de 100 cas supplémentaires de tuberculose dans cette population, dont quelques méningites et miliaires »* [88]. De plus, ces résultats sont à interpréter en tenant compte du fait que cette enquête a été menée auprès des abonnés du réseau Infovac. Les deux tiers environ des répondants étaient pédiatres, un tiers médecin généraliste. Or, d'une part, si la grande majorité des pédiatres est abonnée au réseau, ce n'est le cas que de 5% des généralistes, ces derniers étant susceptibles d'être plus sensibilisés aux problématiques vaccinales que leurs confrères non abonnés. D'autre part, la majorité des répondants avait une activité salariée, essentiellement en PMI ou en milieu hospitalier, et était alors probablement plus enclin à suivre les nouvelles recommandations que les praticiens exerçant exclusivement en libéral, ce que laissent d'ailleurs également supposer les résultats de cette enquête. Les taux de couverture vaccinale, déjà insuffisants, pourraient donc pour ces deux raisons être encore surestimés.

Ces conclusions soulignent donc *« la nécessité de renforcer la communication autour de cette nouvelle politique vaccinale, en particulier chez les médecins exerçant en libéral exclusif, chez lesquels les couvertures vaccinales sont les plus faibles »*, et de favoriser au maximum la collaboration entre les différents acteurs du secteur de la petite enfance. Une circulaire a d'ailleurs été émise en ce sens par la Direction Générale de la Santé en août 2008 [89], rappelant notamment que *« les services départementaux de PMI sont des partenaires fondamentaux »* pour parvenir à obtenir un fort taux de couverture vaccinale dès le premier mois de vie chez les enfants exposés au risque de tuberculose, et demandant que les renseignements concernant les structures où la vaccination est réalisée par des professionnels formés et expérimentés soient disponibles pour les médecins et les parents. Enfin, elle revient sur l'absolue nécessité de disposer de données concernant les pratiques de vaccination et l'évolution de la couverture vaccinale à l'échelle de chaque département afin de pouvoir, si nécessaire, mettre en place le plus rapidement possible les mesures correctrices adaptées.

# **Conclusion**

Les deux enquêtes que nous avons menées afin de mieux connaître les pratiques vaccinales de médecins généralistes et pédiatres de maternité exerçant en Lorraine mettent donc en évidence plusieurs facteurs qui pourraient desservir la mise en oeuvre de la nouvelle politique de vaccination par le BCG :

La majorité des généralistes n'avait en effet suivi aucune formation relative à la technique d'injection par voie intradermique chez le nourrisson et le jeune enfant. Ces praticiens n'avaient qu'une expérience très limitée de la vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> alors que ce dernier était le seul vaccin disponible depuis plus de 18 mois, et était encore obligatoire un mois avant l'enquête. Certains semblaient douter de son intérêt, peut-être par manque de connaissances théoriques à son sujet, et une proportion non négligeable de médecins se montrait franchement hostile à cette vaccination. Les difficultés techniques liées au geste vaccinal et ses potentiels effets indésirables étaient les deux principaux freins à la réalisation de ce vaccin dès le plus jeune âge, le manque d'expérience et la baisse du niveau de pratique dans le contexte actuel de vaccination sélective risquant de ne pas influencer favorablement sur ces deux éléments. Les pédiatres répondants faisaient globalement part des mêmes écueils, et bien que la vaccination des enfants les plus exposés soit recommandée dès la naissance, seule une minorité d'entre eux l'effectuait avant la sortie de la maternité. Par ailleurs, la plupart des praticiens, qu'ils soient généralistes ou pédiatres, jugeaient l'évaluation du risque d'exposition des enfants à la tuberculose difficile, du fait notamment du manque de fiabilité de l'interrogatoire de leur entourage, de la complexité du ciblage géographique et du nombre important de critères à prendre en compte. Beaucoup craignaient aussi que les populations pour lesquelles la vaccination reste fortement recommandée se sentent stigmatisées ou discriminées. En outre, d'autres points n'ont pas été abordés dans ces enquêtes mais pourraient également être source de difficultés. La prise en compte de critères subjectifs, ayant trait aux conditions socio-économiques ou aux possibles contacts de l'enfant avec des adultes à risque de transmission peut en effet sembler délicate. L'évaluation de la couverture vaccinale dans ces groupes à risque sera d'ailleurs d'autant plus complexe que le dénominateur, correspondant à l'effectif de ces groupes, ne sera jamais connu avec précision. Enfin, l'indication de réévaluer régulièrement le risque d'exposition jusqu'à l'âge de 15 ans pose elle aussi question : pensera-t-on, par exemple, à vacciner un enfant de 10 ans qui ne présentait jusqu'alors aucun facteur de risque et qui vient d'emménager en Ile-de-France ?

Ces résultats pourraient faire craindre une adhésion insuffisante des généralistes et des pédiatres de maternité à la nouvelle stratégie de vaccination et une chute de couverture vaccinale chez les enfants exposés, qui pourrait elle-même entraîner une recrudescence de la tuberculose pédiatrique dans les années à venir à l'image de ce qui a été observé en Suède. Ils reflètent cependant les pratiques d'un nombre limité de médecins à un instant donné, ne sont pas représentatifs de l'attitude adoptée par l'ensemble des praticiens français et ne permettent donc pas de tirer de conclusion. L'enquête prospective menée par l'InVS et le réseau Infovac/ACTIV début 2008 confirme cependant un suivi encore insuffisant des nouvelles recommandations 6 à 8 mois après leur mise en application, à l'origine d'une diminution du taux de couverture vaccinale à 45% environ chez les enfants nés après juillet 2007 et présentant un risque élevé d'exposition à la tuberculose [88].

Au vu de ces données, le renforcement de la communication autour de la nouvelle politique vaccinale par le biais des autorités sanitaires, des médias, de la formation des futurs professionnels de santé et de l'enseignement post-universitaire apparaît donc prioritaire.

Comme l'ont préconisée les membres de la Commission d'audition publique organisée par la SFSP en 2006 [42], la mise en place d'une campagne d'information à l'intention du grand public serait également souhaitable afin de sensibiliser les familles à cette politique de santé publique. Informer les futurs parents dès la grossesse apparaît en particulier essentiel pour favoriser leur adhésion à ce nouveau programme vaccinal. L'utilisation par les généralistes, sages-femmes ou gynécologues d'un questionnaire standardisé au cours du suivi de la grossesse pourrait servir de support à cette information et permettre d'identifier les enfants pour lesquels la vaccination reste recommandée dès la naissance. Par ailleurs, il semble indispensable d'inciter les praticiens en exercice à se former à la vaccination par voie intradermique chez le nouveau-né ou le nourrisson mais également, et surtout, de renforcer les programmes de formation des futurs infirmiers, sages-femmes et médecins afin de leur permettre de se familiariser avec cette technique d'injection et de limiter le risque de mésusage, souvent en cause dans la survenue d'effets indésirables. Enfin, il apparaît primordial de favoriser au maximum la collaboration entre les différents professionnels du secteur de la petite enfance, et d'encourager les médecins récalcitrants à orienter vers un confrère expérimenté ou un centre de PMI les nouveau-nés exposés qui n'auraient pas été vaccinés à la maternité ou les enfants plus âgés relevant de l'indication vaccinale.

