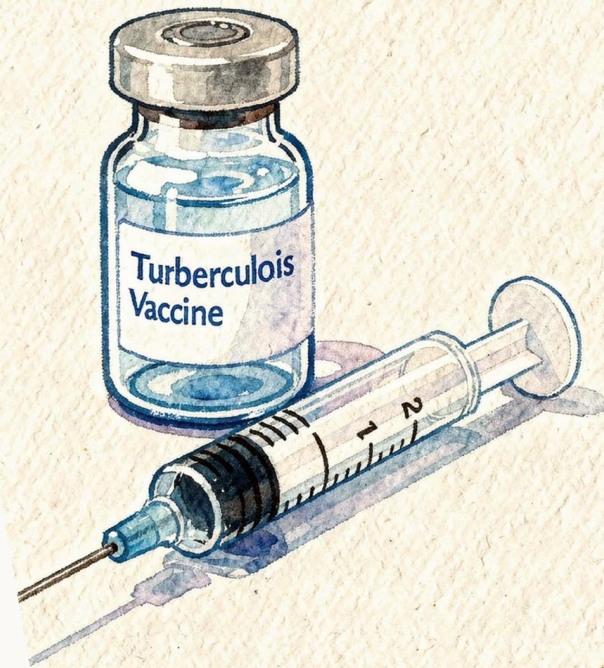


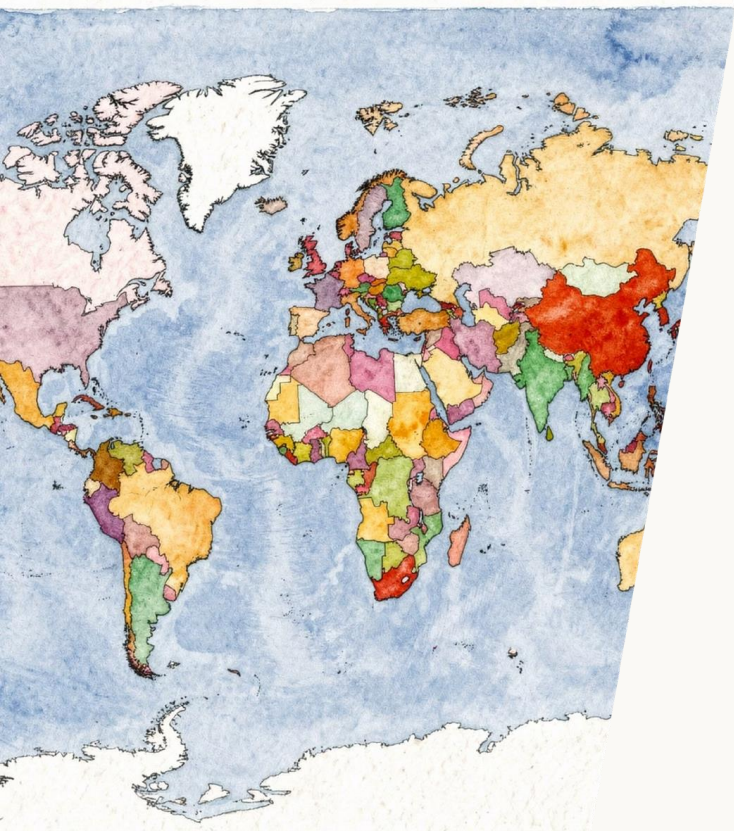
Vaccination et Tuberculose

Un siècle de vaccination avec le BCG, d'espoirs et de questions — à l'heure des nouvelles stratégies vaccinales contre la tuberculose.

Amandine Gagneux-Brunon

Journées inter-DES sur la vaccination
11 juin 2026





La tuberculose : un fardeau mondial persistant

1^{ère} cause infectieuse de décès

Première cause infectieuse de décès dans le monde, 10^{ème} cause de mortalité toutes causes confondues.

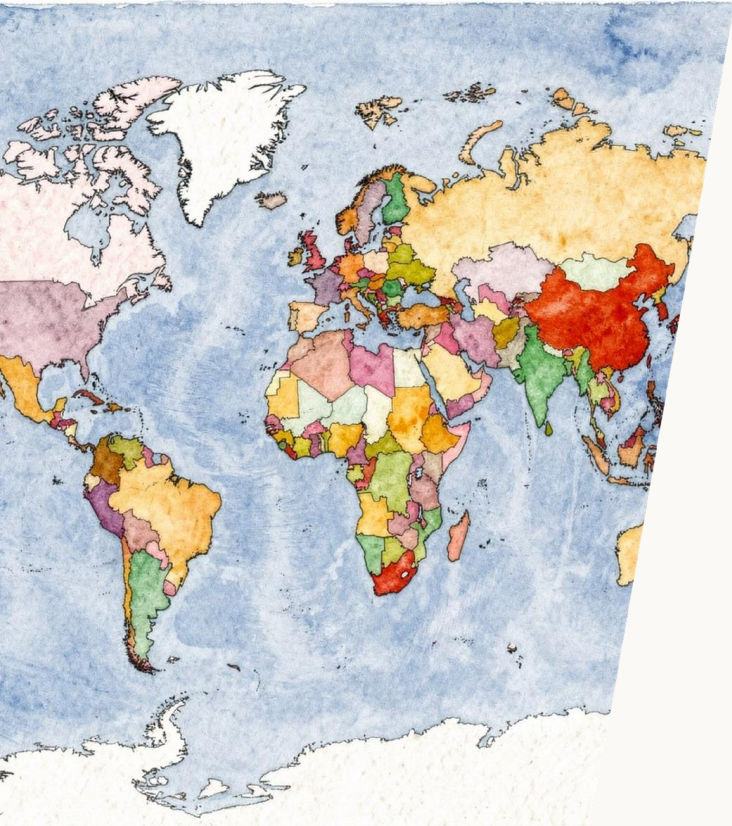
1,3 Millions de décès en 2023

Impact COVID-19

La pandémie a provoqué un recul des diagnostics, des prises en charge et une hausse de la mortalité observée en 2020.

