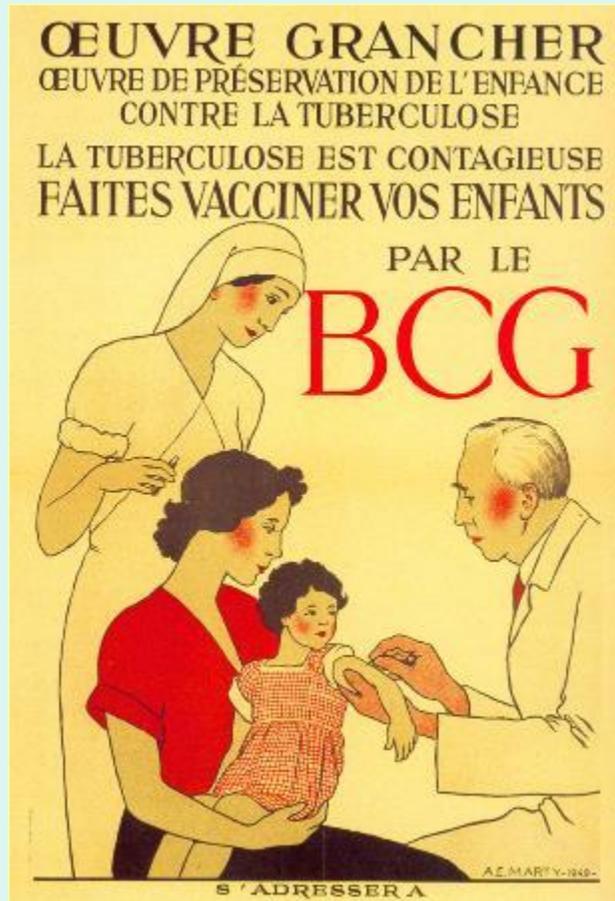


# BCG :Actualités 2019



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

*Journée du Groupe Vaccination-Prévention de la SPILF*  
*22 mai 2019*

# 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**

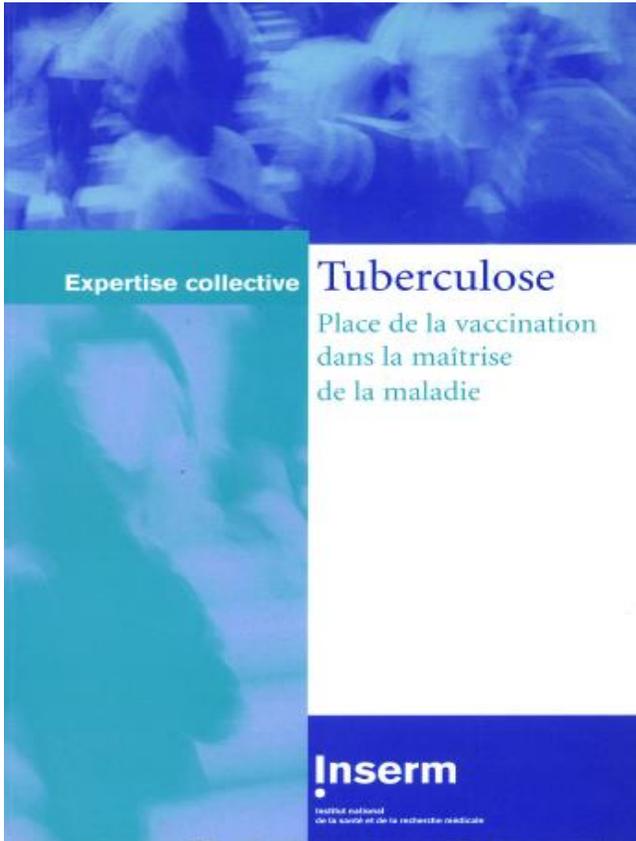
**$< 1$  pour 10 millions dans les 5 années précédentes**

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

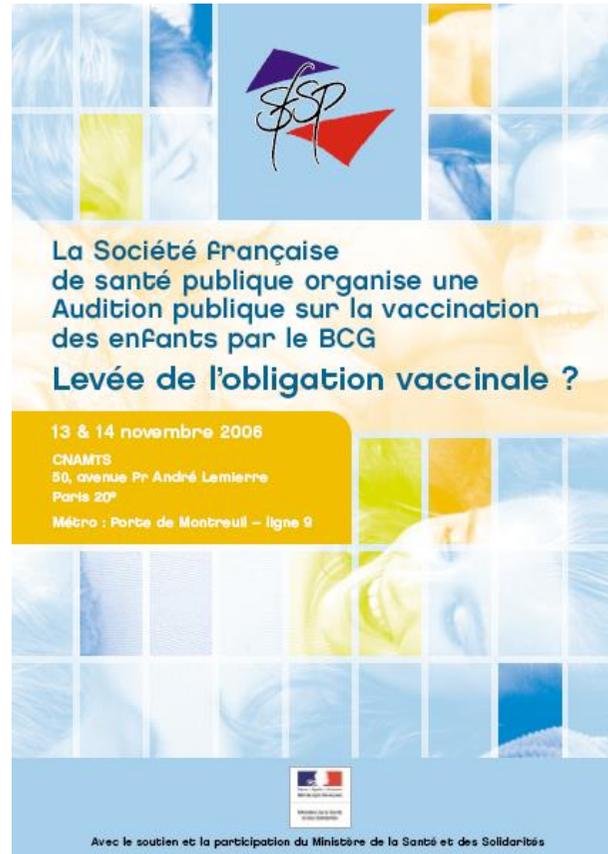
## AUGMENTATION DES CAS ET POLITIQUE VACCINALE

	<b>BCG ciblé CV = 95%</b>	<b>BCG ciblé CV = 50%</b>	<b>Arrêt</b>
<b>Nombre à vacciner</b>	<b>100 000</b>	<b>50 000</b>	<b>0</b>
<b>Nombre de cas en excès</b>	<b>80</b>	<b>195</b>	<b>320</b>
<b>Dont méningites et miliaires</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
<b>Cas en excès chez les enfants à risque faible</b>	<b>80</b>	<b>80</b>	<b>80</b>
<b>Enfants à risque élevé</b>	<b>0</b>	<b>115</b>	<b>240</b>

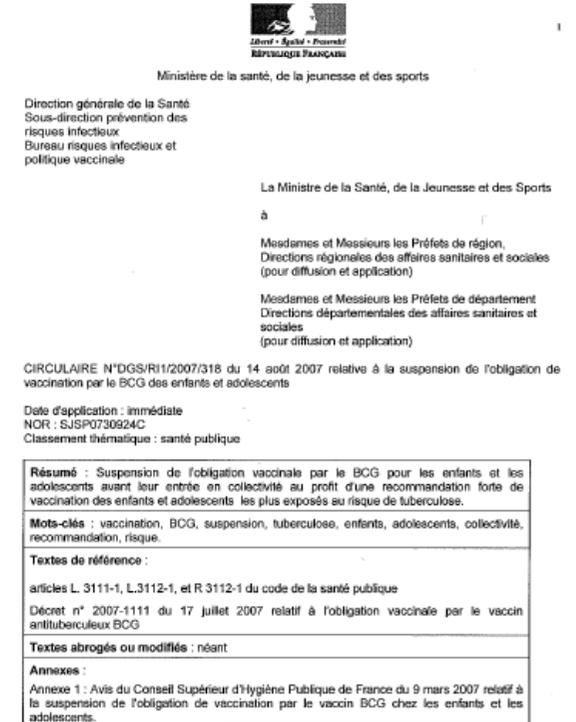
↗ des mycobactéries atypiques



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

# 2007 :BCG recommandé pour les enfants à risque

**Sont considérés comme enfants à risque élevé de tuberculose les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :**

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- 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 un antécédent familial de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte ;
- enfant 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 (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

**Les zones géographiques à forte incidence<sup>41</sup> tuberculeuse**, selon les estimations de l'OMS<sup>42</sup>, 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, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient à l'exception de Chypre, des Emirats Arabes Unis, d'Israël, de la Jordanie et d'Oman ;
- les pays d'Amérique centrale et du Sud à l'exception de Antigua et Barbuda, Barbade, Bermudes, Bonaire, Cuba et du Costa Rica, Curaçao, Jamaïque, Iles Vierges et Caïmans, Porto Rico ;
- les pays d'Europe centrale et de l'Est à l'exception de la Grèce, de la Hongrie, de la Slovaquie, de la Slovénie et de la Tchéquie ;

Rappel : **la revaccination** par le BCG, en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée depuis 2004. En conséquence, l'IDR à la tuberculine à 5 Unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG.

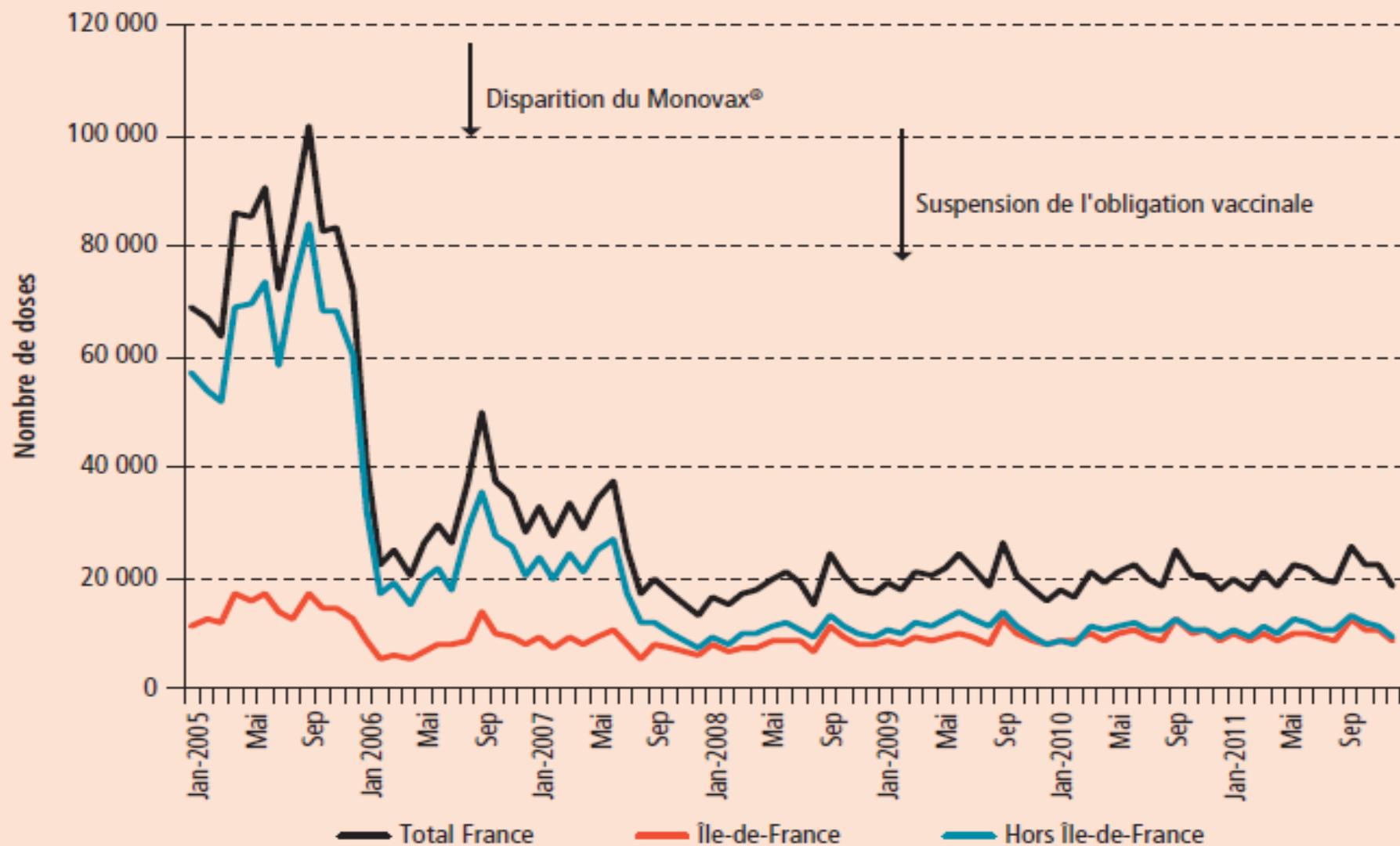
# Actualité des BCG disponibles en France



# 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

**Figure 2** Ventas de vaccin BCG aux officines, France métropolitaine, Île-de-France et hors Île-de-France, janvier 2005-décembre 2011 / **Figure 2** BCG vaccine sales to pharmacies, mainland France, Ile-de-France region and outside Ile-de-France region, January 2005-December 2011



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



# BCG polonais

Les substances actives sont des bacilles de Calmette-Guérin (BCG) souche Moreau (Brésil).