Nous ne disposons pas encore de source directe permettant d'étudier l'évolution de la couverture vaccinale et d'évaluer l'impact des éventuelles mesures correctrices qui pourraient être mises en place. Les certificats de santé du 9<sup>ème</sup> et du 24<sup>ème</sup> mois seront actualisés pour permettre cette évaluation, mais leur mise en oeuvre effective et leur exploitation nécessiteront plusieurs années. La réalisation régulière d'enquêtes de grande ampleur auprès des généralistes, pédiatres et médecins de PMI reste donc nécessaire pour disposer de données concernant leurs pratiques de vaccination et pouvoir suivre la couverture vaccinale chez les enfants appartenant aux groupes à risque. L'incidence des effets indésirables postvaccinaux est également un indicateur précieux pour évaluer l'efficacité de la nouvelle stratégie vaccinale, et on ne peut donc qu'encourager les praticiens à déclarer ces réactions aux centres de pharmacovigilance afin d'améliorer l'efficacité de ces systèmes de surveillance. Enfin, la notification des cas de tuberculose pédiatrique est bien entendu capitale pour connaître le réel impact de ce changement sur le plan épidémiologique, les fiches de déclaration obligatoire ayant été adaptées pour tenir compte des nouvelles modalités de vaccination.

Dans un contexte de faible endémicité, suspecter et poser rapidement le diagnostic de tuberculose peut parfois s'avérer difficile, en particulier chez l'enfant. Les efforts fournis au cours des dernières années pour sensibiliser les cliniciens à cette surveillance et limiter les retards diagnostiques devront donc être poursuivis. Le bacille continue en effet de circuler dans la population et seuls le dépistage précoce et le traitement adapté des cas sont en mesure de limiter sa transmission entre adultes, le plus souvent à l'origine de la contamination des enfants. Les progrès effectués dans le domaine de la prévention vaccinale, grâce à l'approche moléculaire de la tuberculose et aux avancées de la génomique notamment, ouvrent cependant de nouvelles perspectives. De nouveaux vaccins, utilisant des BCG recombinants ou des antigènes purifiés afin de potentialiser leur efficacité sont en effet actuellement à l'étude. Bien que leur développement en soit pour l'instant à un stade préclinique, ou clinique peu avancé, ils laissent espérer que leur plus grande efficacité aidera à rompre la chaîne de transmission du bacille et à maîtriser l'épidémie de tuberculose qui sévit depuis des décennies dans le monde entier [30,35].

# **Bibliographie**

1. World Health Organization, StopTB Partnership. Tuberculosis : Facts 2008. Available from : URL :  
<[http://www.who.int/tb/publications/2008/factsheet\\_april08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/factsheet_april08.pdf)> [consulté en octobre 2008].
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Control : Epidemiology, Strategy, Financing. Report 2009. Available from : URL :  
<[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/pdf/full\\_report.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf)> [consulté en mai 2009].
3. Vaccins actuels et efficacité vaccinale. Dans : Expertise collective Inserm. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Paris : Les éditions Inserm, 2004:133-148.
4. Inserm. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Synthèse de l'expertise collective, 2004, 46p. Disponible à partir de : URL :  
<<http://194.254.71.5/basisrapports/tuberculose/tuberculose-synthese.pdf>> [consulté en juillet 2007].
5. Watson JM. Tuberculosis and BCG in Europe. Euro Surveill 2006;11(3):3-4.
6. Infuso A, Falzon D, EuroTB network. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. Euro Surveill 2006;11(3):6-11.
7. République française, Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Décret n°2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R.3112-2 et R.3112-4 du code de la santé publique. JO n°152 du 2 juillet 2004. Disponible à partir de : URL :  
<[http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/dec\\_bcg300604.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/dec_bcg300604.pdf)> [consulté en juillet 2007].
8. République française, Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques. JO n°174 du 29 juillet 2004. Disponible à partir de : URL :  
<[http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/arr\\_bcg130704.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/arr_bcg130704.pdf)> [consulté en juillet 2007].
9. Institut de veille sanitaire. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire 2001-2004. Disponible à partir de : URL :  
<[http://www.invs.sante.fr/publications/2007/couverture\\_vaccinale/rapport\\_couverture\\_vaccinale.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/couverture_vaccinale/rapport_couverture_vaccinale.pdf)> [consulté en février 2008].
10. De la Rocque F, Cohen R, Vie Le Sage F, Bocquet A, Boucherat M, Lévy-Bruhl D. Enquête sur les pratiques actuelles et futures du vaccin contre la tuberculose auprès des pédiatres et généralistes en France. Arch Pediatr 2005;12(11):1665-9.
11. Lévy-Bruhl D, Paty MC, Antoine D, Bessette D. Recent changes in tuberculosis control and BCG vaccination policy in France. Euro Surveill Jul-Sep 2007;12(7-9):262-3.

12. Intervention de Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, pour le lancement du programme national de lutte contre la tuberculose. Mercredi 11 juillet 2007. Disponible à partir de : URL : <[http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/33\\_070711rbn.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/33_070711rbn.pdf)> [consulté en août 2007].
13. République française, Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. JO n°165 du 19 juillet 2007. Disponible à partir de : URL : <<http://textes.droit.org/JORF/2007/07/19/0165/0034/>> [consulté en août 2007].
14. Institut de veille sanitaire. Surveillance des maladies à déclaration obligatoire : la tuberculose. Comment signaler et notifier la tuberculose ? Document d'information concernant les modifications de la déclaration obligatoire de la tuberculose en 2007/Définition de cas. Disponible à partir de : URL : <<http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=tuberculose&Submit.x=14&Submit.y=12>> [consulté en avril 2009].
15. Guérin N. Vaccinations : BCG. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Pédiatrie, 2005:6-7.
16. Ministère de la Santé et des Sports. Dossier thématique « Tuberculose » : Généralités sur la tuberculose. Données actualisées en juillet 2007. Disponible à partir de : URL : <[http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/tuberculose/generalites-tuberculose.html?var\\_recherche=tuberculose](http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/tuberculose/generalites-tuberculose.html?var_recherche=tuberculose)> [consulté en août 2007].
17. Casanova JL. Infection disséminée idiopathique par le BCG ou les mycobactéries atypiques. Arch Pediatr 1997;4:883-5.
18. Bahri I, Boudawara T, Makni S, Kharrat M, Triki A, Ben Hamed S, Jlidi R. Bécégite généralisée : étude de quatre observations. Med Mal Infect 2001;31(9):544-8.
19. Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. Disponible à partir de : URL : <[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/prog\\_tuberculose\\_2007\\_2009.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/prog_tuberculose_2007_2009.pdf)> [consulté en février 2008].
20. Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide : a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet 2006;367(9517):1173-80.
21. Institut de veille sanitaire. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France : Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (2002-2003). Disponible à partir de : URL : <[http://www.invs.sante.fr/publications/2005/tuberculose\\_030205/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/tuberculose_030205/index.html)> [consulté en août 2007].
22. Inpes. Fumer rend vulnérable à la tuberculose. Tabac Actualités Décembre 2007;83:4-5. Disponible à partir de : URL : <<http://www.inpes.sante.fr/TA/pdf/Tabactu83.pdf>> [consulté en mars 2009].

