

Évaluation des modalités de suivi thérapeutique des patients atteints de tuberculose à l'aide du logiciel TB-info, France, janvier 1996-décembre 2003

Dominique Farge¹, Fadi Antoun², Raphael Porcher³, Claire Georges¹, Olivier Fain⁴, Mathilde Joachim⁵, Gilbert Rocher⁶, Florence Gerber¹, Cécile Tolédano¹, Caroline Lascoux¹, Daniel Sereni¹, Philippe Lagrange¹, Abdelatif Tazzi¹, Jean-Louis Herrmann¹

¹Hôpital Saint-Louis, Paris ; ²Direction de l'action sociale de l'enfance et de la santé, Paris

³Institut national de recherche de la santé et de la recherche médicale U 717, Paris

⁴Hôpital Jean Verdier, Bondy ; ⁵Centre médico-chirurgical de Bligny, Briis-sous-Forge

⁶Centre médical Fernand Besançon, Saint-Martin du Tertre

INTRODUCTION

Malgré l'existence d'une vaccination par le BCG et d'un traitement efficace, la tuberculose confirme sa progression dans le monde, dans les pays en voie de développement ainsi que dans les grandes villes des pays développés [1]. La France, dont l'incidence à l'échelon national est faible (10,5 pour 100 000 habitants) [2], appartient, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), aux pays du groupe 3 à faible incidence de tuberculose, moins de 20 cas pour 100 000 habitants (24 pays essentiellement européens). Néanmoins, ce chiffre cache des disparités importantes, avec des incidences supérieures à 100 voire 200 pour 100 000 habitants selon les régions et les populations atteintes [2-4]. En France, les cas de tuberculose se concentrent en Ile-de-France et à Paris, avec une incidence de 49,2 pour 100 000 habitants en 2003. Cette incidence est donc 4,5 fois supérieure à l'incidence nationale [14]. L'afflux de patients originaires des pays de la zone 1 de l'OMS ayant des taux de tuberculose supérieurs à 100 cas pour 100 000 habitants et de certains pays de la zone 2 (à risque intermédiaire) contribue à cette forte incidence en Ile-de-France. En effet, l'incidence de la tuberculose est de 117 cas pour 100 000 habitants chez les sujets nés dans les pays à forte incidence de tuberculose résidant en France, ce qui représente 41 % des cas de tuberculoses déclarés [2].

La seule source de contagion est représentée par les malades. Le contrôle de la tuberculose impose donc la mise en place de méthodes efficaces de dépistage des sujets à risque de développer une tuberculose active et surtout un suivi complet des patients durant toute la durée du traitement antituberculeux (TAT). Dans les pays développés, le but de la surveillance des patients sous TAT n'est pas seulement d'éradiquer les patients contagieux, mais d'obtenir et vérifier la guérison de tous les patients tuberculeux. La problématique du suivi des patients tuberculeux vivant en France est donc semblable à celle rencontrée dans les pays dits « en voie de développement » et doit s'aligner sur les recommandations de l'OMS et européennes implémentées depuis 1998 : détection de 70 % des cas de tuberculose active et preuve du succès du traitement dans 85 % des cas [5,6].

Trois principes simples doivent être respectés : amener le patient au terme de son traitement, empêcher le développement de souches multirésistantes et diminuer la transmission en limitant le nombre de personnes qui resteraient contagieuses. En France, la tuberculose figure parmi les maladies à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. La DO était jusqu'à maintenant la seule source d'informations sur la situation épidémiologique. Deux réseaux de surveillance permettent actuellement de compléter les données obtenues par la DO : le Centre national de référence (CNR) pour la surveillance des infections à mycobactéries et de leur résistance aux antituberculeux [7, 8] et le réseau TB-info regroupant différents hôpitaux d'hospitalisation aiguë et de long séjour en Ile-de-France et les cinq centres médico sociaux (CMS) de lutte antituberculeuse de la ville de Paris [4]. L'évaluation des critères diagnostiques (examen microscopique, culture, antibiogramme, histologie), l'évaluation thérapeutique et le suivi post-thérapeutique, ainsi que l'appréciation du taux de guérison, de la qualité de la prise en charge et du nombre de perdus de vue peuvent, grâce à ces réseaux de surveillance, être enfin réalisées [4,7,8]. Nous présentons dans cet article, les résultats obtenus sur ces différentes variables quantifiables après analyse des données compilées dans le logiciel TB-info sur près de 1 000 patients atteints de tuberculose.