Une dose (0,1 mL) contient :

50 microgrammes (de 150 000 à 600 000 unités viables) de BCG partiellement déshydratés.

Une ampoule de poudre (**10 doses**) contient :

0,5 mg (de 1,5 millions à 6 millions unités viables) de BCG.

L'excipient est le glutamate de sodium

Une ampoule de solvant contient :

Solution isotonique de chlorure de sodium 1 mL.



## Présentation

5 ampoules de poudre et 5 ampoules de solvant de 1 mL

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

"BIOMED-LUBLIN" Wytwórnia Surowic i Szczepionek Spółka Akcyjna

Uniwersytecka Street No. 10, 20-029 Lublin, Poland

Pour chaque injection, il est nécessaire de préparer une suspension homogène avec une ampoule de solvant et une autre contenant la poudre. Le vaccin doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

Le volume à administrer est de 0,1 ml pour un patient quel que soit son âge.

L'ANSM souligne que la distribution du vaccin reste contingentée aux centres de PMI, de lutte antituberculeuse, de vaccination et aux maternités.

# 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



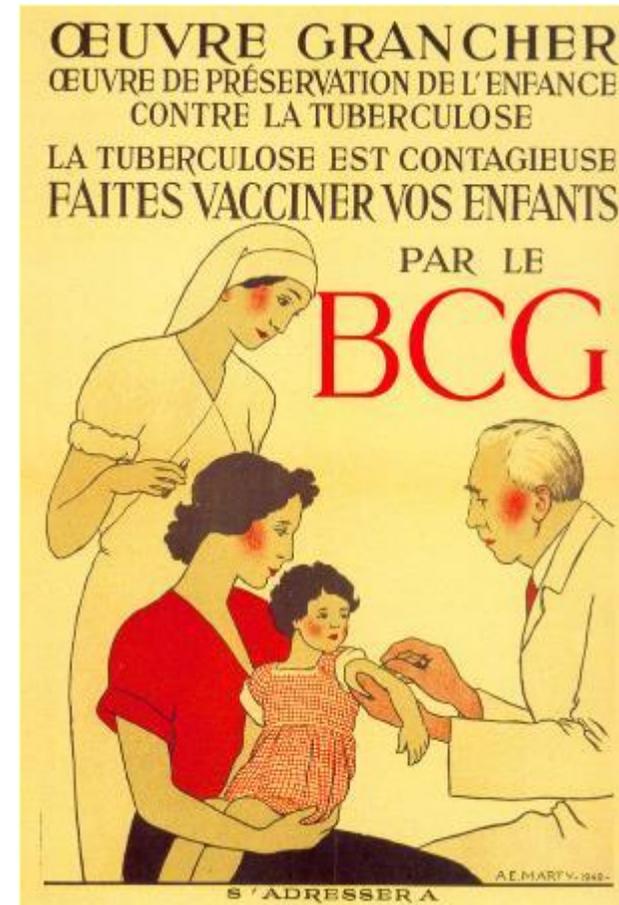
#### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché français

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

**CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES**  
76-78 AVENUE DU MIDI  
63800 CURNON D'AUVERGNE



# Actualité des recommandations



## AVIS

### Actualisation de l'avis du 22 mai 2015 relatif à l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie

18 avril 2016

#### Rappel du contexte

Compte tenu des pénuries successives du vaccin BCG et :

- 1) que le seul vaccin commercialisé en France depuis 2004, BCG SSI® (Statens Serum Institut) est actuellement totalement indisponible ;
- 2) que Sanofi Pasteur MSD propose en remplacement un vaccin polonais (Biomed-Lublin) « de façon transitoire et exceptionnelle », et que nous n'avons à ce stade aucune garantie sur un approvisionnement pérenne du marché avec ce vaccin sur les mois à venir.

#### Le HCSP recommande, conformément à son avis du 22 mai 2015 [1] :

- **de privilégier les structures habituées à pratiquer des vaccinations groupées, centres de PMI, CLAT, centres de vaccination, maternités, afin de ne pas perdre de doses de vaccin, celui-ci étant conditionné en multi-doses.**

Les cabinets médicaux (médecine générale, pédiatrie) désireux d'organiser des séances de vaccination groupée peuvent également avoir accès aux vaccins sous réserve de résoudre les problèmes logistiques (approvisionnement, chaîne du froid, stockage).

Les enfants âgés de plus de 5 ans et notamment « les enfants voyageurs », peuvent être vaccinés dans les structures telles que les centres de lutte antituberculeuse (CLAT).

## AVIS

Actualisation de l'avis du 22 mai 2015 relatif à  
l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie

18 avril 2016

- **un ordre de priorité en situation de pénurie durable**

**1<sup>er</sup> niveau :**

- **Guyane et Mayotte** : vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité.
- **Autres départements dont ceux de l'Ile-de-France** : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié [2] à l'exclusion de la seule résidence en Ile-de-France. Cette vaccination est pratiquée sans test tuberculinique préalable jusqu'à l'âge de trois mois.

**2<sup>e</sup> niveau** : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile-de-France.

**3<sup>e</sup> niveau, France entière** : vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 15 ans révolus sans antécédent de BCG, présentant un facteur de risque de tuberculose identifié [2], et après test tuberculinique négatif.

En situation de pénurie, les professionnels de santé ne constituent pas une population prioritaire et le HCSP rappelle son avis de mars 2010 recommandant la levée de l'obligation vaccinale [3].



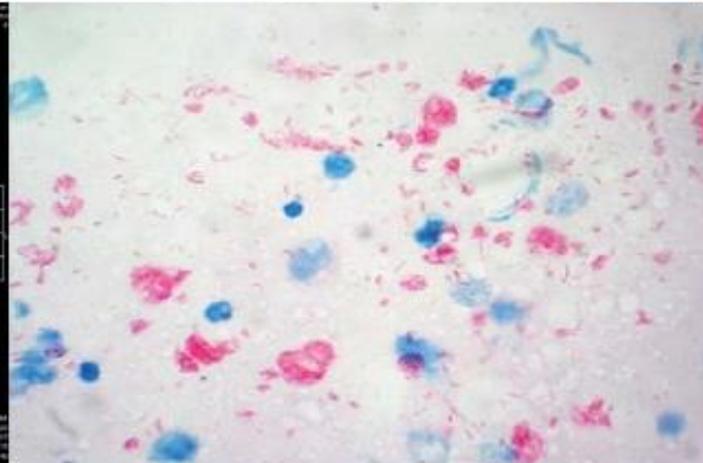
Haut  
Conseil de la  
Santé  
Publique

**Âge optimal  
de vaccination  
par le BCG chez  
les nourrissons**

**BCG avant ou après 1 mois de vie:  
Impact sur la population d'enfants ayant un  
déficit immunitaire**

# DICS

## « BCGite généralisée »



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

J Allergy Clin Immunol 2014;133:1134-1141

**Objectives:** We sought to describe the complications and risks associated with BCG vaccination in patients with SCID.

**Methods:** An extensive standardized questionnaire evaluating complications, therapeutics, and outcomes regarding BCG vaccination in patients given a diagnosis of SCID was widely distributed. Summary statistics and association analysis was performed.

**Results:** Data on 349 BCG-vaccinated patients with SCID from 28 centers in 17 countries were analyzed. Fifty-one percent of the patients had BCG-associated complications, 34% disseminated and 17% localized (a 33,000- and 400-fold increase, respectively, over the general population). Patients

receiving early vaccination ( $\leq 1$  month) showed an increased prevalence of complications ( $P = .006$ ) and death caused by BCG-associated complications ( $P < .0001$ ). The odds of experiencing complications among patients with T-cell numbers of  $250/\mu\text{L}$  or less at diagnosis was 2.1 times higher (95% CI, 1.4-3.4 times higher;  $P = .001$ ) than among those with T-cell numbers of greater than  $250/\mu\text{L}$ . BCG-associated complications were reported in 2 of 78 patients who received antimycobacterial therapy while asymptomatic, and no deaths caused by BCG-associated complications occurred in this group. In contrast, 46 BCG-associated deaths were reported among 160 patients treated with antimycobacterial therapy for a symptomatic BCG infection ( $P < .0001$ ).

**Conclusions:** BCG vaccine has a very high rate of complications in patients with SCID, which increase morbidity and mortality rates. Until safer and more efficient antituberculosis vaccines become available, delay in BCG vaccination should be considered to protect highly vulnerable populations from preventable complications. (J Allergy Clin Immunol 2014;133:1134-41.)

# 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	<i>P</i> 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.

# Dépistage néonatal

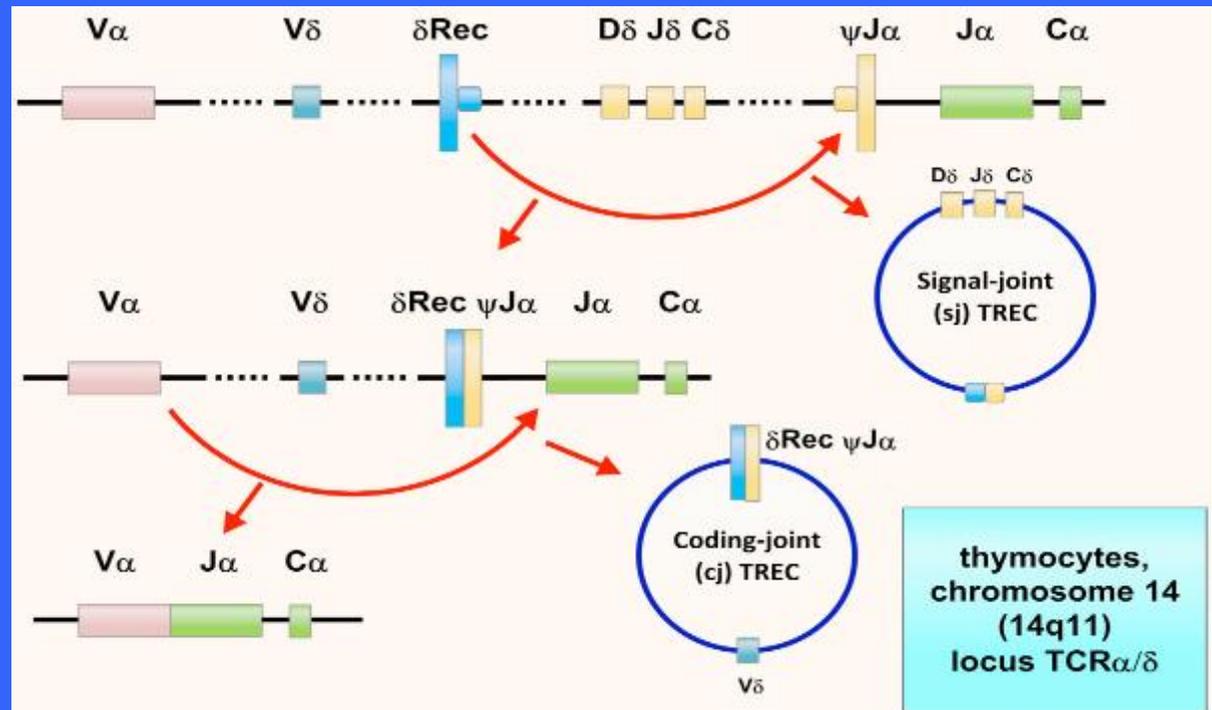
Critères de dépistage systématique

Asymptomatique à la naissance

Fatal avant l'âge de 1 an en absence de traitement

Traitement d'efficacité démontrée

Survie meilleure si traitement précoce



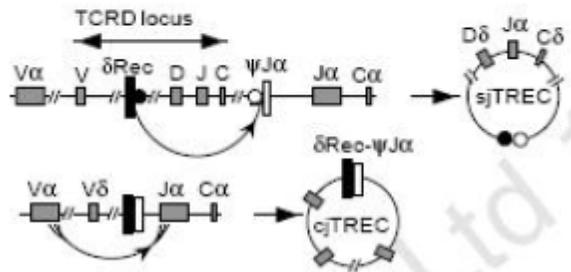
Programme de Recherche Médico-économique PRME 2013 Hors Champ Cancer  
Axe Innovation

## 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/mm<sup>3</sup>

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 / mm<sup>3</sup>
- | 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 deficit
- | 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 » (deficit partiels)

# Vaccination des professionnels de santé

Incidence de la Tuberculose en baisse

Données d'efficacité du BCG chez l'adulte

Augmentation du risque chez les soignants

Augmentation et gravité des MDR et XDR

Existence d'autres moyens pour réduire le risque

**Arret de l'obligation vaccinale** en sachant que le medecin du travail pourra proposer au cas par cas

Une vaccination par le BCG en fonction de l'évaluation du risque pour ceux ayant un test de reference négatif

# Haut Conseil de la santé publique

## AVIS

relatif à l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels de santé listés aux articles L. 3112-1, R. 3112-1 C et 2 du code de la santé publique

10 mars 2017

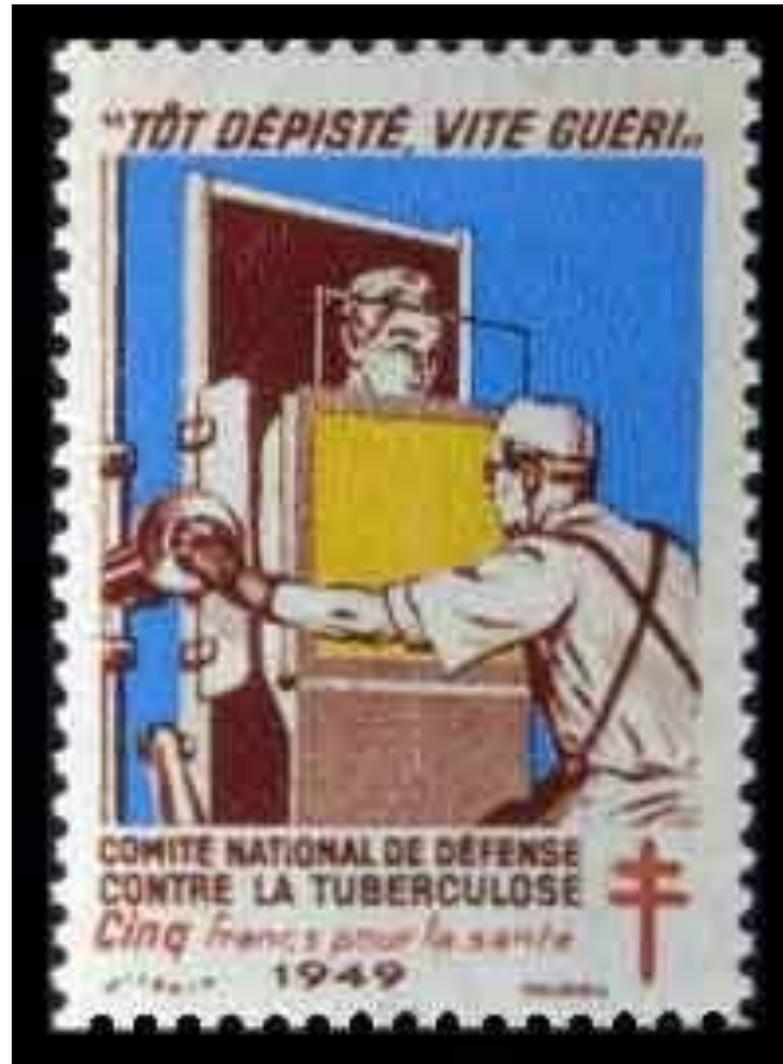
### Recommandations pour les professionnels<sup>43</sup>

**Le décret suspendant l'obligation de vaccination contre la tuberculose des professionnels visés aux articles R.3112-1C et R.3112-2 du code de la santé publique a été publié le 1er mars 2019.** Ainsi la vaccination par le BCG ne sera plus exigée lors de la formation ou de l'embauche de ces professionnels dès le 1er avril 2019. Toutefois, il appartiendra aux médecins du travail d'évaluer ce risque et de proposer, le cas échéant, une vaccination par le vaccin antituberculeux BCG au cas par cas aux professionnels du secteur sanitaire et social non antérieurement vaccinés et ayant un test immunologique de référence négatif et susceptibles d'être très exposés tels que :

- Les personnels en contact répété avec des patients tuberculeux et tout particulièrement ceux à risque de tuberculose multi résistante.
- Les personnels de laboratoires travaillant sur les mycobactéries (cultures, modèles animaux...)

Il est rappelé la nécessité d'un respect strict de mesures barrières (mesures standard et précaution air) pour les personnes travaillant dans les milieux à risque ([https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/06/HY\\_XXV\\_PS\\_versionSF2H.pdf](https://sf2h.net/wp-content/uploads/2017/06/HY_XXV_PS_versionSF2H.pdf))

# Actualité du (des) BCG



## RESEARCH

---

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

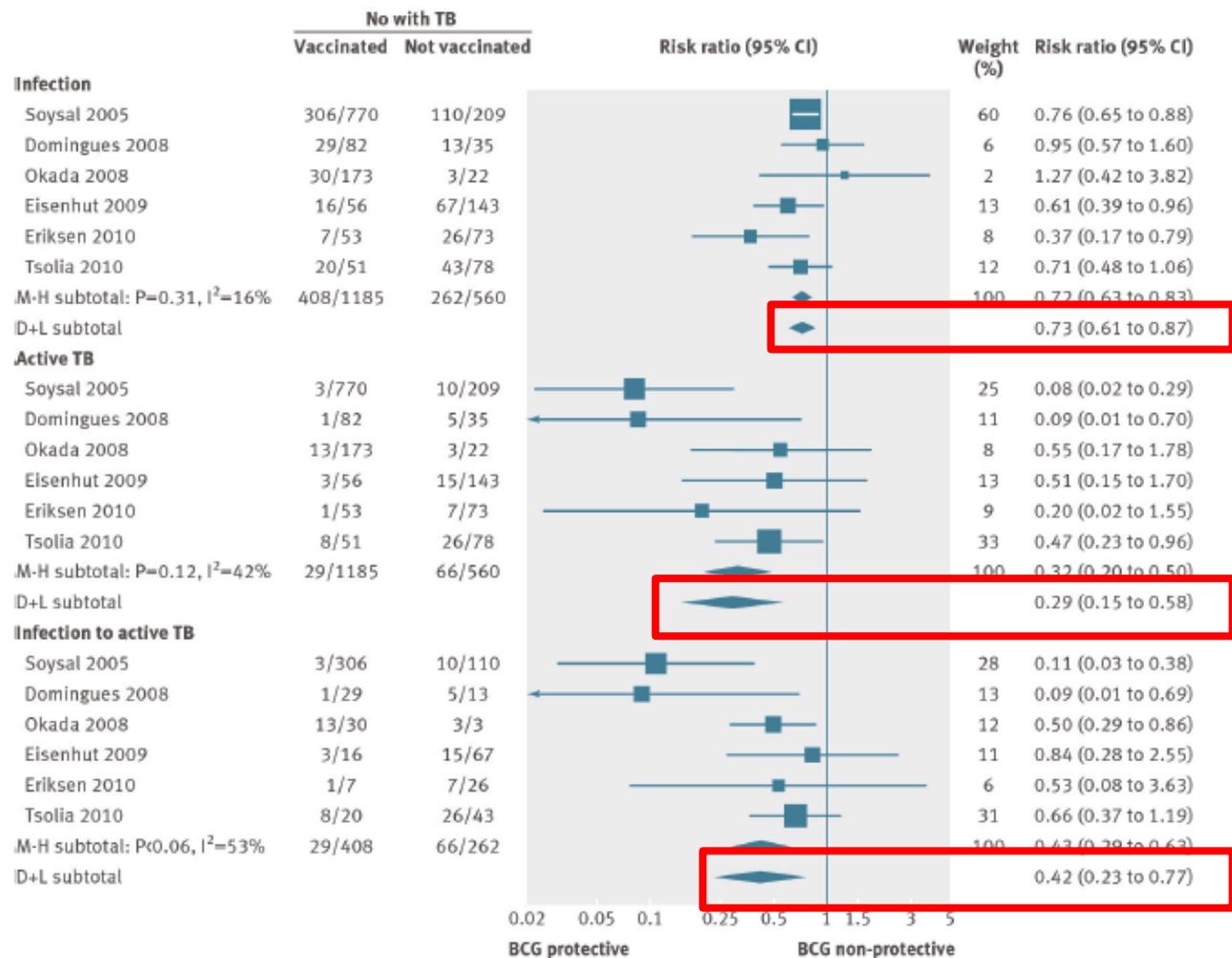


OPEN ACCESS

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

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



**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 Heldal, 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**

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

**Efficacité 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)**

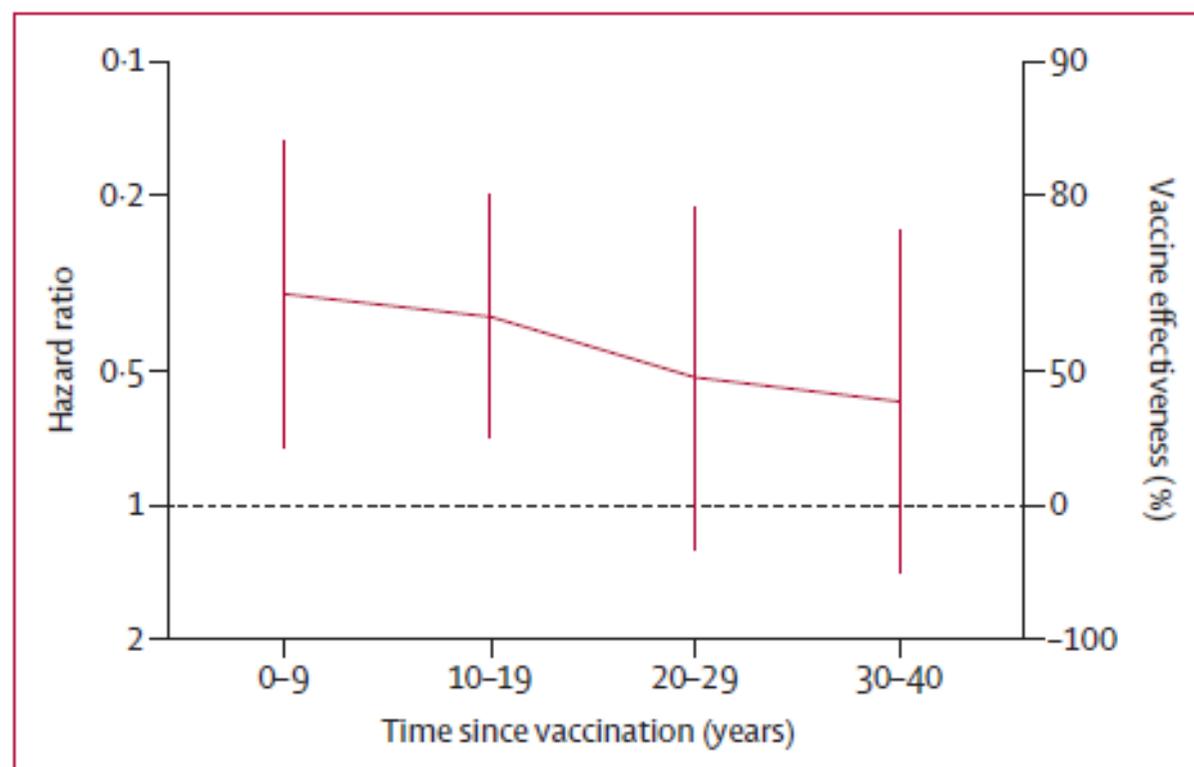
**20-29 ans : 50 % (-19 à 79)**

**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 Haldal, 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.

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



# CV BCG Outils de mesure

(Données de vente)