23. Lot F, Pinget R, Cazein F, Pillonel J, Leclerc M, Haguy H, et al. Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2009;12-13:110-13.

24. Organisation mondiale de la Santé. Dossier « Tuberculose » : Aide-mémoire n°104, mars 2007. Disponible à partir de : URL : <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/index.html>> [consulté en octobre 2008].

25. Institut de veille sanitaire. Surveillance des maladies à déclaration obligatoire : la tuberculose. Aide-mémoire. Données actualisées le 12/03/2009. Disponible à partir de : URL : <<http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=tuberculose&Submit.x=14&Submit.y=12>> [consulté en avril 2009].

26. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2003. Stratégie DOTS : un cadre élargi pour lutter efficacement contre la tuberculose. Disponible à partir de : URL : <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_CDS\\_TB\\_2002.297\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2002.297_fre.pdf)> [consulté en juillet 2007].

27. Organisation mondiale de la Santé. Soixantième Assemblée mondiale de la Santé. Point 12.6 de l'ordre du jour provisoire : Lutte contre la tuberculose : progrès et planification à long terme. Document A60/13, mars 2007. Disponible à partir de : URL : <[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_13-fr.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_13-fr.pdf)> [consulté en juillet 2007].

28. Organisation mondiale de la Santé. Rapport : La santé et les objectifs du Millénaire pour le développement. Objectif 6 : Combattre le VIH/SIDA, le paludisme et d'autres maladies : p20-5. Disponible à partir de : URL : <[http://www.who.int/mdg/publications/Report\\_du\\_omd.pdf](http://www.who.int/mdg/publications/Report_du_omd.pdf)> [consulté en octobre 2008].

29. EuroTB et the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. March 2008. Available from : URL : <[http://www.invs.sante.fr/publications/2008/eurotb\\_2006/full\\_report.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/eurotb_2006/full_report.pdf)> [consulté en septembre 2008].

30. Barrault Y, Decludt B, Lévy-Bruhl D, Schwoebel V. Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France. Revue de la littérature et analyse des données disponibles. Institut de veille sanitaire, 2001. Disponible à partir de : URL : <[http://www.invs.sante.fr/publications/rap\\_bcg\\_1101/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/rap_bcg_1101/index.html)> [consulté en juillet 2007].

31. Institut de veille sanitaire. Epidémiologie de la tuberculose en France. Données mises à jour le 16/03/2009. Disponible à partir de : URL : <[http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/diapo\\_tb\\_francais\\_2009.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/diapo_tb_francais_2009.pdf)> [consulté en avril 2009].

32. Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose maladie déclarés en France en 2007. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2009;12-13:106-9.

33. Direction Générale de la Santé, Comité Technique des Vaccinations. La vaccination par le BCG et les tests tuberculiques. Dans : Guide des vaccinations, éditions Inpes 2008:341-9. Disponible à partir de : URL :  
<[http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide\\_2008/pdf/GV2008\\_V2.pdf](http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide_2008/pdf/GV2008_V2.pdf)>  
[consulté en février 2009].
34. Avis du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, section des maladies transmissibles, relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents, séances du 9 mars 2007. Disponible à partir de : URL :  
<[http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/dossiers/cshpf/a\\_mt\\_090307\\_vaccinbcg.pdf](http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_090307_vaccinbcg.pdf)>  
[consulté en juin 2007].
35. Bégué P, Denis F, Girard M, Frottier J. Faut-il continuer à vacciner par le BCG en France ? Bull Acad Natl Med 2005;189(6):1305-1318.
36. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France : recommandations relatives à la lutte antituberculeuse chez les migrants en France, séance du 30 septembre 2005. Disponible à partir de : URL :  
<[http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/a\\_mt\\_300905\\_tubermigrants.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/a_mt_300905_tubermigrants.pdf)> [consulté en juillet 2007].
37. Antoun F, Valin N, Chouaid C, Renard M, Dautzenberg B, Lalande V, et al. Epidémie de tuberculose dans un foyer de migrants à Paris en 2002. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2003;10-11:58-60.
38. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la déclaration obligatoire des issues de traitement dans la tuberculose maladie, séance du 19 mai 2006. Disponible à partir de : URL :  
<[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a\\_mt\\_190506\\_tuberculose.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_190506_tuberculose.pdf)> [consulté en juillet 2007].
39. Lévy-Bruhl D, Barrault Y, Decludt B, Schwoebel V, et tous les membres du groupe de travail du Comité Technique des Vaccinations sur la revaccination BCG. BCG et tests tuberculiques : évolutions de la politique vaccinale française. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2003;10-11:61-3.
40. Notes sur l'histoire de la vaccination par le BCG en France, 1921-1970. Dans : Expertise collective Inserm. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Paris : Les éditions Inserm, 2004:105-131.
41. Archives de l'Institut Pasteur. Dossiers biographiques : Camille Guérin (1872-1961). Disponible à partir de : URL :  
<<http://www.pasteur.fr/infosci/archives/f-bio.html>> [consulté en avril 2009].
42. Société française de santé publique. Rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants. Synthèse et recommandations de l'audition publique des 13 et 14 novembre 2006. Disponible à partir de : URL :  
<<http://www.sfsp.info/sfsp/infos/documents/RapportBCGVF.pdf>> [consulté en février 2008].

43. Blanc FX. Levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants : recommandations issues de l'audition publique des 13 et 14 novembre 2006. *Info Respiration* 2007;78:36-39.
44. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec* 1995;32:229-31.
45. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. Meta-analysis of the Published Literature. *JAMA* 1994;271(9):698-702.
46. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis : Meta-Analyses of the Published Literature. *Pediatrics* 1995;96(1):29-35.
47. Brewer TF. Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guérin Vaccine : A Meta-Analysis of the Literature. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 3:64-7.
48. Schwoebel V, Hubert B, Grosset J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. *Lancet* 1992;340(8819):611.
49. 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(3):619-23.
50. Hart PD, 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. *Br Med J* 1977;2(6082):293-5.
51. Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives. A 60-Year Follow-up Study. *JAMA* 2004;291(17):2086-91.
52. Afssaps. Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques, Unité de pharmacovigilance. Commission nationale de pharmacovigilance : compte rendu de la réunion du 28 novembre 2006. Point sur la vaccination BCG:4-6. Disponible à partir de : URL : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/617ed194bbe7608b14153b7b8f3ac688.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/617ed194bbe7608b14153b7b8f3ac688.pdf) [consulté en septembre 2008].
53. Afssaps. Informations importantes relatives à l'utilisation du Vaccin BCG SSI, 20/07/2006. Brochure descriptive sur la technique d'injection intradermique : « Le vaccin BCG SSI : l'injection intradermique en pratique ». Disponible à partir de : URL : [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-relatives-a-l-utilisation-du-Vaccin-BCG-SSI/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-importantes-relatives-a-l-utilisation-du-Vaccin-BCG-SSI/(language)/fre-FR) [consulté en août 2007].

54. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia HM. Innocuité du vaccin BCG intradermique souche Copenhagen 1331 chez le nouveau-né à Durban (Afrique du Sud). Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé 2001;Recueil d'articles N°5:28-33.
55. Techniques vaccinales et effets indésirables de la vaccination. Dans : Expertise collective Inserm. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Paris : Les éditions Inserm, 2004:149-160.
56. Avis du Comité Technique des Vaccinations/du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la vaccination par le vaccin BCG et au renforcement des moyens de la lutte antituberculeuse en France, séance du 30 septembre 2005. Disponible à partir de : URL : <[http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a\\_mt\\_300905\\_vaccinbcg.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_300905_vaccinbcg.pdf)> [consulté en juin 2007].
57. Afssaps. Mise au point : Prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG, Décembre 2007. Disponible à partir de : URL : <[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/409fce25a4a161517fb85ed7b95bd79a.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/409fce25a4a161517fb85ed7b95bd79a.pdf)> [consulté en septembre 2008].
58. Billy C, Lévy-Bruhl D. Vaccin BCG et place de l'intradermoréaction en 2006. Rev Med Interne 2007;28(3):151-60.
59. Teo SSS, Smeulders N, Shingadia DV. BCG vaccine-associated suppurative lymphadenitis. Vaccine 2005;23(20):2676-9.
60. Salo EPI. BCG in Finland : changing from a universal to a selected programme. Euro Surveill 2006;11(3):18-20.
61. Romanus V, Fasth A, Tordai P, Wiholm BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden. Acta Paediatr 1993;82(12):1043-52.
62. Lévy-Bruhl D. Prospects for the BCG vaccination programme in France. Euro Surveill 2006;11(3):11-4.
63. Turnbull FM, McIntyre PB, Achat HM, Wang H, Stapledon R, Gold M, Burgess MA. National Study of Adverse Reactions after Vaccination with Bacille Calmette-Guérin. Clin Infect Dis 2002;34(4):447-53.
64. Bolger T, O'Connell M, Menon A, Butler K. Complications associated with the bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland. Arch Dis Child 2006;91(7):594-7.

65. Afssaps. Campagne d'information sur les complications loco-régionales consécutives à la vaccination BCG. Lettre aux professionnels de santé, Novembre 2007. Disponible à partir de : URL : [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Campagne-d-information-sur-les-complications-loco-regionales-consecutives-a-la-vaccination-BCG/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Campagne-d-information-sur-les-complications-loco-regionales-consecutives-a-la-vaccination-BCG/(language)/fre-FR) [consulté en septembre 2008].
66. Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2007;6:45-9.
67. Antona D, Bussière E, Guignon N, Badeyan G, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale en France en 2001. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2003;36:169-72.
68. République française, Ministère du Travail et des Affaires sociales. Arrêté du 5 septembre 1996 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques. JO n°209 du 7 septembre 1996. Egalement consultable dans : Bulletin épidémiologique hebdomadaire 1996;41(Informations administratives : supplément BCG).
69. République française, Ministère du Travail et des Affaires sociales. 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. JO n°209 du 7 septembre 1996. Egalement consultable dans : Bulletin épidémiologique hebdomadaire 1996;41(Informations administratives : supplément BCG).
70. Code de la santé publique. Version consolidée au 1<sup>er</sup> septembre 2004. Partie législative, Troisième partie : Lutte contre les maladies et dépendances, Livre Ier : Lutte contre les maladies transmissibles, Titre Ier : Lutte contre les épidémies et certaines maladies transmissibles, Chapitre II : Lutte contre la tuberculose et la Lèpre. Articles R.3112-1 et R.3112-2.
71. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France relatif à la revaccination par le BCG, séance du 21 juin 2002. Disponible à partir de : URL : [http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/a\\_mt\\_210603\\_tbc\\_revaccination.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/a_mt_210603_tbc_revaccination.pdf) [consulté en juillet 2007].
72. République française, Ministère de la Santé et de la Protection sociale. Circulaire N°DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004, relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, et à la pratique des tests tuberculiques. Disponible à partir de : URL : [http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/circ\\_bcg111004.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/circ_bcg111004.pdf) [consulté en juillet 2007].
73. Impact épidémiologique de différentes options de vaccination en France. Dans : Expertise collective Inserm. Tuberculose : Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Paris : Les éditions Inserm, 2004:207-217.