PATIENTS ET MÉTHODES

Tout patient mis sous traitement antituberculeux dans chacun des centres participant au réseau TB-info entre le 1^{er} janvier 1996 et le 31 décembre 2003 était automatiquement inclus dans la base de suivi TB-info. Les données étaient saisies de manière prospective, comme précédemment décrite, en utilisant le logiciel TB-info [4]. Les données ont été analysées à la date du 30 juin 2004, soit après six mois de suivi sous TAT du dernier patient inclus dans cette cohorte. Les résultats sont présentés sous formes de moyennes et d'écart types ou d'effectifs et pourcentages, sauf indication particulière. Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide de tests du Chi-2 ou de tests exacts de Fisher si nécessaire. Les courbes d'incidence cumulée des devenir des patients au cours du suivi ont été estimées pour chaque type de devenir [9].

RÉSULTATS

De janvier 1996 à décembre 2003, 956 patients d'âge moyen $37,4 \pm 13,8$ ans, dont 75,7 % étaient des hommes, ont été suivis de manière prospective avec le logiciel TB-info. Parmi eux, 857 (89,7 %) n'avaient pas d'antécédent connu de tuberculose, 47 (4,9 %) avaient interrompu un TAT antérieur et 51 (5,3 %) présentaient une rechute de tuberculose après TAT antérieur. 22,4 % (n = 214) des patients inclus étaient originaires d'Afrique subsaharienne, 14,9 % (n = 142) d'Afrique du Nord, 33,2 % (n = 317) d'Asie, 15,1 % (n = 144) de France, 5,2 % (n = 50) d'Europe de l'Ouest, et 9,3 % (n = 89) d'autres pays ; 169 (18 %) avaient la nationalité française.

L'analyse des caractéristiques sociales à la mise en route du TAT montre que 38,0 % (n = 363) vivaient en collectivité et parmi les patients restant (n = 593) 34 des 427 patients pour lesquels cette donnée était renseignée étaient sans domicile fixe (7,9 %). La couverture sociale des patients reposait sur la Sécurité sociale (70 ou 100 %) pour 38,6 % (n = 369), la Couverture maladie universelle (CMU) pour 14,8 % (n = 141) ou l'Aide médicale état pour 9,5 % (n = 90) et 36,5 % (n = 349) n'avait aucune couverture sociale initiale.

Le statut sérologique a été recherché chez respectivement 80,5 % (n = 770) des patients pour le VIH, 55,4 % (n = 530) pour l'hépatite B et 54,9 % (n = 525) pour l'hépatite C. Parmi les patients pour lesquels les résultats des tests sérologiques ont été renseignés, 10,1 % (76/756) des patients étaient séropositifs pour le VIH, 9,5 % (48/503) étaient antigène HbS positif et 6,2 % (32/513) étaient séropositifs pour le VHC. Un syndrome inflammatoire était documenté chez 61,5 % des 794 patients testés.

Les caractéristiques bactériologiques ont été obtenues pour tous les patients (tableau 1) avec au total, 30 % de tuberculoses dites « non documentées ou probables » lors de la mise sous TAT.

Tableau 1

Caractéristiques de la tuberculose à la mise en route du traitement des 956 patients suivis à l'aide du logiciel TB-Info, France, janvier 1996-décembre 2003*

	Tuberculose pulmonaire n = 558 (%)	Tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire n = 156 (%)	Tuberculose extrapulmonaire n = 242 (%)	Total n = 956 (%)
Examens directs positifs	228 (41 %)	47 (30 %)	23 (10 %)	298 (31 %)
Culture positive	368 (66 %)	107 (69 %)	88 (36 %)	563 (59 %)
Histologique	12 (2 %)	57 (37 %)	99 (41 %)	168 (18 %)
Non documenté	159 (28 %)	26 (17 %)	105 (43 %)	290 (30 %)

