

BCG : DIU Vaccinologie



**J. Gaudelus
CHU Jean Verdier
Service de Pédiatrie
93140 Bondy
Université PARIS XIII**

LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

Dépistage des cas

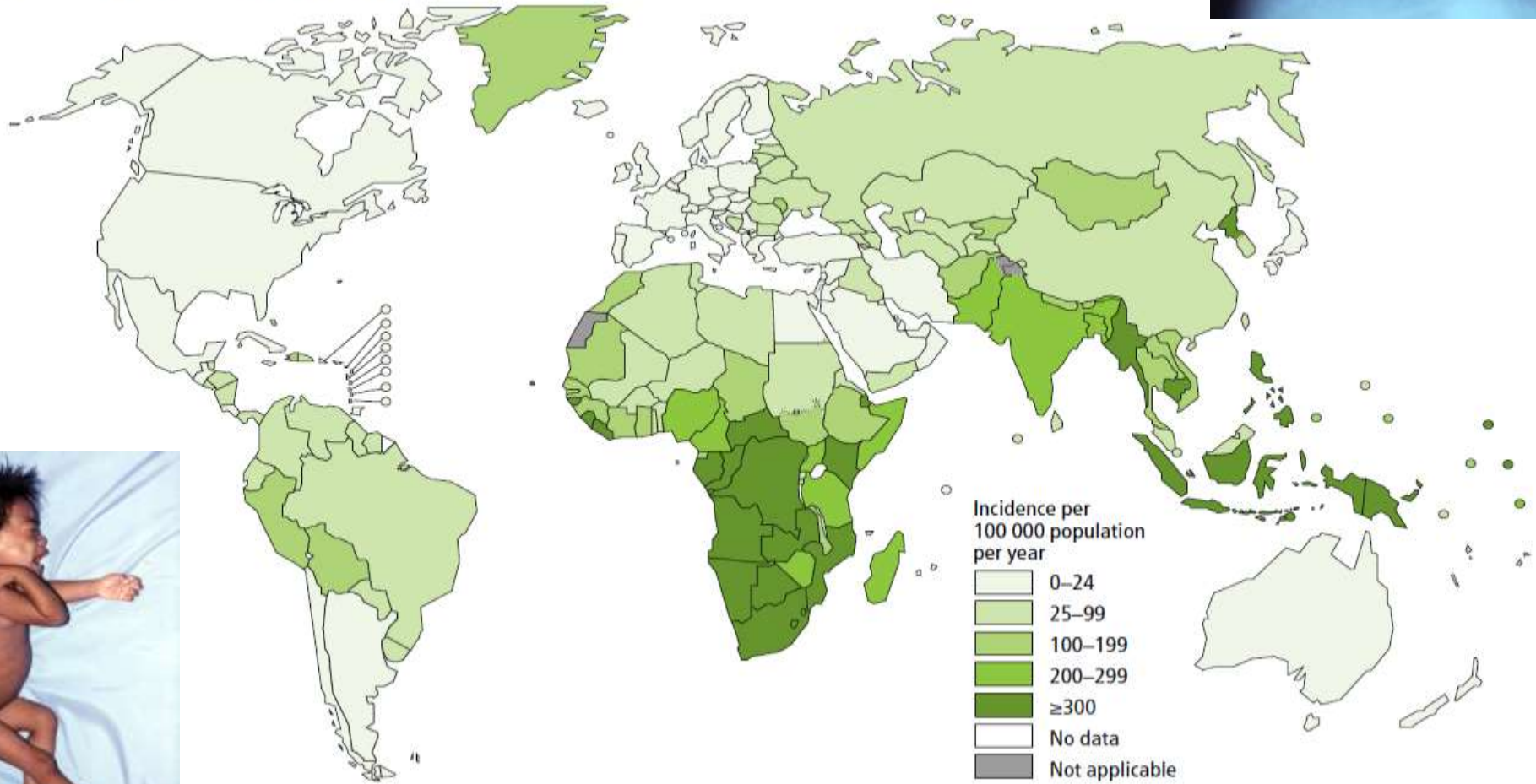
Traitement des malades

Vaccination par BCG

Tuberculose



Estimated TB incidence rates, 2016



Incidence de la tuberculose 2018

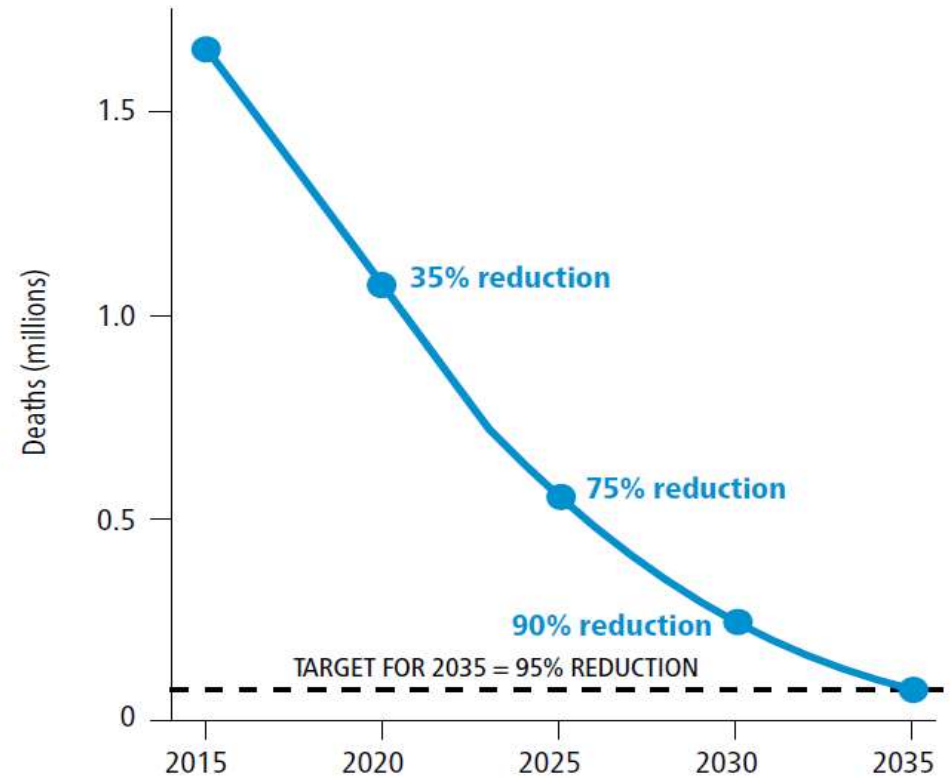
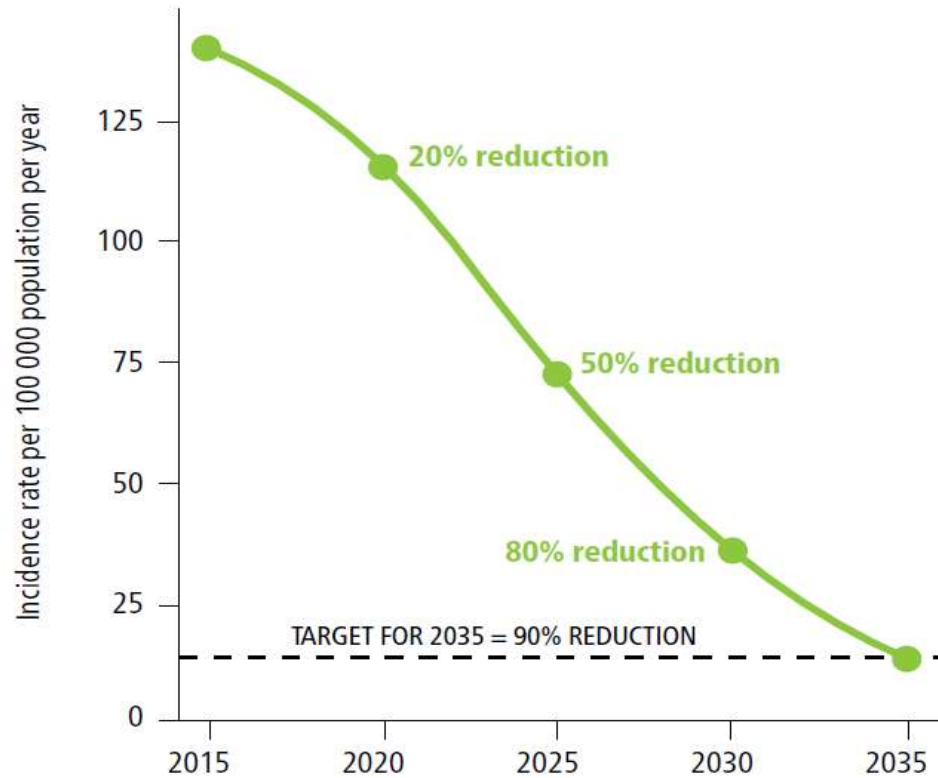
- **1/4 de la population mondiale infectée**
 - **10 millions de cas**
- **1,5 million de morts dont 0,4 HIV +**
- **1 million d'enfants dont 250 000 morts**

•

**A l'échelle mondiale l'incidence de la tuberculose
baisse de 2 % par an**

Tuberculosis OMS

Projected incidence and mortality curves that are required to reach End TB Strategy targets and milestones, 2015–2035



Tuberculose de l'enfant

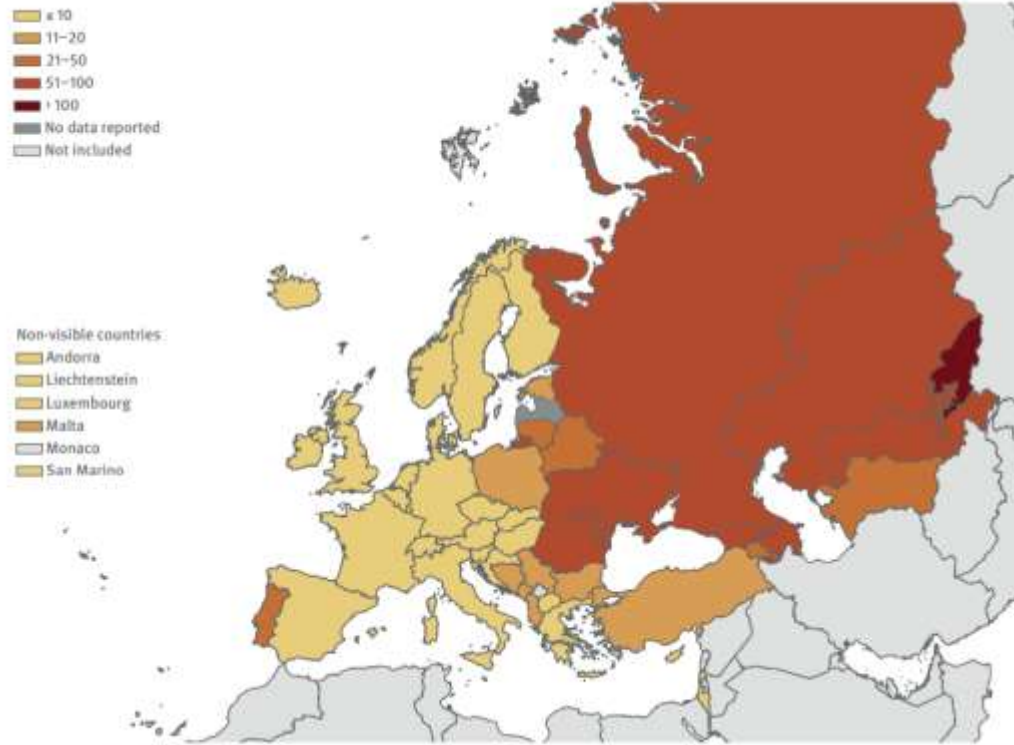
**Sur les 10,4 millions de cas
Environ un million de cas chez l'enfant
(moins de 15 ans)**

Pays de haute incidence:15 à 20%

Pays de faible incidence : 5%

Tuberculose Europe 2018

Map 1. TB notification rates of new TB cases and relapses per 100 000 population, European Region, 2018



WHO region

259000 cas

28 p 100 000

-5,6%/an/10 ans

2,6% du monde

23000 DC chez HIV-

UE/EEE

52862 cas

10,2 p 100 000

Enfants de moins de 15 ans : 4%

2,5 p 100 000

Fig. 3.2.1 TB notification rate per 100 000 population by year of reporting, EU/EEA, 1995–2018