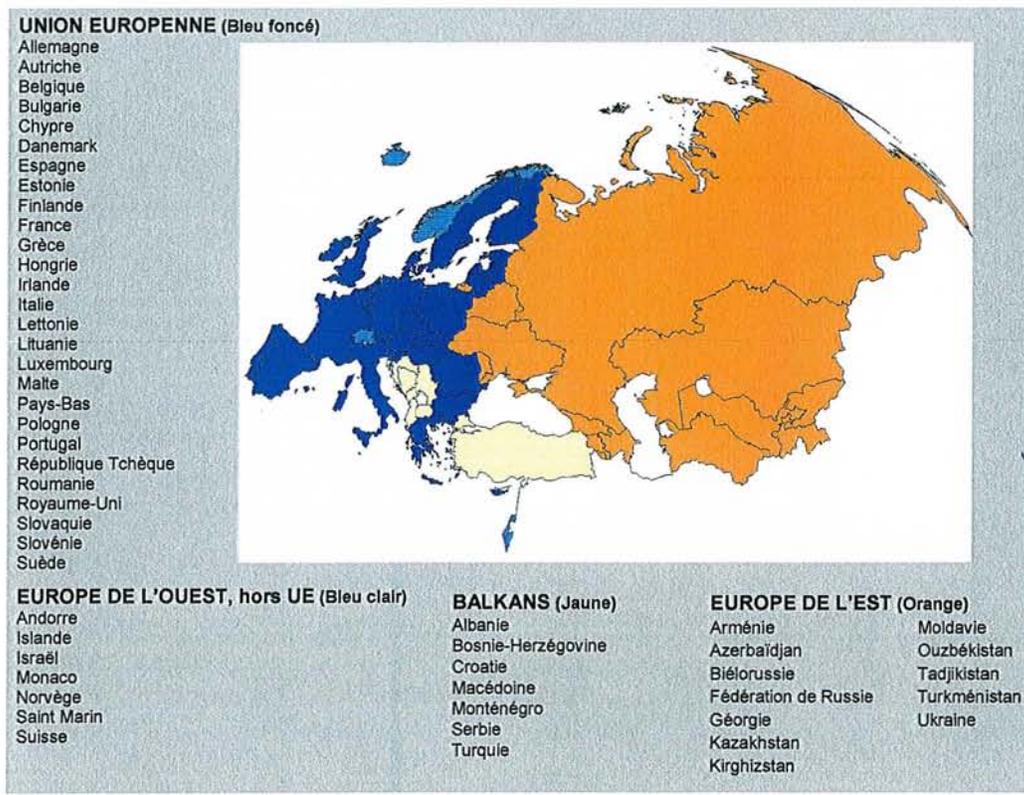
74. Lévy-Bruhl D. Estimation de l'impact épidémiologique de différentes options de vaccination BCG en France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53(5):501-8.
75. Lévy-Bruhl D. Perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2005;17-18:83-4.
76. Comité Consultatif National d'Ethique pour les Sciences de la Vie et de la Santé. Avis n°92 sur le dépistage de la tuberculose et la vaccination par le BCG, 2006. Disponible à partir de : URL : <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis092.pdf> [consulté en juillet 2007].
77. République française, Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire N°DGS/SD5C/2005/457 du 5 octobre 2005 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG par voie intradermique. Disponible à partir de : URL : [http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/circ\\_bcg\\_051005.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/vaccins/circ_bcg_051005.pdf) [consulté en juillet 2007].
78. Manaouil C, Garnier C, Gignon M, Jardé O. Comment en est-on arrivé à suspendre l'obligation vaccinale du BCG ? *Arch pediatri* 2008;15:1100-6.
79. République française, Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports. Circulaire N°DGS/RI1/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents. Disponible à partir de : URL : [http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/07\\_318t0.pdf](http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/tuberculose/07_318t0.pdf) [consulté en août 2007].
80. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2009 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2009;16-17:147-62.
81. Sicart D, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Les médecins : Estimations au 1<sup>er</sup> janvier 2007. Série statistiques n°115, août-septembre 2007. Tableaux 11a et 11b p58. Disponible à partir de : URL : <http://www.sante.gouv.fr/drees/seriestat/seriestat115.htm> [consulté en avril 2009].
82. Afssaps. Direction de l'Evaluation des Médicaments et des Produits Biologiques, Département de pharmacovigilance. Commission nationale de pharmacovigilance : compte rendu de la réunion du 25 novembre 2008. Enquête officielle sur la vaccination BCG:6-11. Disponible à partir de : URL : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/725565619b641740d119ba326f37c5dd.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/725565619b641740d119ba326f37c5dd.pdf) [consulté en février 2009].
83. Dommergues MA, de la Rocque F, Dufour V, Floret D, Gaudelus J, Guérin N, et al. Enquête sur les effets secondaires locaux du vaccin intradermique BCG-SSI<sup>®</sup> chez l'enfant de moins de 6 ans en France. *Arch Pediatri* 2007;14(1):102-8.

84. Desgrandchamps D, Zellweger JP, Rieder H, Altpeter E, Helbling P. Société Suisse de Pédiatrie : Nouvelles recommandations suisses en matière de vaccination par le BCG. *Paediatrica* 2003;14(2):41-5. Disponible à partir de : URL : <<http://www.swiss-paediatrics.org/paediatrica/vol14/n2/bcgdir-fr.html>> [consulté en septembre 2008].
85. Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. *Euro Surveill* 2006;11(3):14-7.
86. EuroTB. Country profiles : Sweden. Available from : URL : <[http://www.eurotb.org/country\\_profiles/sweden.pdf](http://www.eurotb.org/country_profiles/sweden.pdf)> [consulté en juin 2009].
87. Institut de veille sanitaire. Vaccination par le BCG en médecine libérale après la levée de l'obligation vaccinale. Couverture vaccinale chez les enfants de moins de deux ans, pratiques des médecins et comportement des parents vis-à-vis de la vaccination : résultats d'une enquête nationale réalisée en février-mars 2008. Disponible à partir de : URL : <<http://www.invs.sante.fr/recherche/index2.asp?txtQuery=vaccination+bcg+medecine+liberal>> [consulté en mars 2009].
88. Guthmann JP, Fonteneau L, Antoine D, Cohen R, Lévy-Bruhl D, Che D. Couverture vaccinale BCG et épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant : où en est-on un an après la levée de l'obligation vaccinale en France ? *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2009;12-13:113-6.
89. République française, Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Circulaire DGS/RI1n°2008-275 du 13 août 2008 relative à l'application de la recommandation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents exposés au risque de tuberculose. Disponible à partir de : URL : <[http://www.sante-sports.gouv.fr/fichiers/bo/2008/08-09/ste\\_20080009\\_0100\\_0172.pdf](http://www.sante-sports.gouv.fr/fichiers/bo/2008/08-09/ste_20080009_0100_0172.pdf)> [consulté en octobre 2008].
90. EuroTB et the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Tuberculosis : Surveillance in Europe, Update March 2008. Available from : URL : <[http://www.eurotb.org/slides/2008/eurotb\\_slides\\_general.ppt](http://www.eurotb.org/slides/2008/eurotb_slides_general.ppt)> [consulté en septembre 2008].
91. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis* 1994;75(3):179-80.

# *Annexes*

# Annexe 1

## *La Région Europe de l'OMS en 2008 [90]*



## Annexe 2

### UICTMR :

### *Critères permettant d'envisager la suppression de la vaccination systématique par le BCG [30,91]*

L'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) a défini en 1993 des critères à remplir à l'échelle d'un pays avant d'envisager d'y supprimer la vaccination généralisée par le BCG :

La condition sine qua non est de disposer d'un programme de lutte antituberculeuse opérationnel et efficace et d'un système de surveillance fiable, avec des informations précises sur l'évolution de l'épidémiologie de la tuberculose dans son territoire. L'impact négatif de l'infection à VIH doit y être pris en compte.

Le pays doit ensuite répondre à l'un des 3 critères suivants :