Les résultats de l'antibiogramme (n = 525) ont été renseignés dans 93,3 % des cultures positives. 84,8 % (n = 445) des souches de *M. tuberculosis* isolées étaient sensibles aux antituberculeux ; 9,5 % (n = 50) présentaient une monorésistance isolée à un des quatre antituberculeux majeurs (principalement isoniazide (Inh) et streptomycine (Sm)), 1,7 % (n = 9) étaient résistantes au moins à trois antituberculeux et 2,1 % (n = 11) étaient multirésistants (Rifampicine (Rmp) et Inh). Les souches résistantes étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients ayant déjà reçu un traitement antituberculeux (25 % versus 14 %, p = 0,045), de même que les souches multirésistantes (9,1 % versus 1,3 %, p = 0,003).

Le remplissage et l'envoi des DO ont été faits dans 100 % des cas selon la procédure automatisée par le logiciel. Le traitement initial, débuté en hospitalisation dans 57,2 % des cas, a consisté en une quadrithérapie classique (Inh, Rmp, Pyrazinamide (Pza), Ethambutol) chez 757 (79,5 %) patients, une trithérapie chez 184 (19,3 %) patients ou d'autres associations au regard des résistances présentées par les souches isolées chez 10 (1,1 %) patients VIH positif (n = 3) ou négatif (n = 7).

La médiane de la durée de suivi des patients sous TAT est de 6,1 mois (étendue : 0-42 mois). Le taux de succès thérapeutique à la fin du suivi des patients a été évalué sur les 956 patients, selon les recommandations de l'OMS. La preuve de la guérison (n = 129, 13,5 %) et/ou d'un TAT complet (n = 489, 51,2 %), est de 64,6 % (618/956). Le taux d'échec thérapeutique est de 19,2 % (n = 184), incluant 0,8 % (n = 8) de décès liés à la tuberculose, 17,2 % (n = 164) de perdus de vue sous TAT, 1,2 % (n = 11) de patients ayant interrompu leur TAT au cours du suivi et 0,1 % (n = 1) d'échec thérapeutique. 9,1 % (n = 81) ont été « transférés » dans d'autres établissements qui ne font pas partie du réseau TB-INFO, 3,9 % (n = 37) se sont avérés présenter un autre diagnostic, et 1,2 % (n = 11) sont décédés d'une autre cause que la tuberculose. La probabilité d'être perdu de vue sous TAT augmente de façon exponentielle avec la durée du suivi sous traitement (tableau 2).

Tableau 2

Probabilité d'être perdu de vue (estimation par fonction d'incidence cumulée) sous traitement antituberculeux, France, janvier 1996-décembre 2003

Suivi (mois)	Probabilité estimée	Ecart type
A l'inclusion	1.7 %	0.4 %
3	5.6 %	0.7 %
6	11.3 %	1.0 %
9	16.0 %	1.2 %
12	16.8 %	1.2 %
18	17.3 %	1.2 %
24	17.3 %	1.2 %

DISCUSSION

Le suivi des patients sous traitement antituberculeux et l'obtention des preuves de fin de traitement sont des éléments majeurs de la stratégie de contrôle de la tuberculose. Les recommandations de l'OMS, dont notre pays est membre, soulignent depuis 1998 l'importance d'obtenir dans tous les pays la preuve d'un succès thérapeutique chez 85 % des patients mis sous TAT [5, 6]. Comme l'illustre l'analyse du rapport annuel d'EuroTB en 2004 [10], la France reste aujourd'hui un des derniers et rares pays européens ne disposant d'aucun moyen d'évaluation du suivi sous traitement antituberculeux à l'échelon national. Seuls sont à notre disposition, deux réseaux très complémentaires, car concernant les deux domaines essentiels de l'épidémiologie de la tuberculose : la surveillance de la résistance par le CNR [7,8] et l'évaluation du suivi sous traitement antituberculeux dans le cadre du réseau TB-info [4]. Ce logiciel, dérivé de l'outil informatique EPI-info, est aujourd'hui disponible gratuitement auprès de l'Institut de veille sanitaire (InVS). A la différence des données issues de la DO dont la publication est souvent décalée de deux ans [2], l'intérêt de ces deux réseaux de surveillance est de disposer des données de suivi des patients presque en