Objectif OMS 2035

Réduire la mortalité de **95 %** et l'incidence de **90 %** – un défi colossal qui impose de nouveaux outils vaccinaux.



La tuberculose : un fardeau mondial persistant

¼ de la population mondiale infectée

Evolution vers une TB maladie chez 10 % d'entre eux

Risque majoré dans les deux ans qui suivent l'infection

Facteurs de risque d'évolution vers la maladie
Infection par le VIH, âge < 18 ans, contact, silicose, MRC stade 4 ou 5, transplantations d'organes solides et de CSH, traitements IS

Poids de la co-infection VIH

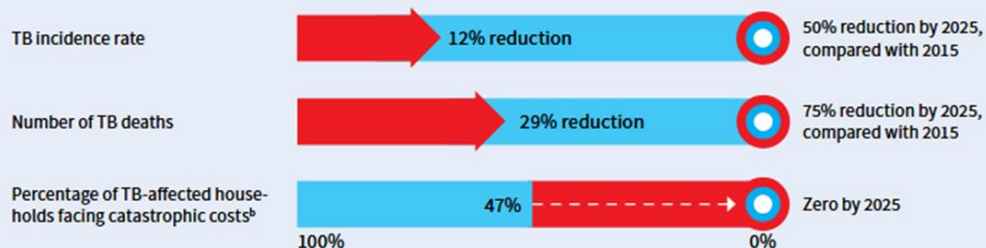
END-TB OMS

Réduction d'ici 2025 de 95 % des décès

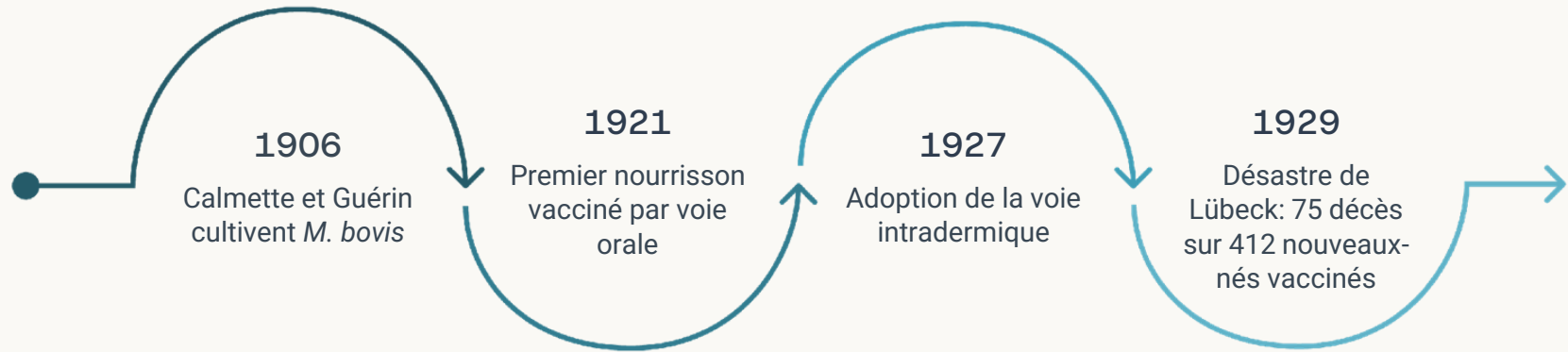
Appel au développement d'un vaccin notamment pour les adolescents et les adultes, et d'un vaccin plus sûr et mieux toléré que le BCG pour les nouveau-nés

Global TB milestones and targets: latest status^a of progress

End TB Strategy, 2025 milestones



Naissance du BCG : une histoire centenaire

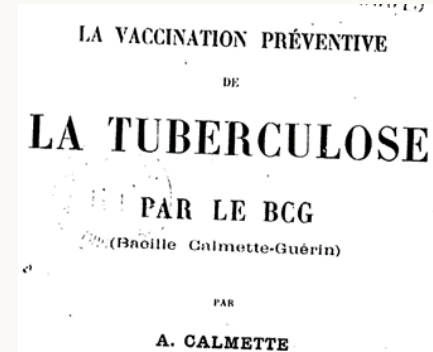


Après **230 passages** sur bile de bœuf, Calmette et Guérin obtiennent une souche de *Mycobacterium bovis* atténuée, non pathogène chez l'animal – le BCG était né. Le « Désastre de Lübeck » de 1929, lié à une contamination par *M. tuberculosis*, conduira à un encadrement strict de la production vaccinale.

Expérimentations animales

Lorsqu'on introduit par injection sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse, intra-oculaire, intrarachidienne ou intracranienne, jusqu'à 1 milligramme de BCG dans l'organisme du cobaye ou du lapin, on ne détermine chez ces animaux aucune lésion présentant les caractères des lésions tuberculeuses. Des doses plus fortes, 5, 10, 20 milligrammes et au-dessus, injectées sous la peau, provoquent la formation d'un abcès froid qui, après évacuation de son contenu, guérit spontanément et qui ne détermine qu'une légère et fugace tuméfaction des ganglions voisins. En injections intrapéritonéales ou intraveineuses, ces

Puisque nous avons acquis la certitude de l'innocuité du BCG injecté ou absorbé, même à forte dose, par voie buccale, chez un grand nombre d'animaux de toutes espèces, nous nous sommes cru autorisé à partager avec notre collègue le Dr Weill-Hallé, médecin des hôpitaux de Paris, et directeur de l'École de Puériculture de la Faculté de Médecine, la responsabilité d'une expérience qu'il nous a proposé de tenter, en juillet 1921, sur un nourrisson fatalement voué à l'infection tuberculeuse en raison de sa cohabitation inévitable avec sa grand-mère phthisique, — la mère, également phthisique, étant morte aussitôt après la naissance de l'enfant. On fit ingérer à



Albert Calmette
(1863-1933)



Camille Guérin
(1872-1961)

Les premières observations cliniques

Forte réduction de la mortalité liée à la tuberculose chez des enfants fortement exposés

On observe même une réduction de la mortalité infantile non liée à la tuberculose (Grippe, Coqueluche, et Rougeole etc...) ?