*« 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 100 000.*

**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% ».*

# Annexe 3

## *Formulaire de déclaration obligatoire de la tuberculose (actualisé en juillet 2007) [14]*

|  |   |  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
|--|---|--|-------------------------------|----------------|-----------------|----------|--------------------------------|--|--------------------------------|-------------------|-------------------------|-----------|-------------------------------|---------|---------|---------|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
| <p><b>Médecin ou biologiste déclarant (tampon)</b></p> <p>Nom : _____</p> <p>Hôpital/service : _____</p> <p>Adresse : _____</p> <p>Téléphone : _____</p> <p>Télécopie : _____</p> <p>Signature : _____</p>   | <p><b>Si notification par un biologiste</b></p> <p>Nom du clinicien : _____</p> <p>Hôpital/service : _____</p> <p>Adresse : _____</p> <p>Téléphone : _____</p> <p>Télécopie : _____</p> | <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;"><b>Tuberculose</b> </p> <p style="text-align: right; font-size: small;">13351*01</p> </div> <p><b>Important :</b> Cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie, ...) au médecin inspecteur de la Ddass avant même l'envoi de cette fiche.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>Critères de notification : cochez une des cases</b></p> <p><b>Tuberculose maladie</b><br/> <b>Cas confirmé :</b> maladie due à un mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture<br/> <b>Cas probable :</b> (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.</p> <p><b>Infection tuberculeuse (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans :</b><br/> IDR à 5U positive sans signes cliniques ni para cliniques (induration &gt; 15mm si BCG ou &gt; 10mm sans BCG ou augmentation de 10mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans)</p> </div> |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| <p>Initiale du nom : <input type="checkbox"/> Prénom : _____</p> <p>Sexe : M F Date de naissance <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année</p> <p>Date de la notification : <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année</p> <p>Code postal du domicile du patient : <input type="text"/></p> <p>Nationalité : _____ Pays de naissance : _____</p> <p style="margin-left: 40px;">si né(e) à l'étranger, année d'arrivée en France : <input type="text"/></p> <p>Enfant de moins de 15 ans :</p> <p style="margin-left: 40px;">Pays de naissance des parents Père : _____ Mère : _____</p> <p style="margin-left: 40px;">Antécédents familiaux (parents, fratrie) de tuberculose maladie oui non ne sait pas</p> <p>Profession de caractère sanitaire ou social : oui non ne sait pas</p> <p style="margin-left: 40px;">Si oui préciser : établissement de santé en contact avec des enfants &lt; 15 ans autres</p> <p>Résidence en collectivité : oui non ne sait pas</p> <p style="margin-left: 40px;">Si oui, laquelle : établissement d'hébergement pour personnes âgées établissement pénitentiaire</p> <p style="margin-left: 80px;">centre d'hébergement collectif (foyer social, de travailleur...)</p> <p>Sans domicile fixe : oui non ne sait pas</p> <p>Contexte du diagnostic : recours spontané au système de soins enquête autour d'un cas dépistage</p> <p style="margin-left: 40px;">autre, précisez : _____</p> |   |  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| <p><b>Date de mise en route du traitement :</b> <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année</p> <p>Si diagnostic post-mortem, date du décès : <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année</p> <p style="margin-left: 40px;">décès directement lié à la tuberculose    décès non directement lié à la tuberculose    lien entre décès et tuberculose inconnu</p> <p>Si refus de traitement, date du diagnostic : <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année</p>   |   |  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| <p><b>Antécédents</b></p> <p>Vaccination BCG chez les enfants &lt; 15 ans : oui non ne sait pas</p> <p>Date de la vaccination (si plusieurs vaccinations, date de la 1<sup>ère</sup>) : <input type="text"/> jour <input type="text"/> mois <input type="text"/> année</p> <p>Si statut vaccinal douteux : Présence d'une cicatrice vaccinale : oui non ne sait pas</p> <p>Antécédents de tuberculose maladie traités par antituberculeux : oui non ne sait pas</p> <p style="margin-left: 40px;">Si oui, année du dernier traitement : <input type="text"/></p>   |   |  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| <p><b>Localisation(s) de la tuberculose (si plusieurs localisations, cocher toutes les cases correspondantes)</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">pulmonaire</td> <td style="width: 33%;">néuro-méningée</td> <td style="width: 33%;">généto-urinaire</td> </tr> <tr> <td>pleurale</td> <td>ganglionnaire extra thoracique</td> <td>miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hémotogène)</td> </tr> <tr> <td>ganglionnaire intra thoracique</td> <td>ostéo-articulaire</td> <td>autre, précisez : _____</td> </tr> </table>   |   |  | pulmonaire                    | néuro-méningée | généto-urinaire | pleurale | ganglionnaire extra thoracique | miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hémotogène) | ganglionnaire intra thoracique | ostéo-articulaire | autre, précisez : _____ |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| pulmonaire   | néuro-méningée  | généto-urinaire  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| pleurale   | ganglionnaire extra thoracique  | miliaire (micronodules radiographiques diffus, dissémination hémotogène)   |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| ganglionnaire intra thoracique   | ostéo-articulaire   | autre, précisez : _____  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| <p><b>Traitement immunosuppresseur :</b> oui non</p> <p style="margin-left: 40px;">si oui, lequel (corticoides, anti-TNF...) : _____</p>   |   |  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| <p><b>Bactériologie</b></p> <p><u>Prélèvements respiratoires :</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Examen microscopique (BAAR) :</td> <td style="width: 33%;">positif</td> <td style="width: 33%;">négatif</td> <td style="width: 33%;">inconnu</td> <td style="width: 33%;">non fait</td> </tr> <tr> <td>Culture :</td> <td>positive</td> <td>négative</td> <td>en cours</td> <td>non faite</td> </tr> </table> <p><u>Prélèvements d'autres origines :</u></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Examen microscopique (BAAR) :</td> <td style="width: 33%;">positif</td> <td style="width: 33%;">négatif</td> <td style="width: 33%;">inconnu</td> <td style="width: 33%;">non fait</td> </tr> <tr> <td>Culture :</td> <td>positive</td> <td>négative</td> <td>en cours</td> <td>non faite</td> </tr> </table> <p><u>Antibiogramme en début de traitement :</u></p> <p>Résistance à l'Isoniazide : oui non inconnu    Résistance à la Rifampicine : oui non inconnu</p>   |   |  | Examen microscopique (BAAR) : | positif        | négatif         | inconnu  | non fait                       | Culture :  | positive                       | négative          | en cours                | non faite | Examen microscopique (BAAR) : | positif | négatif | inconnu | non fait | Culture : | positive | négative | en cours | non faite |
| Examen microscopique (BAAR) :  | positif   | négatif  | inconnu                       | non fait       |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| Culture :  | positive  | négative   | en cours                      | non faite      |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| Examen microscopique (BAAR) :  | positif   | négatif  | inconnu                       | non fait       |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| Culture :  | positive  | négative   | en cours                      | non faite      |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |
| <p><b>Une fiche sur l'issue du traitement vous sera envoyée par la DDASS et sera à remplir dans les 12 mois qui suivent le début du traitement ou le diagnostic pour tous les cas déclarés de tuberculose maladie</b></p> <p style="font-size: x-small;">Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique)<br/> Droit d'accès et de rectification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire</p>  |   |  |                               |                |                 |          |                                |  |                                |                   |                         |           |                               |         |         |         |          |           |          |          |          |           |

## Annexe 4

### *Zones géographiques à forte incidence tuberculeuse*

#### **Concernant les recommandations émises par le CTV et le CSHPF en septembre 2005 [56] :**

« Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- Le continent africain dans son ensemble
- Le continent asiatique dans son ensemble, à l'exception du Japon
- Les Amériques centrale et du sud
- Les pays d'Europe Centrale et de l'Est hors UE (Albanie, Bosnie & Herzégovine, Bulgarie, Croatie, Macédoine, Roumanie, Serbie & Monténégro)
- Les pays de l'ancienne Union Soviétique y compris les pays baltes (Estonie, Lituanie et Lettonie)
- Parmi les départements français d'outre mer, la Guyane ».

#### **Concernant les recommandations émises par le CTV et le CSHPF en mars 2007 [34] :**

« Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- Le continent africain dans son ensemble
- Le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient
- Les pays d'Amérique centrale et du sud
- Les pays d'Europe Centrale et de l'Est, y compris les pays de l'ex-URSS
- Dans l'Union Européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie ».