temps réel. L'analyse ici rapportée regroupe tous les patients mis sous TAT dans différents services hospitaliers ou Centres médico-sociaux de l'Ile-de-France sur une période de sept ans et suivis de manière prospective. Ils constituent à notre connaissance la plus grande cohorte française suivie selon les normes européennes [10]. Les caractéristiques principales de la population étudiée sont similaires à celles décrites récemment à l'échelon national [2]. Quelques études préalables en France avaient permis d'obtenir le nombre de patients guéris et/ou ayant reçu un traitement complet et d'identifier le nombre de perdus de vue [4,11-13]. Selon les populations étudiées, le pourcentage de perdus de vue sous TAT variait entre 6 % et 30 %, lié principalement aux conditions socio-économiques défavorables et à l'absence de couverture sociale initiale lors de la mise en route du TAT [4,11-13]. Ce pourcentage a été réduit de moitié avec l'utilisation du logiciel [4, notre étude], grâce à l'amélioration des pratiques médicales : prise en compte des recommandations OMS sur la nécessité d'obtenir la preuve des fins de traitement, de la nécessité de connaître les statuts sérologiques des patients traités vis-à-vis du VIH et aussi des hépatites B et C. La seconde information essentielle observée à l'issue de cette étude, est l'absence de documentation de la tuberculose chez 30 % des patients, 43 % dans le cas de tuberculose extrapulmonaire.

Sans un suivi précis des sujets atteints de tuberculose, un taux de transmission élevé sera maintenu au sein de la communauté, notamment des communautés à risque comme les foyers de migrants [14]. La lourdeur de la prise en charge de ces patients souligne l'intérêt de mettre en place un outil informatique validé, ayant fait la preuve de son efficacité, afin de permettre l'édition automatique de la DO, des courriers de rappel et de convocation des patients. La collection régulière et la mise en commun des données disponibles auprès de l'InVS, peut favoriser le dépistage autour d'un cas de tuberculose active ou latente, en permettant de relier entre eux les patients selon différents items comme une adresse commune ou l'appartenance à une même communauté... Afin de faciliter la détection précoce de foyers épidémiques, comme observé récemment dans le 12^e arrondissement de Paris [14], l'utilisation en réseau de cet outil informatique entre les différents hôpitaux au sein d'une même ville reste un objectif essentiel à accomplir. La mise en place d'une alerte en direct auprès de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP) i.e. mise en place de référents tuberculeux au sein des hôpitaux de l'AP-HP et envoi des données d'une part en temps réel et d'autre part, compilées, tous les quatre mois, a permis de répondre partiellement à cette question en permettant la transmission plus rapide de l'information au Service de lutte antituberculeuse de la ville de Paris.

En conclusion, nos résultats montrent toute l'importance des réseaux de la surveillance de la résistance aux antituberculeux et du suivi des patients sous traitement. Il est essentiel qu'ils bénéficient d'un développement national pour que la France, notamment dans les grandes villes, puisse enfin contrôler de manière efficace la progression de la tuberculose que l'on observe en 2004 dans les populations à risque.

RÉFÉRENCES

- [1] Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The Growing Burden of Tuberculosis: Global Trends and Interactions With the HIV Epidemic Arch Intern Med 2003; 163:1009-21.
- [2] Che D, Campese C, Decludt B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. Bull Epidemiol Hebd 2004; 4:3-6.
- [3] Emmanuelli X, Grosset J. Tuberculose et pauvreté. Rev Mal Respir 2003; 20:169-71.
- [4] Bayol-Honnet G, Fain O, Joly V, Rocher G, Antoun F, Debourdeau-Zammit C, Marjanovic Z, Taleb C, Toledano C, Coulombier D, Georges C, Sereni D, Lagrange P, Herrmann JL, Farge D. Un logiciel informatique pour le suivi des patients sous traitement antituberculeux. Bull Epidemiol Hebd 2001; 41:199-203.
- [5] Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. The Lancet 2002; 359:775-80.
- [6] Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. OMS WHO/TB/97.220.
- [7] Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Carbonnelle B, Grosset J. Surveillance of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in France, 1995-1997. AZAY Mycobacteria Study Group. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4:665-72.