Développement de l'administration sous-cutanée pour les enfants, adolescents et adultes

— 44 —

Pour l'ensemble des enfants *vaccinés, nés de mères tuberculeuses, élevés par celles-ci, ou nés et élevés en milieu bacillifère*, la mortalité générale est donc de 11,8 p. 100 alors qu'elle est de 21,4 p. 100 pour les *non vaccinés*, et la mortalité tuberculeuse est de 3,4 p. 100 pour les *vaccinés*, tandis qu'elle est de 15,9 p. 100, c'est-à-dire plus de 4 fois plus forte, pour les *non vaccinés*.

Alors même qu'il y aurait des erreurs de diagnostic dans les causes de maladies non présumées tuberculeuses, il est donc évident que *les enfants vaccinés meurent quatre fois moins que les non vaccinés*, bien qu'ils soient placés dans les mêmes conditions d'existence et de surveillance sanitaire.

Le bénéfice de la vaccination jusqu'à l'âge de quatre ans ne saurait donc être contesté.

Le désastre de Lübeck

En 1929, plus de 250 000 nourrissons français avaient été vaccinés sans évènements indésirables graves décrits.

L'Allemagne souhaite débiter une campagne de vaccination. Des souches de BCG sont donc adressées par l'équipe de Calmette et Guérin au Laboratoire de l'hôpital de Lübeck.

Quatre cent douze nouveau-nés sont donc vaccinés, et malheureusement en quelques semaines 75 d'entre eux décèdent de tuberculose.

Une enquête fut ouverte par l'Office national d'hygiène allemand. Le professeur Ludwig Lange et le professeur Bruno Lange, de l'Institut Robert Koch de Berlin, furent nommés experts du gouvernement du Reich. Le procès intenté au Service de santé par les familles des victimes dura quatre mois et il ne fallut pas moins de soixante-seize séances pour aboutir.

On eut l'impression, au début, de la confusion la plus complète : juges, avocats, témoins, parlaient de bactériologie sans en connaître le premier mot ; ils confondaient vaccin et sérum, faisaient le procès du BCG, alors qu'il s'agissait évidemment d'une faute de technique commise par Deycke et allaient jusqu'à traiter le professeur Calmette en accusé. Les passions nationalistes étaient déchaînées. Des médecins eux-mêmes, peu avertis des choses de laboratoire, parlaient de virulence sans savoir ce qu'était un microbe, apportaient des arguments sans valeur, se faisaient les porte-parole de fausses nouvelles sur de prétendus accidents par le BCG observés dans d'autres pays.

Pasteur Vallery-Radot, Revue des Deux Mondes, 15 mai 1932

Recommandations vaccinales en population générale

Enfants à risque élevé de moins de 15 ans

- Enfants nés dans un pays de forte endémicité
- Enfants dont l'un des parents est originaire d'un pays de forte endémicité
- Enfants devant séjourner plus d'un mois dans un pays de forte endémicité
- Enfants dont un proche a été atteint de TB : ascendants et collatéraux
- Résidant en IDF, Guyane et Mayotte
- autres situations : habitat précaire, contexte socio-économique précaire, contact régulier avec des personnes originaires de pays de forte endémicité


France

- Obligation levée en **2007**
- Vaccination recommandée dès **1 mois** pour les enfants à risque élevé
- A envisager dès la sortie de maternité en Guyane, Mayotte, et si TB dans l'entourage depuis moins de 5 ans

Recommandations OMS

L'OMS recommande la **vaccination systématique à la naissance** dans les pays à forte incidence tuberculeuse.

Les pays à **faible incidence** sont libres d'adapter leurs recommandations en fonction de leur contexte épidémiologique.

 Contre-indication absolue chez les enfants présentant un déficit immunitaire connu ou suspecté.

Recommandations vaccinales chez les professionnels de santé

Professionnels à risque

- Les personnels en contacts répétés avec des patients tuberculeux et tout particulièrement ceux à risque de tuberculose multi résistante et chez qui les mesures de confinement sont difficiles à appliquer
- Les personnels de laboratoires travaillant en routine sur le bacille de la tuberculose (cultures, modèles animaux, ...).

- Obligation levée en **2019**
- Evaluation du risque par le médecin du travail
- Vaccination sous réserve d'un test immunologique négatif



Recommandations vaccinales en période de tension d'approvisionnement

Vaccin utilisé : BCG AJVaccines disponible uniquement en CLAT, PMI, et centres de vaccination

Définition de groupes prioritaires

1. Guyane et Mayotte : vaccination des nouveaux-nés à la maternité, Autres départements dont ceux de l'Île-de-France : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié à l'exclusion de la seule résidence en Île-de-France
2. Vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile-de-France.
3. France entière : vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 15 ans révolus présentant un facteur de risque de tuberculose identifié et après test tuberculinique

Effets secondaires du BCG

Type de complication	Présentation clinique	Facteurs de risque principaux
Abcès local / Ulcération sévère (<i>Fréquent</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Ulcère profond au point d'injection (> 10 mm)• Écoulement purulent persistant au-delà de 2 à 3 mois.• Cicatrice chéloïde inesthétique.	<ul style="list-style-type: none">• Erreur technique : injection trop profonde (sous-cutanée au lieu d'intradermique).• Dose excessive administrée.• Souche de BCG plus réactive (ex: souche Pasteur).
Adénite BCGiste (ou lymphadénite) (<i>La plus fréquente</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Gonflement important d'un ganglion lymphatique (axillaire ou cervical du même côté que l'injection).• Peut être non suppurée (simple masse mobile, comme sur l'image ci-dessus) ou suppurée (le ganglion se liquéfie, la peau rougit et un pus épais s'écoule).	<ul style="list-style-type: none">• Âge précoce : risque plus élevé chez les nouveau-nés de moins de 1 mois.• Technique d'injection ou surdosage.• Sensibilité individuelle.
Bécégite locale étendue (Lupus vulgaris / BCGome) (<i>Rare</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Lésion cutanée chronique, violacée ou brunâtre, s'étendant bien au-delà du point d'injection.• Aspect de plaque granulomateuse d'évolution très lente.	<ul style="list-style-type: none">• Terrain génétique favorisant une hyperréactivité cutanée.• Plus fréquent chez les grands enfants ou adultes.

Effets secondaires du BCG

Type de complication	Présentation clinique	Facteurs de risque principaux
Ostéite / Ostéomyélite à BCG (<i>Très rare : < 1 cas / 100 000</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Douleur osseuse ou articulaire, boiterie, gonflement localisé.• Touche souvent les os longs (fémur) ou les métatarses.• Apparition très tardive (plusieurs mois à 1 ou 2 ans après le vaccin).	<ul style="list-style-type: none">• Mutation génétique discrète affectant l'immunité contre les mycobactéries (ex: axe IFN-γ / IL-12).• Âge précoce lors de la vaccination.
Bécégite disséminée (Infection systémique) (<i>Exceptionnelle mais mortelle</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre prolongée, perte de poids, retard de croissance staturo-pondérale.• Atteinte de multiples organes : poumons, foie, rate (splénomégalie), os, ganglions généralisés.	<ul style="list-style-type: none">• Déficit immunitaire combiné sévère (DICS) ou autre déficit immunitaire cellulaire majeur (non diagnostiqué avant le vaccin).• Infection par le VIH chez le nourrisson.

Efficacité du BCG : des résultats contrastés



Tuberculose pulmonaire

L'efficacité varie considérablement selon les essais randomisés publiés :

- **80 %** au Royaume-Uni (1950, >50 000 adolescents)
- **0 %** en Inde (1970, ~300 000 participants)

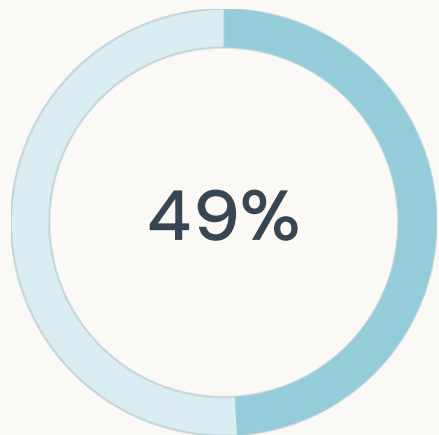
Méningites tuberculeuses

Protection de l'ordre de **~85 %** chez le nourrisson et le jeune enfant – résultat le plus robuste et le plus constant.



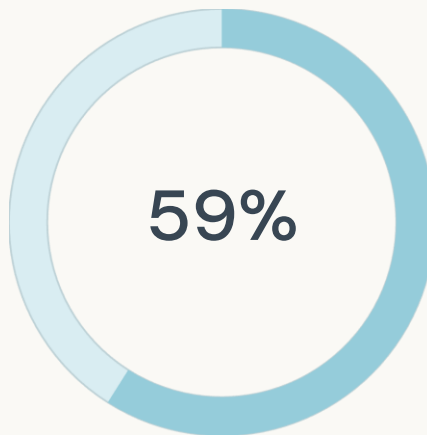
Règle clé : plus le BCG est administré tôt et plus l'exposition tuberculeuse est proche géographiquement, plus la protection est forte.

Efficacité sur la tuberculose latente



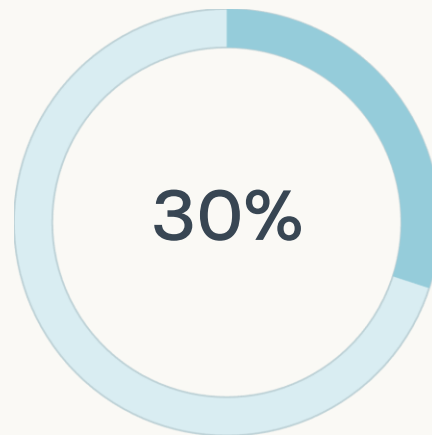
Norvège¹ — 40 ans de suivi

Efficacité vaccinale globale, vaccinés entre 12 et 40 ans (IDR négative) — non significative après 20 ans.



Suède² — enfants 0–17 ans

Efficacité sur la tuberculose latente mesurée par tests IGRA chez enfants et adolescents.



Royaume-Uni³

Efficacité sur la tuberculose latente (tests IGRA), s'estompant progressivement avec le temps.

Ces données confirment un **effet protecteur réel sur la tuberculose latente**, mais limité dans le temps — soulignant la nécessité de vaccins de nouvelle génération à protection durable.

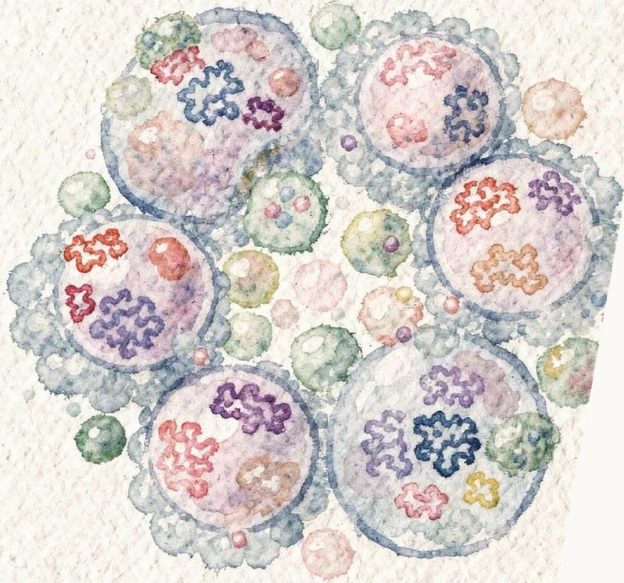
1 Nguidpop-Djomo P. LID 2016, 2 Trollfors. al Int J. Infect. Dis 2021, 3. Katelaris et al. JID 2020

Comment expliquer cette “faible” efficacité du BCG ?

Plusieurs hypothèses :

1. Exposition environnementale fréquente à d'autres mycobactéries interférant avec la réponse immunitaire à *Mycobacterium bovis*, la TB maladie de l'adulte peut être liée à une réponse immunitaire anti-mycobactérie sur-exprimée
2. Diminution progressive de la réponse immunitaire
3. Dérives génétiques des différentes souches de BCG lors des processus de fabrication, absence d'études cliniques d'efficacité avec chacun des vaccins
4. Voie d'administration

La « Trained Immunity » : un effet au-delà de la tuberculose



Modifications épigénétiques

Le BCG induit des modifications durables des cellules de l'immunité innée (monocytes, cellules NK), amplifiant leur réponse face à d'autres pathogènes, notamment les virus respiratoires.



–40 % de mortalité néonatale

En Guinée-Bissau, un essai randomisé chez >4 000 nourrissons de moins de 2 500 g montre une réduction de la mortalité toute cause de près de **40 %** grâce à la vaccination BCG immédiate à la maternité. Biering-Sorensen S. et al. CID 2017



Protection élargie

Protection documentée contre la lèpre, l'ulcère de Buruli et les mycobactéries non tuberculeuses – témoignage d'un effet immunostimulant non spécifique remarquable.

Trained immunity : essai ACTIVATE

BCG VACCINATION IN THE ELDERLY: ACTIVATE trial

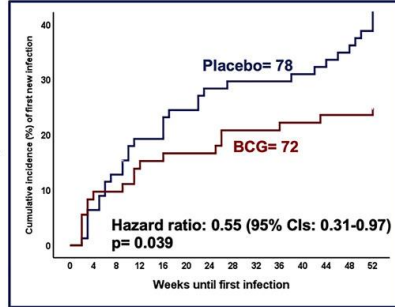
- Double-blind, randomized
- Phase III
- ClinicalTrials.gov NCT03296423

MAIN BENEFITS

- ↓ viral infections
- ↓ ALL respiratory infections
- No adverse event



- IFN γ releasing assay (-)
- No immunosuppression



Monocyte isolation

- Baseline
- 3 months



Epigenetic modification

- ↑ H3K27 acetylation
- *IL-6* and *TNF α*

Function

- ↑ TNF α , IL-1 β , IL-10 & IFN γ on stimulation

No systemic inflammation

- Mediators
- Cell sub-types

Giamarellos-Bourboulis et al. Cell 2020

“Trained immunity” et BCG : la poursuite des évaluations cliniques

Près de 600 essais cliniques sur le BCG répertoriés sur clinicaltrials.gov

3 champs de recherche :

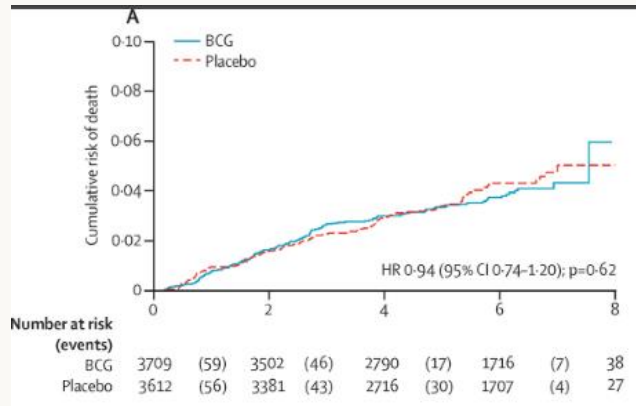
- COVID-19 : multiples essais de revaccination notamment chez des professionnels de santé exposés
- Cancer de vessie
- Intérêt de la revaccination chez le sujet âgé en prévention des infections respiratoires aiguës hors COVID-19

“Trained immunity” et BCG : la poursuite des évaluations cliniques

Résultats d'un essai randomisé réalisé au Malawi en population générale de revaccination contre placebo

Essai de revaccination entre 3 mois et 75 ans

Pas de différence significative sur la mortalité avec une durée de suivi de 30 ans



Glyn et al. LID 2021

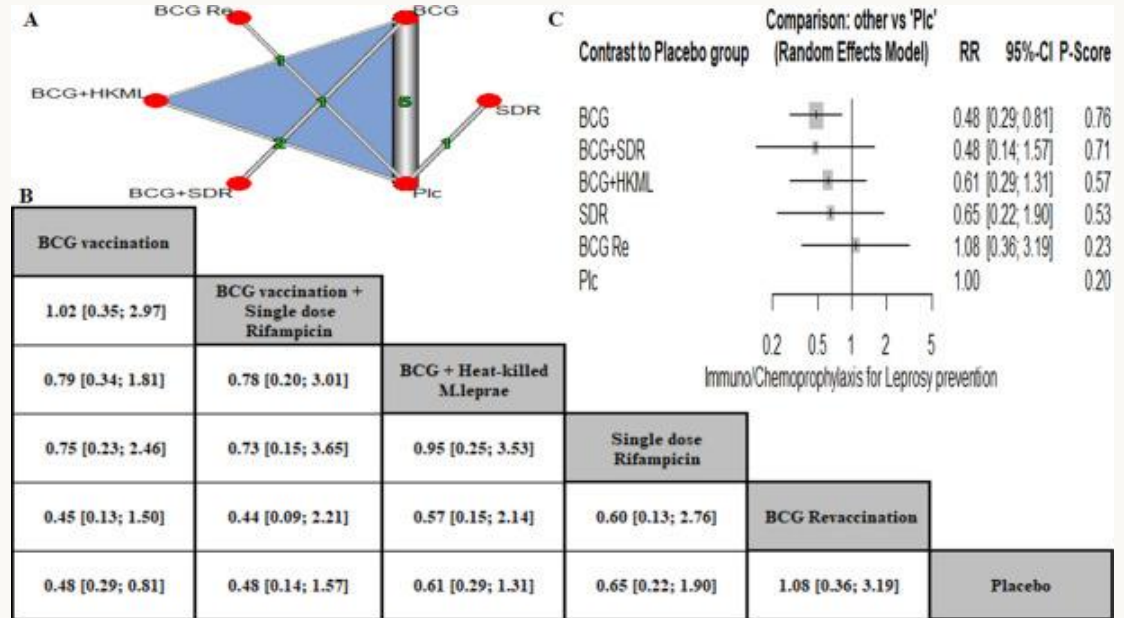
BCG et Lèpre

Le BCG à la naissance a un effet protecteur sur la lèpre

Données moins probantes pour la revaccination, pas de recommandation OMS

Méta-analyse des essais cliniques randomisés

Tawfik et al. CMI 2021



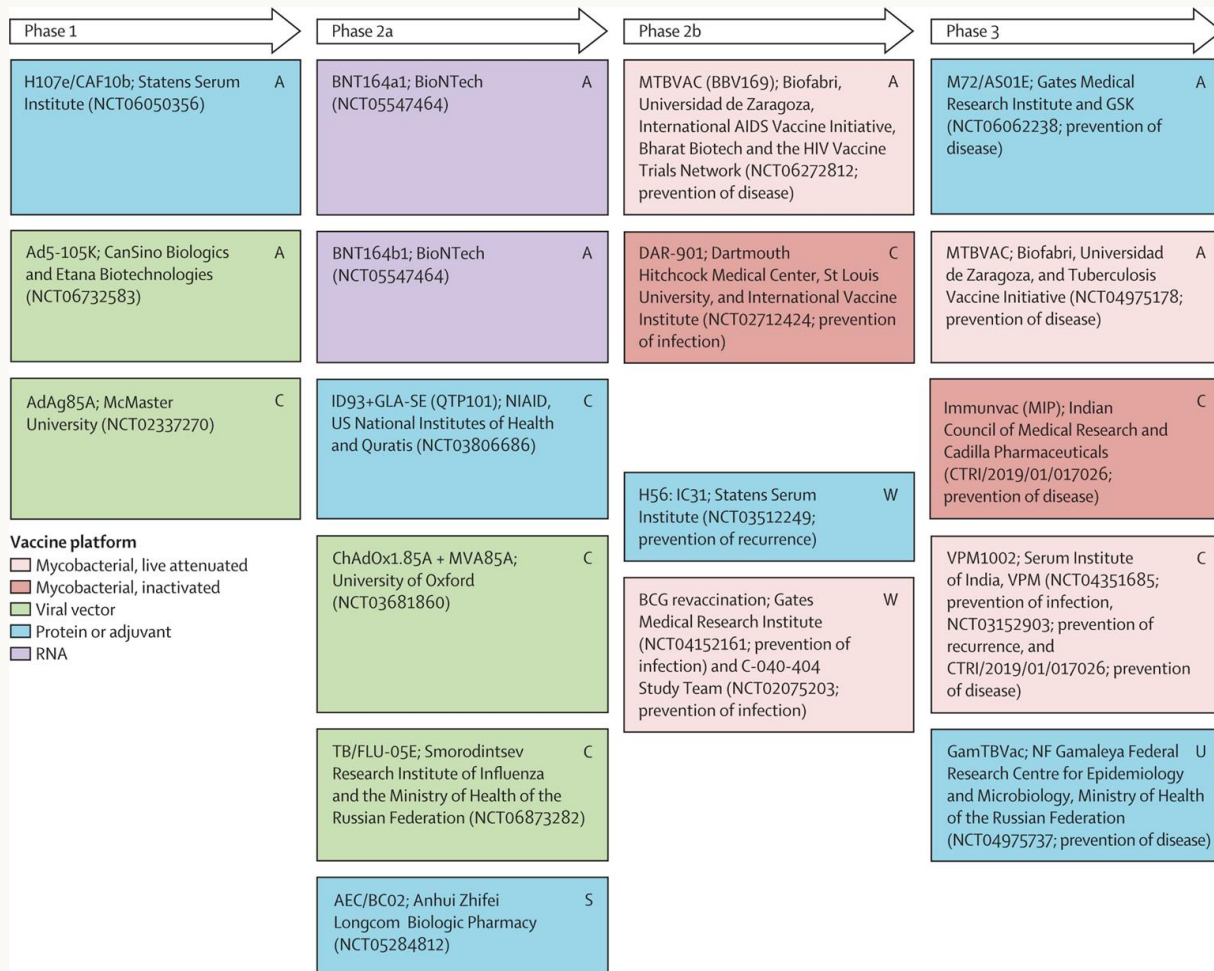
Les critères de l'OMS pour un vaccin TB

- Prévention de la TB
 - Objectif d'efficacité = 50 % chez l'adolescents et l'adultes, 80 % chez les nouveaux-nés et nourrissons
 - Efficacité durable pendant au moins 10 ans
 - Bonne tolérance
 - Nombre minimal de doses et de rappels
 - Co-administration possible
 - Identification de corrélats de protection

WHO Preferred Product Characteristics for New Tuberculosis Vaccines

<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/6fb59c13-853c-448b-90e5-b5d9d300c346/content>

Les vaccins antituberculeux de demain



Vaccine platform

- Mycobacterial, live attenuated
- Mycobacterial, inactivated
- Viral vector
- Protein or adjuvant
- RNA

Quels objectifs pour un vaccin antituberculeux ?

1. Eviter l'infection
2. Eviter la TB maladie
3. Eviter la rechute

Van Riet et al. LID 2026

H4 : IC 51

Essai de phase III publié en 2018 dans le NEJM
Adolescents vaccinés à la naissance par le BCG
Revaccination

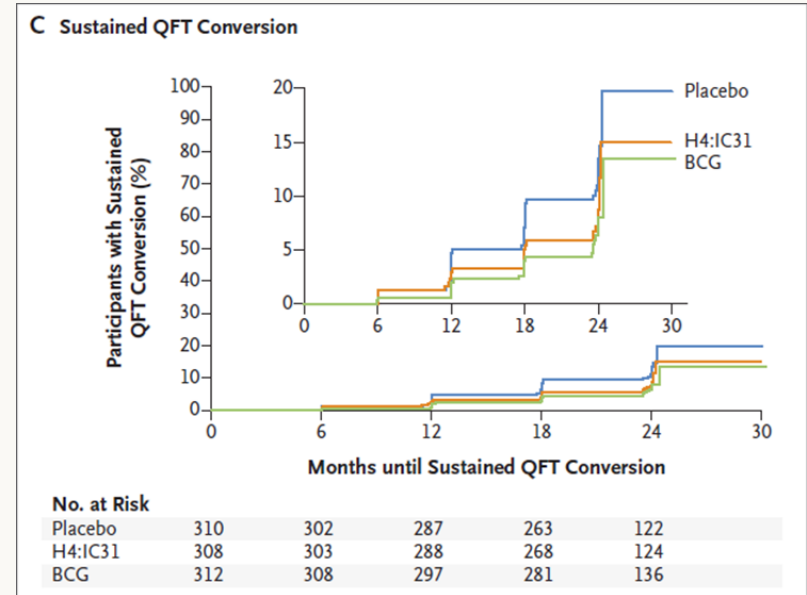
Randomisation 1:1:1 Placebo, H4 : IC 51, revaccination
BCG

Critère de jugement : Conversion du test IGRA

Efficacité du BCG 45,4 %

H4 : IC 51 30,5 % non significative

Nemes NEJM 2018



M72/AS01

Essai de phase III publié en 2019 dans le NEJM
Adulte de 18 à 50 ans VIH- avec un test IGRA + mais sans élément pour une TB maladie

Schéma à deux doses à 1 mois d'intervalle

Essai randomisé contre placebo

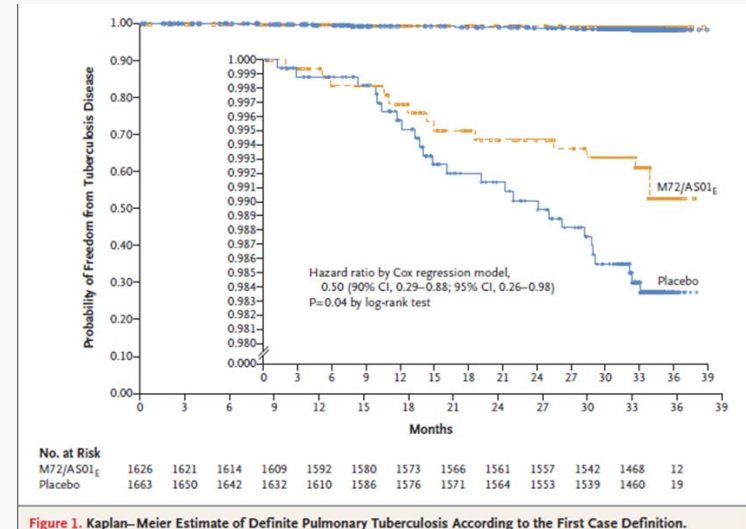
Critère de jugement : développement d'une TB maladie

Réduction du risque de 49 %

Tait et al. NEJM 2019

Vaccin sûr et immunogène chez les personnes vivant avec le VIH (Phase III en cours)

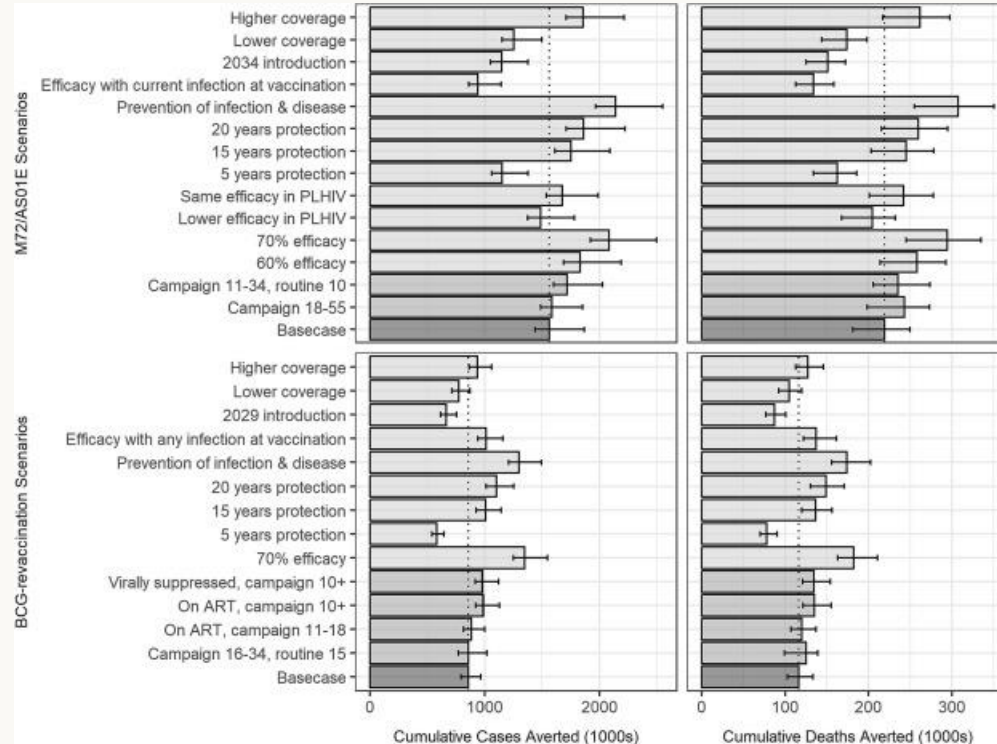
Dagnev et al Lancet HIV 2025



Impact médico-économique du M72/AS 01 en Afrique du Sud

Plusieurs Scénarii: efficacité de 50 % de M72 AS01, réduction de son efficacité chez les PVVIH, revaccination par le BCG, efficacité à 45 % de la revaccination chez les adolescents, contre-indication chez les PVVIH, pour les deux vaccins, couverture vaccinale à 80 %