## Annexe 5

### *1<sup>ère</sup> enquête :* *Questionnaire adressé aux médecins généralistes*

1. Vous exercez en milieu :
  - Urbain
  - Semi-rural
  - Rural
2. Depuis combien d'années exercez-vous la médecine générale ? ..... ans
3. Un ou plusieurs pédiatre(s) exerce(nt)-t-il(s) dans la même agglomération que vous ?
  - Oui
  - Non
4. Avez-vous été formé à la technique d'injection par voie intradermique chez le nourrisson ou le jeune enfant ?
  - Oui
  - Non
5. Depuis l'arrêt de la commercialisation du vaccin par multipuncture en décembre 2005, combien de vaccinations par le BCG intradermique SSI<sup>®</sup> pensez-vous avoir réalisées ? .....
6. Avez-vous déjà rencontré des complications :
  - locorégionales ?
    - abcès au point d'injection
    - adénopathies
    - adénites suppurées
  - A quelle fréquence les estimez-vous dans votre pratique ? .....%
  - générales ?
    - Infections généralisées par le BCG
    - Ostéites ou ostéomyélites
7. Signalez-vous ces complications aux centres régionaux de pharmacovigilance ?
  - Non, jamais
  - Rarement
  - Oui, souvent
  - Oui, systématiquement
8. A votre avis, quel est le taux de protection que confère approximativement ce vaccin vis à vis :
  - des formes graves extra-pulmonaires chez l'enfant (méningites, miliaires) ? .....%
  - des formes pulmonaires chez l'enfant ? .....%
9. Réalisez-vous un Tubertest<sup>®</sup> avant de vacciner un enfant de plus de 3 mois ?
  - Non, jamais
  - Rarement
  - Oui, souvent
  - Oui, systématiquement

10. Aviez-vous pris connaissance des dernières recommandations du Comité Technique des Vaccinations et du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France du 09 mars 2007, préconisant une vaccination « ciblée » des enfants à risque ?

- Oui
- Non

11. Quelle attitude adoptiez-vous alors en pratique vis-à-vis de cette vaccination jusqu'à maintenant ?

- Vous la proposiez systématiquement et la réalisiez :
  - A ..... mois environ chez les nourrissons à « risque élevé ».  
(risque défini selon les critères énumérés dans ces recommandations)
  - A ..... mois chez les nourrissons à « faible risque ».
- Vous la réalisiez souvent :
  - A ..... mois environ chez les nourrissons à « risque élevé ».
  - A ..... mois chez les nourrissons à « faible risque ».
- Vous la réalisiez rarement :
  - A .... mois environ chez les nourrissons à « risque élevé ».
  - A .... mois chez les nourrissons à « faible risque ».
- Vous ne vacciniez l'enfant qu'à la demande de ses parents.
- Vous suiviez les recommandations du CTV et du CSHPF du 09 mars 2007 et ne vacciniez que les enfants à « risque élevé ». Vous vacciniez alors les enfants :
  - nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse.
  - ayant passé une partie de leur enfance dans un de ces pays et n'étant pas vaccinés.
  - dont l'un des parents est originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse.
  - devant séjourner au moins un mois d'affilée dans un de ces pays.
  - ayant habité ou habitant dans un département ou une région où l'incidence de la tuberculose est élevée (IDF, Guyane).
  - vivant dans des conditions socio-économiques ou de logement défavorables (habitat précaire, promiscuité, absence de couverture maladie des parents, mauvais suivi de grossesse...).
  - présentant un risque d'exposition au bacille du fait d'un contact régulier avec un adulte originaire d'un pays de forte endémie, un professionnel à risque ...
  - ayant des ATCD familiaux de tuberculose chez ses ascendants ou collatéraux directs.
  - vous teniez également compte de leur mode de garde.
- Vous ne vacciniez aucun enfant en raison :
  - de la complexité de réalisation de l'injection intradermique, des contraintes opérationnelles.
  - du risque d'effets secondaires et de complications.
  - des limites du vaccin, du caractère partiel de l'efficacité vaccinale.
  - Autre :  
.....

12. L'annonce le 11 juillet dernier de la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose va-t-elle modifier vos pratiques ?

- Oui
- Non

13. Pensez-vous que la détermination du « niveau de risque » de l'enfant est difficile en pratique ?

- Oui
- Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

- Manque de fiabilité de l'interrogatoire de l'entourage, difficultés de recueil des informations
- Complexité du ciblage géographique (déménagement, migration géographique...)
- Manque de connaissances concernant les départements et pays à risque
- Risque ou impression de stigmatisation, de « discrimination » des populations à risque
- Autre : .....

14. Vous êtes-vous déjà trouvé confronté à un refus de vaccination par le BCG de la part des parents ?

- Non, jamais
- Rarement
- Oui, souvent

Si oui, quelle(s) étai(en)t la(les) raison(s) invoquée(s) ?

- Peur de l'injection
- Peur des effets secondaires « habituels » des vaccins (fièvre, douleurs..)
- Peur des abcès, des cicatrices
- Crainte quant à la sécurité du vaccin
- Peur de contracter la maladie
- Doutes quant à l'efficacité du vaccin
- Faible incidence de la maladie rendant inutile la vaccination
- Risque de contagion faible, enfant non à risque
- Lobbing « anti-vaccination »
- Information concernant la possible levée de l'obligation vaccinale et attente de la « prise de décision »
- Autre : .....

15. Au cours de la grossesse, sensibilisez-vous les femmes enceintes, les futurs parents à cette vaccination (informations sur la maladie, les risques de contamination, l'évaluation du risque, l'indication de la vaccination par le BCG, les avantages et inconvénients de ce vaccin...)?

- Non, jamais
- Rarement
- Oui, souvent
- Oui, systématiquement

16. Pensez-vous que ce vaccin devrait être réalisé à la maternité plutôt qu'au cabinet?

- Oui
- Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

.....  
.....