- [8] Robert J, Trystram D, Truffot-Pernot C, Jarlier V. Multidrug-resistant tuberculosis: eight years of surveillance in France. *Eur Respir J* 2003; 22:833-37.
- [9] Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*, John Wiley & Sons, New York, 1980, p168.
- [10] World Health Organization. *Global Tuberculosis control. Surveillance, Planning, Financing*. WHO Report 2004. Geneva, Switzerland, ISBN 92 4 156264 1. WHO/HTM/TB/2004.331.
- [11] Antoun F, Momas I, Vieu V, Poinard R, Crespy M. Suivi épidémiologique des cas de tuberculose dans les centres médico-sociaux de Paris pour l'année 1994. *Rev Mal Respir* 1998; 15:171-6.
- [12] Fain O, Lortholary O, Lascaux V, Amoura I, Babinet P, Beaudreuil J, Boudon P, Cruaud P, Desrues J, Djouab M, Glowinski J, Lhote F, Kettaneh A, Malbec D, Mathieu E, Taleb C, Guillemin L et Thomas M. Extrapulmonary tuberculosis in the north eastern suburbs of paris : 141 cases. *Eur J Int Med* 2000; 11:145-50.
- [13] Marjanovic Z, Tuppin P, Herrmann JL, Bayol G, Toledano C, Farge D. Tuberculosis with and without initial health coverage. *Eur J Intern Med* 2002, 13:180-4.
- [14] Antoun F, Valin N, Chouaid C, Renard M, Dautzenberg B, Lalande V, Ayache B, Morin P, Sougakoff W, Thiolet JM, Truffot-Pernot C, Jarlier V, Decludt B. Epidémie de tuberculose dans un foyer de migrants à Paris en 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 (10-11):58-60.

Perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France

Daniel Lévy-Bruhl, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

INTRODUCTION

À la suite de l'analyse effectuée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2001, concernant la pertinence sur le plan épidémiologique de la politique française de vaccination par le BCG [1], des groupes de travail au sein du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ont recommandé, en 2002, la suppression de la revaccination et des tests tuberculiques de routine chez l'enfant ainsi que la suppression de la revaccination pour les professionnels exposés. Ces recommandations ont été adoptées par le CSHPF et entérinées par le ministère chargé de la Santé. Un nouveau décret et un nouvel arrêté, abrogeant en ce sens les textes réglementaires de 1996, ont été publiés en juillet 2004. Ainsi aujourd'hui la politique vaccinale concernant le BCG est limitée, chez l'enfant, à la primo-vaccination qui reste obligatoire à l'entrée en collectivité et donc, au plus tard à 6 ans, de par l'obligation de scolarisation à cet âge. Le BCG reste également recommandé dès le premier mois de vie pour les enfants vivant dans un milieu à risque. L'analyse de l'InVS concluait que l'épidémiologie actuelle de la tuberculose, proche des valeurs seuils proposées par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, correspondait à une situation dans laquelle il est permis d'envisager la remise en cause de la vaccination systématique des enfants. La Direction générale de la santé a donc sollicité l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), à travers la procédure d'expertise collective, pour effectuer un bilan des connaissances concernant la tuberculose et les stratégies de lutte contre cette maladie ainsi que pour évaluer, au plan épidémiologique, les conséquences d'une éventuelle remise en cause de la vaccination généralisée des enfants. Dans ce cadre, l'InVS a estimé l'impact épidémiologique de différents scénarios possibles d'allègement de la politique vaccinale BCG [2].