Enquetes specifiques



Certificats de Santé



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vaccine](http://www.elsevier.com/locate/vaccine)



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

L. Rossignol<sup>a,b,+</sup>, J.-P. Guthmann<sup>c</sup>, S. Kernéis<sup>b,d</sup>, I. Aubin-Auger<sup>e</sup>, A. Lasserre<sup>b,d</sup>,  
P. Chauvin<sup>b,d</sup>, C. Pelat<sup>b,d</sup>, T. Hanslik<sup>b,f</sup>, D. Lévy-Bruhl<sup>c</sup>, T. Blanchon<sup>b,d</sup>

### BCG :Inserm InVS Reseau med Sentinelles Objectif de l'étude

Identifier les determinants du statut vaccinal des enfants eligibles  
Nés apres la suspension de l'obligation vaccinale et  
Decrire les pratiques vis-à-vis du BCG chez les medecins generalistes



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

L. Rossignol<sup>a,b,+</sup>, J.-P. Guthmann<sup>c</sup>, S. Kernéis<sup>b,d</sup>, I. Aubin-Augere<sup>e</sup>, A. Lasserre<sup>b,d</sup>,  
P. Chauvin<sup>b,d</sup>, C. Pelat<sup>b,d</sup>, T. Hanslik<sup>b,f</sup>, D. Lévy-Bruhl<sup>c</sup>, T. Blanchon<sup>b,d</sup>

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

# CV BCG Outils de mesure

## Certificats de santé



**TROISIÈME CERTIFICAT DE SANTÉ**  
À ÉTABLIR OBLIGATOIREMENT AU COURS DU 24<sup>e</sup> MOIS.  
Loi n° 86.1307 du 29 déc. 1986. Loi n° 89.899 du 18 déc. 1989.  
*Ne pas remplir les cases tranchées*

**cerfa**  
N° 12598\*02

**Enfant**

Nom \_\_\_\_\_  
Prénom \_\_\_\_\_  
Date de naissance : jour \_\_\_\_\_ mois \_\_\_\_\_ an \_\_\_\_\_ Sexe : Fém.  Masc.   
Lieu de naissance : \_\_\_\_\_ Commune \_\_\_\_\_  
Code postal \_\_\_\_\_ Commune \_\_\_\_\_  
Adresse du domicile : \_\_\_\_\_ Commune \_\_\_\_\_  
M.  Mme  Mlle  Nom \_\_\_\_\_ Tél. \_\_\_\_\_  
Prénom \_\_\_\_\_ Adresse \_\_\_\_\_  
Code postal \_\_\_\_\_ Commune \_\_\_\_\_

**Famille** Nom de naissance de la mère \_\_\_\_\_  
Prénom \_\_\_\_\_ Date de naissance : jour \_\_\_\_\_ mois \_\_\_\_\_ an \_\_\_\_\_  
Nombre d'enfants vivant au foyer \_\_\_\_\_  
Si vous faites actuellement garder votre enfant :  
 crèche collective  crèche parentale  Halte-garderie  Structure multi-accueils  Chez vous par un tiers  
 Assistante maternelle dans le cadre d'une crèche familiale  Assistante maternelle indépendante  Autre  
Garde à temps complet, (jour ET nuit) :  Assistant(e) familial(a)  Pouponnière

Profession : (inscrire le numéro correspondant à votre réponse)  
Mère : 1. Agriculteur exploitant 4. Profession \_\_\_\_\_ Mère : 1. Actif 5. Chômeur

**PARTIE MÉDICALE**

**Vaccinations** Indiquer une réponse affirmative en cochant la case correspondante

	DT Polio	Coq.	H. Infl.	Hep. Vitale B	Pneumo-coque
1 <sup>re</sup> dose	<input type="checkbox"/>				
2 <sup>e</sup> dose	<input type="checkbox"/>				
3 <sup>e</sup> dose	<input type="checkbox"/>				
Rappel	<input type="checkbox"/>				

ROR : 1 dose  2 doses   
BCG fait : Non  Oui   
il existe une recommandation de vaccination antituberculeuse : Non  Oui   
Autres vaccins, (précisez) : \_\_\_\_\_

**Antécédents**

	Non	Oui
- Prematurité < 33 sem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Crises à répétition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Affections broncho-pulmonaires à répétition dont au moins 3 affections « sifflantes »	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Accident domestiques (chute, brûlure, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui :  
intoxication  brûlures  chute/traumatisme   
Autres (précisez) : \_\_\_\_\_

Nombre d'hospitalisations depuis le 9<sup>e</sup> mois : \_\_\_\_\_  
Précisez les causes : \_\_\_\_\_

**Développement psychomoteur**

	Non	Oui
Comprend une consigne simple	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nomme au moins une image	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Superpose des objets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Associe deux mots	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Motricité symétrique des 4 membres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marche acquise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si oui à quel âge ? _____ mois		

**Mesures**

Poids \_\_\_\_\_ kg Taille \_\_\_\_\_ cm  
IMC \_\_\_\_\_ Périmètre crânien \_\_\_\_\_ cm

Examen de l'œil : Normal non  oui   
Exploration de l'audition : Normale non  oui   
Dents cariées / Nombre total de dents : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Autres informations**

Allaitement au sein : non  oui   
Si oui :  
durée de l'allaitement au sein en semaines : \_\_\_\_\_  
dont allaitement exclusif : \_\_\_\_\_  
Présence d'un risque de saturnisme : non  oui

**Tableau 3. Couverture vaccinale (CV) BCG à 9 mois, région Ile-de-France, 2008 à 2017 (source Conseils départementaux, Services départementaux de PMI, données brutes non redressées)**

Couverture vaccinale (CV) du BCG à 9 mois en Ile-de-France selon la cohorte de naissance, 2008-2017							
Cohorte de naissance	Tous secteurs		PMI		Libéral		Ecart PMI/ libéral
	N	CV	N	CV	N	CV	%
2008*	59 136	73,1%	14 177	87,5%	13 211	64,9%	22,6%
2009	53 567	76,2%	25 313	88,4%	26 655	64,0%	24,4%
2010**	46 066	78,3%	22 617	88,2%	21 146	67,3%	20,9%
2011	48 433	80,4%	22 908	88,8%	20 385	71,5%	17,3%
2012**	40 754	83,3%	22 326	89,3%	16 137	75,8%	12,5%
2013	47 016	84,9%	22 862	91,1%	22 344	77,7%	13,4%
2014	53 972	80,9%	25 207	89,6%	26 499	71,6%	18,0%
2015	38 607	77,0%	22 860	88,5%	14 069	65,1%	27,0%
2016	19 170	45,7%	12 828	53,9%	5212	30,4%	26,20%
2017 <sup>*, **, ***</sup>	13 466	43,8%	8 753	64,6%	2016	23,3%	42,6%

N : nombre d'enfants avec BCG réalisés à 9 mois

\* Absence de données par secteur (PMI, libéral) dans les départements 77, 78 et 94 en 2008 et dans le département 77 en 2017

\*\* Absence de données pour les départements 95 en 2010, 77 en 2012, 91,92 et 93 en 2017

\*\*\* Données provisoires pour 2017

A noter que chaque année une petite fraction de certificats est remplie dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral (ex : 5% en 2015, 6% en 2016 et 7% en 2017)

**Tableau 3. Couverture vaccinale (CV) BCG à 9 mois, région Ile-de-France, 2008 à 2017 (source Conseils départementaux, Services départementaux de PMI, données brutes non redressées)**

Couverture vaccinale (CV) du BCG à 9 mois en Ile-de-France selon la cohorte de naissance, 2008-2017							
Cohorte de naissance	Tous secteurs		PMI		Libéral		Ecart PMI/ libéral
	N	CV	N	CV	N	CV	%
2008*	59 136	73,1%	14 177	87,5%	13 211	64,9%	22,6%
2009	53 567	76,2%	25 313	88,4%	26 655	64,0%	24,4%
2010**	46 066	78,3%	22 617	88,2%	21 146	67,3%	20,9%
2011	48 433	80,4%	22 908	88,8%	20 385	71,5%	17,3%
2012**	40 754	83,3%	22 326	89,3%	16 137	75,8%	12,5%
2013	47 016	84,9%	22 862	91,1%	22 344	77,7%	13,4%
2014	53 972	80,9%	25 207	89,6%	26 499	71,6%	18,0%
2015	38 607	77,0%	22 860	88,5%	14 069	65,1%	27,0%
2016	19 170	45,7%	12 828	53,9%	5212	30,4%	26,20%
2017 <sup>*, **, ***</sup>	13 466	43,8%	8 753	64,6%	2016	23,3%	42,6%

N : nombre d'enfants avec BCG réalisés à 9 mois

\* Absence de données par secteur (PMI, libéral) dans les départements 77, 78 et 94 en 2008 et dans le département 77 en 2017

\*\* Absence de données pour les départements 95 en 2010, 77 en 2012, 91,92 et 93 en 2017

\*\*\* Données provisoires pour 2017

A noter que chaque année une petite fraction de certificats est remplie dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral (ex : 5% en 2015, 6% en 2016 et 7% en 2017)

**Tableau 3. Couverture vaccinale (CV) BCG à 9 mois, région Ile-de-France, 2008 à 2017 (source Conseils départementaux, Services départementaux de PMI, données brutes non redressées)**

Couverture vaccinale (CV) du BCG à 9 mois en Ile-de-France selon la cohorte de naissance, 2008-2017							
Cohorte de naissance	Tous secteurs		PMI		Libéral		Ecart PMI/ libéral
	N	CV	N	CV	N	CV	%
2008*	59 136	73,1%	14 177	87,5%	13 211	64,9%	22,6%
2009	53 567	76,2%	25 313	88,4%	26 655	64,0%	24,4%
2010**	46 066	78,3%	22 617	88,2%	21 146	67,3%	20,9%
2011	48 433	80,4%	22 908	88,8%	20 385	71,5%	17,3%
2012**	40 754	83,3%	22 326	89,3%	16 137	75,8%	12,5%
2013	47 016	84,9%	22 862	91,1%	22 344	77,7%	13,4%
2014	53 972	80,9%	25 207	89,6%	26 499	71,6%	18,0%
2015	38 607	77,0%	22 860	88,5%	14 069	65,1%	27,0%
2016	19 170	45,7%	12 828	53,9%	5212	30,4%	26,20%
2017 <sup>*, **, ***</sup>	13 466	43,8%	8 753	64,6%	2016	23,3%	42,6%

N : nombre d'enfants avec BCG réalisés à 9 mois

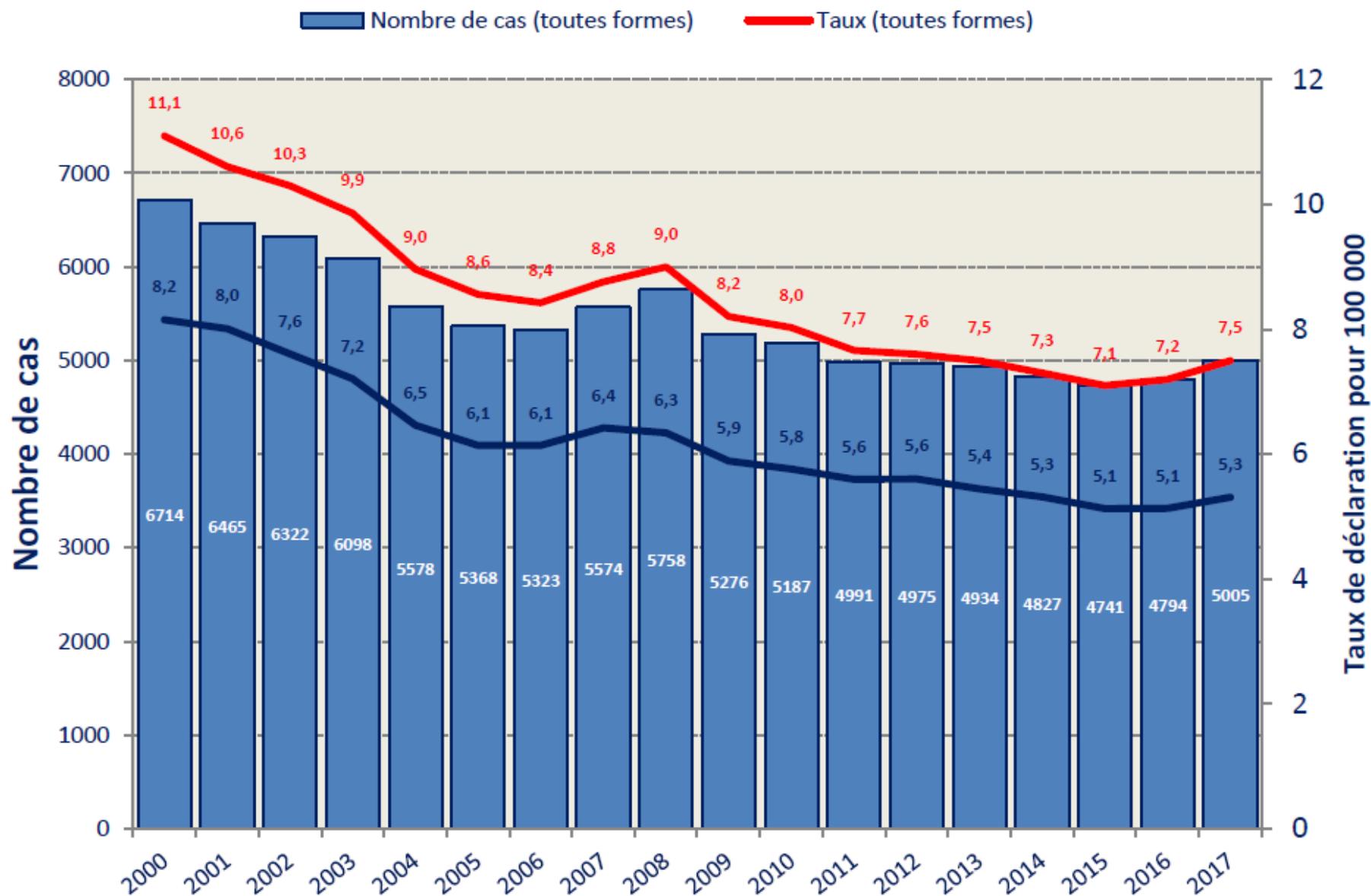
\* Absence de données par secteur (PMI, libéral) dans les départements 77, 78 et 94 en 2008 et dans le département 77 en 2017

\*\* Absence de données pour les départements 95 en 2010, 77 en 2012, 91,92 et 93 en 2017

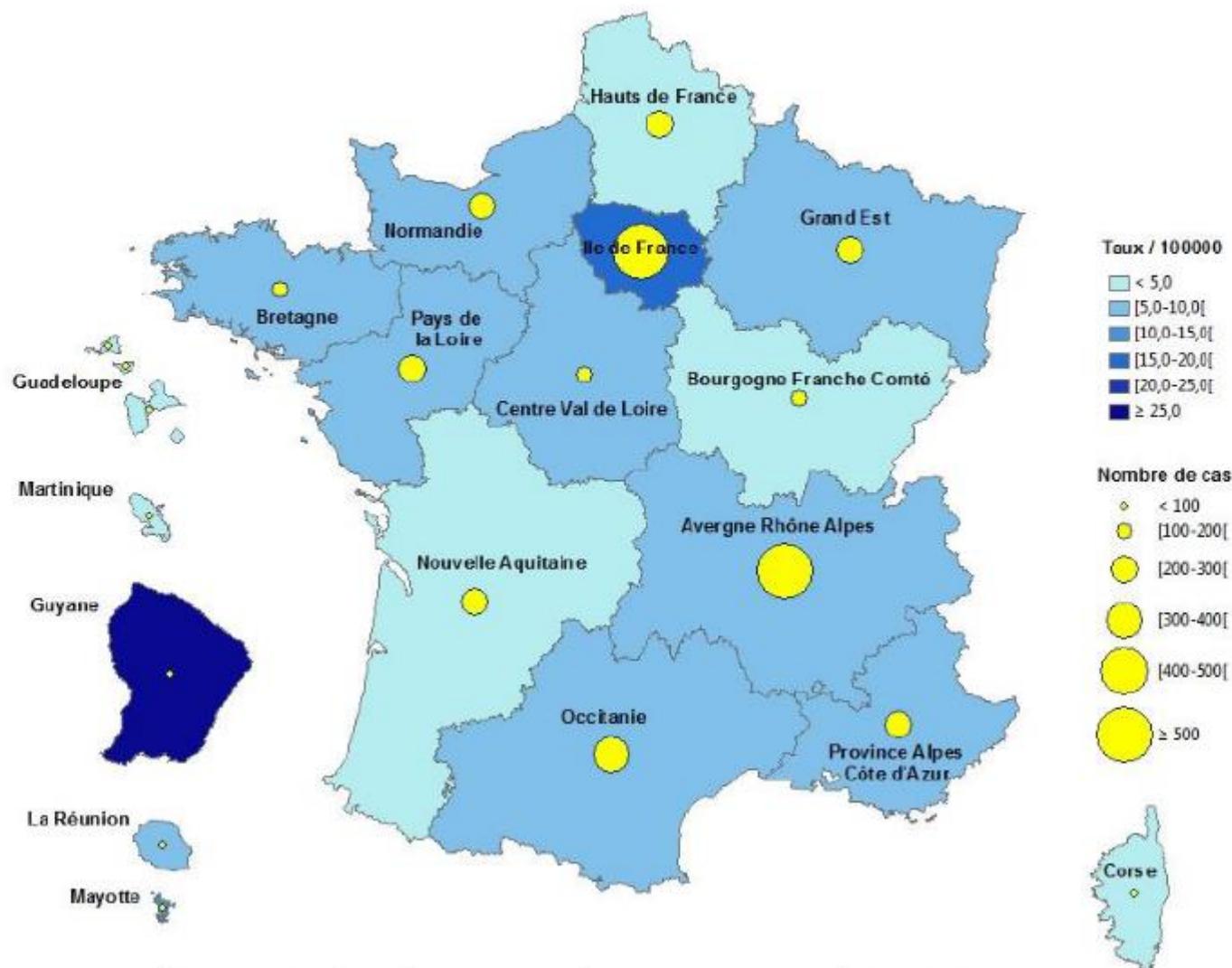
\*\*\* Données provisoires pour 2017

A noter que chaque année une petite fraction de certificats est remplie dans d'autres secteurs que la PMI et le libéral (ex : 5% en 2015, 6% en 2016 et 7% en 2017)

Figure 1: Nombre total de cas et taux de déclaration de tuberculoses, France, 2000-2017 (source:DO tuberculose; données de population: ELP, Insee)



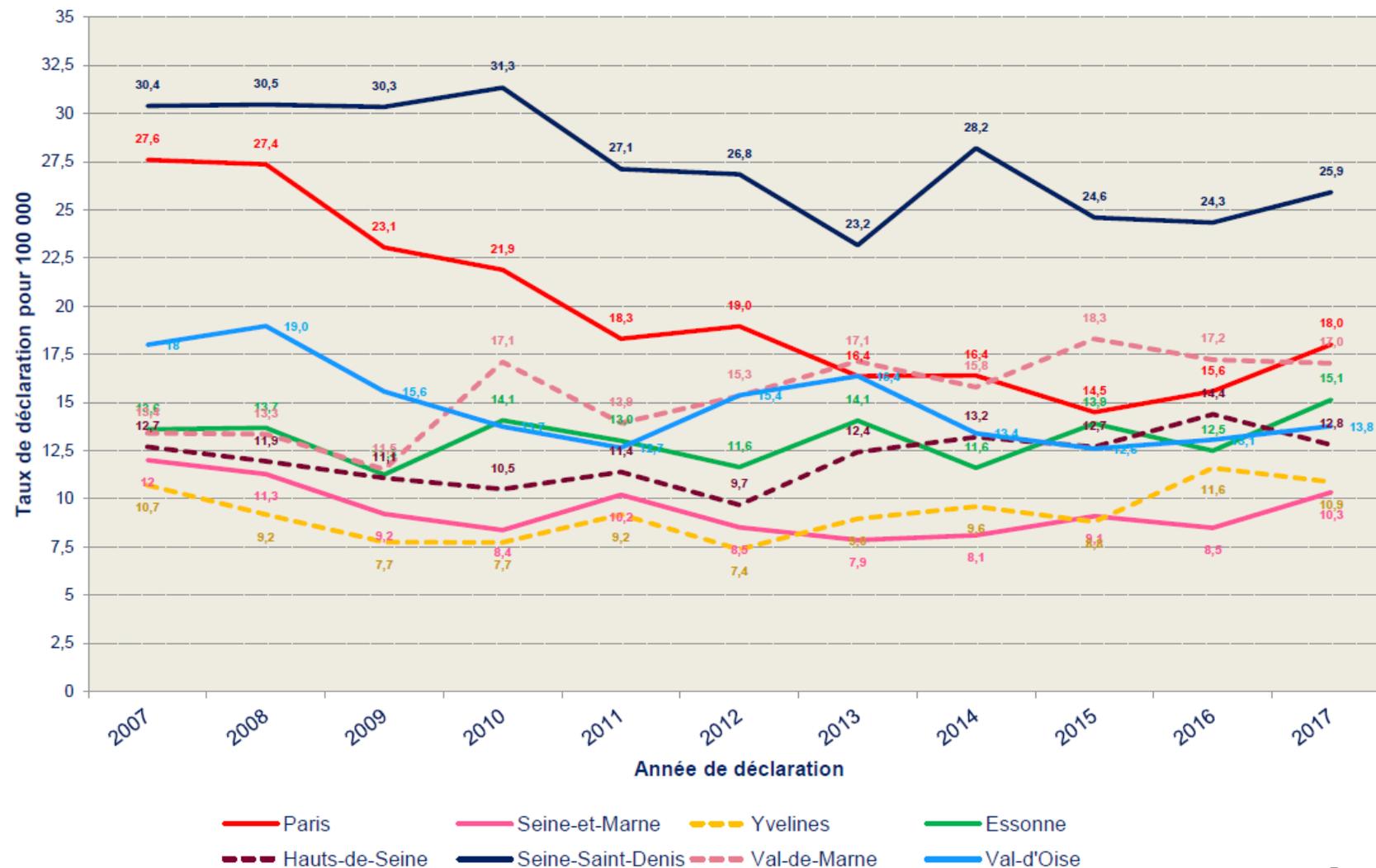
# NOMBRE DE CAS DE TUBERCULOSE MALADIE ET TAUX POUR 100 000 Hab. , FRANCE ENTIÈRE, 2017



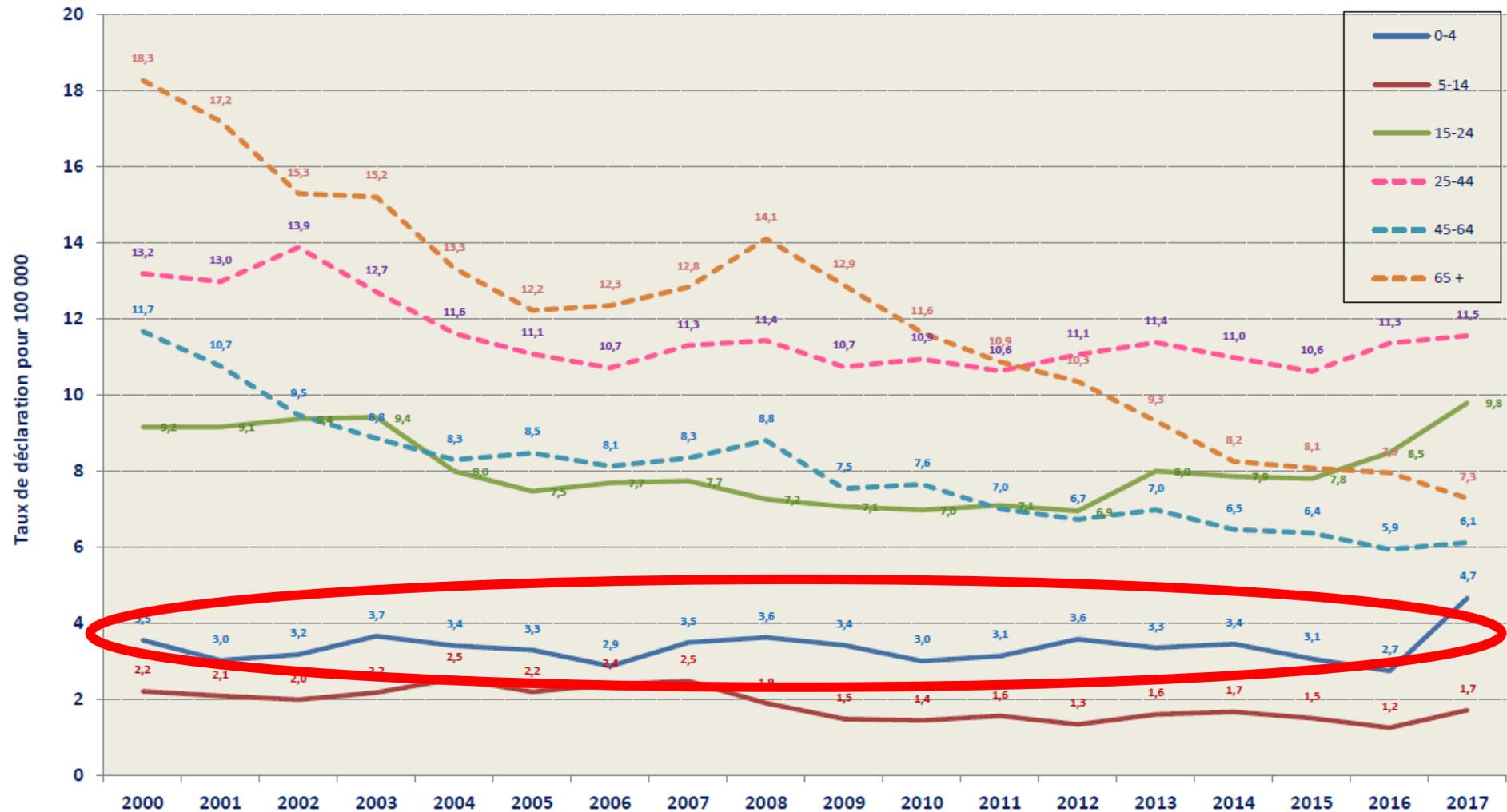
**Tableau 1 : Taux de déclaration (pour 100 000 habitants) de la tuberculose maladie en Guyane, à Mayotte et en l'Île-de-France, 2008 -2017**

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
France entière	9,0	8,2	8,0	7,7	7,6	7,5	7,3	7,1	7,2	7,5
Guyane	22,8	23,6	15,7*	22,6	24,2	18,1	24,1	18,3	32,2	32,5
Mayotte				17,9	16,9	13,8	13,2	25,9	14,2	14,0
<b>Ile de France</b>	<b>17,9</b>	<b>15,8</b>	<b>16,2</b>	<b>14,9</b>	<b>14,7</b>	<b>14,7</b>	<b>14,9</b>	<b>14,5</b>	<b>14,9</b>	<b>15,8</b>
Paris	27,4	23,1	21,9	18,3	19,0	16,4	16,4	14,5	15,6	18,0
Seine-et-Marne	11,3	9,2	8,4	10,2	8,5	7,9	8,1	9,1	8,5	10,3
Yvelines	9,2	7,7	7,7	9,2	7,4	9	9,6	8,8	11,6	10,9
Essonne	13,7	11,3	14,1	13,0	11,6	14,1	11,6	13,9	12,5	15,1
Hauts-de-Seine	11,9	11,1	10,5	11,4	9,7	12,4	13,2	12,7	14,4	12,8
<b>Seine Saint Denis</b>	<b>30,5</b>	<b>30,3</b>	<b>31,3</b>	<b>27,1</b>	<b>26,8</b>	<b>23,2</b>	<b>28,2</b>	<b>24,6</b>	<b>24,3</b>	<b>25,9</b>
Val-de-Marne	13,3	11,5	17,1	13,9	15,3	17,1	15,8	18,3	17,2	17,0
Val-d'Oise	19,0	15,6	13,7	12,7	15,4	16,4	13,4	12,6	13,1	13,8

# 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



# Tuberculose : enfants de moins de 5 ans

- **2017 : 3,6% des cas : 181 cas** (2,3% en 2016 ;  $p < 0,001$ )
  - IdF : 123 cas (68%)
  - FM hors IdF : 53 cas (29%)
  - DOM : 5 cas (3%)

Nés en France dans 79%

Sur 103 enfants de moins de 5 ans dont le pays de naissance des parents est renseigné, 68 (66%) avaient au moins un parent né à l'étranger

# 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%)  $p < 0,001$**

**Tableau 2.** Répartition des cas de tuberculose parmi les enfants âgés de moins de 12 ans selon la région de déclaration\*, l'éligibilité vaccinale et le statut vaccinal, France métropolitaine et Guyane, 2005 et 2017

Région de déclaration		Statut vaccinal	2005 n (%)	2013 N (%)	2017 n (%)
Ile-de-France		Vaccinés	91 (82%)	24 (50%)	38 (45%)
		Non vaccinés	8 (7%)	13 (27%)	18 (21%)
		Statut vaccinal inconnu	12 (11%)	11 (23%)	28 (33%)
Guyane		Vaccinés	2	3	2
		Non vaccinés	0	0	0
		Statut vaccinal inconnu	1	0	1
France métropolitaine hors Ile-de-France	Total	Vaccinés	74 (63%)	35 (30%)	51 (28%)
		Non vaccinés	29 (25%)	58 (49%)	101 (56%)
		Statut vaccinal inconnu	15 (12%)	25 (21%)	28 (16%)
	dont éligibles **	Vaccinés		32 (37%)	41 (33%)
		Non vaccinés		41 (48%)	67 (54%)
		Statut vaccinal inconnu		13 (15%)	16 (13%)

\* Le lieu de déclaration est ici utilisé car le lieu de domicile n'est pas renseigné pour l'ensemble des cas. Lorsque renseigné, le département de déclaration et de domicile étaient les mêmes dans 99% des cas en 2005 et 2014.

\*\* les principaux critères d'éligibilité vaccinale ont été ajoutés à la fiche de DO en juillet 2007. Le lieu de naissance de l'enfant, de ses parents et les antécédents de tuberculose dans la famille sont pris en compte dans cette analyse.

# Tuberculose moins de 12 ans

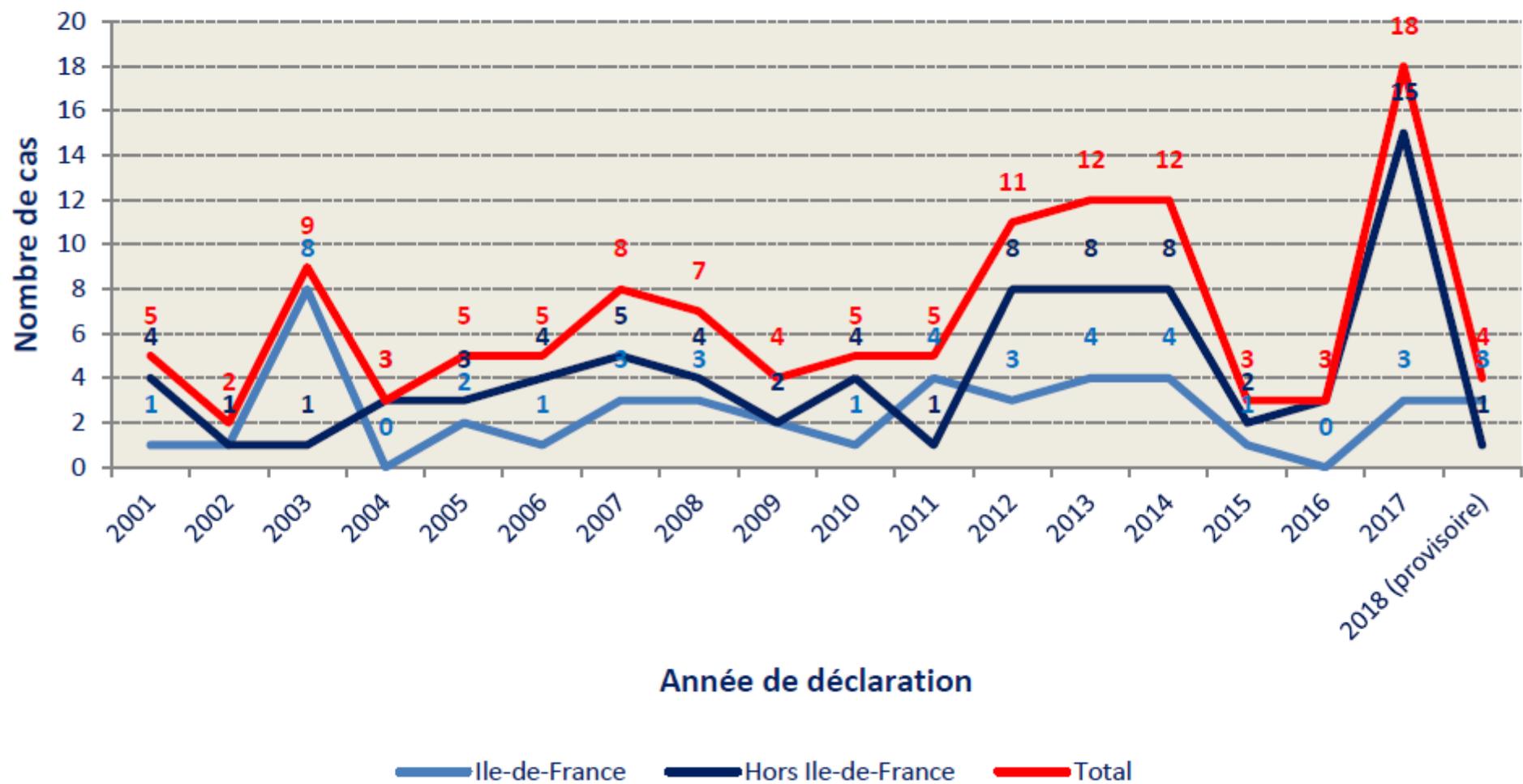
- IdeF proportion de cas vaccinés : 82% en 2005 ; 45% en 2017  $p < 0,001$   
(33% de statut vaccinal inconnu)
- FM hors IdeF : proportion de cas non vaccinés : 56% en 2017 ; 25% en 2005  
(66% de ces enfants étaient éligibles)  $p < 0,001$

- **Meningites et Miliaries**

18 cas en 2017 (chez des moins de 15 ans)

- 8(44%) vaccinés ou très probablement contaminés en période néonatale
- 5(28%) non vaccinés et non éligibles
- 5 (28%) non vaccinés et éligibles

Figure 3: Nombre de tuberculoses neuroméningées ou miliaires chez l'enfant de < 15 ans, 2001-2018, Ile-de-France et France hors Ile-de-France (source: DO tuberculose, données provisoires pour 2018)



# Actualité des futurs BCG



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Current Opinion in  
Immunology

## BCG — old workhorse, new skills

M Gengenbacher<sup>1,2,3</sup>, NE Nieuwenhuizen<sup>1,3</sup> and SHE Kaufmann<sup>1</sup>



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<sup>Mmar</sup>, 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<sup>+</sup> 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

<sup>1</sup>Max Planck Institute for Infection Biology, Department of Immunology, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

<sup>2</sup>Public 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](mailto:kaufmann@mpiib-berlin.mpg.de))

<sup>3</sup>These 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<sup>\*</sup>].

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.

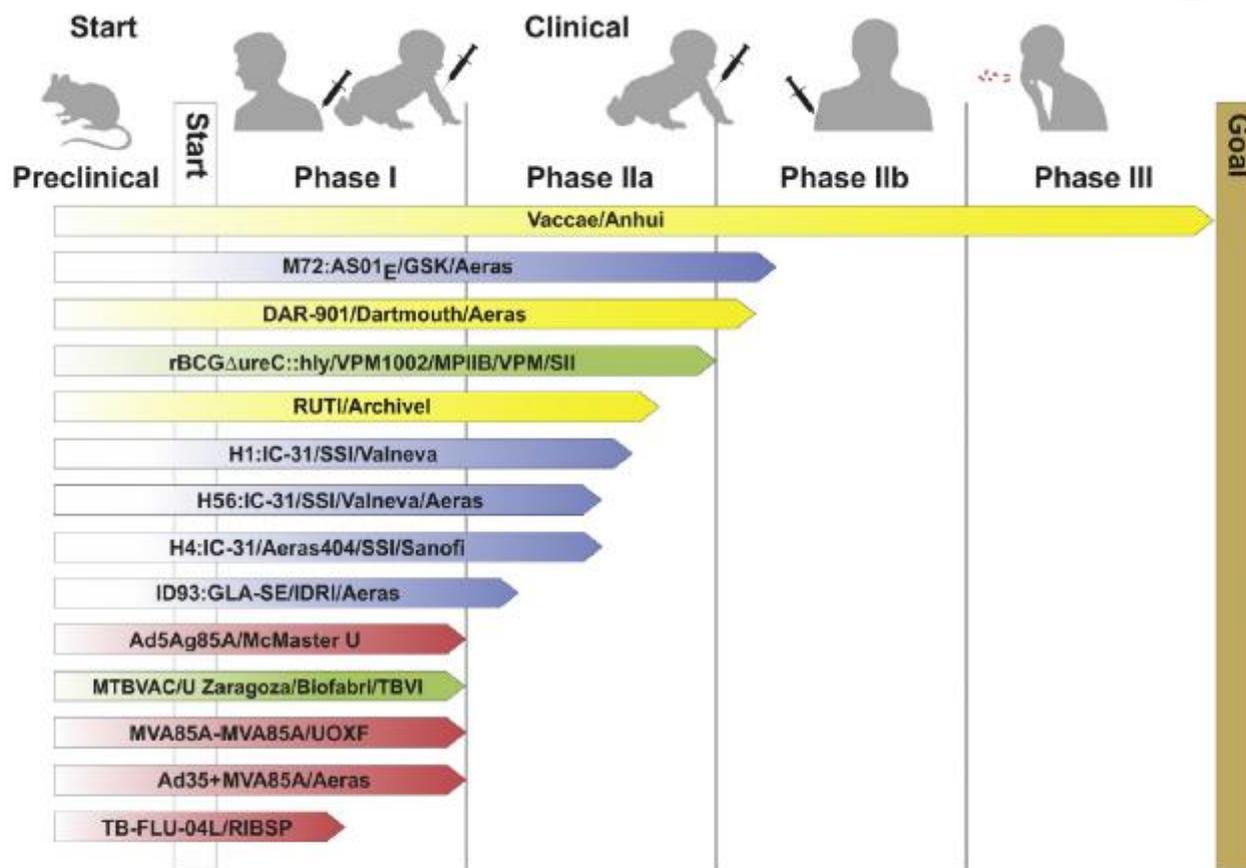
# Les candidats vaccins

- | 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.

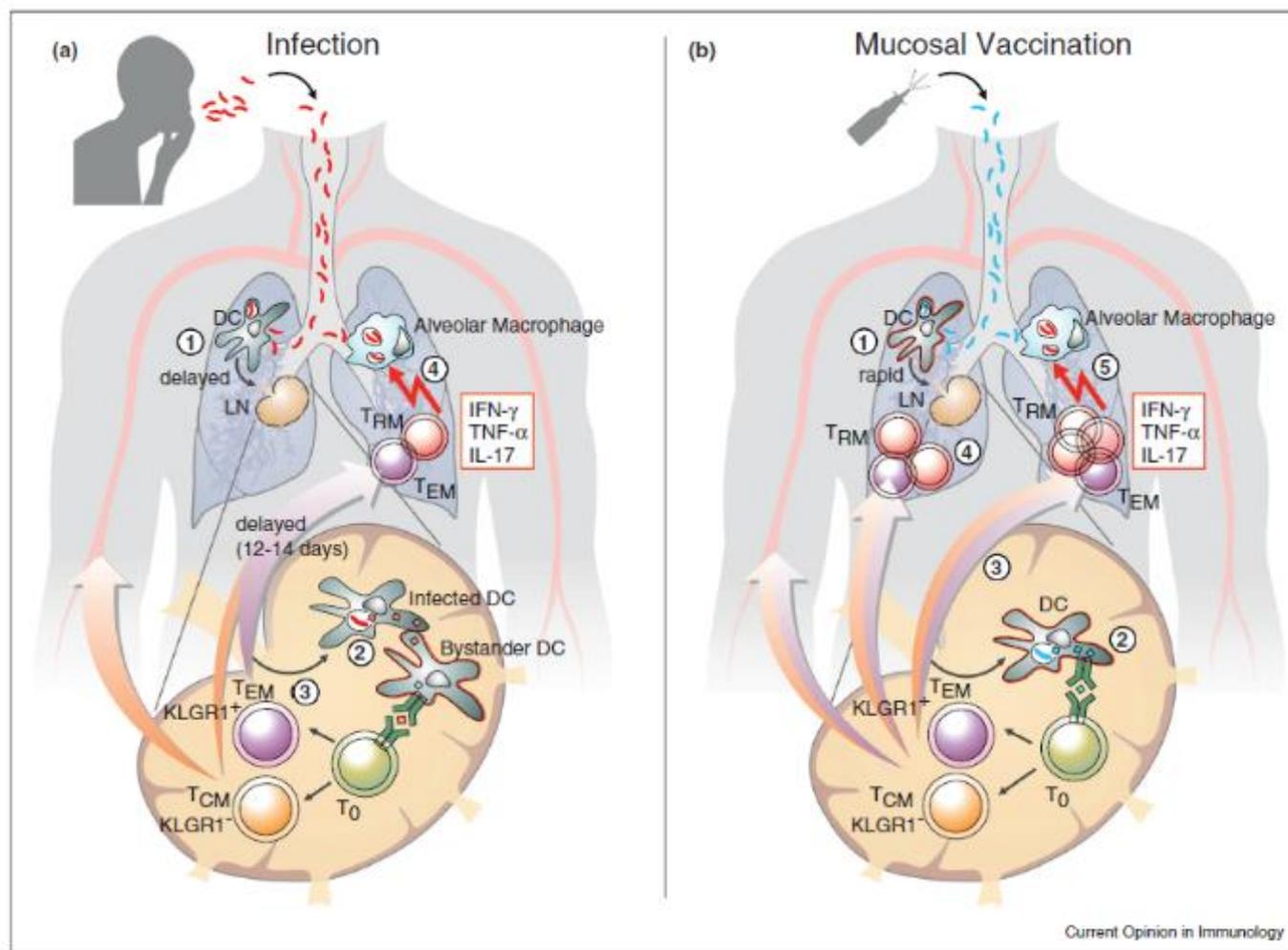
**Table 3**  
Viral vectors used for TB vaccines

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 (T<sub>0</sub>) 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<sub>CM</sub>) and T effector memory (T<sub>EM</sub>) cells. T<sub>EM</sub> (KLGR1<sup>+</sup>) home to the site of infection and produce cytokines. Less differentiated memory T cells (KLGR1<sup>-</sup>) enter the circulation where they travel to secondary lymphoid organs to establish populations of T<sub>CM</sub> or, in the presence of inflammation, differentiate into T<sub>RM</sub> in the tissues. (4) IFN- $\gamma$  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<sup>-</sup> T cells differentiate into T<sub>RM</sub> cells expressing CD69 and CD103 and remain in the lung. (5) Upon Mtb infection, pre-existing T<sub>RM</sub> cells are activated and produce cytokines such as IFN- $\gamma$ , which induces Mtb growth inhibition in AM.



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## **MVA85A vaccine to enhance BCG for preventing tuberculosis (Review)**

Kashangura R, Jullien S, Garner P, Johnson S

Virus vecteur : vaccine Ankara modifié  
Ag 85 A :enzyme impliquée dans la biosynthese  
De la paroi de M.Tuberculosis  
Administré comme booster chez des vaccinés BCG

## Main results

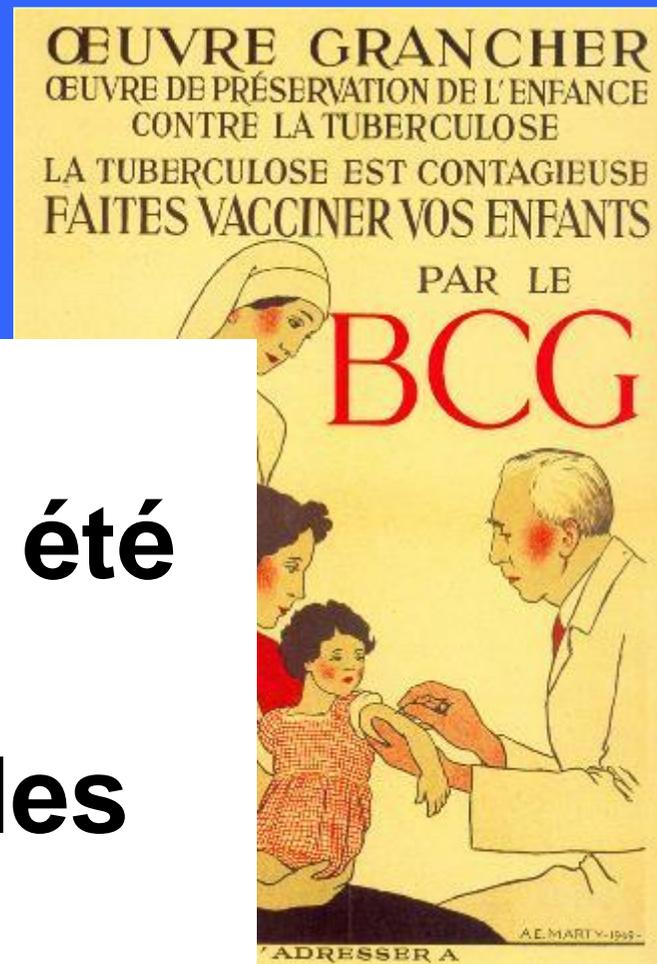
The search identified six studies relating to four Phase 2 randomized controlled trials enrolling 3838 participants. Funding was by government bodies, charities, and philanthropic donors. Five studies included infants, one of them infants born to HIV-positive mothers. One study included adults living with HIV. All trials included authors from Oxford University who led the laboratory development of the vaccine. Participants received intradermal MVA85A after BCG in some studies, and before selective deferred BCG in HIV-exposed infants.

The largest trial in 2797 African children was well conducted with low risk of bias for most parameters. Risk of bias was uncertain for selective reporting because there were no precise case definition endpoints for active tuberculosis published prior to the trial analysis.

MVA85A added to BCG compared to BCG alone probably has no effect on the risk of developing microbiologically confirmed tuberculosis (RR 0.97, 95% CI 0.58 to 1.62; 3439 participants, 2 trials; moderate-certainty evidence), or the risk of starting on tuberculosis treatment (RR 1.10, 95% CI 0.92 to 1.33; 3687 participants, 3 trials; moderate-certainty evidence). MVA85A probably has no effect on the risk of developing latent tuberculosis (RR 1.01, 95% CI 0.85 to 1.21; 3831 participants, 4 trials; moderate-certainty evidence). Vaccinating people with MVA85A in addition to BCG did not cause life-threatening serious adverse effects (RD 0.00, 95% CI -0.00 to 0.00; 3692 participants, 3 trials; high-certainty evidence). Vaccination with MVA85A is probably associated with an increased risk of local skin adverse effects (3187 participants, 3 trials; moderate-certainty evidence), but not systemic adverse effect related to vaccination (144 participants, 1 trial; low-certainty evidence). This safety profile is consistent with Phase 1 studies which outlined a transient, superficial reaction local to the injection site and mild short-lived symptoms such as malaise and fever.

## Authors' conclusions

MVA85A delivered by intradermal injection in addition to BCG is safe but not effective in reducing the risk of developing tuberculosis.

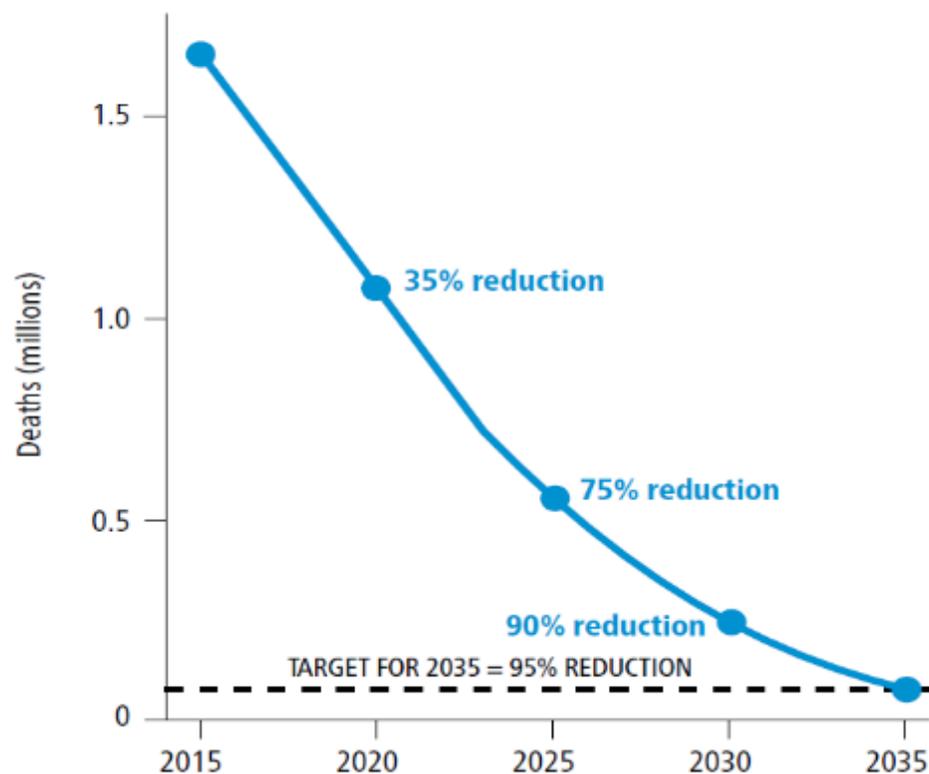
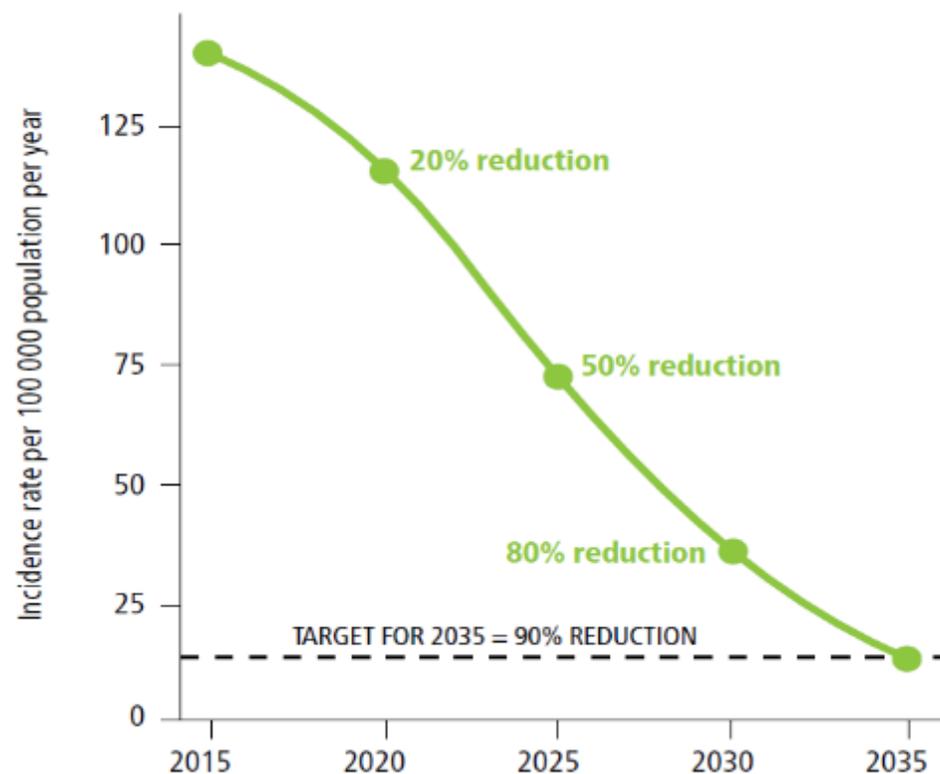


**Les enfants a risque ont été bien definis**  
**Il est indispensable de les vacciner**

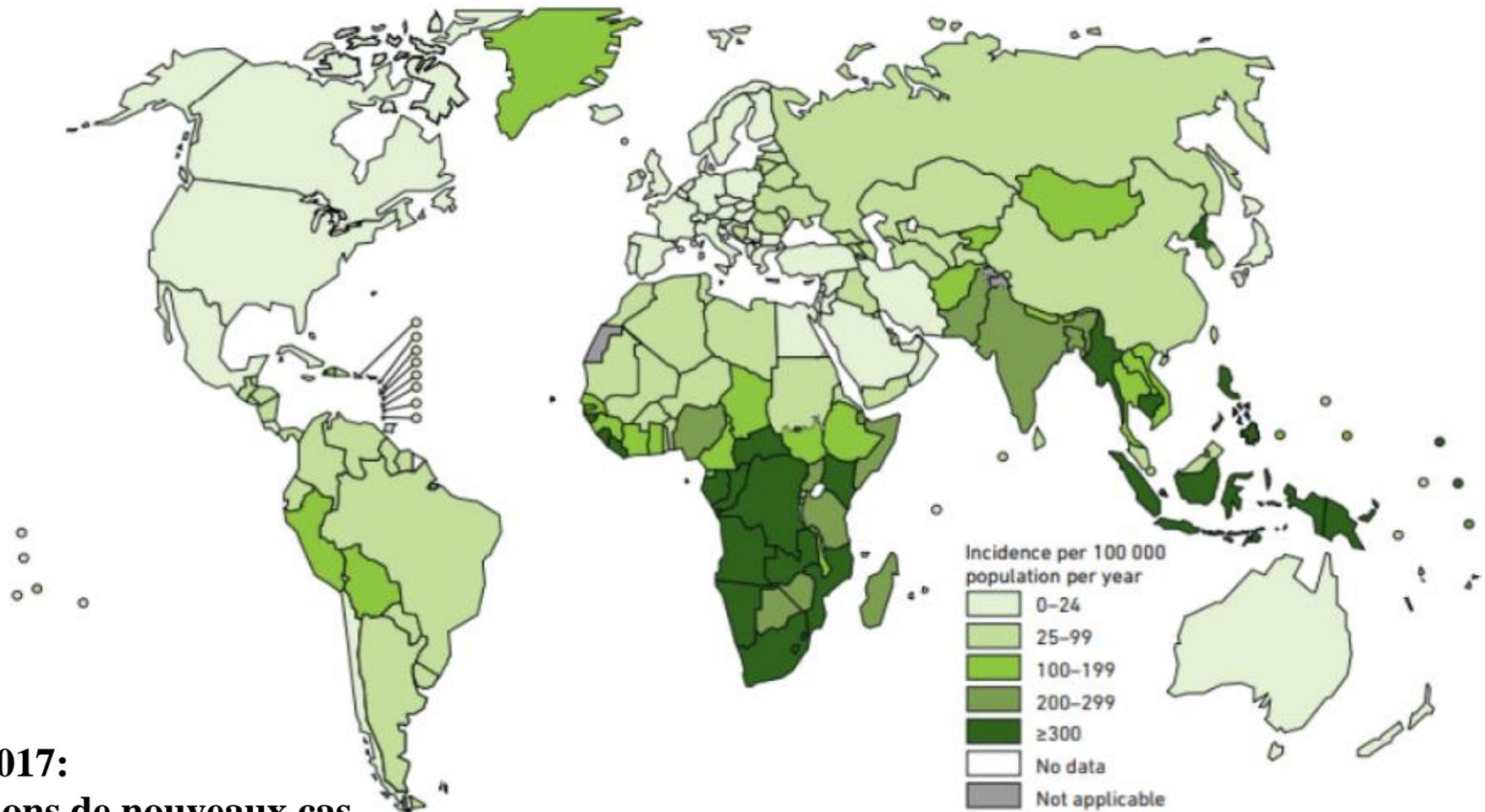


# Tuberculosis OMS

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



# ESTIMATION DE L'INCIDENCE DE LA TUBERCULOSE, 2017



**OMS 2017:**  
**10 millions de nouveaux cas**  
**1 600 000 décès dont 300 000 VIH+**