17. Commentaires libres :

## Annexe 6

### 2<sup>ème</sup> enquête : Questionnaire adressé aux pédiatres de maternité

1. Depuis combien de temps exercez-vous la pédiatrie ? ..... ans
2. Lieu d'exercice de votre spécialité (*plusieurs réponses possibles*) :
  - Maternité
  - Service de pédiatrie
  - Centre de PMI
  - Crèche
  - Cabinet libéral
  - Autre : .....
3. Avant la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG, quelle était votre attitude concernant la réalisation de ce vaccin chez les nouveau-nés ?
  - Je vaccinai tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité.
  - Je ne vaccinai avant la sortie de maternité que les nouveau-nés considérés « à risque élevé » d'exposition au bacille tuberculeux.
  - Je ne vaccinai les nouveau-nés à la maternité qu'à la demande de leurs parents.
  - Je ne vaccinai aucun nouveau-né à la maternité.
  - Autre : .....
4. La parution, le 17 juillet 2007, du décret annonçant la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG, au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose, a-t-elle modifié vos pratiques ?
  - Oui
  - Non
5. Actuellement :
  - Je vaccine avant leur sortie de la maternité les nouveau-nés considérés « à risque élevé » d'exposition à la tuberculose selon les critères officiels.
  - Je vaccine avant leur sortie les nouveau-nés que je considère « à risque », sans forcément tenir compte de tous les critères officiels.
  - Je ne vaccine les nouveau-nés à la maternité qu'à la demande de leurs parents.
  - Je ne vaccine aucun nouveau-né à la maternité. Dans ce cas :
    - Je remets une ordonnance de BCG à tous les parents et leur demande de voir le médecin qui suivra l'enfant pour rediscuter de cette vaccination.
    - J'aborde le sujet avec les parents et leur demande de voir le médecin qui suivra l'enfant pour en rediscuter, sans leur remettre d'ordonnance.
    - Je ne remets une ordonnance de BCG qu'aux parents des nouveau-nés considérés « à risque élevé », en leur expliquant que la vaccination de leur enfant est fortement recommandée et sera à réaliser dans les semaines à venir.
    - J'explique aux parents des nouveau-nés considérés « à risque élevé » que la vaccination est fortement recommandée, mais ne leur remets pas d'ordonnance.
    - Je n'aborde pas ce sujet à la maternité.
    - Je déconseille cette vaccination.

Pour quelle raison ne vaccinez-vous aucun nouveau-né à la maternité?

*(plusieurs réponses possibles)*

- Complexité de réalisation de l'injection intradermique et contraintes opérationnelles
- Risque d'effets secondaires et complications
- Limites du vaccin, caractère partiel de l'efficacité vaccinale
- Manque de temps pour évaluer l'indication de cette vaccination
- Je préfère laisser le médecin qui suivra régulièrement l'enfant la réaliser.
- Je suis contre cette vaccination.
- Autre : .....
- Autre : .....

6. Trouvez-vous difficile en pratique « d'identifier » les enfants présentant un risque élevé d'exposition au bacille tuberculeux ?

- Oui
- Non

7. Si oui, pour quelle raison ? *(plusieurs réponses possibles)*

- Nombre trop important de critères à prendre en compte
- Manque de fiabilité de l'interrogatoire de l'entourage, difficultés de recueil des informations
- Complexité du ciblage géographique (déménagement, visite de famille, voyage...)
- Manque de connaissances concernant les départements et pays de forte endémie
- Risque ou impression de stigmatisation, de « discrimination » des populations à risque
- Autre : .....

8. Depuis l'arrêt de la commercialisation du vaccin par multipuncture en décembre 2005, combien de vaccinations par le BCG SSI® pensez-vous avoir réalisées ?

..... vaccinations

**ou**, en moyenne, ..... vaccinations/mois

9. Avez-vous participé à des formations spécifiques concernant la technique d'injection par voie intradermique chez le nourrisson ou le jeune enfant ?

- Oui
- Non

10. Avez-vous déjà rencontré des complications :

- locorégionales ?
  - abcès au point d'injection
  - adénopathies
  - adénites suppurées

A quelle fréquence les estimez-vous dans votre pratique ? ..... %

- générales ?
  - Infections généralisées par le BCG
  - Ostéites ou ostéomyélites

Si oui, nombre : .....

11. Signalez-vous ces complications aux centres régionaux de pharmacovigilance ?

- Non, jamais
- Rarement
- Oui, souvent
- Oui, systématiquement

12. Vous êtes-vous déjà trouvé confronté à un refus de la part des parents en proposant la vaccination par le BCG à la maternité ?

- Non, jamais
- Rarement
- Oui, souvent

13. Si oui, quelle était la raison invoquée ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Peur de l'injection
  - Peur des possibles effets secondaires « courants » des vaccins (fièvre, douleurs..)
  - Peur des abcès, des cicatrices
  - Peur de contracter la maladie
  - Doutes quant à l'efficacité du vaccin
  - Faible incidence de la maladie rendant inutile la vaccination
  - Risque de contagion faible, enfant non à risque
  - Lobbing « anti-vaccination »
  - Autre
- .....

### POUR CONCLURE :

14. Pensez-vous qu'il est préférable que ce vaccin soit réalisé à la maternité plutôt qu'en cabinet libéral ?

- Oui
- Non

15. Si oui, pour quelle raison ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Meilleures conditions techniques, possibilité d'aide d'un tiers
- Niveau de pratique plus élevé des équipes
- Meilleur endroit pour recueillir les informations et cibler les enfants à risque
- Evite les oublis et permet d'assurer une meilleure couverture vaccinale chez les enfants à risque
- Protège dès le plus jeune âge et évite une éventuelle infection dans les premières semaines de vie
- Evite la réalisation d'un Tubertest® en vaccinant dès le plus jeune âge
- Autre : .....

16. Pensez-vous que le niveau de couverture vaccinale peut se maintenir à un niveau « optimal » (95%) chez les enfants considérés « à risque » ?

- Oui
- Non

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION

VU

NANCY, le 31 août 2009  
Le Président de Thèse

NANCY, le 1er septembre 2009  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Ch. RABAUD

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 7 septembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1  
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'obligation de vaccination par le BCG en population générale a été suspendue au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants à risque élevé d'exposition à la tuberculose en juillet 2007. Le maintien d'un niveau de couverture vaccinale optimal chez ces enfants dépend maintenant avant tout de l'implication des généralistes et des pédiatres les prenant en charge.

Nous avons interrogé 400 généralistes libéraux installés en Lorraine, puis les 84 pédiatres exerçant dans les maternités de la région afin d'identifier leur position quant à la réalisation du BCG SSI<sup>®</sup> et les arguments la sous-tendant. Ces 2 enquêtes, auxquelles ont participé 161 médecins, mettent en évidence plusieurs facteurs qui pourraient faire craindre une adhésion insuffisante de ces professionnels à la nouvelle stratégie vaccinale : manque de connaissances théoriques, formation insuffisante à l'injection intradermique, évaluation du niveau de risque individuel souvent jugée difficile, expérience limitée de la vaccination par le BCG SSI<sup>®</sup> voire refus de réaliser ce vaccin. Les difficultés techniques et effets indésirables potentiels sont les principaux freins à la vaccination des nouveau-nés et des nourrissons. L'enquête menée par l'InVS et Infovac-France en 2008 confirme un suivi insuffisant des nouvelles recommandations à l'origine d'une diminution du taux de couverture vaccinale à 45% environ chez les enfants exposés nés après juillet 2007. Il apparaît donc nécessaire de renforcer la communication autour de cette nouvelle politique auprès des professionnels et du grand public, d'optimiser la formation des futurs infirmiers, sages-femmes et médecins au cours de leurs études, et enfin d'encourager la collaboration entre professionnels de la petite enfance en favorisant notamment l'accès aux centres de PMI.

---

TITRE EN ANGLAIS – General practitioners and maternity paediatricians facing the BCG vaccine after the modifying of the vaccine recommendations

---

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2009

---

MOTS CLEFS – BCG, BCG SSI<sup>®</sup>, vaccination intradermique, vaccination ciblée, politique vaccinale, tuberculose, médecin généraliste, pédiatre

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX