



Contents

- 73 BCG vaccines: WHO position paper – February 2018

Sommaire

- 73 Vaccins BCG: Note de synthèse de l'OMS – Février 2018

BCG vaccines: WHO position paper – February 2018

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale national immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation tables. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media, and the general public.

This position paper replaces the 2004 WHO position paper on Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine¹ and the 2007 WHO

Vaccins BCG: Note de synthèse de l'OMS – Février 2018

Introduction

Conformément à son mandat qui est de donner aux États Membres des conseils sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes nationaux de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations. Une description du processus suivi pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Cette note de synthèse remplace celle publiée par l'OMS en 2004 sur le vaccin contenant le bacille de Calmette-Guérin (BCG)¹ et la Révi-

WORLD HEALTH
ORGANIZATION
Geneva

ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

02.2018
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See No. 4, 2004, pp. 27–38.

¹ Voir N° 4, 2004, pp. 27–38.

revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection.² It incorporates recent developments in the field of tuberculosis, provides revised guidance on the immunization of children infected with HIV, and re-emphasizes the importance of the BCG birth dose. This position paper also includes recommendations on the use of BCG for the prevention of leprosy. Recommendations on the use of BCG vaccines were discussed by SAGE in October 2017; evidence presented at the meeting can be accessed at: www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

Background

Epidemiology

Tuberculosis

The causative agent of human tuberculosis (TB) is the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. Other members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex include the following species which can also cause disease in humans: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti*, and *M. pinnipedii*.

In children TB occurs most commonly in those aged <5 years. While pulmonary TB (PTB) is the predominant form of TB in children in most populations, extrapulmonary TB is also common (around 30–40% of cases). Extrapulmonary TB can present in a wide variety of anatomical sites. Children who develop TB disease usually do so within 1 year following infection; childhood TB is therefore an indicator of ongoing transmission of *M. tuberculosis* in the community.³

Infants and young children (especially those aged <2 years) are at risk of developing severe disseminated disease associated with a high rate of mortality. In infants, the time between infection and disease can be shorter than in older children and the presentation may be more acute, resembling severe recurrent or persistent pneumonia. TB should be suspected when there is a poor response to appropriate conventional antibiotics. In such situations, there is often an identifiable source case.³

There is an increased risk of TB among adolescents, in which the disease usually presents as adult-type pulmonary disease and is often sputum smear-positive. TB in adolescents is thus frequently infectious and a source of transmission.³

Globally, 1.7 billion people are estimated to be infected with *M. tuberculosis* and 5–15% of these individuals will develop active TB during their lifetime.^{4,5} In 2016, an estimated 10.4 million people developed active TB

des lignes directrices relatives à la vaccination par le BCG des nourrissons exposés au risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) publiée en 2007.² Elle intègre les acquisitions récentes dans le domaine de la tuberculose, fournit des orientations révisées sur la vaccination des enfants infectés par le VIH et souligne à nouveau l'importance de la dose de vaccin BCG à la naissance. Cette note de synthèse comprend également des recommandations sur l'utilisation du vaccin BCG pour la prévention de la lèpre. Les recommandations sur l'utilisation du vaccin BCG ont été discutées au sein du SAGE en octobre 2017; les données factuelles présentées à cette réunion peuvent être consultées à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations_background_docs/en/.

Généralités

Épidémiologie

Tuberculose

L'agent étiologique de la tuberculose humaine est la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. D'autres espèces appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis* peuvent aussi provoquer la maladie chez l'homme: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti* et *M. pinnipedii*.

Chez l'enfant, la tuberculose apparaît le plus souvent avant l'âge de 5 ans. Si la tuberculose pulmonaire est la forme qui prédomine chez l'enfant dans la plupart des populations, la tuberculose extrapulmonaire est également fréquente (environ 30 à 40% des cas). La forme extrapulmonaire peut toucher des sites anatomiques très variés. Les enfants qui développent une tuberculose maladie le font habituellement dans l'année qui suit l'infection; la tuberculose de l'enfant est donc un indicateur de l'existence d'une transmission en cours de *M. tuberculosis* dans la communauté.³

Les nourrissons et les jeunes enfants (en particulier avant l'âge de 2 ans) sont à risque de développer une maladie grave disséminée associée à un taux élevé de mortalité. Chez les nourrissons, le délai entre l'infection et la maladie peut être plus court que chez les enfants plus âgés et la présentation plus aiguë, ressemblant à une pneumonie grave récurrente ou persistante. La tuberculose devrait être suspectée en cas de réponse médiocre aux antibiotiques conventionnels appropriés. Dans de telles situations, il y a souvent un cas source identifiable.³

Le risque de tuberculose est plus élevé parmi les adolescents, chez qui la maladie se présente habituellement comme une maladie pulmonaire de type adulte et est souvent associée à un frottis d'expectoration positif. La tuberculose chez les adolescents est donc souvent contagieuse et source de transmission.³

À l'échelle mondiale, on estime que 1,7 milliard de personnes sont infectées par *M. tuberculosis* et que 5 à 15% d'entre elles développeront une tuberculose évolutive au cours de leur vie.^{4,5} En 2016, on a estimé à 10,4 millions le nombre de personnes

² See No. 21, 2007, pp. 181–196.

³ WHO. Guidance for national TB programmes on the management of tuberculosis in children: second edition, 2014. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, accessed December 2017.

⁴ Houben RM et al. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.

⁵ WHO. Global TB Report 2017. Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed November 2017.

² Voir N° 21, 2007, pp. 181-196.

³ OMS. Guidance for national TB programmes on the management of tuberculosis in children: second edition, 2014. Disponible sur <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, consulté en décembre 2017.

⁴ Houben RM et al. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.

⁵ OMS. Global TB Report 2017. Disponible sur http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, consulté en novembre 2017.

disease, of which 6.2 million were men, 3.2 million were women and about 1 million were children (500 000 boys and 490 000 girls). People infected with HIV accounted for 10% of the total.⁵ In 2016, 1.7 million people died from TB, including 400 000 among people infected with HIV. Those who died included an estimated 253 000 children (201 000 HIV-negative children and 52 000 HIV-infected children).

The average global treatment success rate for people newly diagnosed with TB was 83% in 2015. TB treatment saved 53 million lives globally between 2000 and 2016, including >3 million in 2016. TB incidence is falling at a rate of about 2% per year and the mortality rate at about 3% per year. However, despite achievements, TB remained the world's top infectious cause of mortality in 2016.⁵ In 2016, the case fatality rate varied from <5% in a few countries to >20% in most countries in the WHO African Region, reflecting inequalities among countries in access to TB diagnosis and treatment.⁵

M. tuberculosis continues to spread mainly in poor, crowded and poorly ventilated settings. HIV infection, malnutrition, tobacco use, and diabetes are predisposing factors for TB. Of the 10.4 million incident cases of TB globally in 2016, an estimated 1.9 million were linked to undernourishment, 1 million to HIV infection, 0.8 million to smoking and 0.8 million to diabetes.⁵ Populations at higher risk of TB include children aged <5 years and people with HIV infection. Other vulnerable populations include refugees, migrants, urban poor and incarcerated individuals.⁵

TB is preventable and curable but the majority of cases are not diagnosed. In 2016 only 40% of the estimated 1 million children with TB were notified to national TB programmes. In children cough and sputum production is also less common and samples can be difficult to obtain.⁵ The risk of developing active TB following primary infection is greatest in very young children, with a risk of 40–60% during the first year of life.⁶ The risk for PTB in children aged 5–10 years is <0.5–2% and 10–20% in children aged >10 years. Very young children are at increased risk of severe disease, such as TB meningitis or miliary disseminated TB, which are the usual causes of childhood deaths from TB. Children who die from TB are often very young and/or have never received treatment.⁷ Children exposed to TB usually do not receive preventive therapy (due to policy-practice gap or unavailability of preventive therapy). In 2014 an estimated 67 million children were infected with *M. tuberculosis*.⁵ In 2016, only 161 740 children aged <5 years (i.e. 13% of the 1.3 million children eligible) were known to have been provided with TB preventive therapy.⁵

qui ont développé une tuberculose maladie évolutive, dont 6,2 millions d'hommes, 3,2 millions de femmes et environ 1 million d'enfants (550 000 garçons et 490 000 filles). Les personnes infectées par le VIH représentaient 10% du total.⁵ En 2016, 1,7 million de personnes sont décédées de la tuberculose, dont 400 000 étaient infectées par le VIH. Selon les estimations, 253 000 enfants sont décédés (201 000 enfants séronégatifs pour le VIH et 52 000 enfants infectés par le VIH).