Summer et al. Vaccine 2024



VPM 1002

Vaccin vivant atténué

Moins réactogène que le BCG mais immunogène

1 essai de phase III publié (Singh et al. BMJ 2026)

Vaccination de sujets contacts sous le même toit
qu'un cas index de TB en Inde

Personnes âgées de plus de 6 ans

Essai randomisé 1:1:1

VPM 1002

Immuvac

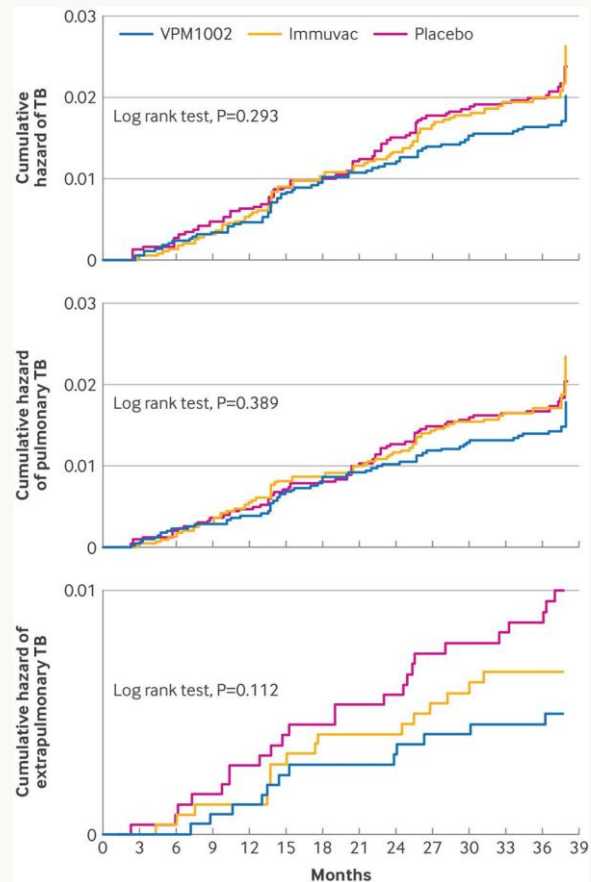
Placebo

Critère de jugement : TB maladie

Les deux stratégies ne sont pas supérieures au
placebo dans l'ensemble de la population

réduction du risque de TB de 70 % avec VPM 1002

chez les 6-14 ans



Développement clinique (vaccins en Phase 2b)

H56 IC31

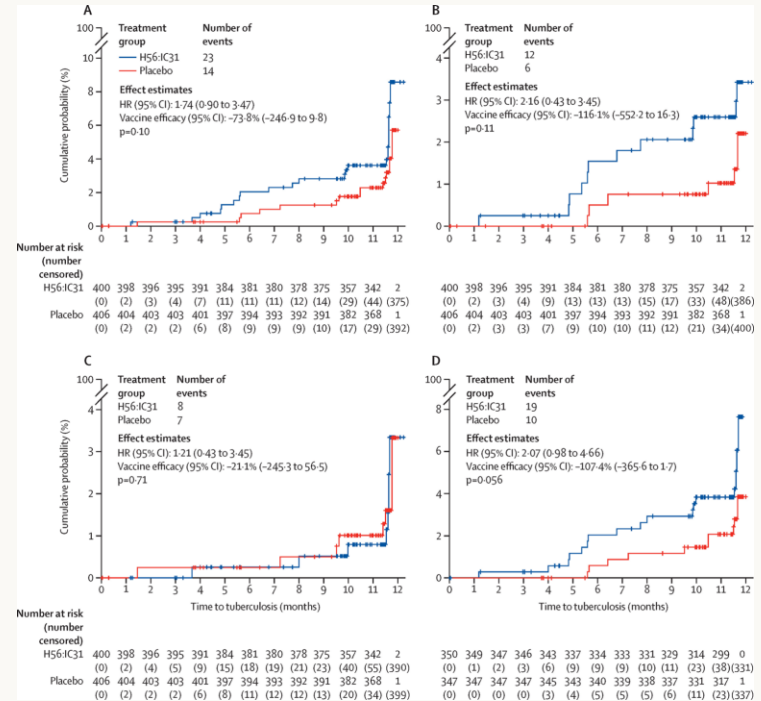
Vaccin protéique avec de multiples antigènes

Critère de jugement rechute de TB maladie

Essai de phase 2b

Aucune efficacité du vaccin

Borges et al. LID 2025



105 ans de BCG : bilan et perspectives

Ce qui est acquis

Seul vaccin commercialisé contre la tuberculose. Efficacité prouvée chez le nourrisson contre les méningites et formes disséminées
Probablement sous-utilisé en France.

Ses limites

Efficacité faible et variable chez l'adulte sur la tuberculose pulmonaire. Protection qui s'estompe avec le temps. Contre-indiqué chez l'immunodéprimé.

Les perspectives

La *trained immunity* ouvre la voie à la revaccination à l'âge adulte. Le **M72/AS01E** incarne l'espoir d'une nouvelle génération de vaccins.
La saga BCG est loin d'être terminée.

Un développement clinique nécessaire

Vaccin ARNm ?

Vaccins à vecteurs viraux ?

Des enjeux d'acceptabilité dans les pays à forte endémicité