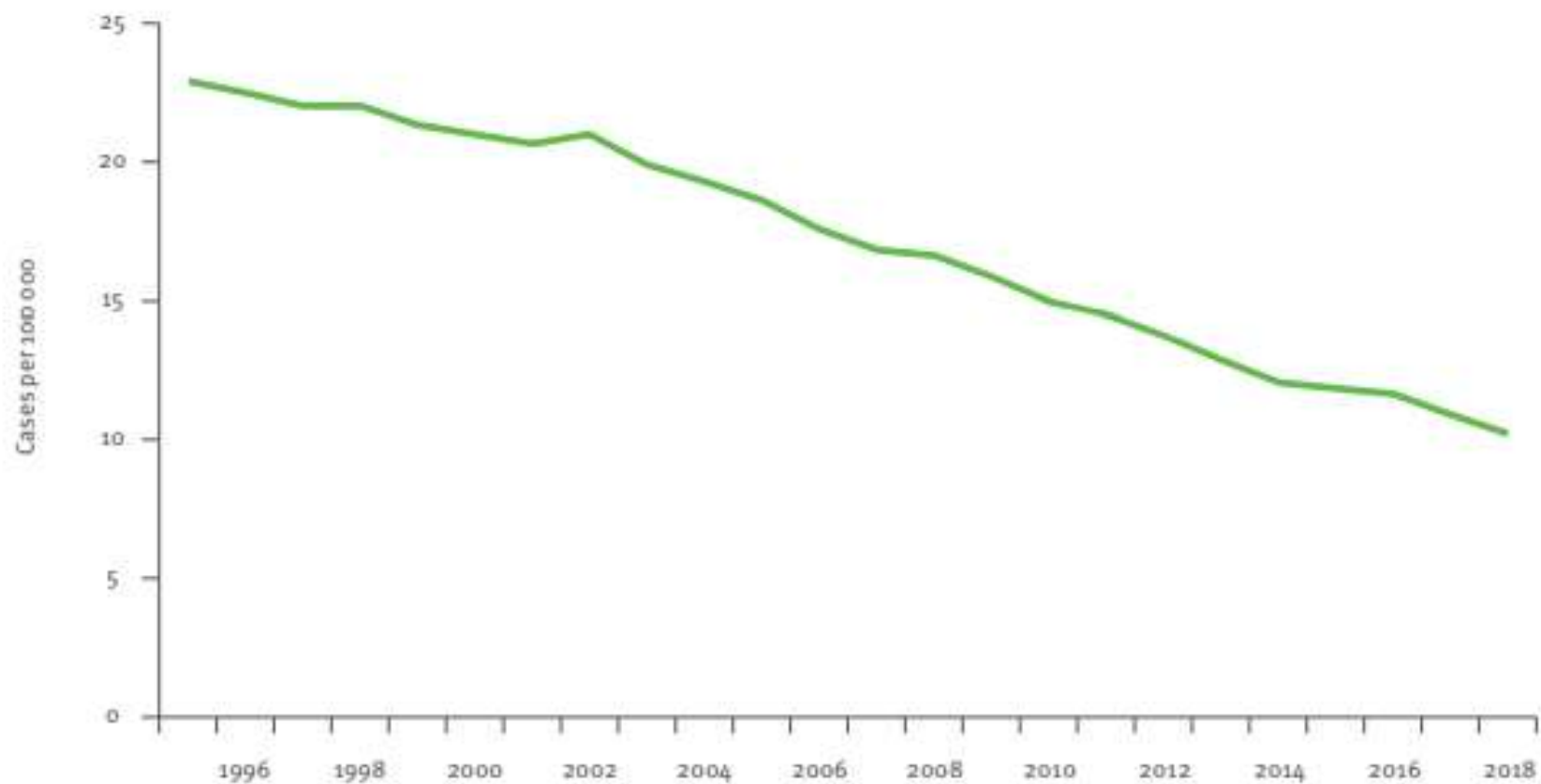


Figure 1

Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants), France, 2000-2018

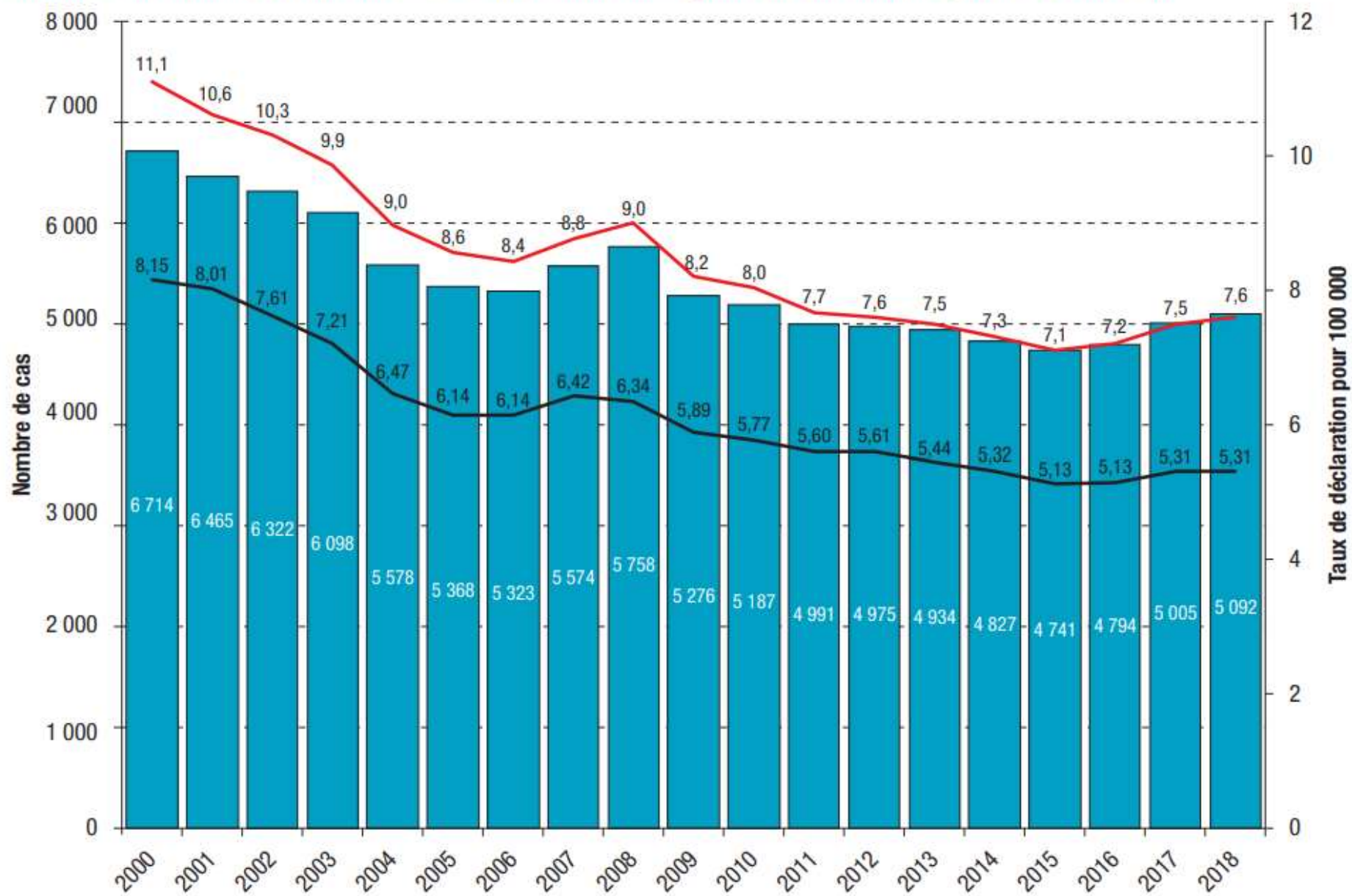
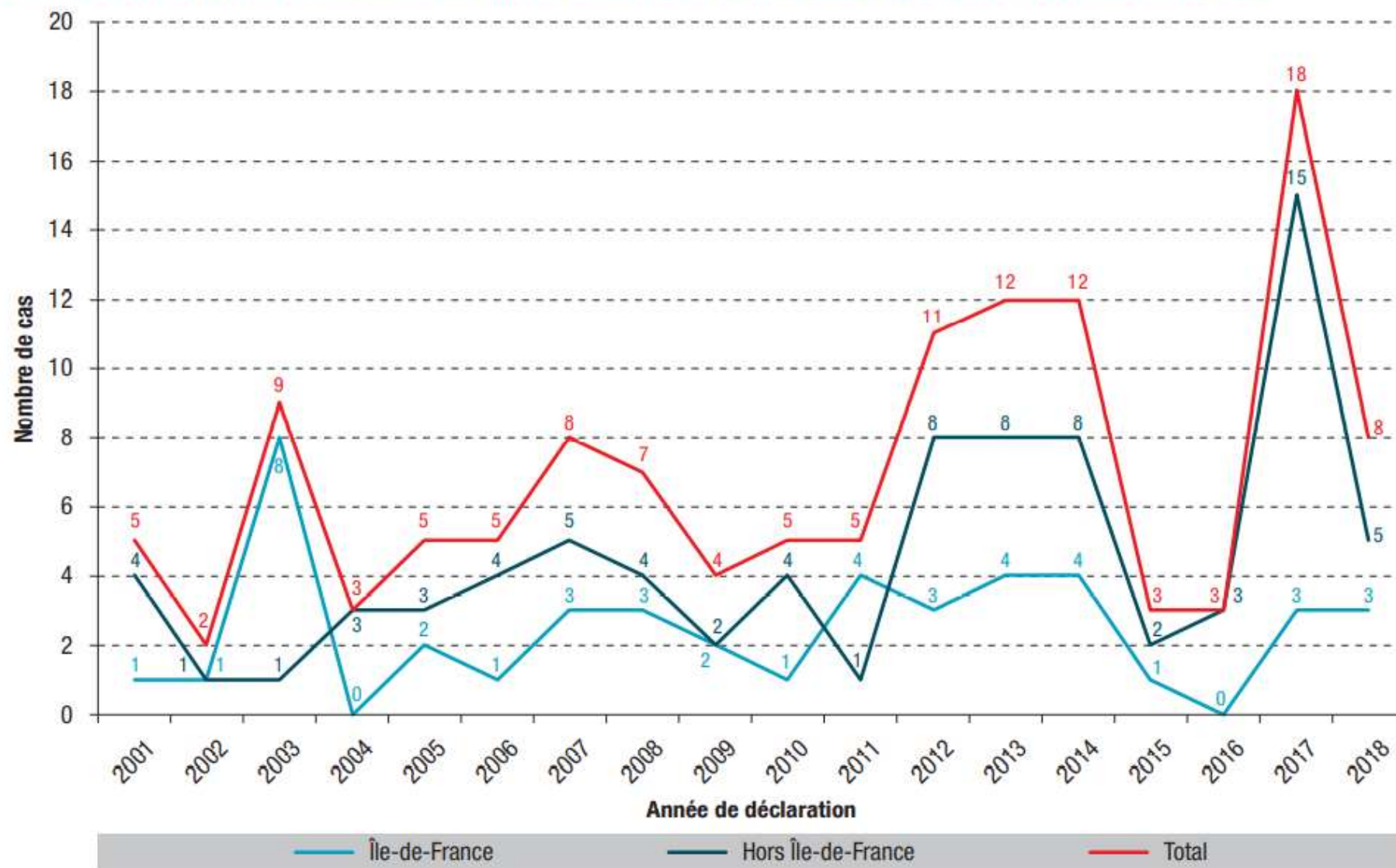


Figure 2

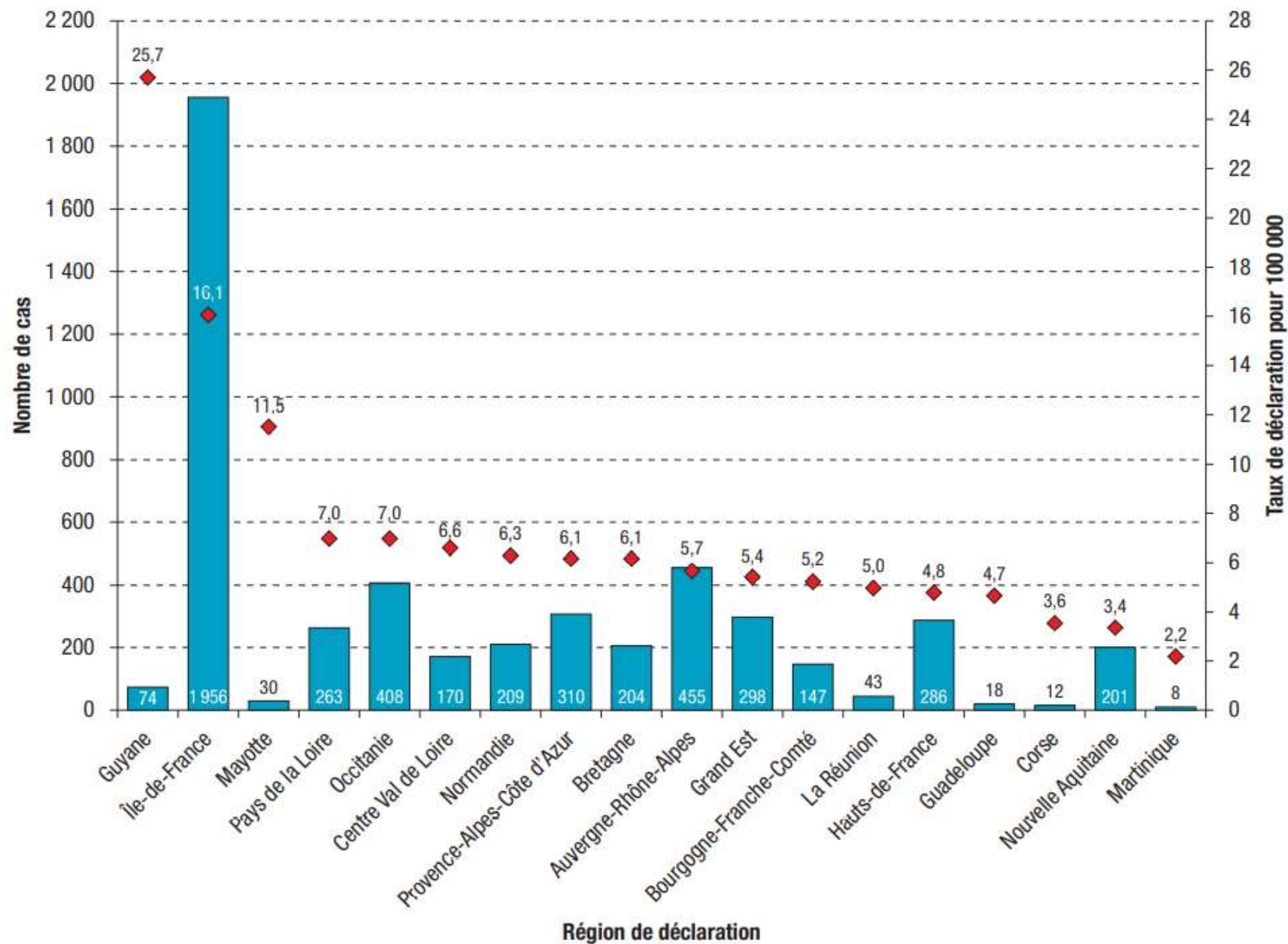
Nombre de cas de tuberculose neuroméningée ou miliaire chez l'enfant de moins de 15 ans, France, 2001-2018



Sources : DO tuberculose.

Figure 3

Nombre de cas et taux de déclaration de tuberculose par région, France, 2018



NOMBRE DE CAS DE TUBERCULOSE MALADIE ET TAUX POUR 100 000 Hab. , FRANCE ENTIÈRE, 2017

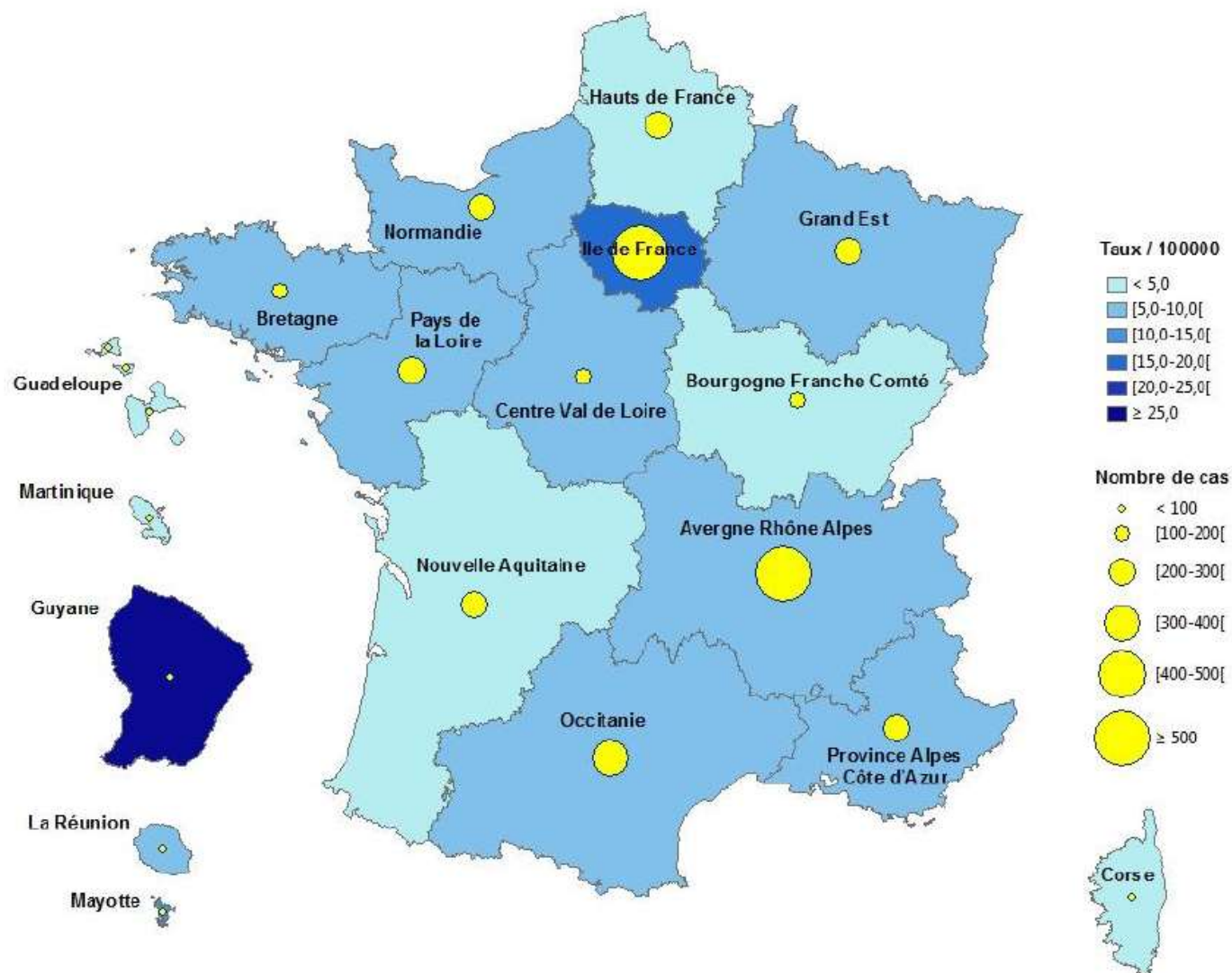
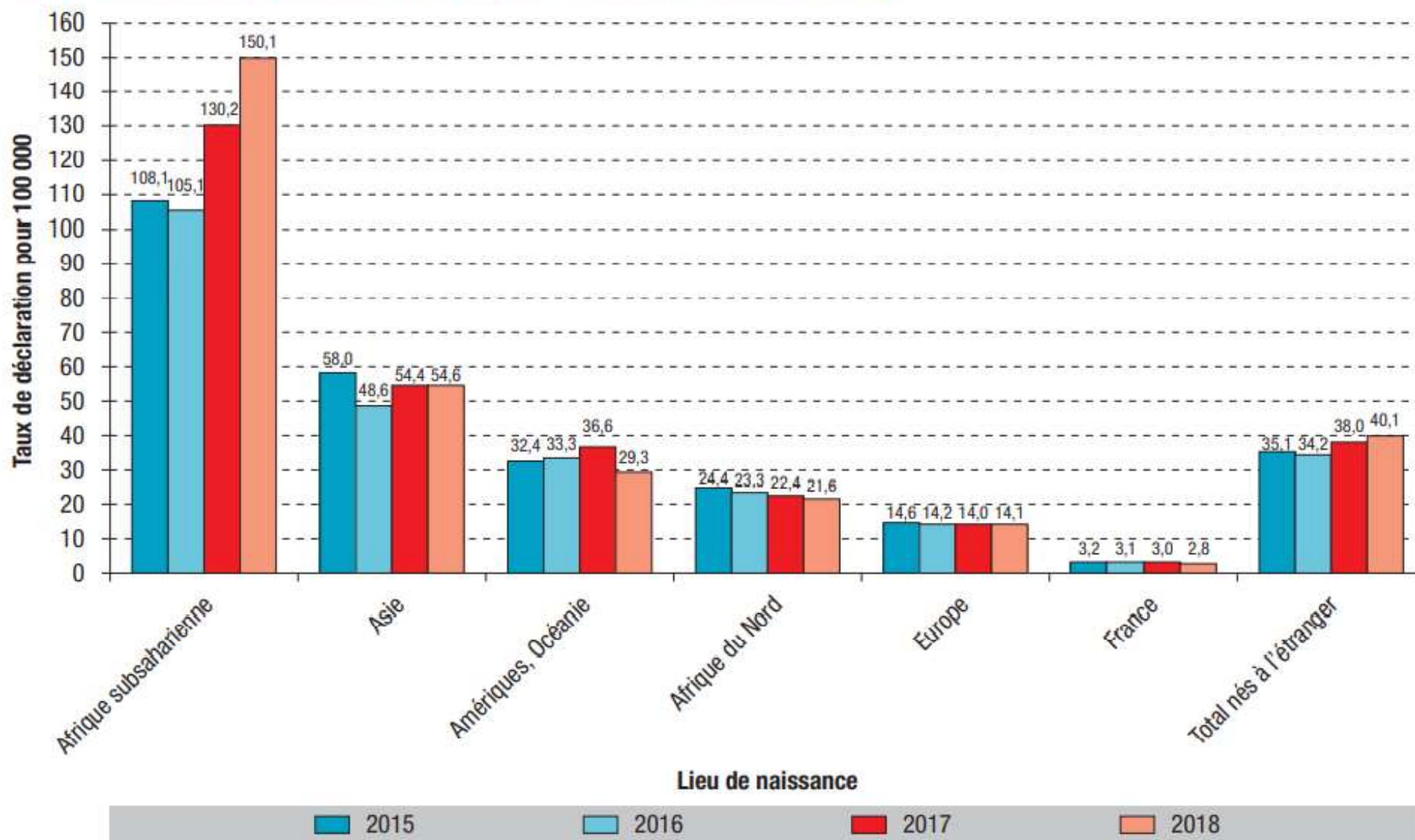


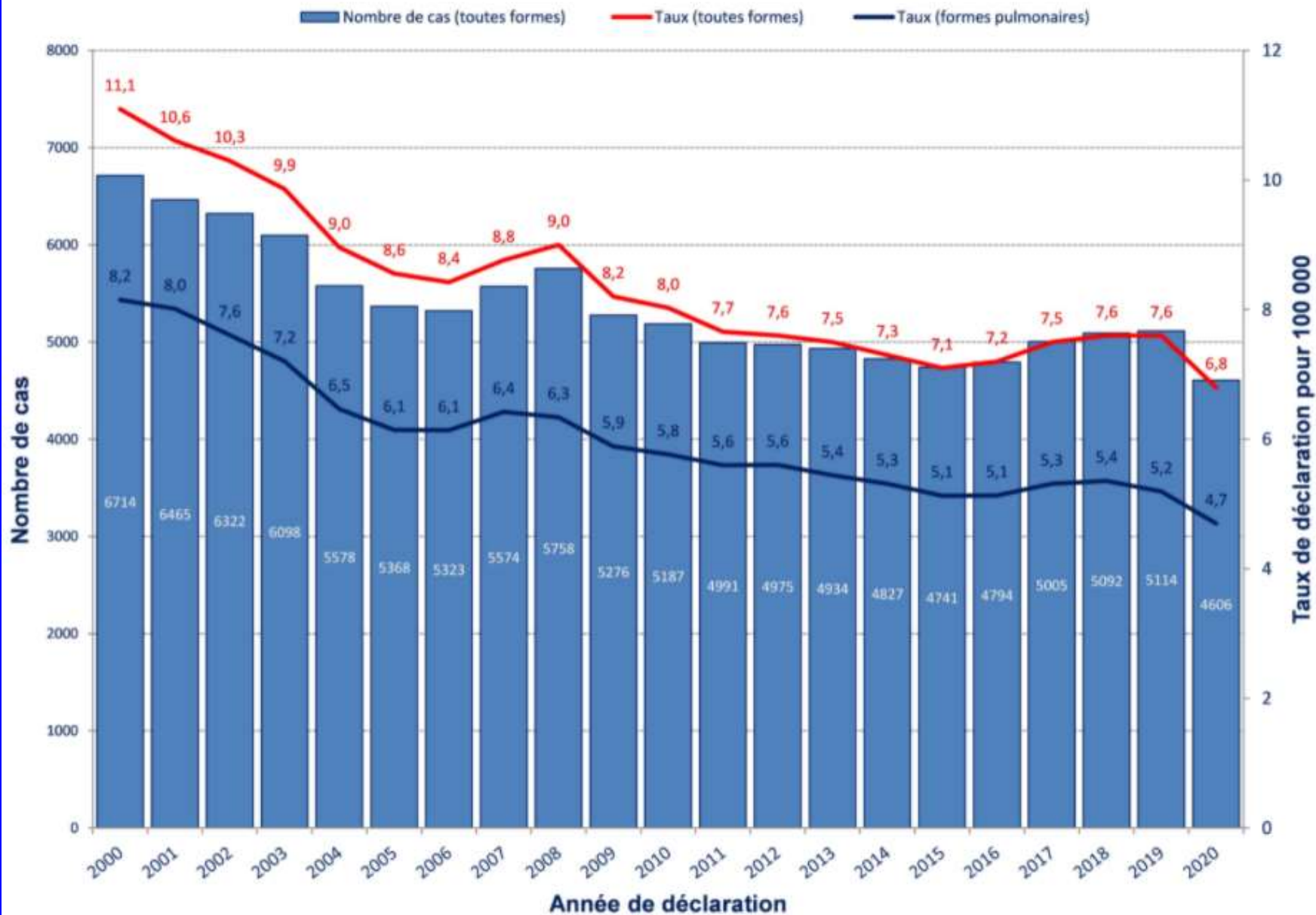
Figure 5

Taux de déclaration de tuberculose par lieu de naissance, France, 2015-2018



Source : DO tuberculose. Données de population : Insee 2015.

Nombre total de cas et taux de déclaration de tuberculose, France, 2000-2020 (source:DO tuberculose; données de population: ELP, Insee)



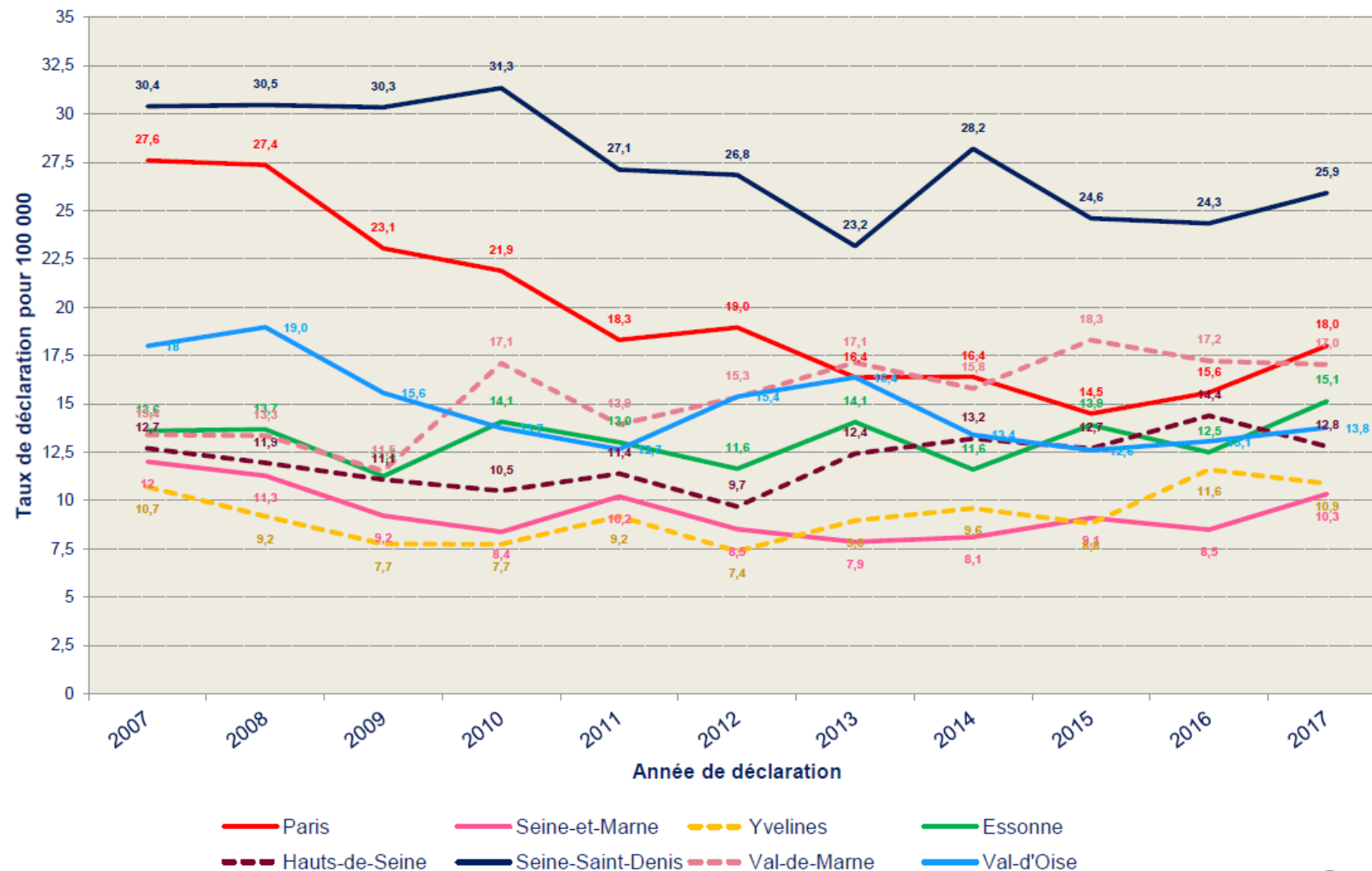
Tuberculose 2020

- 4606 cas déclarés soit 6,8 p 100 000
- (5116 cas et 7,6 p 100 000 en 2019)

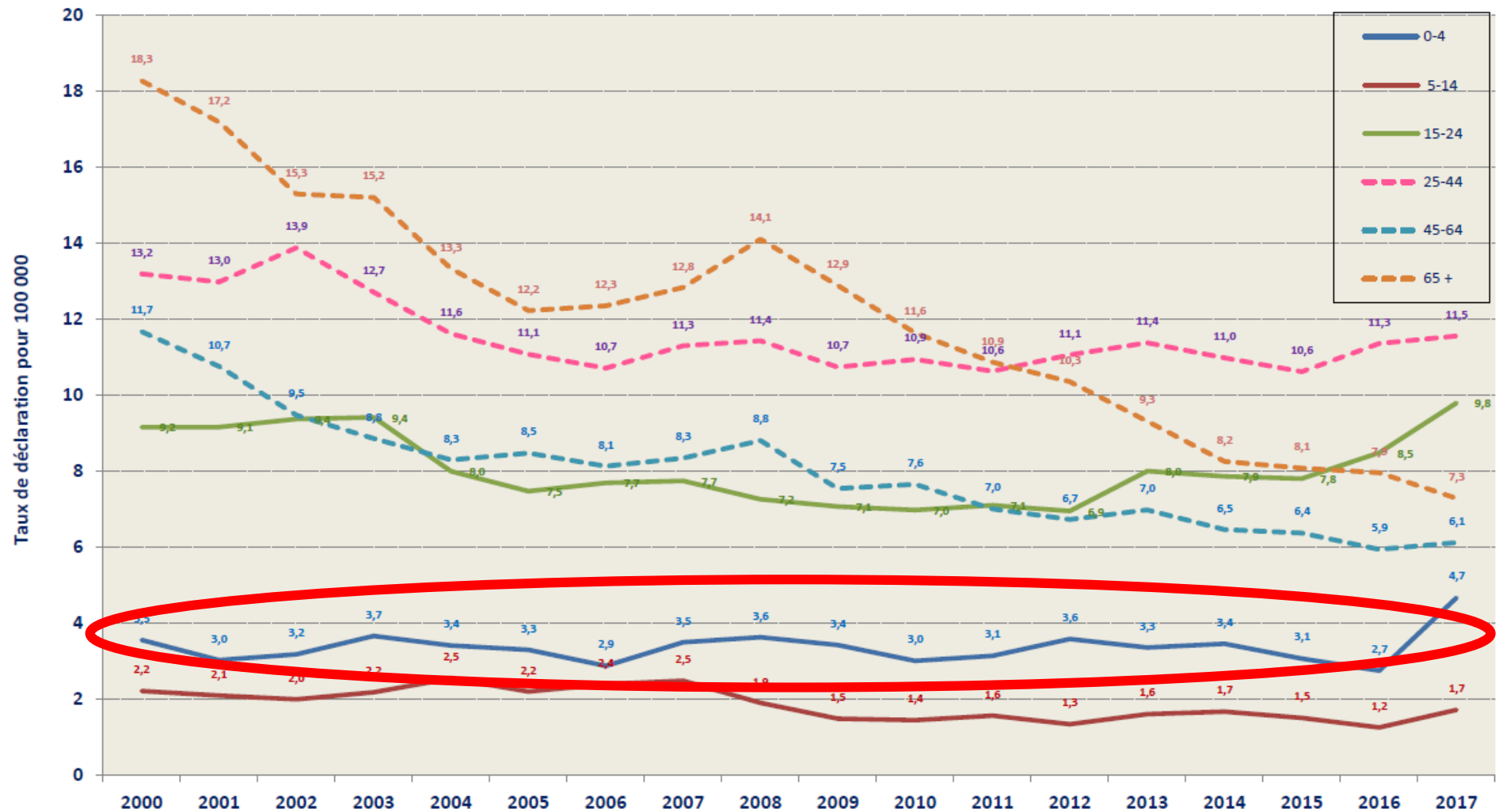
- Les taux de déclaration chez l'enfant restent faibles
- Les formes graves (méningites ou miliaires) sont stables
- 9 cas en 2020 , 10 cas en 2019 et conformes aux prédictions

- Les incidences les plus élevées :
- Guyane : 22,5 p 100 000 ; Mayotte : 15,1 p 100 000
- IdeF : 14,3 p 100 000. L'IdeF cumule 38% des cas
- La SSD est le departement le plus touché : 23,8 p 100 000

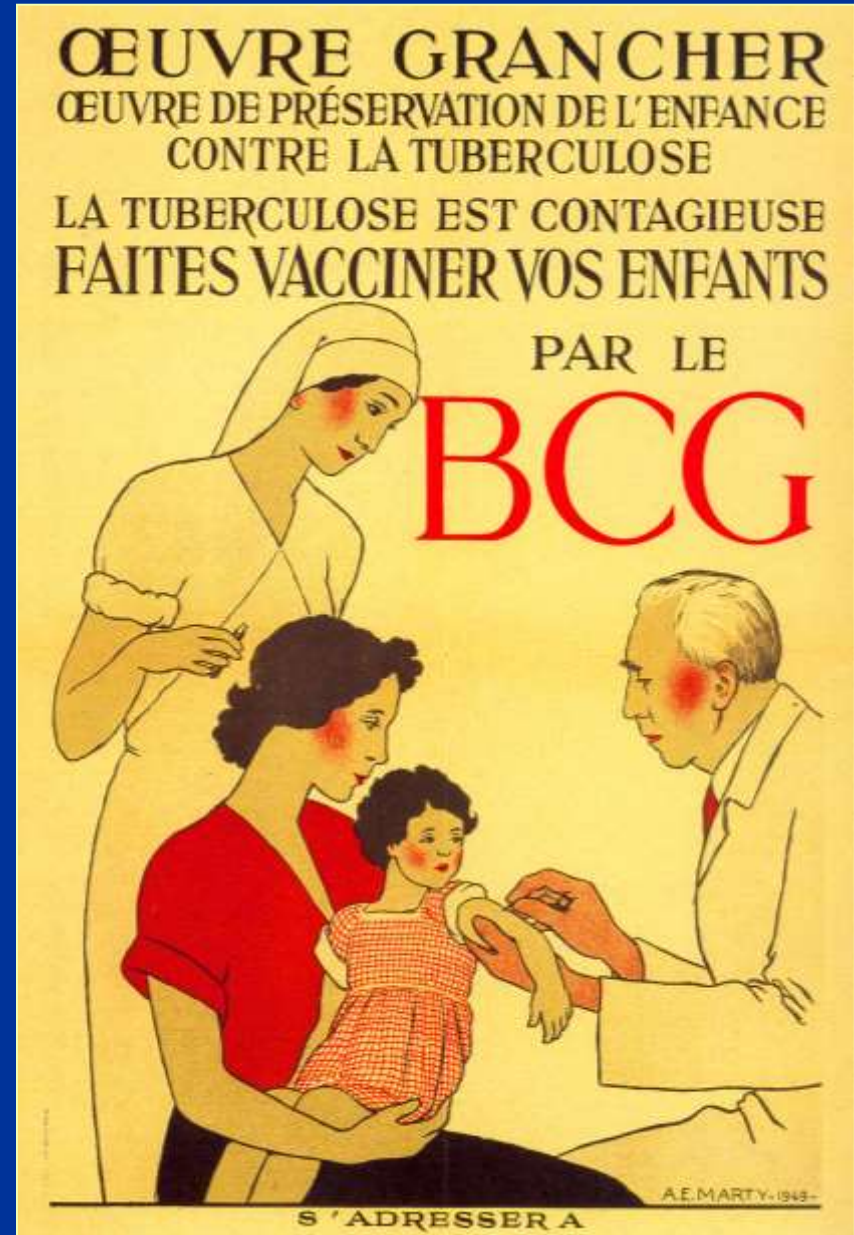
TAUX DE DÉCLARATION DE TUBERCULOSE DANS LES DÉPARTEMENTS D'ILE DE FRANCE, 2007-2017



TAUX DE DÉCLARATION DE TUBERCULOSE PAR GROUPE D'ÂGE, FRANCE, 2000-2017



BCG



BCG

Mycobacterium bovis BCG

• *M. bovis*



230 passages



BCG

1921
premiere vaccination



INSTITUT PASTEUR

BCG

Souche vivante de Mycobacterium Bovis

Atténuée par 231 passages sur

milieu de culture : glycérol, pomme de terre, bile de bœuf

Stabilisant monosodium glutamate ou albumine

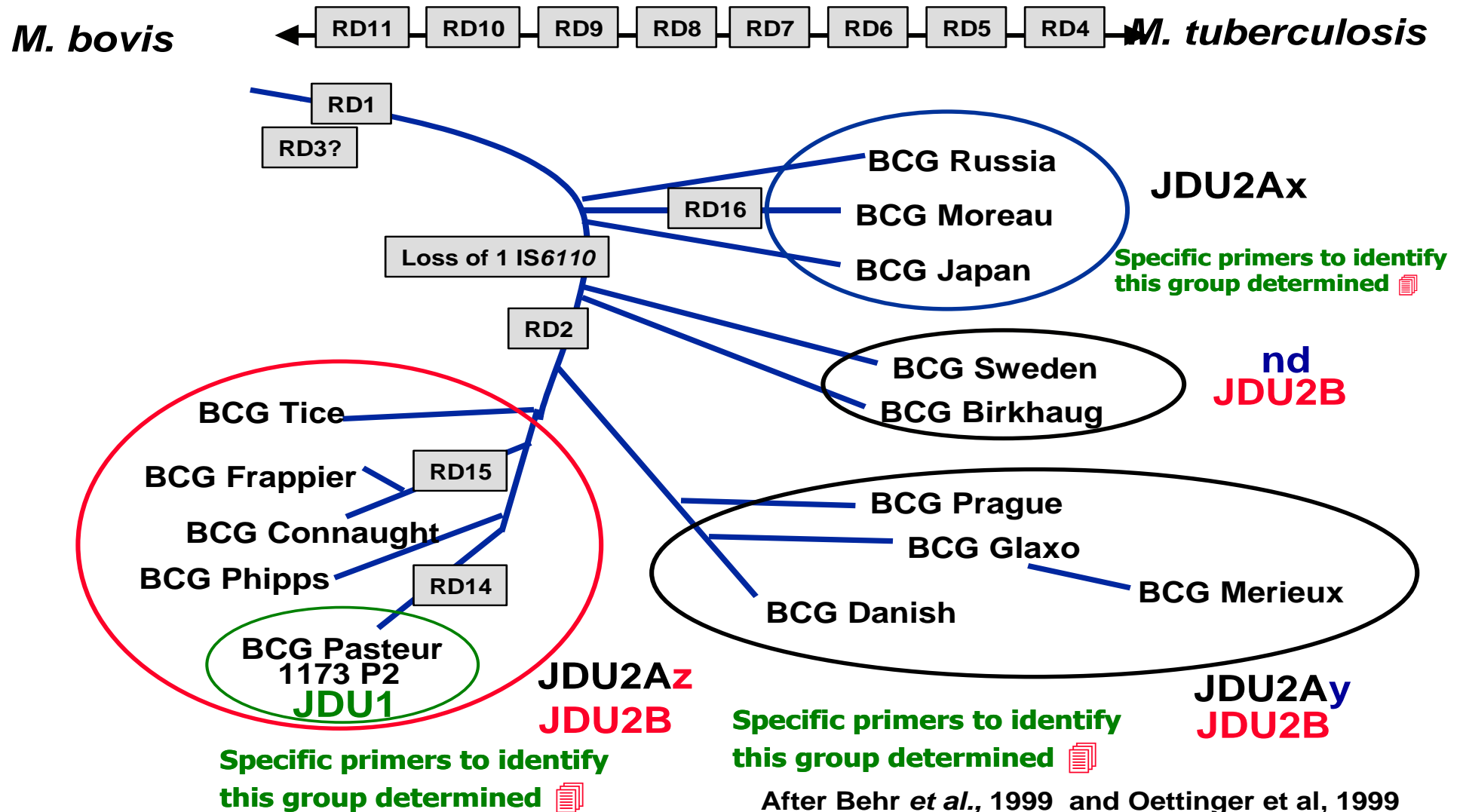
Solvant : solution saline ou eau distillée

Concentration : de 50 000 à 3 millions de particules vivantes

Souches de BCG

- 18 fabricants
- Sous-souches:
 - Copenhague 1331 ,120 millions de doses
 - Tokyo
 - Sofia
 - Glaxo,
 - Et aussi Russe, Pasteur,etc...

Caractérisation Moléculaire de différentes souches



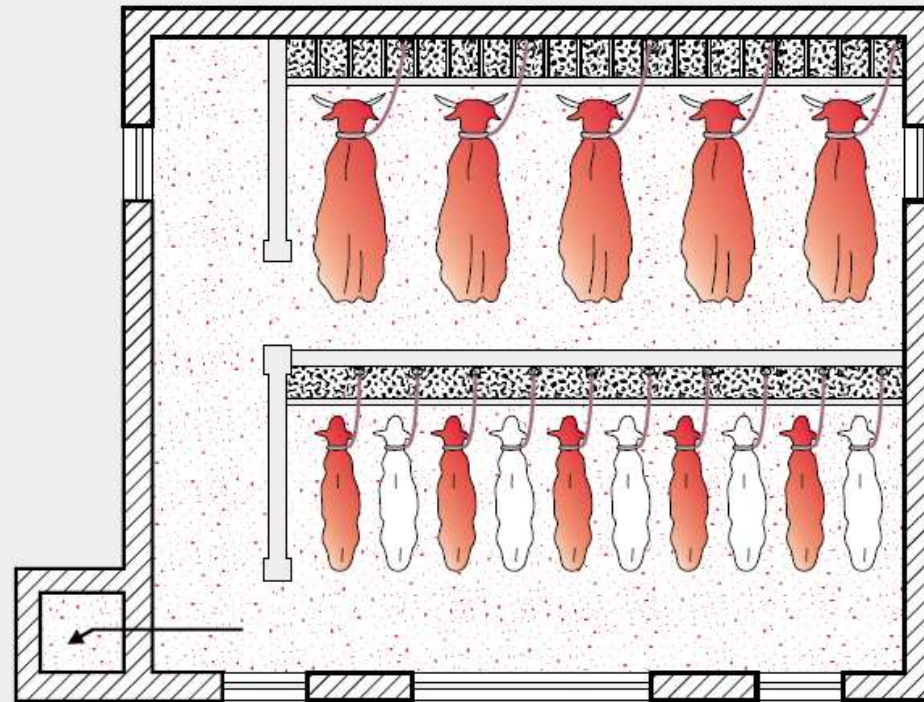
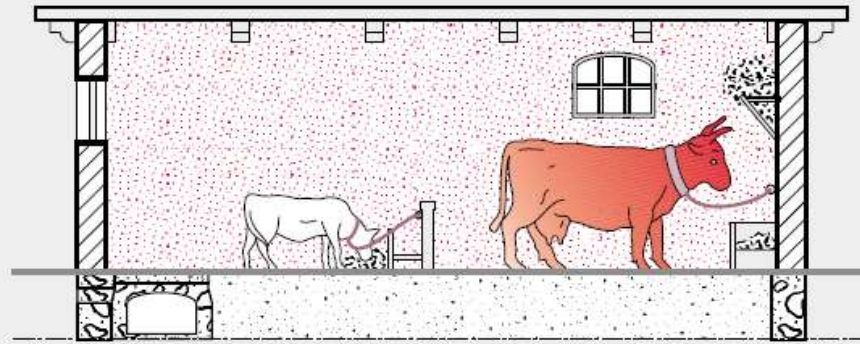


Figure 1. *Dessin représentant une étable pour l'infection tuberculeuse expérimentale par cohabitation. En rouge, les vaches contaminantes et les veaux non protégés par la vaccination, intercalés avec les veaux vaccinés (en blanc). (D'après [2].)*

Vaccins BCG en France

- Jusqu'en 2005: 2 types de vaccins
 - BCG ID Pasteur Mérieux
 - Monovax (bague, multipuncture 1976)
- En 2005 BCG Mérieux remplacé par BCG SSI souche Copenhague
- A partir de 2006: arrêt du Monovax: disparition de la multipuncture

BCG : Rupture de stock : plus de BCG SSI a partir du 1/04/2016 BCG polonais



BCG SSI le retour

Le vaccin BCG SSI® est remplacé par le vaccin **BCG AJVaccines** qui sera disponible dans un premier temps, à travers une procédure d'importation mise en place par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé puis dans le cadre de l'exploitation de son AMM .

Le vaccin Biomed® Lublin restera également disponible pendant quelques semaines via une procédure d'importation.

- Enfants âgés de moins de 12 mois : Une dose de 0.05 ml de vaccin reconstitué doit être administré strictement par voie intradermique
- Adultes et enfants, âgés de 12 mois et plus : Une dose de 0.1 mL de vaccin reconstitué doit être administré strictement par voie intradermique.

Le vaccin une fois reconstitué doit être utilisé immédiatement ou dans un délai ne dépassant pas 4 heures (conservé à 2-8°C).

BCG AJVaccines, poudre et solvant pour suspension injectable

Immunisation active contre la tuberculose

Dossier Technique



Titulaire de Autorisation de mise sur le marché français

(Janvier 2019)

AJ VACCINES A/S
5, ARTILLERIVEJ
DK-2300 COPENHAGUE S
DANEMARK



Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché français

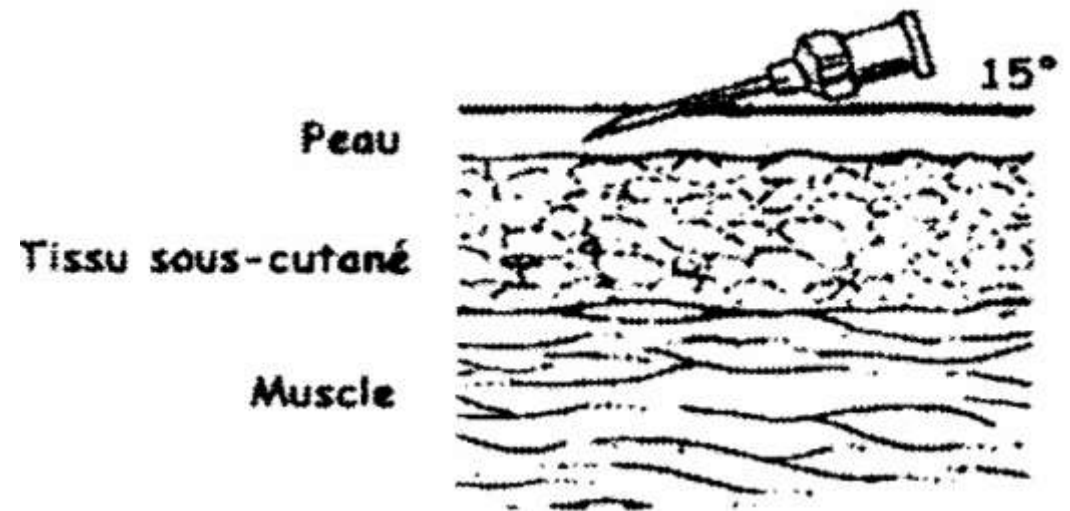
(Janvier 2019, en attente de publication au Journal Officiel)

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES
76-78 AVENUE DU MIDI
63800 COURNON D'Auvergne



Voies d'administration

- intradermique strict : BCG SSI® , Tubertest®



Recommandations OMS en matière de BCG

L'OMS recommande pour les pays d'endémicité tuberculeuse élevée

– **une dose**

à la naissance ou au premier contact,

– avec **vaccin lyophilisé injecté par voie intradermique**

**sans contrôle tuberculinique,
ni revaccination**



BCG Interdermal Vaccination

BCG

Voie intradermique

BCG lyophilisé SSI 1331 (Copenhague)

Flacon multi-dose

À reconstituer avec 1 ml de solvant

Seringue de 1 ml graduée en centièmes

Aiguille ID

**Dose vaccinante de 800 000 à 3 200 000 unités
de germes reviviscibles**

Partie postéro-externe du bras

Union 1/3 moyen 1/3 sup

BCG

**Pas d'action sur la transmission du pathogène
Protection individuelle, imparfaite, limitée dans le temps**

Bénéfices / risques

Bénéfices

Prévention primaires des miliaires

et des TB méningées du petit enfant (75 à 85 %)

Prévention de la tuberculose pulmonaire ?(50 %)

Diminution des infections à mycobactéries atypiques ?

Risques

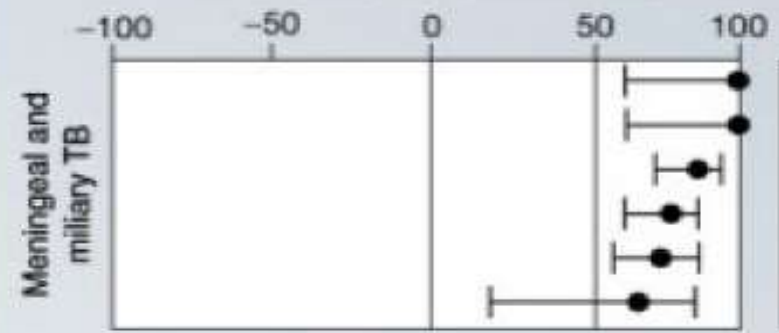
Complications du vaccin

Facteur de confusion pour le diagnostic de tuberculose

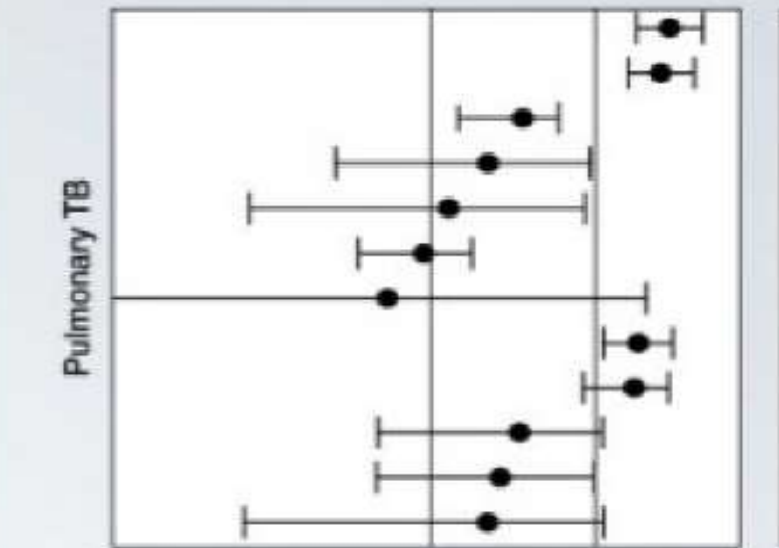


Asterisks (*) denote studies of pulmonary disease in children

BCG vaccine efficacy (%)
With 95% confidence intervals



Study Location	Ref	Study Type	Vaccine Strain	Total Cases
Native Americana (Mil TB)	274	CT	Phipps	10
England (Both)	275	CT	Copenhagen	10
Argentina (Both)	259	CC	Mixed	18
Sao Paulo, Brazil (TBM)	222	CC	Moreau	68
Balo Horizonte, Brazil (TBM)	260	CC	Moreau	45
Indonesia (Both)	329	CC	Japan / Pasteur	15



Study Location	Ref	Study Type	Vaccine Strain	Total Cases
England	275	CT	Copenhagen	203
Native Americans, USA	274	CT	Phipps	249
Puerto Rico	277	CT	Park	295
Mandanapalle, India	278	CT	Madras	80
USA (Georgia & Alabama)	282	CT	Tice	60
Chingleput, India	241	CT	Copen/Pasteur	533
USA (Muscogee Co, Georgia)	280	CT	Tice	7
Cameroon	327	CC	Pasteur	213
Argentina*	259	CC	Mixed	131
Indonesia*	329	CC	Japan/Pasteur	66
Kenya	268	CC	Glaxo	126
Colombia*	331	CC	Copenhagen	178

Difficultés d'appréciation de l'Efficacité du BCG

- Evaluation au cours du temps : progrès économiques, sociaux, hygiène, mesures de santé publique indépendamment du BCG
- Absence de marqueur de protection
- Difficulté à définir les critères diagnostiques (ITL, Tuberculose-maladie)
- Interactions avec les mycobactéries de l'environnement : si prévalence basse, meilleure efficacité du BCG. Effet plus difficile à démontrer dans les zones de haute prévalence.
- La souche elle-même
- Etudes de méthodologie diverses : études cas-contrôles, études de cohortes, études de contagion à domicile, méta-analyses

BCG

Efficacité métaanalyse 1

Rodrigues L.C. et al . Int J Epidemiol 1993, 22, 1154-58

Méningites et miliaires $\approx 80 \%$

IC 95 % = [65 % - 95 %]

pour les essais contrôlés randomisés

et 75 % IC 95 % = [61 % - 84 %]

pour les études cas témoins

BCG

Efficacité

Méta-analyse(s) 2

Colditz G.A. et al. JAMA 1994, 271, 698-702

Formes pulmonaires 49 %

Formes disséminées 78 %

Formes méningées seules 64 %

Formes létales 71 %

Colditz G.A. et al Pediatrics 1995, 96, 29-35

**Ensemble des formes au moins 50 %
pendant 10 ans (NNé-nourrisson)**

RESEARCH

Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis



OPEN ACCESS

A Roy *senior scientist*¹, M Eisenhut *consultant paediatrician*², R J Harris *statistician*¹, L C Rodrigues *professor of epidemiology*³, S Sridhar *research associate*⁴, S Habermann *junior doctor*², L Snell *junior doctor*², P Mangtani *senior lecturer*³, I Adetifa *paediatrician and medical epidemiologist*⁵, A Lalvani *professor of infectious disease*⁴, I Abubakar *professor of infectious disease epidemiology*^{1,6}

¹Centre for Infectious Disease Surveillance and Control, Public Health England, London NW9 5EQ, UK; ²Luton and Dunstable University Hospital, NHS Foundation Trust, Luton, UK; ³London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK; ⁴Tuberculosis Research Centre, Respiratory Infections Section, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; ⁵Medical Research Council, Fajara, Gambia; ⁶Centre for Infectious Disease Epidemiology and MRC Clinical Trials Unit, University College London, London, UK

Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis

Abstract

Objectives To determine whether BCG vaccination protects against *Mycobacterium tuberculosis* infection as assessed by interferon γ release assays (IGRA) in children.

Design Systematic review and meta-analysis. Searches of electronic databases 1950 to November 2013, checking of reference lists, hand searching of journals, and contact with experts.

Setting Community congregations and households.

Inclusion criteria Vaccinated and unvaccinated children aged under 16 with known recent exposure to patients with pulmonary tuberculosis. Children were screened for infection with *M tuberculosis* with interferon γ release assays.

Data extraction Study results relating to diagnostic accuracy were extracted and risk estimates were combined with random effects meta-analysis.

Results The primary analysis included 14 studies and 3855 participants. The estimated overall risk ratio was 0.81 (95% confidence interval 0.71 to 0.92), indicating a protective efficacy of 19% against infection among vaccinated children after exposure compared with unvaccinated children.

The observed protection was similar when estimated with the two types of interferon γ release assays (ELISpot or QuantiFERON). Restriction of the analysis to the six studies (n=1745) with information on progression to active tuberculosis at the time of screening showed protection against infection of 27% (risk ratio 0.73, 0.61 to 0.87) compared with 71% (0.29, 0.15 to 0.58) against active tuberculosis. Among those infected, protection against progression to disease was 58% (0.42, 0.23 to 0.77).

Conclusions BCG protects against *M tuberculosis* infection as well as progression from infection to disease.

Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis

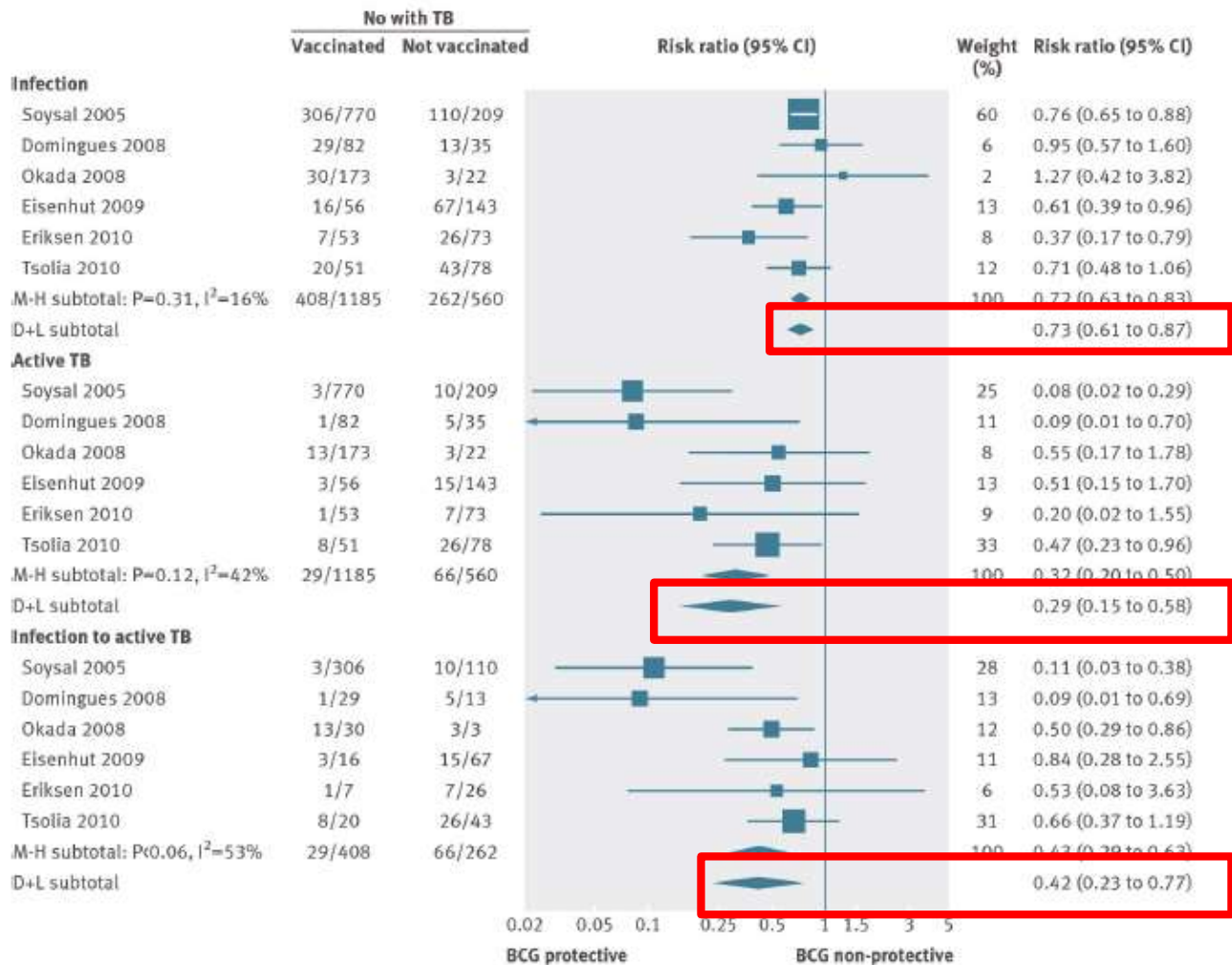


Fig 7 Types of protection against *Mycobacterium tuberculosis* (TB) in children vaccinated with BCG: protection against infection (irrespective of whether they went on to develop active TB); overall protection against active TB; protection against progression from infection to active TB during screening. D+L=DerSimonian and Laird method; M-H=Mantel-Haenszel method

BCG

Durée de l'efficacité

≈ 10 à 15 ans ?

Essai contrôlé vs placebo 1935-1938

Cohorte évaluée en 1958

Décès

Vaccinés = 13 (1448) vs placebo = 68 (1547)

Aronson J. et al, AMA Arch Int Med 1958, 101, 881-893

Cohorte réévaluée en 1998

Tuberculose probable ou certaine

Vaccinés = 66 p. 100 000 vs placebo = 138 p. 100 000

Efficacité globale de 52 %

Aronson NE et al, JAMA, 2004, 291, 2086-91

Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study

Lancet Infect Dis 2016;
16: 219–26

Patrick Nguipdop-Djomo, Einar Haldal, Laura Cunha Rodrigues, Ibrahim Abubakar, Punam Mangtani

Methods In this retrospective population-based cohort study, we studied Norwegian-born individuals aged 12–50 years who were tuberculin skin test (TST) negative and eligible for BCG vaccination as part of the last round of Norway's mandatory mass tuberculosis screening and BCG vaccination programme between 1962 and 1975. We excluded individuals who had tuberculosis before or in the year of screening and those with unknown TST and BCG status. We obtained TST and BCG information and linked it to the National Tuberculosis Register, population and housing censuses, and the population register for emigrations and deaths. We followed individuals up to their first tuberculosis episode, emigration, death, or Dec 31, 2011. We used Cox regressions to estimate VE against all tuberculosis and just pulmonary tuberculosis by time since vaccination, adjusted for age, time, county-level tuberculosis rates, and demographic and socioeconomic indicators.

Findings Median follow-up was 41 years (IQR 32–49) for 83 421 BCG-unvaccinated and 44 years (41–46) for 297 905 vaccinated individuals, with 260 tuberculosis episodes. Tuberculosis rates were 3·3 per 100 000 person-years in unvaccinated and 1·3 per 100 000 person-years in vaccinated individuals. The adjusted average VE during 40 year follow-up was 49% (95% CI 26–65), although after 20 years, the VE was not significant (up to 9 years VE [excluding tuberculosis episodes in the first 2 years] 61% [95% CI 24–80]; 10–19 years 58% [27–76]; 20–29 years 38% [–32 to 71]; 30–40 years 42% [–24 to 73]). VE against pulmonary tuberculosis up to 9 years (excluding tuberculosis episodes in the first 2 years) was 67% (95% CI 27–85), 10–19 years was 63% (32–80), 20–29 years was 50% (–19 to 79), and 30–40 years was 40% (–46 to 76).

Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study

Patrick Nguipdop-Djomo, Einar Helda, Laura Cunha Rodrigues, Ibrahim Abubakar, Punam Mangtani

Non Vaccinés :

3.3 p 100000 pers/année

Vaccinés :

1.3 p 100000 pers/année

Effacité Moyenne durant 49 ans :
49 % IC95% (26-65)

Effacité vis-à-vis de la
tuberculose pulmonaire

- Jusqu'à 9 ans : 61% (24-80)
- 10-19 ans : 58 % (27-76)
- 20-29 ans : 38 % (-32 à 71)
- 30-40 ans : 67 % (-46 à 76)

- Jusqu'à 9 ans : 67 % (27-85)
- 10-19 ans : 63 % (32-80)
- 20-29 ans : 50 % (-19 à 79)
- 30-40 ans : 40 % (-46 à 76)

Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study

Lancet Infect Dis 2016;
16: 219-26

Patrick Nguipdop-Djomo, Einar Heldal, Laura Cunha Rodrigues, Ibrahim Abubakar, Punam Mangtani

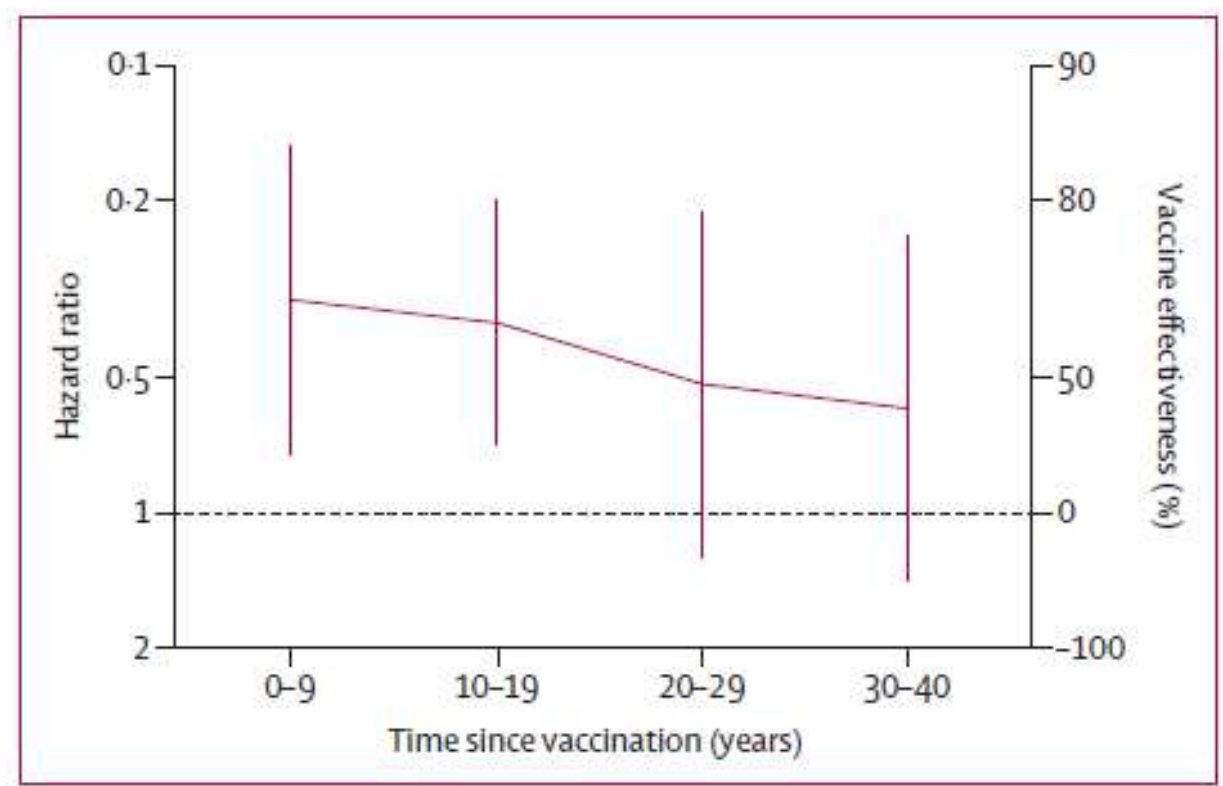


Figure 2: BCG vaccine effectiveness against pulmonary tuberculosis by time since vaccination

Error bars are 95% CIs. Tuberculosis cases occurring in the first 2 years after screening are excluded.

BCG SSI : RCP (4.4 Mises en garde et précautions d'emploi)

- **Les personnes présentant une réaction + à la tuberculine ne nécessitent pas d'être vaccinées. L'administration du vaccin chez ces personnes peut entraîner une réaction locale importante.**
- **Une injection effectuée trop profondément ↗ le risque de lymphadénite et de formation d'abcès.**

BCG SSI : RCP (4.8 Effets indésirables)

- **La réaction attendue après vaccination BCG:**

- ✓ **Induration locale...**
- ✓ **suivie d'une lésion locale pouvant s'ulcérer quelques semaines plus tard...**
- ✓ **Cicatrisation après quelques mois laissant une petite cicatrice plate.**

Elle peut aussi induire le développement d'un ganglion lymphatique régional < 1 cm.

BCG SSI : RCP (4.8 Effets indésirables) - Suite

- **Les effets indésirables du vaccin sont les suivants:**

- ✓ **Peu fréquent ($> 1/1000$ et $< 1\%$)**

- Réaction générale : céphalée, fièvre
- Réaction locale: gglion lymphatique régional > 1 cm, ulcération avec suppuration au site d'inj.

- ✓ **Rare ($< 1/1000$)**

- Réaction générale : complication par dissémination du BCG telle que ostéite ou ostéomyélite
- Réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques
- Réaction locale: lymphadénite suppurative, abcès

Une réponse excessive au vaccin peut résulter en une ulcération suppurative. Ce risque peut être ↗ en cas d'injection SC ou d'un surdosage.



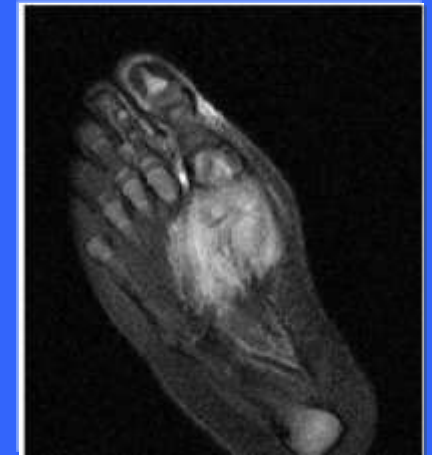
Effets indésirables graves

J. Bataille, S. Prot-Labarthe, I. Melki, A. de Lauzanne, C. Doit, M. Lorrot

Complications liées au vaccin BCG SSI[®] dans un hôpital pédiatrique : à propos de 2 cas

Complications of BCG vaccine SSI[®] in a pediatric hospital: Two reported cases

Presse Med. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.10.015>



BCG

Effets indésirables graves

Infections généralisées = BCGites généralisées
0,5 a 2 par million de vaccinés ?

Déficits immunitaires

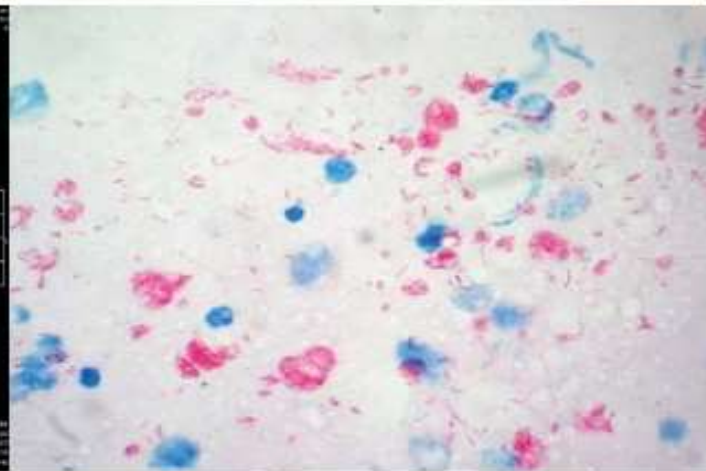
DICS

IL₁₂, INF γ , récepteurs

HIV

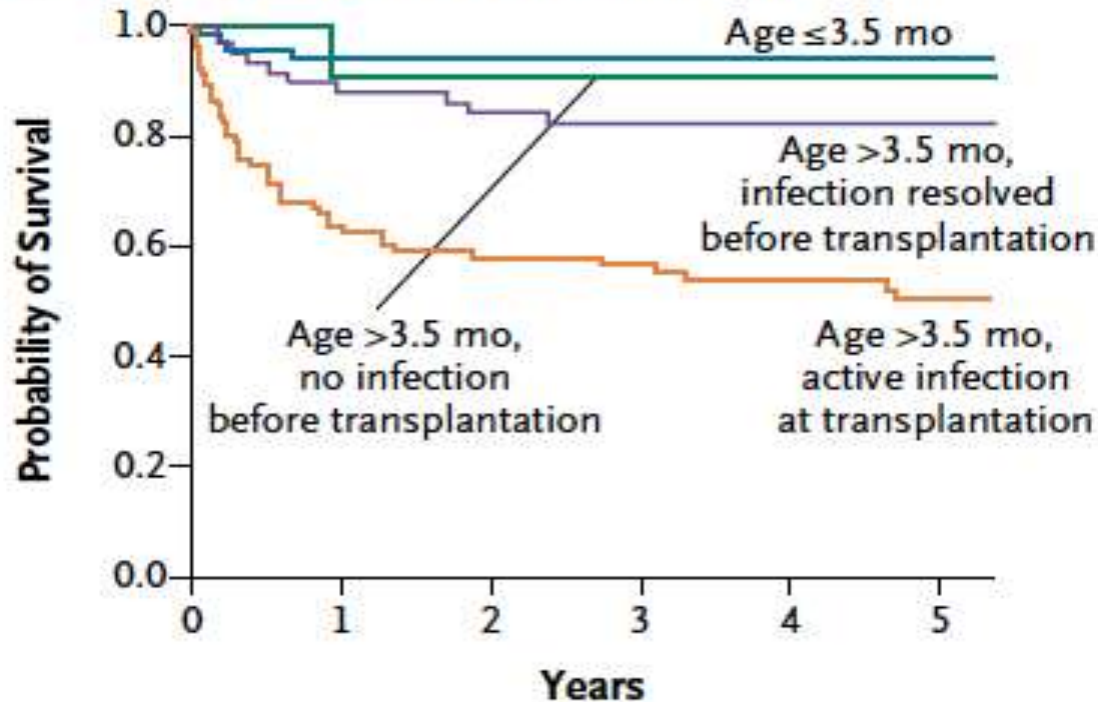
Nombre d'infections généralisées (au moins 2 organes)
par BCG en France par an \approx 12, dont 4 DICS

L'infection emblématique du DICIS : la « BCGite »



DICS et BCGite: mortalité et morbidité importante

Age at Transplantation and Infection Status



Morbidité

**Mauvaise reconstitution
Immunitaire (lésion thymique)
Hématologique (atteinte médullaire)**

**Pai et al, NEJM 2014
250 SCID greffés entre 2000 et 2009**

BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies

Beatriz E. Marciano, MD,^a Chiung-Yu Huang, PhD,^b Gyan Joshi, PhD,^b Nima Rezaei, MD,^c Beatriz Costa Carvalho, MD,^d Zoe Allwood, MD,^e Aydan Ikinogullari, MD,^f Shereen M. Reda, MD,^g Andrew Gennery, MD,^h Vojtech Thon, MD,ⁱ Francisco Espinosa-Rosales, MD,^j Waleed Al-Herz, MD,^k Oscar Porras, MD,^l Anna Shcherbina, MD,^m Anna Szaflarska, MD,ⁿ Şebnem Kiliç, MD,^o Jose L. Franco, MD, PhD,^p Andrea C. Gómez Raccio, MD,^q Persio Roxo, Jr, MD,^r Isabel Esteves, MD,^s Nermeen Galal, MD,^t Anete Sevciovic Grumach, MD, PhD,^u Salem Al-Tamemi, MD,^v Alisan Yildiran, MD,^w Julio C. Orellana, MD,^x Masafumi Yamada, MD,^y Tomohiro Morio, MD,^z Diana Liberatore, MD,^{aa} Yoshitoshi Ohtsuka, MD,^{bb} Yu-Lung Lau, MD,^{cc} Ryuta Nishikomori, MD,^{dd} Carlos Torres-Lozano, MD,^{ee} Juliana T. L. Mazzucchelli, MD,^d Maria M. S. Vilela, MD,^d Fabiola S. Tavares, MD,^d Luciana Cunha, MD,^{ff} Jorge A. Pinto, MD,^{ff} Sara E. Espinosa-Padilla, MD,^j Leticia Hernandez-Nieto, MD,^j Reem A. Elfeky, MD,^g Tadashi Ariga, MD,^y Heike Toshio, MD,^{dd} Figen Dogu, MD,^f Funda Cipe, MD,^f Renata Formankova, MD,^{gg} M. Enriqueta Nuñez-Nuñez, MD,^{ee} Liliana Bezrodnik, MD,^q Jose Gonçalo Marques, MD,^s María I. Pereira, PhD,^x Viviana Listello, MD,^x Mary A. Slatter, MD,^h Zohreh Nademi, MD,^h Danuta Kowalczyk, MD,ⁿ Thomas A. Fleisher, MD,^{hh} Graham Davies, MD,^e Bénédicte Neven, MD,ⁱⁱ and Sergio D. Rosenzweig, MD, PhD^{jj}

Bethesda, Md, Tehran, Iran, São Paulo and Minas Gerais, Brazil, London and Newcastle upon Tyne, United Kingdom, Ankara, Bursa, and Atakum-Samsun, Turkey, Cairo, Egypt, Brno and Prague, Czech Republic, Mexico City and Guadalajara, Mexico, Kuwait City, Kuwait, San Jose, Costa Rica, Moscow, Russia, Krakow, Poland, Medellin, Colombia, Buenos Aires and Córdoba, Argentina, Lisbon, Portugal, Muscat, Oman, Sapporo, Tokyo, Hyogo, and Kyoto, Japan, Hong Kong, China, and Paris, France

BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: Complications, risks, and vaccination policies

J Allergy Clin Immunol 2014,133,1134-1141

Age at BCG vaccination			
	BCG vaccination at ≤1 mo	BCG vaccination at >1 mo	P value
Sex, no. (%)			
Female	88 (34.8)	40 (46)	NS
Male	165 (65.2)	47 (54)	
Age at SCID diagnosis (mo), median (range)	5 (0.5-48)	6 (0.5-100)	NS
BCG-associated complications, no. (%)			
No manifestations	115 (44.6)	54 (62.1)	.006
Loc/Diss manifest	143 (55.4)	33 (37.9)	
Age at HSCT (mo), median (range)	7 (0.5-75)	8 (0.5-107)	NS
Mortality in BCG-SCID			
BCG-rel, no. (%)	45 (18)	0 (0)	<.0001
Overall, no. (%)	132 (52.8)	38 (43.7)	NS

Median lymphocytes at SCID diagnosis			
	No manifestations	Localized or disseminated	
T cells/μL (25th-75th percentile)	197 (14-942)	49 (5-343)	.003
B cells/μL (25th-75th percentile)	105 (5-640)	140 (11-710)	NS
NK cells/μL (25th-75th percentile)	160 (38-410)	100 (19-366)	NS

BCG-rel, Death related to BCG-associated complications; Loc/Diss manifest, localized or disseminated manifestations of BCG-associated complications; NK, natural killer; No manifestations, no manifestations of BCG-associated complications; NS, not significant.



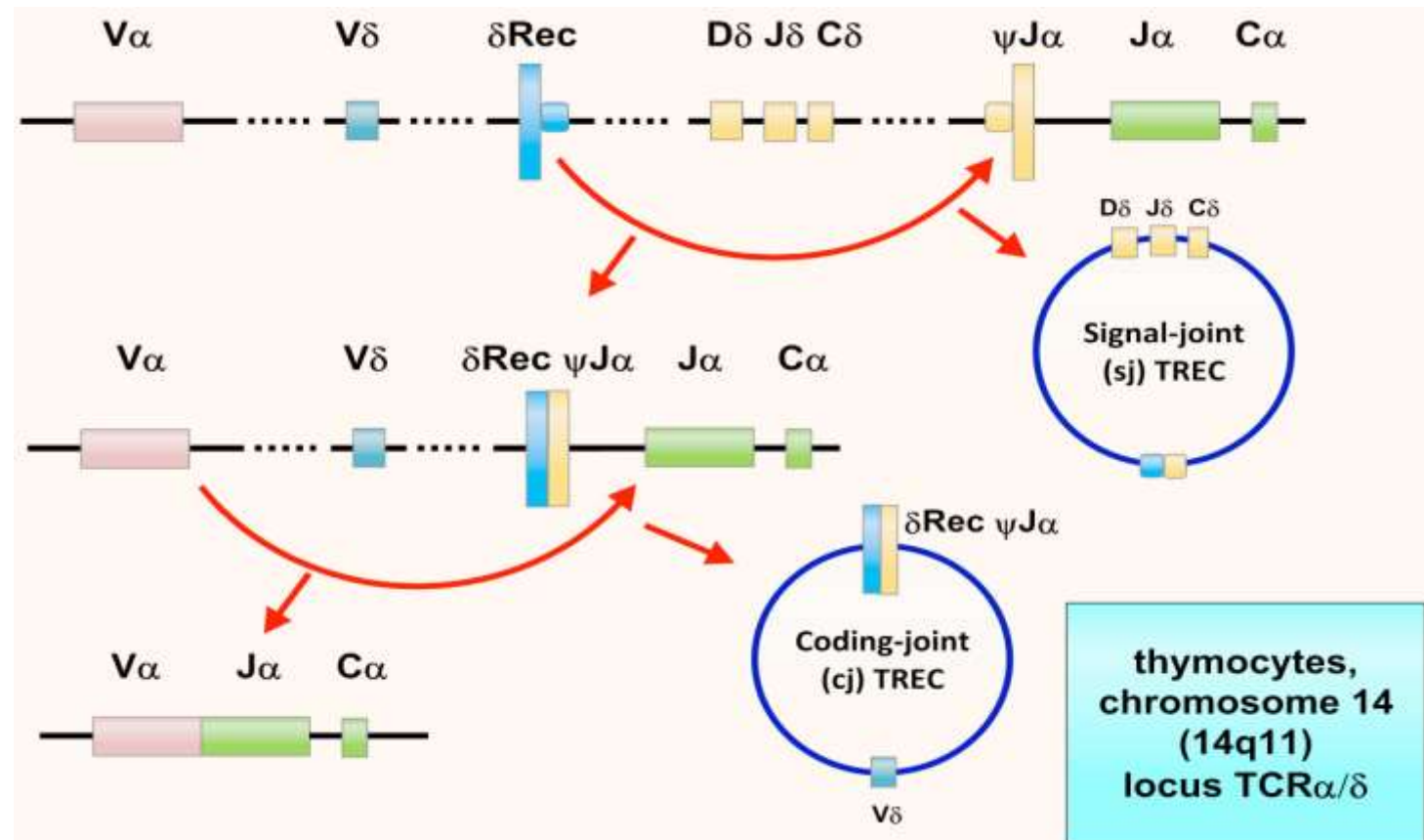
10 février 2017

Âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons

En conclusion, le HCSP recommande que :

- ✓ la vaccination par le BCG des nourrissons à risque soit effectuée à partir de l'âge de 1 mois et préférentiellement au cours du 2^e mois. Le vaccin BCG peut être co-administré avec tous les vaccins du nourrisson et de l'enfant. Il n'existe aucune nécessité de ménager un délai entre l'administration du BCG et celle de tout autre vaccin.
 - cette recommandation soit revue si un dépistage néonatal systématique du DICS est mis en place chez les nouveau-nés.
 - une vaccination néonatale, préférentiellement avant la sortie de la maternité soit maintenue :
 - en Guyane et à Mayotte,
 - lorsqu'un membre de l'entourage familial du nouveau-né présente une tuberculose récente (moins de 5 ans).
- ✓ l'IDR à la tuberculine prévaccinale ne soit plus pratiquée chez les enfants de moins de 6 ans, sauf s'ils ont résidé ou effectué un ou des séjours de plus d'un mois dans un pays de haute incidence de la tuberculose.

Dépistage néonatal



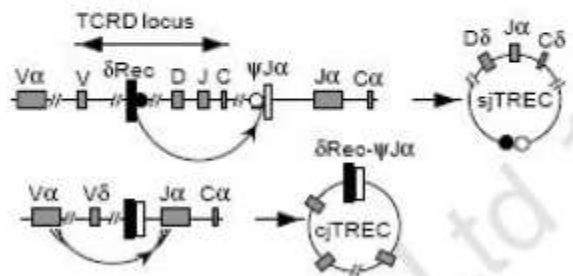
Programme de Recherche Médico-économique PRME 2013 Hors Champ Cancer
Axe Innovation

Protocole DEPISTREC

«Evaluation de l'utilité clinique et médico-économique
du dépistage néonatal généralisé des Déficits Immunitaires Combinés Sévères
(DICS) par quantification des TRECs sur cartes de Guthrie»

LIC-13-0265

Quantification des TRECs (T-cell receptor excision circles) : reflet de la thymopoïèse et de la présence de cellules T naïves chez l'enfant.



Douek et al Nature 1998;396:690-5

Tres bonne sensibilité et spécificité

<18 copies/mm³

analyse des sous populations lymphocytaires
moins de 300 lymphocytes :

service immunologie,

moins de 1500 lymphocytes explorés

Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010–2017

Pediatrics 2019 ;143(2):e201820300

- 3,25 millions de Nnés
- 562 dépistages « positifs » < 18 copies / mm³
- 213 enfants avaient moins de 1500 lymphocytes
- **50 DICS (1/65000 naissances)**
- 45/50 mutation d'un gène identifié
- IL2RG (14 DICS liés à l'X)
- ADA : 9 déficit
- RAG1 et RAG2 (14 observations)
- **49/50 ont pu bénéficier d'un traitement : greffe de CSH, enzymothérapie substitutive, thérapie génique**
- **Recul de 1 à 8 ans :taux de survie : 94%**

- 2 faux « négatifs » (déficit partiels)

Contre-indications

- **Définitives** : déficits immunitaires congénitaux ou acquis
- **Temporaires** : dermatoses étendues en évolution
- Un enfant né de mère infectée par le VIH présente une CI au vaccin BCG aussi longtemps que la preuve de sa non-infection par le VIH n'a pas été faite.

BCG

**Pas d'action sur la transmission du pathogene
Protection individuelle, imparfaite, limitée dans le temps**

Bénéfices

- Prévention primaire des TB méningées et miliaires du petit enfant: **75%**
- Prévention de la tuberculose pulmonaire: **50%**
- Diminution des infections par mycobactéries atypiques



Risques

- Complications locoregionales
- Facteur de confusion pour dg de primo-infection et de tuberculose
- BCGites généralisées exceptionnelles
Déficit immunitaire

Le rapport bénéfice/risque dépend en grande partie de l'incidence de la maladie

BCG

Critères d'arrêt UICTMR

Systeme de notification efficace

Tx annuel moyen frottis positifs < 5 p 100 000

Tx annuel moyen Méningite enfant < 5 ans

< 1 pour 10 millions dans les 5 années précédentes

Risque Annuel d'Infection $< 0,1$ %

Situation de la tuberculose en France par rapport aux critères UICTMR

(Données 2000-02, brutes et corrigées de la sous-notification)

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

TUBERCULOSES EVITEES PAR LE BCG

Chez les 0 – 14 ans

**EV 75 % méningites, miliaires
50 % autres formes**

**10 méningites
308 autres formes**

Total : 318

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

(hypothèse de base d'efficacité du BCG *)

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

* Efficacité : 75 % contre les méningites et les miliaires; 50 % contre les autres formes

Incidence cumulée de la maladie tuberculeuse chez les enfants de 0 à 4 ans nés en Suède entre 1969 et 1989

Période de naissance	Couverture BCG (%)*	Total		Nés de parents suédois		Nés de parents étrangers	
		N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
1969-1974	> 95	7	1	5	0,8	2	2,6
1975-1980	< 2	45	8,1	19	3,9	26	39,5
1981-1983	2-7	15	5,4	10	4,1	5	15,5
1984-1989	11-14	17	2,7	7	1,3**	10	14,5

*Couverture BCG à l'âge de 2 ans en population générale

**Différence entre 1969-74 non statistiquement significative

Romanus V et al Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990;65:32-5

Romanus V et al Tub Lung Dis 1992;73:150-61

Romanus V Eur Surveil 2006;11:14-7

Incidence cumulée de la maladie tuberculeuse chez les enfants de 0 à 4 ans nés en Suède entre 1969 et 1989

Période de naissance	Couverture BCG (%)*	Total		Nés de parents suédois		Nés de parents étrangers	
		N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵	N	Taux/10 ⁵
1969-1974	> 95	7	1	5	0,8	2	2,6
1975-1980	< 2	45	8,1	19	3,9	26	39,5
1981-1983	2-7	15	5,4	10	4,1	5	15,5
1984-1989	11-14	17	2,7	7	1,3**	10	14,5

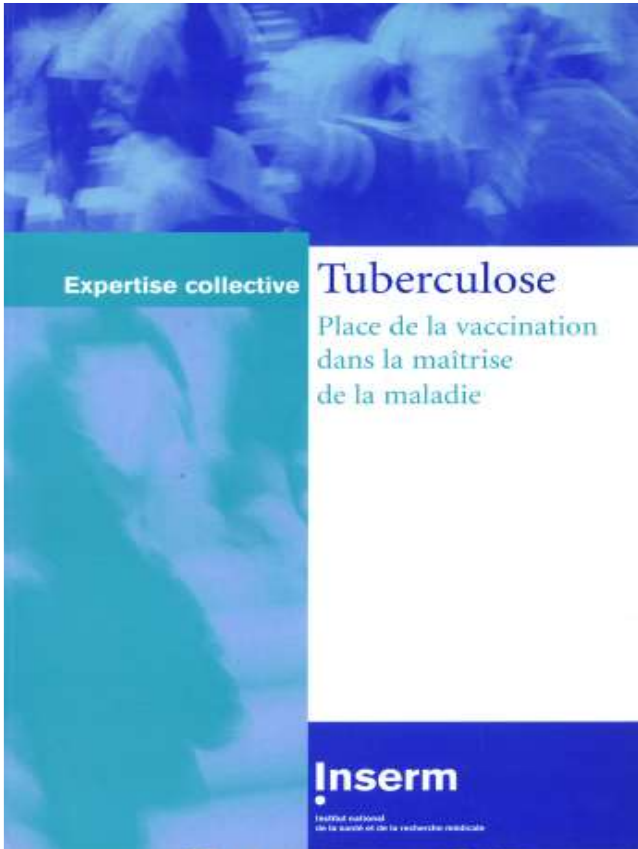
*Couverture BCG à l'âge de 2 ans en population générale

**Différence entre 1969-74 non statistiquement significative

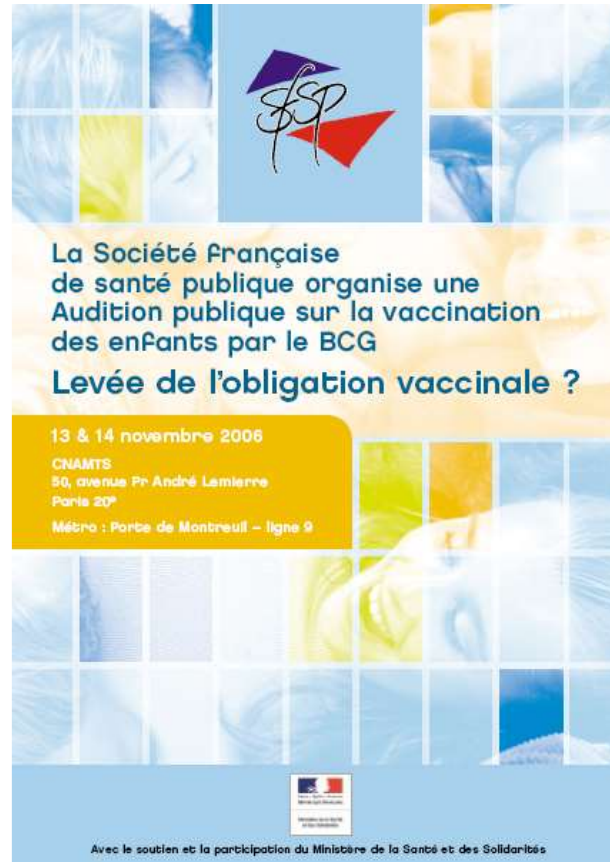
Romanus V et al Bull Int Union Tuberc Lung Dis 1990;65:32-5

Romanus V et al Tub Lung Dis 1992;73:150-61

Romanus V Eur Surveil 2006;11:14-7



2004



2006



Par décret du 17 juillet 2007 l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents avant l'entrée en collectivité est suspendue. En conséquence, il n'y a plus lieu d'exiger cette vaccination pour l'inscription :

- des enfants de moins de six ans accueillis :
 - dans les établissements, services et centres mentionnés à l'article L. 2324-1 du code de la santé publique;
 - dans les écoles maternelles ;
 - chez les assistantes maternelles ;

2007



Vaccination contre la tuberculose

Pour les enfants vivant dans un milieu à risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès le premier mois de vie. Les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable.

Chez les enfants à risque non-vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

Fortement recommandée pour les enfants:

- nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse : continent africain, continent asiatique, pays du Proche et Moyen-Orient, Amérique Centrale et du Sud ; Europe Centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex URSS, Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.**
- dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;**
- devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;**
- ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)**
- résidant en Île-de-France ou en Guyane ;**
- dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socioéconomiques défavorables ou précaires ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.**

BCG : Quelle evolution depuis la suspension de l'obligation vaccinale ?



BCG : CV à 9 mois en Idef Certificats de santé

Couverture vaccinale (CV) BCG à 9 mois en région Île-de-France selon la cohorte de naissance, 2008- 2012

(source Conseils généraux, Services départementaux de PMI, données brutes non redressées)

	2008*		2009		2010**		2011		2012**	
	N***	CV (%)	N	CV (%)	N	CV (%)	N	CV (%)	N	CV (%)
Tous secteurs	59 136	73,1	53 567	76,2	46 066	78,3	48 433	80,4	40 998	83,2
PMI	14 177	87,5	25 313	88,4	22 617	88,2	22 908	88,8	20 048	89,1
Libéral	13 211	64,9	26 655	64,0	21 146	67,3	20 385	71,5	18 184	75,8
Écart PMI/ libéral		22,6		24,4		20,9		17,3		13,3

* Absence de données par secteur (PMI, libéral) dans les départements 77, 78 et 94 en 2008.

** Absence de données pour les départements 95 en 2010 et 77 en 2012. À noter que chaque année une petite fraction de certificats est remplie dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral (6% en 2012).

*** Nombre total de certificats analysés.



Barriers to implementation of the new targeted BCG vaccination in France: A cross sectional study

L. Rossignol^{a,b,*}, J.-P. Guthmann^c, S. Kernéis^{b,d}, I. Aubin-Augere^e, A. Lasserre^{b,d},
P. Chauvin^{b,d}, C. Pelat^{b,d}, T. Hanslik^{b,f}, D. Lévy-Bruhl^c, T. Blanchon^{b,d}

358 MG ont inclu 920 enfants

261 enfants (31%) éligibles pour le BCG

IdeF:100%

Hors I de F:18%

44% des enfants éligibles sont vaccinés

111 enfants I de F : 59%

139 enfants hors I de F : 32%

CV de 30% (1 critere) à 82% (4 criteres)

Un seul 5 criteres : vacciné

Conclusion

La couverture vaccinale BCG des enfants à risque est globalement insuffisante



**Relativement bonne en I de F
(tous les enfants sont à vacciner)**

En particulier chez les enfants suivis en PMI

Elle s'améliore chez les enfants suivis en secteur libéral

**Elle doit être optimisée hors I de F
(mieux persuader sur la nécessité de vacciner la cible)**

En particulier dans le secteur libéral

Mais aussi chez les enfants suivis en PMI

Quelles conséquences ?



Impact du changement de politique BCG en 2007

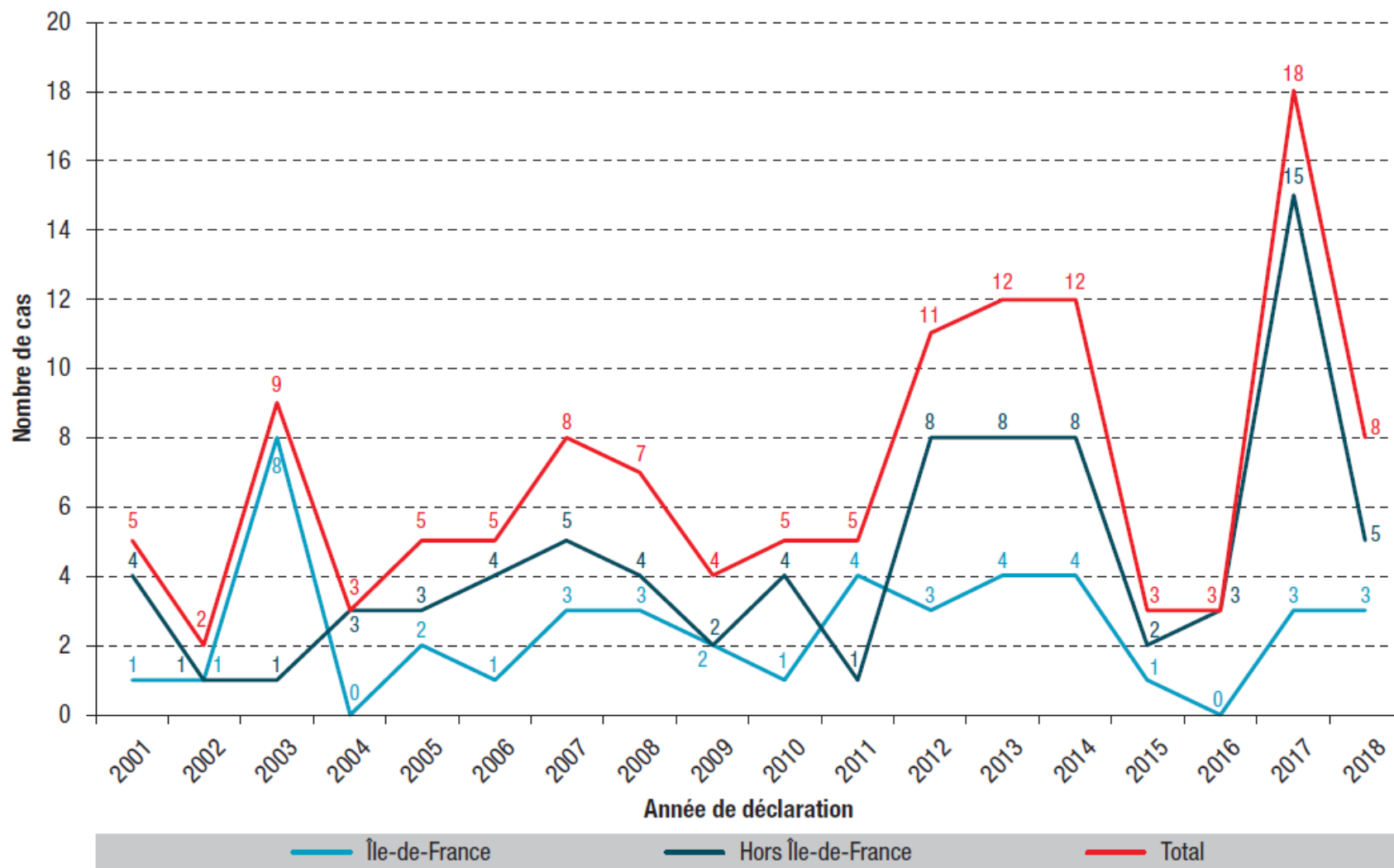
- Enfants de moins de 12 ans FM et Guyane : 2017 vs 2005
 - 2017 : 267 cas chez les moins de 12 ans
84 cas en IdeF, 3 cas en Guyane,
180 cas FM hors IdeF 124/180 (69%) éligibles au BCG

5,3% des cas déclarés (4,3% en 2005, $p=0,01$)

(en 2016 les moins de 11 ans représentaient 3,4% des cas; augmentation en 2017)

En Ide F, moins de 12 ans de 5,1% à 4,3% (-15%) NS
FM hors Ide F de 3,9% à 6,3% (+61%) $p < 0,001$

Nombre de cas de tuberculose neuroméningée ou miliaire chez l'enfant de moins de 15 ans, France, 2001-2018



Sources : DO tuberculose.

Conclusion

- Les données actuelles ne sont pas en faveur d'un impact au-delà de ce qui était attendu
- Une partie des cas hors IDF auraient pu être évités (46% des cas éligibles à la vaccination n'étaient pas vaccinés)
- Nombre très faible de formes graves



Les enfants a risque ont été bien definis
Il est indispensable de les vacciner



Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis

María José de Castro,¹ Jacobo Pardo-Seco,^{2,3} and Federico Martín-Torres^{1,2}

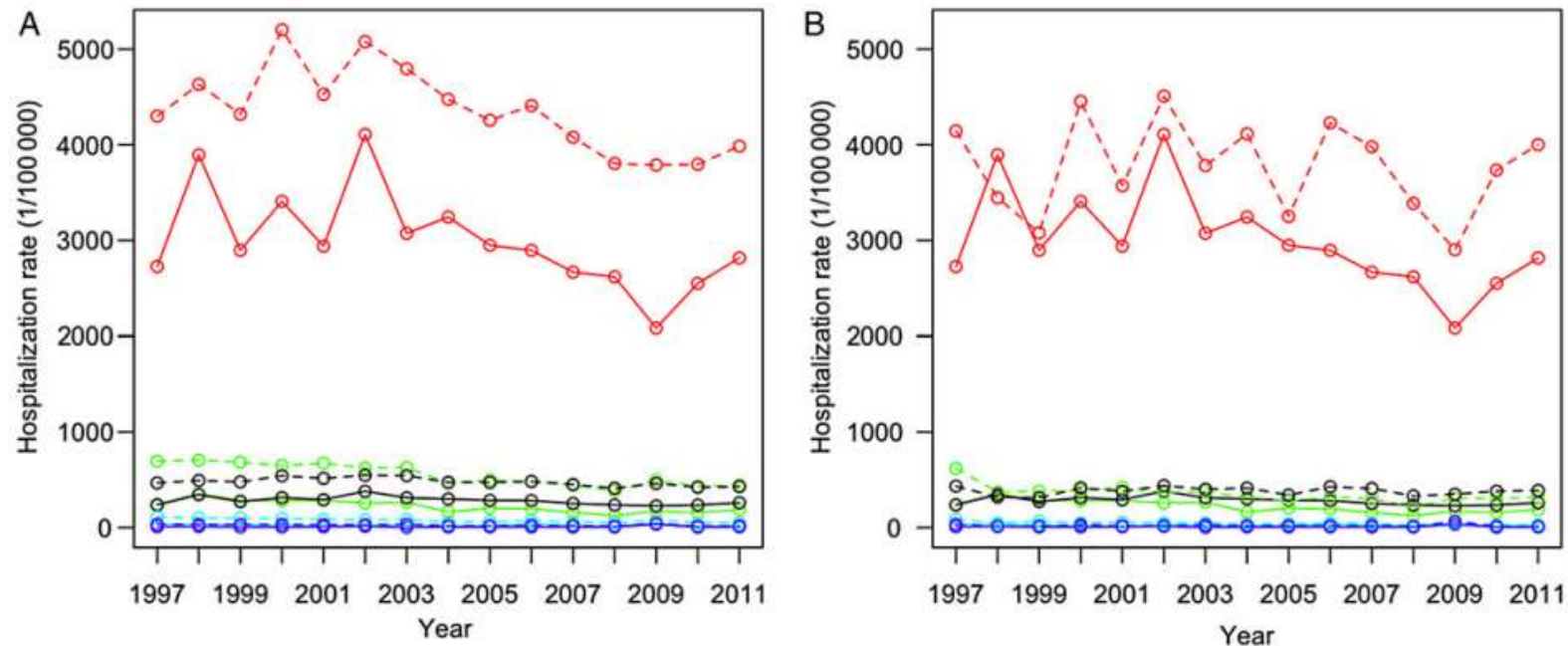


Figure 1. Hospitalization rate due to upper and lower viral respiratory tract infection in the Basque Country (solid line) vs the rest of Spain (A) and neighboring regions (B), both plotted with dashed lines. Colors indicate different age groups: red for infants under 1 year of age, green for infants 1–4 years of age, blue for infants 5–9 years of age, purple for infants 10–14 years of age, and black for the whole population.