Le taux moyen de succès thérapeutique à l'échelle mondiale pour les personnes nouvellement diagnostiquées était de 83% en 2015. Le traitement antituberculeux a sauvé 53 millions de vies dans le monde entre 2000 et 2016, dont plus de 3 millions en 2016. L'incidence de la tuberculose diminue d'environ 2% par an et le taux de mortalité d'environ 3% par an. Toutefois, en dépit des progrès réalisés, la tuberculose est restée la principale cause infectieuse de mortalité dans le monde en 2016.⁵ Cette même année, le taux de létalité variait de <5% dans quelques pays à >20% dans la plupart des pays de la Région africaine de l'OMS, reflétant les inégalités entre pays en matière d'accès au diagnostic et au traitement de la tuberculose.⁵

M. tuberculosis continue de se propager principalement dans les milieux pauvres, surpeuplés et mal ventilés. L'infection à VIH, la malnutrition, le tabagisme et le diabète sont des facteurs prédisposant à la tuberculose. Sur les 10,4 millions de cas de tuberculose recensés dans le monde en 2016, on estime que 1,9 million étaient liés à la sous-alimentation, 1 million à l'infection par le VIH, 0,8 million au tabagisme et 0,8 million au diabète.⁵ Les populations à plus haut risque de tuberculose sont les enfants de <5 ans et les personnes infectées par le VIH. Les autres populations vulnérables comprennent les réfugiés, les migrants, les citoyens pauvres et les personnes incarcérées.⁵

La tuberculose est évitable et guérissable, mais la majorité des cas ne sont pas diagnostiqués. En 2016, seulement 40% des enfants tuberculeux dont le nombre est estimé à 1 million ont été notifiés aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Chez l'enfant, la toux et les expectorations sont également moins fréquentes et il peut s'avérer difficile d'obtenir des échantillons.⁵ Le risque de développer une tuberculose évolutive à la suite d'une primo-infection est plus élevé chez le très jeune enfant, avec un risque de 40 à 60% pendant la première année de vie.⁶ Le risque de tuberculose pulmonaire chez l'enfant âgé de 5 à 10 ans est <0,5 à 2% et de 10 à 20% chez l'enfant de >10 ans. Le très jeune enfant court un risque accru de contracter une forme grave de la maladie, telle que la méningite tuberculeuse ou la tuberculose miliary disséminée, qui sont les causes habituelles des décès par tuberculose chez l'enfant. Les enfants qui meurent de la tuberculose sont souvent très jeunes et/ou n'ont jamais reçu de traitement.⁷ Les enfants exposés à la tuberculose ne reçoivent généralement pas de traitement préventif (en raison de lacunes dans les politiques et les pratiques ou parce que le traitement préventif n'est pas disponible). En 2014, on a estimé à 67 millions le nombre d'enfants infectés par *M. tuberculosis*.⁵ En 2016, seuls 161 740 enfants âgés de <5 ans (soit 13% des 1,3 million d'enfants concernés) auraient reçu un traitement préventif contre la tuberculose.⁵

⁶ Marais BJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278–285.

⁷ Jenkins HE et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.

⁶ Marais BJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278–285.

⁷ Jenkins HE et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.

WHO estimates that globally in 2016 there were 600 000 new cases with resistance to rifampicin – the most effective first-line drug – of which 490 000 had multidrug resistant TB (MDR-TB). Only 22% of those eligible for MDR-TB treatment were enrolled and started on MDR-TB treatment in 2016. Globally, data show an average cure rate of only 54% for treated MDR-TB patients. In 2016, an estimated 6.2% of those with MDR-TB had extensively drug resistant TB (XDR-TB). XDR-TB patients had a treatment success rate of 30% in 2014.

Leprosy

Leprosy is caused by *Mycobacterium leprae* and mainly affects the skin and peripheral nerves. Leprosy, especially if it presents with deformities, is a stigmatizing condition. Cases of leprosy tend to occur in clusters. Leprosy mainly affects adults but also occurs in children. In children, leprosy is usually seen after 5 years of age but can occur earlier. In all regions leprosy is more commonly reported in males; the reason for this gender difference is unclear. Leprosy is rarely the principal cause of death; however it is associated with disabilities that can develop as a result of neuritis at any time during the course of the disease, including months or years after completion of antibiotic treatment. The indirect effects of the disease may be responsible for the higher mortality rate in individuals with leprosy compared with the general population.⁸

The elimination of leprosy as a public health problem (prevalence <1 per 10 000 population) was achieved at the global level in 2000 and subsequently at the national level in 2005 in most endemic countries, by implementation of early detection and combination antibiotic therapy (multidrug therapy [MDT]). However, >200 000 cases were reported in 2016, including 12 819 new cases with visible deformities termed grade 2 disabilities (G2Ds). The incidence of new cases is declining at a rate of approximately 3% per year.^{9,10} The WHO South-East Asia Region has the highest burden of leprosy but cases have been reported by 114 countries worldwide. In 2016, WHO launched a 5-year global leprosy strategy to reduce the burden of disease, setting 3 main targets for 2020: (1) zero G2D among paediatric leprosy patients, (2) reduction of new leprosy cases with G2D to <1 case per million population, and (3) zero countries with legislation allowing discrimination on the basis of leprosy.⁸

The mode of transmission of *M. leprae* is uncertain.¹¹ It probably takes place by inhalation of droplets containing *M. leprae* but transmission via skin contact and other means cannot be excluded. *M. leprae* has an animal reservoir in armadillos.

L'OMS estime qu'en 2016, il y a eu 600 000 nouveaux cas de résistance à la rifampicine – le médicament de première intention le plus efficace – dans le monde, dont 490 000 cas de tuberculose multirésistante. Seuls 22% des personnes pouvant bénéficier d'un traitement contre la tuberculose multirésistante ont été recrutées et ont démarré le traitement en 2016. Au niveau mondial, les données montrent un taux de guérison moyen de 54% seulement chez les patients traités contre la tuberculose multirésistante. En 2016, on a estimé qu'environ 6,2% des personnes atteintes de tuberculose multirésistante présentaient une forme ultrarésistante. Le taux de succès thérapeutique chez ces patients était de 30% en 2014.

Lèpre

La lèpre est causée par *Mycobacterium leprae* et touche principalement la peau et les nerfs périphériques. La lèpre, surtout si elle s'accompagne de difformités, est une maladie stigmatisante. Les cas de lèpre ont tendance à apparaître en grappes. Cette maladie touche principalement les adultes mais aussi les enfants. Chez l'enfant, la lèpre est habituellement observée après l'âge de 5 ans, mais elle peut survenir plus tôt. Dans toutes les régions, la lèpre est plus souvent signalée chez les hommes; la raison de cette différence entre les sexes n'est pas clairement établie. La lèpre est rarement la principale cause de décès; toutefois, elle est associée à des incapacités qui peuvent se développer à la suite d'une névrite à tout moment au cours de la maladie, y compris des mois ou des années après l'achèvement du traitement antibiotique. Les effets indirects de la maladie peuvent expliquer le taux de mortalité plus élevé chez les lépreux que dans la population générale.⁸

On est parvenu à éliminer la lèpre en tant que problème de santé publique (prévalence <1 pour 10 000 habitants) au niveau mondial en 2000, puis à l'échelon national en 2005 dans la plupart des pays d'endémie, grâce à la mise en œuvre d'un dépistage précoce et d'un traitement par association d'antibiotiques (polychimiothérapie). Cependant, plus de 200 000 cas ont été signalés en 2016, dont 12 819 nouveaux cas présentant des difformités visibles, appelées incapacité de degré 2 (ID2). L'incidence des nouveaux cas diminue d'environ 3% par an.^{9,10} La région OMS de l'Asie du Sud-Est est celle où la charge de morbidité de la lèpre est la plus lourde, mais 114 pays dans le monde ont notifié des cas de lèpre. En 2016, l'OMS a lancé une stratégie mondiale de lutte contre la lèpre sur 5 ans pour réduire la charge de morbidité, en fixant 3 objectifs principaux pour 2020: 1) zéro cas d'ID2 chez les enfants lépreux, 2) réduction du nombre de nouveaux cas de lèpre avec ID2 à <1 cas pour un million d'habitants, et 3) zéro pays dont la législation permet une discrimination basée sur la lèpre.⁸

Le mode de transmission de *M. leprae* est incertain.¹¹ Le germe se transmet probablement par inhalation de gouttelettes contenant *M. leprae*, mais une transmission par contact cutané ou autre ne peut être exclue. Le réservoir animal de *M. leprae* est le tatou.

⁸ WHO. Global Leprosy Strategy 2016-2020-Accelerating towards a leprosy free world. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/14/9789290225096_en.pdf, accessed October 2017.

⁹ See No 35, 2017, pp. 501–520.

¹⁰ Cambeau E et al. Results of the global antimicrobial resistance surveillance network for leprosy 2009–2015: a call for vigilance for all communicable diseases, 2018. [In press]

¹¹ Walker SL et al. The clinical immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006;77/78:103–121.

⁸ OMS. Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016-2020 – Parvenir plus rapidement à un monde exempt de lèpre. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/15/9789290225102_fr.pdf, consulté en octobre 2017.

⁹ Voir N° 35, 2017, pp. 501-520.

¹⁰ Cambeau E et al. Results of the global antimicrobial resistance surveillance network for leprosy 2009–2015: a call for vigilance for all communicable diseases, 2018. [Sous presse]

¹¹ Walker SL et al. The clinical immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006;77/78:103–121.

Buruli ulcer and other non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections

Buruli ulcer, caused by *Mycobacterium ulcerans*, is a chronic debilitating disease which affects the skin and sometimes bone, and can lead to permanent disfigurement and long-term disability.¹² In the WHO African Region the incidence of Buruli ulcer is estimated to be between 21 and 320 cases per 100 000 population, although reported rates are lower. In 2016, 1864 new cases of Buruli ulcer were reported from 11 countries¹³ and in the period 2006–2016 >42 000 cases were reported from Africa, South America and the WHO Western Pacific Region.^{12, 14} Highly endemic countries with >100 reported cases in 2016 include Australia, Benin, Cameroon, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Ghana, and Nigeria. Children aged <15 years and adults aged >49 years are at greatest risk of infection.¹⁵ Early detection and antibiotic treatment is the cornerstone of the Buruli ulcer control strategy. The mode of transmission is not yet fully understood.¹⁴

Other non-tuberculous mycobacterial infections can cause a wide spectrum of diseases, including pulmonary disease, lymphadenitis and skin lesions, especially in immunocompromised individuals.¹⁶ Most of the pulmonary infections are caused by the *M. avium* complex (MAC), *M. kansasii*, and *M. abscessus*.¹⁷ As the diagnosis of NTM infections is complicated, the epidemiology of pathogenic NTM has not been fully elucidated. NTM are generally acquired from the environment rather than by human-to-human transmission.¹⁸

Pathogen

Mycobacterium spp

Bacteria of the genus *Mycobacterium* are slender, non-motile rods with complex, lipid-rich cell walls; they are identified by acid-fast Ziehl Neelsen staining. Mycobacteria are strictly aerobic. The species within this genus are conventionally differentiated by rate and optimal temperature of growth, production of pigments and biological tests. Bacteria belonging to the *M. tuberculosis* complex share slow growth characteristics which explains the long incubation periods following infection with these organisms.

M. tuberculosis and *M. leprae* are both intracellular pathogenic bacteria while *M. ulcerans* has the ability to reside in the extracellular matrix of the subcutaneous tissues where it causes chronic necrotizing infec-

Ulcère de Buruli et autres infections mycobactériennes non tuberculeuses

L'ulcère de Buruli, causé par *Mycobacterium ulcerans*, est une maladie chronique débilitante qui affecte la peau et parfois les os, et qui peut entraîner des préjudices esthétiques permanents et une incapacité de longue durée.¹² Dans la région africaine de l'OMS, l'incidence de l'ulcère de Buruli est estimée entre 21 et 320 cas pour 100 000 habitants, bien que les taux rapportés soient plus faibles. En 2016, 1864 nouveaux cas d'ulcère de Buruli ont été notifiés dans 11 pays¹³ et au cours de la période 2006-2016, plus de 42 000 cas ont été signalés en Afrique, en Amérique du Sud et dans la région OMS du Pacifique occidental.^{12, 14} Parmi les pays de forte endémie, avec plus de 100 cas rapportés en 2016, figurent l'Australie, le Bénin, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Ghana, le Nigéria et la République démocratique du Congo. Les enfants de <15 ans et les adultes de >49 ans courent le plus grand risque d'infection.¹⁵ La détection précoce et l'antibiothérapie sont la pierre angulaire de la stratégie de lutte contre l'ulcère de Buruli. Le mode de transmission n'est pas encore bien compris.¹⁴

D'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses peuvent causer un large éventail de maladies, notamment des maladies pulmonaires, une lymphadénite et des lésions cutanées, en particulier chez les personnes immunodéprimées.¹⁶ La plupart des infections pulmonaires sont causées par le complexe *M. avium* (MAC), *M. kansasii* et *M. abscessus*.¹⁷ Comme le diagnostic des infections mycobactériennes non tuberculeuses est compliqué, l'épidémiologie de ces infections n'est pas encore entièrement élucidée. On sait néanmoins qu'elles sont généralement contractées dans l'environnement plutôt que par transmission interhumaine.¹⁸

Agent pathogène

Mycobacterium spp

Les bactéries du genre *Mycobacterium* ont la forme de bâtonnets minces, non motiles, dotés de parois cellulaires complexes et riches en lipides; elles sont identifiées par coloration de Ziehl Neelsen acido-alcoolorésistante. Les mycobactéries sont strictement aérobies. On distingue classiquement les différentes espèces appartenant à ce genre par la vitesse et la température optimale de croissance, la production de pigments et des tests biologiques. Les bactéries appartenant au complexe *M. tuberculosis* partagent des caractéristiques de croissance lente, ce qui explique les longues périodes d'incubation après l'infection par ces organismes.

M. tuberculosis et *M. leprae* sont toutes deux des bactéries pathogènes intracellulaires, tandis que *M. ulcerans* a la capacité de demeurer dans la matrice extracellulaire des tissus sous-cutanés où il provoque des infections nécrosantes chroniques.

¹² WHO. Fact Sheet Buruli ulcer. Available at <http://www.who.int/buruli/en/>, accessed October 2017.

¹³ Australia, Benin, Cameroon, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Gabon, Ghana, Japan, Nigeria, Togo, Papua New Guinea.

¹⁴ Röltgen K and Pluschke G. Epidemiology and disease burden of Buruli ulcer: a review. *Research and Reports in Tropical Medicine*, November 2015.

¹⁵ Debacker M et al. Risk factors for Buruli ulcer, Benin. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1325–1331.

¹⁶ van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):103–109.

¹⁷ Johnson M and Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis*. 2014; 6(3): 210–220.

¹⁸ Kendall BA and Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):87–94.

¹² OMS. Fact Sheet Buruli ulcer. Disponible sur <http://www.who.int/buruli/en/>, consulté en octobre 2017.

¹³ Australia, Benin, Cameroon, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Gabon, Ghana, Japan, Nigeria, Togo, Papua New Guinea.

¹⁴ Röltgen K and Pluschke G. Epidemiology and disease burden of Buruli ulcer: a review. *Research and Reports in Tropical Medicine*, November 2015.

¹⁵ Debacker M et al. Risk factors for Buruli ulcer, Benin. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1325–1331.

¹⁶ van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):103–109.

¹⁷ Johnson M and Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis*. 2014; 6(3): 210–220.

¹⁸ Kendall BA and Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(1):87–94.

tions. Environmental mycobacteria may be more prevalent in hot humid settings than in temperate environments. The MAC species are the most ubiquitous of the environmental mycobacteria. Evidence suggests that exposure to NTM such as MAC in the environment can induce cross-reactivity and may modulate the course of *M. tuberculosis* infection. Species of mycobacteria can be differentiated by genetic testing and by high pressure liquid chromatography (HPLC) of their mycolic acids.¹⁷⁻¹⁹

Disease

Tuberculosis

M. tuberculosis spreads via airborne droplets when individuals who have active PTB cough and expel the bacteria into the air. TB typically affects the lungs although it may also affect other sites (extrapulmonary TB, particularly in children). Symptoms and signs of TB vary significantly with age, immune status, infected site, and severity of disease.

Following inhalation, *M. tuberculosis* reaches the lungs where bacterial growth in the alveolar and bone marrow-derived local macrophages initiates a local inflammatory response. However, *M. tuberculosis* may spread from the site of primary infection in the lymph and blood to other parts of the body. In some instances, especially in young children, haematogenous spread may result in severe primary disease, including miliary TB and TB meningitis. When *M. tuberculosis* is contained within macrophages, it can remain latent in the host tissue. Reactivation of latent TB infection (LTBI) is often associated with immunodeficiency, such as in patients co-infected with HIV, who are at higher risk, but the mechanisms that result in reactivation are still unclear.²⁰ In the general population, 5–15% of latent infections on average will progress to active TB months or even decades later.⁵ In immunocompetent individuals, reactivation of PTB may originate from granulomas (macrophage-rich masses containing the bacilli) usually located in the lung apices. Classic clinical symptoms of TB include chronic cough, moderate fever, night sweats, fatigue, reduced appetite and weight loss.²¹

The immune response to *M. tuberculosis* infection involves a complex cellular process which is not fully understood, and therefore presents challenges for the design of new TB vaccines. Protection from disseminated disease in children is associated with a Th1-type response involving CD4+ T cells which produce interferon-gamma (IFN- γ). The immune system is not able to completely control and clear the infection which progresses to the latent state.¹⁹

Les mycobactéries environnementales peuvent être plus répandues dans les milieux chauds et humides que dans les milieux tempérés. Parmi les mycobactéries environnementales, les espèces MAC sont les plus ubiquitaires. Des données probantes suggèrent que l'exposition à des mycobactéries non tuberculeuses comme les MAC dans l'environnement peut induire une réactivité croisée et moduler l'évolution de l'infection par *M. tuberculosis*. Les espèces de mycobactéries peuvent être différenciées par des tests génétiques et par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) de leurs acides mycoliques.¹⁷⁻¹⁹

Maladie

Tuberculose

M. tuberculosis se propage par le biais de gouttelettes en suspension dans l'air lorsque des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire évolutive toussent et expulsent les bactéries dans l'air. La tuberculose touche généralement les poumons, mais elle peut aussi intéresser d'autres sites (tuberculose extrapulmonaire, en particulier chez l'enfant). Les signes et symptômes de la tuberculose varient considérablement selon l'âge, l'état immunitaire, le site infecté et la gravité de la maladie.

Après inhalation, *M. tuberculosis* atteint les poumons où la croissance bactérienne dans les macrophages locaux d'origine alvéolaire et dérivés de la moelle osseuse provoque une réponse inflammatoire locale. Toutefois, *M. tuberculosis* peut se propager à partir du site de la primo-infection dans la circulation lymphatique et sanguine pour atteindre d'autres parties de l'organisme. Dans certains cas, surtout chez le jeune enfant, sa propagation hémotogène peut entraîner une pathologie primaire grave, notamment une tuberculose miliaire ou une méningite tuberculeuse. Lorsque *M. tuberculosis* est confiné dans les macrophages, il peut rester quiescent dans le tissu hôte. La réactivation de l'infection tuberculeuse latente est souvent associée à une immunodéficiences, comme chez les personnes co-infectées par le VIH, qui sont à plus haut risque, mais les mécanismes qui conduisent à la réactivation sont encore mal connus.²⁰ Dans la population générale, 5 à 15% des infections latentes en moyenne progresseront vers une tuberculose évolutive des mois ou même des décennies plus tard.⁵ Chez les personnes immunocompétentes, la réactivation de la tuberculose pulmonaire peut trouver son origine dans les granulomes (masses riches en macrophages contenant les bacilles) habituellement situés au sommet des poumons. Les symptômes cliniques classiques de la tuberculose sont une toux chronique, une fièvre modérée, des sueurs nocturnes, de la fatigue, une diminution de l'appétit et une perte de poids.²¹

La réponse immunitaire à l'infection par *M. tuberculosis* implique un processus cellulaire complexe qui n'est pas entièrement compris et pose donc des difficultés pour la conception de nouveaux vaccins antituberculeux. La protection contre la forme disséminée chez l'enfant est associée à une réponse de type Th1 impliquant des lymphocytes T CD4+ qui produisent de l'interféron gamma (IFN- γ). Le système immunitaire n'est pas en mesure de contrôler et d'éliminer complètement l'infection qui progresse vers l'état latent.¹⁹

¹⁹ Hanekom W et al. Tuberculosis (and Leprosy), in Plotkin; Vaccines 7th edition, 2017.

²⁰ Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). JAMA. 1995;274(2):143–148.

²¹ Guirado E and Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium Tuberculosis Granuloma- the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. Front Immunol. 2013;4:98.

¹⁹ Hanekom W et al. Tuberculosis (and Leprosy), in Plotkin; Vaccines 7th edition, 2017.

²⁰ Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). JAMA. 1995;274(2):143–148.

²¹ Guirado E and Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium Tuberculosis Granuloma- the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. Front Immunol. 2013;4:98.

Leprosy

Leprosy is a chronic infectious disease primarily affecting the skin and peripheral nerves, which may result in gross deformities. It is thought that the vast majority of individuals infected with *M. leprae* will not develop disease, suggesting that host immunity plays an important role in disease progression and control.²² Clinical symptoms of leprosy also vary according to the host immune response.²³

Leprosy cases are classified as (i) paucibacillary (PB) cases (5 or fewer skin lesions), and (ii) multibacillary (MB) cases (>5 skin lesions and/or involvement of at least one nerve trunk and/or smear-positive). The incubation period ranges from 2 to 20 years, or even longer. Sequelae include permanent deformities, sensory and visual impairments. Leprosy is rarely a fatal disease.

Buruli ulcer and other non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections

Buruli ulcer disease is a necrotizing disease of the skin and tissues. It usually starts as a painless papule or subcutaneous nodule, which develops after weeks and months to form a necrotizing ulcer; this can lead to permanent disfigurement and long-term disability. *M. ulcerans* produces the toxin mycolactone which causes tissue damage and inhibits the immune response.¹² Other NTM infections can cause a wide spectrum of clinical manifestations, including pulmonary disease.

Diagnosis

Tuberculosis

Active TB:

Active PTB can be diagnosed by radiographic changes and bacteriological positivity, and often precedes the development of symptoms, suggesting that TB screening is useful and can be warranted in selected groups at higher risk.

Sputum smear microscopy remains the primary diagnostic technique used in many high TB burden settings, despite being a relatively insensitive test. The sensitivity of smear microscopy is further reduced in patients with extrapulmonary TB, in children, and in persons who are co-infected with HIV, as they do not produce sputum and other biological samples are less easily obtained. In patients with extrapulmonary TB, and in children, collection of samples for microscopy is often challenging. Microscopy for acid-fast bacilli cannot distinguish *M. tuberculosis* from nontuberculous mycobacteria, or between viable and nonviable organisms, and it cannot distinguish between drug-susceptible and drug-resistant strains. TB programmes should replace microscopy as the initial diagnostic test with WHO-recommended rapid diagnostics (e.g. Xpert MTB/RIF PCR-based testing or Ultra Assays) that allow for the simultaneous

Lèpre

La lèpre est une maladie infectieuse chronique touchant principalement la peau et les nerfs périphériques, qui peut entraîner d'importantes difformités. On pense que la grande majorité des personnes infectées par *M. leprae* ne développeront pas la maladie, ce qui suggère que l'immunité de l'hôte joue un rôle important dans la progression et le contrôle de la maladie.²² Les symptômes cliniques de la lèpre varient également selon la réponse immunitaire de l'hôte.²³

Les cas de lèpre sont classés en i) cas paucibacillaires (5 lésions cutanées ou moins), et ii) cas multibacillaires (>5 lésions cutanées et/ou atteinte d'au moins un tronc nerveux et/ou frottis positif). La période d'incubation varie de 2 à 20 ans, voire plus. Les séquelles comprennent des difformités et des déficiences sensorielles et visuelles permanentes. La lèpre est rarement mortelle.

Ulcère de Buruli et autres infections mycobactériennes non tuberculeuses

L'ulcère de Buruli est une maladie nécrosante de la peau et des tissus. Elle débute habituellement sous la forme d'une papule indolore ou d'un nodule sous-cutané, qui se développe après des semaines et des mois pour former un ulcère nécrosant pouvant entraîner des préjudices esthétiques permanents et une incapacité de longue durée. *M. ulcerans* produit la mycolactone, une toxine qui endommage les tissus et inhibe la réponse immunitaire.¹² D'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses peuvent causer un large éventail de manifestations cliniques, y compris une maladie pulmonaire.

Diagnostic

Tuberculose

Tuberculose évolutive

La tuberculose pulmonaire évolutive peut être diagnostiquée par des changements radiographiques et une positivité bactériologique, qui précèdent souvent l'apparition des symptômes, ce qui suggère que le dépistage de la tuberculose est utile et peut être justifié dans certains groupes à haut risque.

L'examen microscopique de frottis demeure la principale technique diagnostique utilisée dans de nombreux milieux où la charge de morbidité de la tuberculose est élevée, bien qu'il s'agisse d'un test relativement peu sensible. La sensibilité de cet examen est encore moindre chez les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire, les enfants et les personnes co-infectées par le VIH, car ils ne produisent pas d'expectorations et les autres échantillons biologiques sont moins faciles à obtenir. Chez les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire et chez les enfants, le prélèvement d'échantillons pour la microscopie est souvent difficile. L'examen microscopique des bacilles acido-alcoolrésistants ne permet pas de distinguer *M. tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses, ni les organismes viables des organismes non viables, et il ne permet pas de discerner les souches sensibles aux médicaments et les souches pharmacorésistantes. Les programmes de lutte contre la tuberculose devraient remplacer la microscopie comme test de

²² Godal T et al. Subclinical infection in leprosy. Br. Med. J. 1973;3(5880):557–559.

²³ Ridley DS et al. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. Int. J. Lepr. Other Mycobat. Dis. 1966;34(3):255–273.

²² Godal T et al. Subclinical infection in leprosy. Br. Med. J. 1973;3(5880):557–559.

²³ Ridley DS et al. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. Int. J. Lepr. Other Mycobat. Dis. 1966;34(3):255–273.

detection of TB and drug-resistant TB with results in 24–48 hours.²⁴

Children usually have paucibacillary disease. Therefore a negative test result does not exclude TB in children. The diagnosis of TB in children relies on a thorough assessment of all the evidence derived from a careful history of exposure, clinical examination and relevant investigations. Although bacteriological confirmation of TB is not always feasible, it should be sought whenever possible by microscopy, culture or genotypic (molecular) testing (e.g. Xpert MTB/RIF), or respiratory or non-respiratory samples as indicated by clinical presentation.³

Latent infection

LTBI is defined as a state of persistent immune response to stimulation by *M. tuberculosis* antigens without evidence of clinically manifested active TB disease. There is no gold standard test for LTBI. Either tuberculin skin testing (TST) or an IFN- γ release assay (IGRA) can be used to test for LTBI; these tests are not requirements for initiating TB preventive treatment in HIV-infected patients or in household contacts aged <5 years.²⁵ WHO guidelines on LTBI address the probability of active TB disease progression in specific risk groups, the underlying epidemiology and burden of TB, resource availability, and likelihood of broader public health impact.

TST, by intradermal injection of purified protein derivative (PPD), has been used for decades in the diagnosis of LTBI. Skin-test positivity is a marker of delayed hypersensitivity directed towards antigens of *M. tuberculosis* and some related mycobacteria. Test specificity is affected by previous exposure to BCG vaccines, certain skin testing reagents, and environmental mycobacteria. Test sensitivity decreases with age and impaired cellular immunity. Interpretation of the test results depends on the epidemiological situation as well as on the age and general health of the individual.

IGRA is more recent testing method, based on the principle that T cells which are primed for *M. tuberculosis* antigens will respond to re-stimulation by releasing IFN- γ . Unlike TST, IGRA requires fresh blood samples to obtain appropriate cellular material, and sophisticated laboratory equipment. While IGRA has higher specificity and less cross-reactivity with the BCG vaccine

diagnostic initial par des méthodes diagnostiques rapides recommandées par l'OMS (par exemple des tests basés sur la PCR comme Xpert MTB/RIF ou Ultra Assays) qui permettent la détection simultanée de la tuberculose et de la forme pharmacorésistante de la tuberculose avec des résultats disponibles en 24 à 48 heures.²⁴

Les enfants sont généralement atteints de la forme paucibacillaire de la maladie. Par conséquent, un résultat négatif n'exclut pas la tuberculose chez l'enfant. Le diagnostic de la tuberculose pédiatrique repose sur une évaluation approfondie de toutes les données probantes tirées du recueil minutieux des antécédents d'exposition, d'un examen clinique et d'enquêtes pertinentes. Bien que la confirmation bactériologique de la tuberculose ne soit pas toujours réalisable, elle devrait être recherchée dans la mesure du possible par microscopie, culture ou test génotypique (moléculaire) (par exemple Xpert MTB/RIF) à partir d'échantillons respiratoires ou non respiratoires, selon la présentation clinique.³

Infection latente

L'infection tuberculeuse latente est définie comme un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *M. tuberculosis* sans manifestations cliniques indiquant une tuberculose maladie évolutive. Il n'existe pas de test de référence pour détecter une infection tuberculeuse latente. On peut utiliser le test cutané à la tuberculine ou le test de détection de l'IFN- γ (test IGRA); ces tests ne sont pas exigés pour démarrer un traitement antituberculeux préventif chez les patients infectés par le VIH ou chez les contacts domestiques âgés de <5 ans.²⁵ Les lignes directrices de l'OMS sur l'infection tuberculeuse latente traitent les questions de la probabilité de progression vers une tuberculose maladie évolutive dans certains groupes à risque, de l'épidémiologie sous-jacente et de la charge de morbidité de la tuberculose, de la disponibilité des ressources et de la probabilité d'un impact plus large sur la santé publique.

Le test cutané à la tuberculine, par injection intradermique d'un dérivé protéique purifié, est utilisé depuis des décennies dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente. La positivité du test cutané est un marqueur de la réaction d'hypersensibilité retardée dirigée contre les antigènes de *M. tuberculosis* et d'autres mycobactéries apparentées. La spécificité du test est affectée par une exposition antérieure au vaccin BCG, à certains réactifs du test tuberculinique et à des mycobactéries de l'environnement. La sensibilité du test diminue avec l'âge et l'altération de l'immunité cellulaire. L'interprétation des résultats de ces tests dépend de la situation épidémiologique ainsi que de l'âge et de l'état de santé général de la personne testée.

Le test IGRA est une méthode plus récente, basée sur le principe selon lequel les lymphocytes T qui sont sensibilisés aux antigènes de *M. tuberculosis* répondront à nouvelle stimulation en libérant l'IFN- γ . Contrairement au test cutané à la tuberculine, le test IGRA requiert des échantillons de sang frais afin d'obtenir les matières cellulaires adéquates et un équipement de laboratoire perfectionné. Bien que le test IGRA présente une spécificité plus

²⁴ WHO. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. 2017. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259180/1/9789241512572-eng.pdf>, accessed November 2017.

²⁵ WHO. Updated and Consolidated Guidelines on the Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection, 2018. [In press]

²⁴ OMS. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. 2017. Disponible sur <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259180/1/9789241512572-eng.pdf>, consulté en novembre 2017.

²⁵ Updated and Consolidated Guidelines on the Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection, 2018. [Sous presse]

than TST, neither IGRA nor TST accurately predicts the risk of developing active TB. These tests are not appropriate for diagnosis of active TB.²⁶

Leprosy

The presence of at least one of 3 cardinal signs is essential for the diagnosis of leprosy: (i) skin lesion with definite loss of sensation, (ii) thickened peripheral nerve trunk, or (iii) positive skin smear for acid-fast bacilli. The proportion of leprosy patients which are positive for acid-fast bacilli on slit skin smear examination and or histopathological examination of skin biopsy varies between countries. In leprosy control programmes, most cases are diagnosed on a clinical basis only.²⁷ More recently a few tertiary care facilities also perform polymerase chain reaction (PCR) on skin samples to detect *M. leprae* DNA.

Buruli ulcer and other non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections

For diagnosis of Buruli ulcer various histopathological, culture and PCR methods are available, and the disease can be diagnosed clinically.²⁸ NTM infections are mainly diagnosed by culture.²⁹

Treatment

Tuberculosis

Treatment involves MDT over the course of several months.³⁰ In patients with drug-susceptible PTB, a 6-month rifampicin-based regimen (2 months of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, followed by 4 months of isoniazid and rifampicin) should be used. Without proper treatment, on average 45% of HIV-negative people with TB disease and nearly all HIV-infected people with TB disease will die.³¹

MDR-TB is caused by bacteria that do not respond to the 2 most powerful first-line anti-TB drugs, isoniazid and rifampicin. MDR-TB and rifampicin-resistant TB (RR-TB) are treatable using second-line treatment options which are limited with respect to availability and efficacy and require treatment of considerably longer duration of. In order to address RR-TB and

élevée et une réactivité croisée moindre avec le vaccin BCG que le test tuberculinique, aucun de ces 2 tests ne prédit avec précision le risque de développer une tuberculose évolutive. Ces tests ne conviennent pas au diagnostic de la tuberculose évolutive.²⁶

Lèpre

La présence d'au moins un des 3 signes cardinaux est essentielle pour le diagnostic de la lèpre: i) lésion cutanée avec perte de sensation, ii) épaissement du tronc des nerfs périphériques ou iii) frottis cutané positif pour les bacilles acido-alcoolorésistants. La proportion de patients lépreux positifs pour des bacilles acido-alcoolorésistants à l'examen du frottis cutané ou à l'examen histopathologique de la biopsie cutanée varie d'un pays à l'autre. Dans les programmes de lutte contre la lèpre, la plupart des cas ne sont diagnostiqués que sur une base clinique.²⁷ Depuis peu, quelques établissements de soins tertiaires réalisent également une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) sur des échantillons de peau pour détecter l'ADN de *M. leprae*.

Ulcère de Buruli et autres infections mycobactériennes non tuberculeuses

Pour le diagnostic de l'ulcère de Buruli, diverses méthodes histopathologiques, de culture et de PCR sont disponibles, et la maladie peut être diagnostiquée cliniquement.²⁸ Les infections mycobactériennes non tuberculeuses sont principalement diagnostiquées par culture.²⁹

Traitement

Tuberculose

Le traitement consiste en une polychimiothérapie pendant plusieurs mois.³⁰ Chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire pharmacosensible, il convient d'utiliser un schéma posologique de 6 mois à base de rifampicine (2 mois d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthambutol, suivis de 4 mois d'isoniazide et de rifampicine). Sans un traitement approprié, en moyenne, 45% des personnes séronégatives pour le VIH atteintes de tuberculose maladie et presque toutes les personnes infectées par le VIH atteintes de tuberculose maladie décèderont.³¹

La tuberculose multirésistante est causée par des bactéries qui ne répondent pas aux 2 antituberculeux de première intention les plus puissants que sont l'isoniazide et la rifampicine. La tuberculose multirésistante et la tuberculose résistante à la rifampicine peuvent être traitées au moyen d'options thérapeutiques de deuxième intention dont la disponibilité et l'efficacité sont limitées et qui nécessitent un traitement beaucoup plus

²⁶ WHO. Policy statement: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries.2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44759/1/9789241502672_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed October 2017.

²⁷ WHO. Global Leprosy Strategy 2016–2020. Available at http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/documents/global_leprosy_strategy_2020/en/, accessed October 2017.

²⁸ WHO. Buruli ulcer - Diagnosis of Mycobacterium ulcerans disease. Available at <http://www.who.int/buruli/information/diagnosis/en/>, accessed October 2017.

²⁹ Yon JR et al. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis* (Seoul). 2016;79(2):74–84.

³⁰ WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Available at http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/, accessed October 2017.

³¹ Tiemersma EW et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601.

²⁶ OMS. Policy statement: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries.2011. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44759/1/9789241502672_eng.pdf?ua=1&ua=1, consulté en octobre 2017.

²⁷ OMS. Global Leprosy Strategy 2016–2020. Disponible sur http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/documents/global_leprosy_strategy_2020/en/, consulté en octobre 2017.

²⁸ OMS. Buruli ulcer - Diagnosis of Mycobacterium ulcerans disease. Disponible sur <http://www.who.int/buruli/information/diagnosis/en/>, consulté en octobre 2017.

²⁹ Yon JR et al. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis* (Seoul). 2016;79(2):74–84.

³⁰ OMS. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Disponible sur http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/, consulté en octobre 2017.

³¹ Tiemersma EW et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601.

MDR-TB, WHO encourages countries to implement the following 5 priority actions: (i) prevent the development of drug resistance through high quality treatment of drug-susceptible TB; (ii) expand rapid testing and detection of drug-resistant cases; (iii) provide immediate access to effective treatment and proper care; (iv) prevent transmission through effective infection control; and (v) increase political commitment and financing. Further research to develop new tools to tackle MDR-TB would require advocacy and support for immunotherapeutic interventions to improve treatment, including therapeutic vaccine strategies.³²

Lèpre

WHO recommends MDT for treatment of leprosy. The standard treatment for adults consists of 6 months of combination therapy for PB cases and 12 months for MB cases.³³ Data, from an ongoing WHO-led surveillance system to assess drug resistance in leprosy in 18 endemic countries, have revealed that 6.8% of *M. leprae* strains carried mutations that are related to resistance to first and second line antibiotics in 2009–2015.¹⁰

Buruli ulcer and other non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections

Buruli ulcer is treated by an 8-week course of rifampicin and clarithromycin. Treatment failures have not been reported. Surgery is needed in cases of extensive disease.³⁴ Other NTM infections are treated by prolonged use of combinations of antibiotics; surgery may be necessary when drug resistance occurs or medical treatment fails.

Prévention

Tuberculose

The UN Sustainable Development Goals include ending TB epidemics by 2030 (Goal 3). To reach this goal, in 2015 the WHO Member States endorsed the End TB Strategy which aims to reduce the number of TB deaths by 95% by 2035 compared to the 2015 rates.³⁵

Efforts to control the spread of *M. tuberculosis* and to prevent TB-related morbidity and mortality are grouped in 3 pillars in the strategy. Pillar 1, on integrated, patient-centred care and prevention, focuses on early detection and treatment for all TB patients and preven-

tion. Afin de lutter contre la tuberculose résistante à la rifampicine et la tuberculose multirésistante, l'OMS encourage les pays à mettre en œuvre les 5 mesures prioritaires suivantes: i) prévenir l'apparition d'une résistance aux médicaments par un traitement de qualité de la tuberculose sensible aux médicaments; ii) étendre le dépistage et la détection rapides des cas de pharmacorésistance; iii) assurer l'accès immédiat à un traitement efficace et à des soins appropriés; iv) prévenir la transmission par une lutte efficace contre l'infection; et v) accroître l'engagement politique et le financement. La poursuite de la recherche en vue de mettre au point de nouveaux outils pour lutter contre la tuberculose multirésistante nécessiterait un plaidoyer et un soutien en faveur d'interventions immunothérapeutiques afin d'améliorer le traitement, y compris les stratégies thérapeutiques de vaccination.³²

Lèpre

L'OMS recommande la polychimiothérapie pour le traitement de la lèpre. Le traitement de référence pour les adultes est un traitement d'association de 6 mois pour les cas de lèpre paucibacillaire et de 12 mois pour les cas de lèpre multibacillaire.³³ Des données issues d'un système de surveillance actuellement conduit par l'OMS pour évaluer la pharmacorésistance de la lèpre dans 18 pays d'endémie ont révélé que, sur la période 2009–2015, 6,8% des souches de *M. leprae* étaient porteuses de mutations liées à la résistance aux antibiotiques de première et deuxième intention.¹⁰

Ulcère de Buruli et autres infections mycobactériennes non tuberculeuses

Le traitement de l'ulcère de Buruli consiste en une association de rifampicine et de clarithromycine administrée pendant 8 semaines. Aucun échec thérapeutique n'a été signalé. Une intervention chirurgicale est nécessaire en cas de maladie étendue.³⁴ D'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses sont traitées par l'administration prolongée de combinaisons d'antibiotiques; une intervention chirurgicale peut être nécessaire en cas de résistance aux médicaments ou d'échec du traitement médical.

Prévention

Tuberculose

Parmi les Objectifs de développement durable des Nations Unies figure celui de mettre fin aux épidémies de tuberculose d'ici à 2030 (Objectif 3). Pour atteindre cet objectif, les États Membres de l'OMS ont approuvé en 2015 la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose qui vise à réduire le nombre de décès dus à la tuberculose de 95% d'ici 2035 par rapport aux niveaux de 2015.³⁵

Dans cette stratégie, les mesures visant à lutter contre la propagation de *M. tuberculosis* et à prévenir la morbidité et la mortalité liées à la tuberculose sont regroupées en 3 piliers. Le pilier 1, relatif aux soins et à la prévention intégrés et centrés sur le patient, met l'accent sur la détection précoce et le traitement

³² WHO. Treatment of drug-resistant TB: Resources. Available at <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>, accessed October 2017.

³³ WHO. Guidelines for Leprosy treatment, 2018. [In press]

³⁴ WHO. Role of specific antibiotics in Mycobacterium ulcerans (Buruli ulcer) management. Available at <http://www.who.int/buruli/information/antibiotics/en/>, accessed October 2017.

³⁵ WHO. The End TB Strategy, 2015 Available at: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>, accessed October 2017.

³² OMS. Treatment of drug-resistant TB: Resources. Disponible sur <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>, consulté en octobre 2017.

³³ OMS. Guidelines for Leprosy treatment, 2018. [Sous presse].

³⁴ OMS. Role of specific antibiotics in Mycobacterium ulcerans (Buruli ulcer) management. Disponible sur <http://www.who.int/buruli/information/antibiotics/en/>, consulté en octobre 2017.

³⁵ OMS. The End TB Strategy, 2015. Disponible sur: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>, consulté en octobre 2017.

tion for populations at risk; one of the components of this pillar is vaccination against TB. Pillar 2 focuses on policies and supportive systems to strengthen health and social sectors in order to prevent and end TB. Pillar 3 calls for intensified research and innovation.³⁵

BCG vaccination of infants, at birth or as soon as possible after birth, is one of the key components of pillar 1 of the End TB Strategy. It has been estimated that high global coverage (90%) and widespread use of BCG in routine infant vaccination programmes could prevent over 115 000 TB deaths per birth cohort in the first 15 years of life.³⁵

Lèpre

There is evidence that chemoprophylaxis and BCG vaccination can each provide a degree of primary prevention against leprosy. One study suggests a combined protective effect when administering BCG at birth followed by rifampicin prophylaxis after exposure.^{36, 55}

Buruli ulcer and other non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections

Limited data suggest that BCG offers some protection against Buruli ulcer and other NTM infections.³⁷

Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccins

BCG vaccines are among the oldest vaccines and were first used in humans in 1921. BCG is a live attenuated bacterial vaccine derived from *M. bovis* that was originally isolated in 1902 from a tuberculous cow.³⁸ The isolate was cultured for 13 years, during which time it lost its virulence. Since the 1920s, the original BCG strain has been passaged under different conditions in different laboratories worldwide, which has resulted in >10 manufacturing strains. In countries reporting to WHO, the Russian (Moscow-368), the Bulgarian sub-strain (Sofia SL222) and the Tokyo 172-1 are currently the strains most often used.³⁹

To introduce standardization of BCG vaccines, a lyophilized seed lot system was introduced by the WHO in 1956. Reconstituted vaccine contains both living and dead bacilli. The number of cultivable bacilli per dose and the biochemical composition of the vaccine may vary depending on the strain and vaccine production method. WHO has published recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines.⁴⁰

de tous les patients tuberculeux et sur la prévention pour les populations à risque; l'une des composantes de ce pilier est la vaccination contre la tuberculose. Le pilier 2 est axé sur les politiques et les systèmes de soutien visant à renforcer les secteurs sanitaire et social afin de prévenir et d'éradiquer la tuberculose. Le pilier 3 appelle à intensifier la recherche et l'innovation.³⁵

La vaccination par le BCG du nourrisson, à la naissance ou dès que possible après la naissance, est l'une des composantes clés du pilier 1 de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose. On estime qu'une couverture mondiale élevée (90%) et une utilisation généralisée du BCG dans les programmes de vaccination systématique du nourrisson pourraient prévenir plus de 115 000 décès dus à la tuberculose par cohorte de naissance au cours des 15 premières années de vie.³⁵