LES SCÉNARIOS ENVISAGÉS

Deux scénarios alternatifs au statu quo ont été envisagés : l'abandon de toute vaccination et un ciblage de la vaccination BCG sur les enfants les plus à risque. Deux arguments militaient en faveur de l'examen de ce dernier scénario. D'une part, les données issues de la déclaration obligatoire de la tuberculose en France montrent une très forte hétérogénéité du risque de tuberculose selon la nationalité ou le pays de naissance. En 2003, l'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 15 ans était 10 fois supérieure chez les enfants de nationalité étrangère par rapport à celle des enfants de nationalité française (19,6 versus 2,0 cas pour 100 000) [3]. D'autre part, parmi les 15 pays de l'Union Européenne avant son élargissement en 2004, seuls six pays ont maintenu une vaccination généralisée des nourrissons ou des enfants plus âgés.

MÉTHODE

Estimation de l'impact d'une interruption totale de la vaccination

Le nombre de cas en excès qui seraient observés en cas d'arrêt total de la vaccination correspond au nombre de cas de tuberculose évités chaque année par la politique vaccinale actuelle. Ce nombre a été estimé à partir des données d'efficacité et de couverture vaccinales et du nombre de cas observés [2]. Sur la base des données de la littérature, nous avons fait l'hypothèse d'une protection conférée par le BCG qui

ne dépasse pas l'âge de 15 ans et qui porte uniquement sur les enfants vaccinés (absence d'effet indirect de diminution de la circulation du bacille tuberculeux, la tuberculose étant exceptionnellement bacillifère chez l'enfant). Deux scénarios d'efficacité vaccinale ont été considérés. Dans le scénario de base, l'efficacité du BCG était de 75 % sur les méningites et les miliaires tuberculeuses, formes les plus sévères de la maladie, et de 50 % sur les autres localisations, y compris pulmonaires. Dans le scénario le plus favorable à la vaccination, considéré afin de ne pas prendre le risque de sous-estimer le nombre de cas de tuberculose additionnels qu'induirait la mise en œuvre d'une politique de vaccination plus restrictive, l'efficacité du BCG était de 85 % sur les méningites et les miliaires tuberculeuses et de 75 % sur les autres localisations.

Les nombres de cas observés ont été estimés à partir des données de la déclaration obligatoire (DO) pour les années 1997 à 2002, corrigées de la sous-déclaration. Les données de couverture vaccinale utilisées sont issues des analyses des certificats de santé du 24^e mois et de l'enquête effectuée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), en 1997, auprès des enfants scolarisés en grande section de maternelle.

Estimation de l'impact d'une vaccination ciblée sur les enfants issus de populations à risque

La définition utilisée est inspirée de l'expérience suédoise et confortée par l'épidémiologie française de la tuberculose. Elle inclut les enfants répondant à l'un au moins des critères suivants :

- enfant provenant de pays de forte prévalence de tuberculose ;
- enfant né de famille provenant de pays de forte prévalence de tuberculose ;
- enfant présentant un antécédent familial de tuberculose.

Ont été considérés comme pays de forte prévalence, les pays d'Afrique, d'Asie (à l'exception du Japon), d'Amérique centrale et du Sud ainsi que les Pays baltes.

Nous avons estimé, sur la base des données de l'enquête « Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Île-de-France en 1997 », que 75 % des tuberculoses de l'enfant observées en France survenaient chez des enfants à risque [4]. Nous avons considéré deux niveaux de couverture vaccinale des enfants à risque, 95 % et 50 %. En effet, l'interruption de la vaccination généralisée des enfants pourrait conduire à une diminution de la couverture vaccinale actuelle des populations ciblées, ne serait-ce que par l'abrogation de l'obligation vaccinale et de ses modalités de contrôle qu'induirait une telle décision.

L'effectif des enfants à risque a été estimé à 14 % de chaque cohorte annuelle de naissance (soit environ 100 000 enfants), sur la base de données de l'Institut national d'études démographiques (Ined) [5].

Estimation des effets secondaires de la vaccination BCG

Dans le cadre de l'expertise collective de l'Inserm, une estimation de la fréquence des effets secondaires cliniquement significatifs a été effectuée. Il a été estimé que la vaccination BCG induisait chaque année environ 300 adénites supprimées et une douzaine de BCGites disséminées, ces dernières survenant chez des enfants atteints de déficits parfois très sévères de l'immunité. A partir de ces données, nous avons pu estimer la réduction du nombre attendu de ces événements pour les différentes options de diminution de l'activité vaccinale.