OPEN

Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses

Janine Hensel^{1,6}, Kathleen M. McAndrews^{1,6}, Daniel J. McGrail^{2,6}, Dara P. Dowlatshahi¹, Valerie S. LeBleu^{1,3} & Raghu Kalluri^{1,4,5}✉

Actualité des futurs BCG



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Current Opinion in
Immunology

BCG — old workhorse, new skills

M Gengenbacher^{1,2,3}, NE Nieuwenhuizen^{1,3} and SHE Kaufmann¹



Bacille Calmette-Guérin (BCG), the only tuberculosis (TB) vaccine in clinical practice, has limitations in efficacy, immunogenicity and safety. Much current TB vaccine research focuses on engineering live mycobacteria to interfere with phagosome biology and host intracellular pathways including apoptosis and autophagy, with candidates such as BCG $\Delta zmp1$, BCG $\Delta ureC::hly$, BCG::ESX-1^{Mmar}, Mtb $\Delta phoP$ $\Delta fadD26$, Mtb $\Delta RD1$ $\Delta panCD$ and *M. smegmatis* $\Delta esx-3::esx-3$ (Mtb) in the development pipeline. Correlates of protection in preclinical studies include increased central memory CD4⁺ T cells and recruitment of antigen-specific T cells to the lungs, with mucosal vaccination found to be superior to parenteral vaccination. Finally, recent studies suggest beneficial non-specific effects of BCG on immunity, which should be taken into account when considering these vaccines for BCG replacement.

Addresses

¹Max Planck Institute for Infection Biology, Department of Immunology, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

²Public Health Research Institute Center at the International Center for Public Health, New Jersey Medical School – Rutgers, The State University of New Jersey, 225 Warren Street, Newark, NJ 07103, USA

Corresponding author: Kaufmann, SHE (kaufmann@mpiib-berlin.mpg.de)

³These authors contributed equally to this work.

BCG lacks several genome segments compared to its virulent ancestor *Mycobacterium bovis* and to the human tubercle bacillus *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) [7]. The major attenuating event was the loss of the Region of Difference 1 (RD1), which encodes immunodominant antigens including ESAT6, CFP10 and the unique mycobacterial ESX-1 type VII secretion system (T7SS) [8,9]. Consequently, BCG remains restricted to the phagosome of host cells upon internalization, while many pathogenic mycobacteria, notably Mtb, can escape into the cytosol. Recent data suggest that ESX-dependent lysis of host cell membranes occurs without pore formation through disruptions requiring direct contact with pathogenic mycobacteria [10*].

Although BCG has contributed significantly to global health since its introduction in 1921, the loss of several dominant antigens and key molecular traits of pathogenic mycobacteria during passaging may explain its limitations. This review provides an update on the development of live vaccine candidates designed to replace BCG by providing better protection and improved safety, and discusses recent advances in knowledge on correlates of immunity to Mtb, vaccination routes and non-specific effects of BCG vaccination.

Les candidats vaccins

- Renforcer l'antigénicité (pour renforcer la protection) du BCG : introduction de certains genes ou Ag
- Attenuer la virulence de Mycobacterium Tuberculosis
- Inactivation de certains genes

- **Vaccins préventifs avant exposition.** Priming vaccines
- (Nnés)
- **Vaccins préventifs après exposition** (apres immunisation par BCG)
- boosting vaccines(Ado-Adultes)
- **Vaccins thérapeutiques**
- A ajouter à la chimiothérapie



Review

Novel approaches to tuberculosis vaccine development

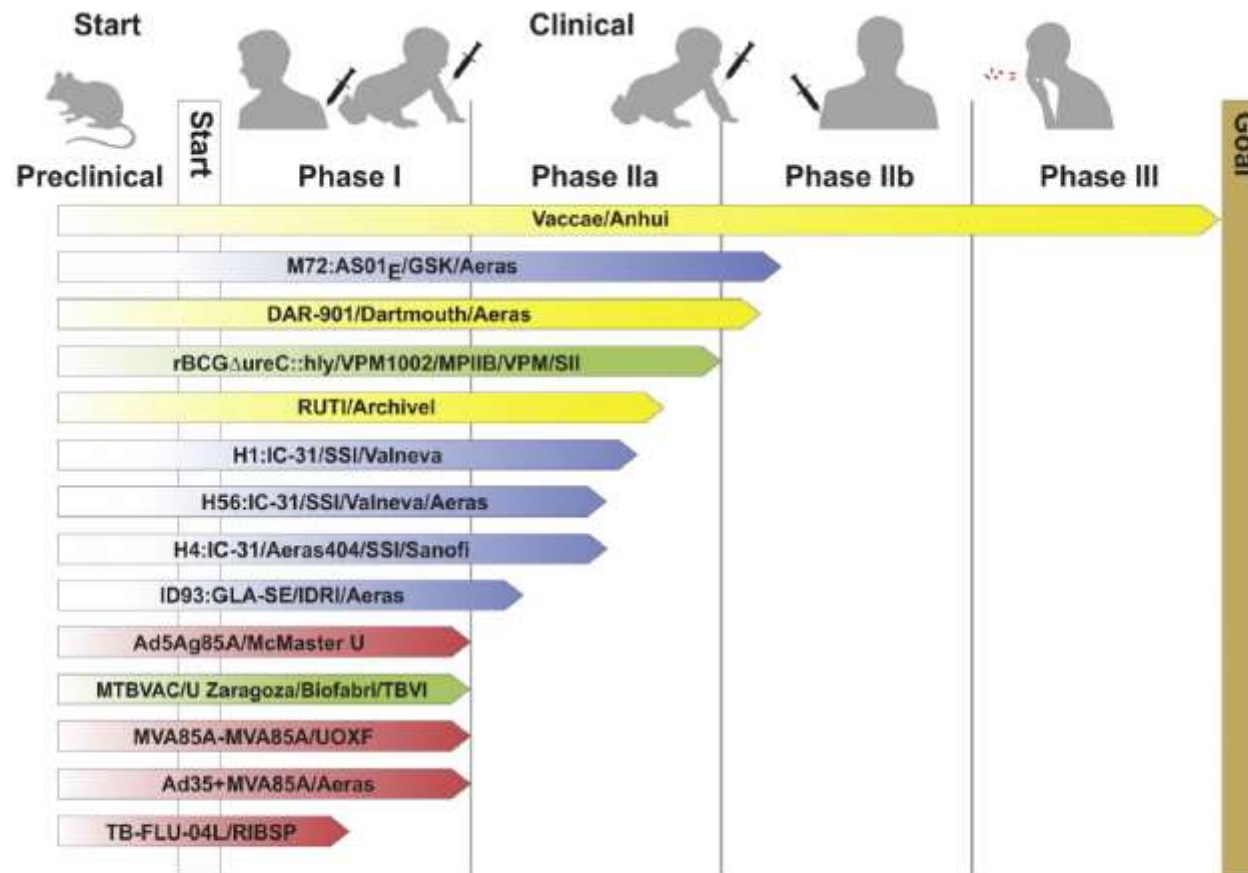


Figure 1. Pipeline of major TB vaccines in clinical trials. RUTI and Vaccae are therapeutic vaccines; all other vaccines are preventive. For further explanations of antigens, adjuvants, and genetic modifications of the vaccines, see Tables 1–5. (Abbreviations: GSK, Glaxo Smith Kline; MPIIB, Max Planck Institute for Infection Biology; VPM, Vakzine Projekt Management; SII, Serum Institute India; SSI, Statens Serum Institute; McMaster U, McMaster University; TBVI, Tuberculosis Vaccine Initiative; UOXF, University of Oxford; RIBSP, Research Institute for Biological Safety Problems.).

Table 1
Antigens used in subunit TB vaccines

Vaccine	Antigen	Description
M72	Rv1196	PPE family member
	Rv0125	Peptidase
H1	ESAT-6	Prominent antigen of Mtb encoded in region of difference 1
	Ag85B	Mycolyl transferase
H4	TB10.4	Prominent TB antigen
	Ag85B	Mycolyl transferase
H56	H1 + Rv2660c	Dormancy antigen
ID93	Rv2608	PPE family member
	Rv3619	Virulence factor
	Rv3620	Virulence factor
	Rv1813	Dormancy antigen
Ad5Ag85A	Antigen 85A	Mycolyl transferase
MVA85A	Antigen 85A	Mycolyl transferase
Ad35	Antigen 85A	Mycolyl transferase
	TB10.4	Prominent TB antigen
Ag85B	Antigen 85B	Mycolyl transferase
TB-FLU-04L	Antigen 85A	Mycolyl transferase

Table 4
Viable TB vaccine

Name	Vaccine	Modification
VPM1002	BCG	Chromosomal integration of listeriolysin encoding gene (perforation of phagosomal membrane); deletion of urease gene (acidification of phagosome)
MTBVAC	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Deletion of <i>PhoP</i> (transcription factor) and of <i>fadD26</i> (phthiocerol dimycocerosate synthesis)

TB, tuberculosis; BCG, bacille Calmette–Guérin.

Table 2
Adjuvants used for TB vaccines

Vaccine	Name	Composition
H1, H4, H56	IC31	Cationic peptide/TLR9 agonist
H1	CAF01	Cationic liposome/immunomodulatory glycolipid
ID93	GLA-SE	Oil in water emulsion/TLR4 agonist
M72	AS01E	Liposome/TLR4 agonist

TB, tuberculosis; TLR, toll-like receptor.

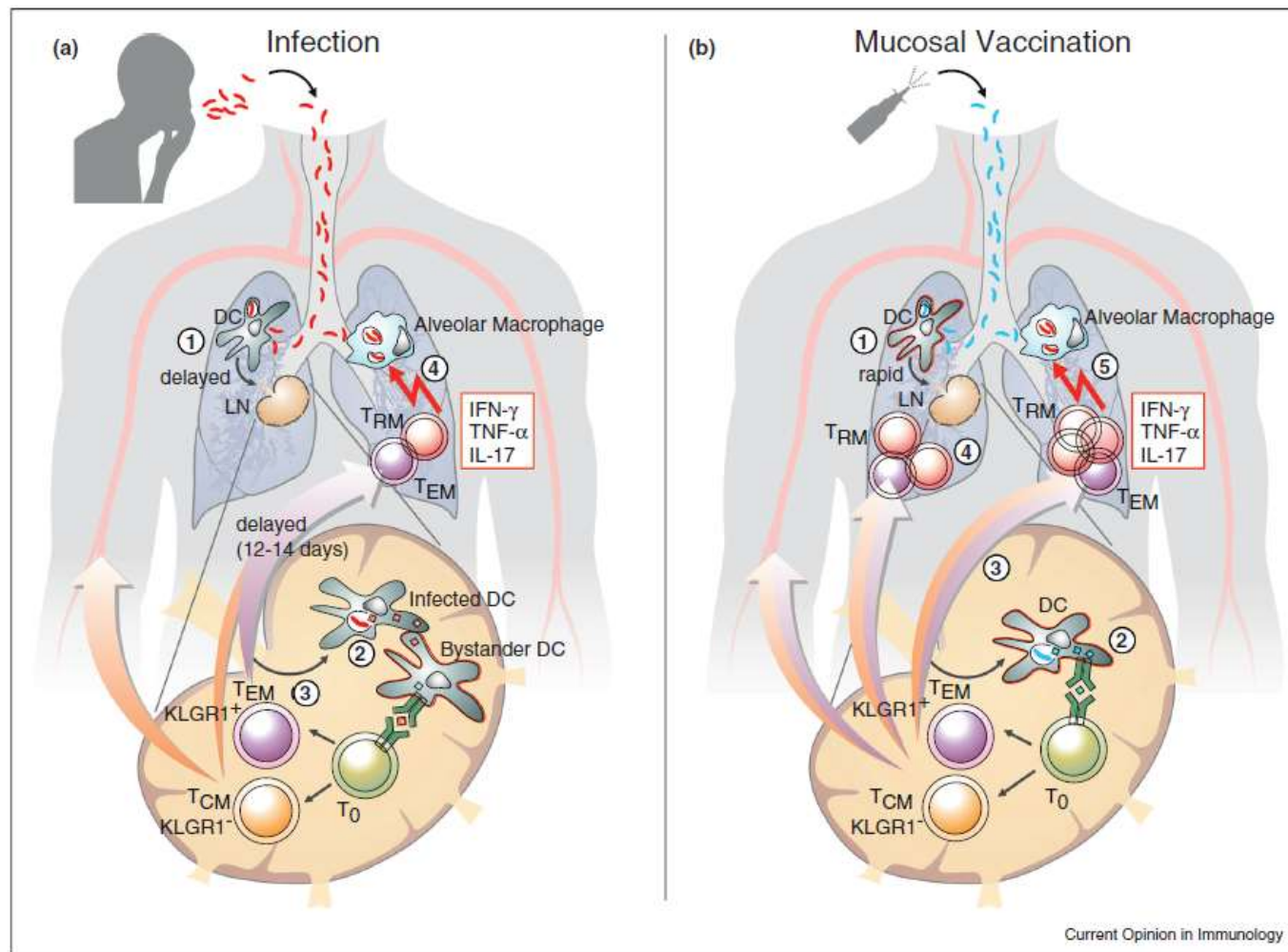
Table 3
Viral vectors used for TB vaccines

Name	Vector
MVA	Modified vaccinia Ankara virus
Ad5	Adenovirus 5
Ad35	Adenovirus 35
ChAd	Chimpanzee adenovirus
FLU	Replication-deficient influenza virus (H1N1)

TB, tuberculosis.

Table 5
Inactivated whole-cell mycobacterial vaccines

Name	Inactivated organism	Goal
DAR-901	Non-tuberculous Mycobacterium	Prevention
Mw	<i>Mycobacterium indicus pranii</i>	Therapy
Vaccae	<i>Mycobacterium vaccae</i>	Therapy
RUTI	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Therapy



Mucosal vaccination confers increased protection by inducing tissue resident memory T cells in the lungs. **(a)** Infection by Mtb. (1) Lung dendritic cell (DC) activation and migration is inhibited by Mtb infection, resulting in delayed T cell responses. (2) Owing to inhibition of DC activity, antigens are presented to naive T cells (T₀) by bystander DCs in the draining lymph node (LN) rather than by the infected DC. (3) Proliferation and differentiation of antigen-specific T central memory (T_{CM}) and T effector memory (T_{EM}) cells. T_{EM} (KLGR1⁺) home to the site of infection and produce cytokines. Less differentiated memory T cells (KLGR1⁻) enter the circulation where they travel to secondary lymphoid organs to establish populations of T_{CM} or, in the presence of inflammation, differentiate into T_{RM} in the tissues. (4) IFN- γ produced by T cells activates alveolar macrophages (AM), inducing Mtb growth inhibition. **(b)** Mucosal vaccination. (1) Antigens administered by aerosol or intranasal vaccination are taken up by DCs and carried to the draining LN. (2) DCs prime antigen-specific T cells. (3) T cells home to the lung or circulate to secondary lymphoid organs. (4) In the presence of the correct tissue signals, less differentiated KLGR1⁻ T cells differentiate into T_{RM} cells expressing CD69 and CD103 and remain in the lung. (5) Upon Mtb infection, pre-existing T_{RM} cells are activated and produce cytokines such as IFN- γ , which induces Mtb growth inhibition in AM.