Lèpre

Des données probantes ont montré que la chimioprophylaxie et la vaccination par le BCG peuvent chacune fournir un degré de prévention primaire contre la lèpre. Une étude suggère un effet protecteur combiné lorsqu'on administre le BCG à la naissance suivi d'une prophylaxie par la rifampicine après exposition.^{36, 55}

Ulcère de Buruli et autres infections mycobactériennes non tuberculeuses

Des données limitées suggèrent que le BCG offre une certaine protection contre l'ulcère de Buruli et d'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses.³⁷

Vaccins contenant le bacille de Calmette-Guérin (BCG)

Les vaccins BCG sont parmi les plus anciens vaccins et ont été utilisés pour la première fois chez l'homme en 1921. Le vaccin BCG est un vaccin bactérien vivant atténué dérivé de *M. bovis*, initialement isolé en 1902 d'une vache tuberculeuse.³⁸ L'isolat a été cultivé pendant 13 ans, période au cours de laquelle il a perdu sa virulence. Depuis les années 1920, la souche d'origine du BCG a été soumise à différentes conditions dans différents laboratoires du monde entier, ce qui a donné lieu à la fabrication de plus de 10 souches. Dans les pays qui font rapport à l'OMS, la souche russe (Moscow-368), la sous-souche bulgare (Sofia SL222) et la souche Tokyo 172-1 sont actuellement les souches les plus fréquemment utilisées.³⁹

Afin d'introduire la normalisation des vaccins BCG, un système de lots de semences lyophilisées a été introduit par l'OMS en 1956. Le vaccin reconstitué contient des bacilles vivants et morts. Le nombre de bacilles cultivables par dose et la composition biochimique du vaccin peuvent varier en fonction de la souche et de la méthode de production du vaccin. L'OMS a publié des recommandations pour assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins BCG.⁴⁰ L'Organisation recommande

³⁶ Schuringa RP et al. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine*. 2009; 27:7125–7128.

³⁷ Zimmermann P et al. Does BCG vaccination protect against non-tuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. 2017, personal communication (Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Australia).

³⁸ Luca S et al. History of BCG Vaccine. *MAEDICA- a Journal of Clinical Medicine*. 2012;8(1):53–58.

³⁹ WHO. V3P database (Data 2017). Available at http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/, accessed November 2017.

⁴⁰ WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. Available at http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1, accessed October 2017.

³⁶ Schuringa RP et al. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine*. 2009; 27:7125–7128.

³⁷ Zimmermann P et al. Does BCG vaccination protect against non-tuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. 2017, personal communication (Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Australia).

³⁸ Luca S et al. History of BCG Vaccine. *MAEDICA- a Journal of Clinical Medicine*. 2012;8(1):53–58.

³⁹ OMS. V3P database (Data 2017). Disponible sur http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/, consulté en novembre 2017.

⁴⁰ OMS. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. Disponible sur http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1, consulté en octobre 2017.

WHO recommends that all BCG vaccines used in immunization programmes adhere to WHO standards.

BCG is currently the only available TB vaccine. While BCG has demonstrated significant effectiveness in several populations, protection has not been consistent against all forms of TB and in all age groups. However, there is no evidence of effectiveness when BCG is used as post-exposure prophylaxis.¹⁹ Therefore, several new TB candidate vaccines are in development, some of which are in advanced clinical trials. Some are designed to be used for booster vaccination following neonatal BCG vaccination. For leprosy a few candidate vaccines are in development. There are currently no vaccine candidates for Buruli ulcer or other NTM infections. BCG is also used as treatment against bladder cancer.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

Several BCG vaccines, based on different BCG strains, are available worldwide. BCG vaccines are usually administered by intradermal injection. Percutaneous administration using a multi-puncture device is licenced for some products. Correct vaccine administration technique by a trained health worker is important to ensure correct dosage and optimal BCG vaccine efficacy and safety. BCG vaccination usually causes a scar at the site of injection due to local inflammatory processes. However scar formation is not a marker for protection and approximately 10% of vaccine recipients do not develop a scar.^{41, 42}

The standard dose of reconstituted vaccine is 0.05 mL for infants aged <1 year and 0.1 mL for infants aged ≥1 year.⁴³ BCG vaccine is not available in combination with other vaccines.

The vaccine should not be exposed to direct sunlight or heat and should be stored at temperatures between 2 °C and 8 °C.^{40, 43}

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

BCG vaccine efficacy and effectiveness against pulmonary tuberculosis (PTB) – evidence from randomized controlled trials and from observational studies

The efficacy and effectiveness of BCG vaccination against TB has been found to differ considerably between studies and populations. An extensive systematic review and meta-analysis of 18 randomized controlled trials (RCTs) compared the incidence of PTB in BCG vaccinated and unvaccinated participants, and examined vaccine efficacy across a number of *a priori*

que tous les vaccins BCG utilisés dans les programmes de vaccination soient conformes aux normes de l'OMS.

Le vaccin BCG est actuellement le seul vaccin disponible contre la tuberculose. Bien que le BCG ait démontré une efficacité significative dans plusieurs populations, la protection n'a pas été constante contre toutes les formes de tuberculose et dans tous les groupes d'âge. Cependant, il n'y a aucune preuve de l'efficacité du BCG lorsqu'il est utilisé comme prophylaxie post-exposition.¹⁹ Ainsi, plusieurs nouveaux vaccins candidats contre la tuberculose sont en cours de développement, dont certains font l'objet d'essais cliniques avancés. Certains sont conçus pour être utilisés comme vaccination de rappel après la vaccination néonatale par le BCG. Pour la lèpre, quelques vaccins candidats sont en cours de développement. Il n'existe actuellement aucun vaccin candidat pour l'ulcère de Buruli ou pour les autres infections mycobactériennes non tuberculeuses. Le BCG est également utilisé dans le traitement du cancer de la vessie.

Propriétés, composition, posologie, administration et conservation des vaccins

Plusieurs vaccins BCG, fabriqués à partir de différentes souches de BCG, sont disponibles dans le monde. Les vaccins BCG sont habituellement administrés par injection intradermique. L'administration percutanée au moyen d'un dispositif multipuncture est homologuée pour certains produits. Une bonne technique d'administration du vaccin par un agent de santé formé est importante pour garantir une posologie correcte et une efficacité et une innocuité optimales du vaccin BCG. La vaccination par le BCG laisse habituellement une cicatrice au point d'injection due à des processus inflammatoires locaux. Cependant, la cicatrice n'est pas un marqueur de protection et chez environ 10% des receveurs, la vaccination ne laissera pas de cicatrice.^{41, 42}

La dose standard du vaccin reconstitué est de 0,05 ml pour les nourrissons de <1 an et de 0,1 ml pour les nourrissons de ≥1 an.⁴³ Le vaccin BCG n'est pas disponible en combinaison avec d'autres vaccins.

Le vaccin ne doit pas être exposé à la lumière directe du soleil ou à la chaleur et doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.^{40, 43}

Immunogénicité et efficacité

Efficacité du vaccin BCG contre la tuberculose pulmonaire – données probantes issues d'essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles

L'efficacité de la vaccination par le BCG contre la tuberculose varie considérablement d'une étude à l'autre et d'une population à l'autre. Une revue systématique approfondie et une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés ont comparé l'incidence de la tuberculose pulmonaire chez des participants vaccinés et non vaccinés par le BCG, et ont examiné l'efficacité du vaccin dans un certain nombre de sous-groupes d'essais

⁴¹ Dhanawade SS et al. Scar formation and tuberculin conversion following BCG vaccination in infants: A prospective cohort study J Family Med Prim Care. 2015;4(3): 384–387.

⁴² Rani SH et al. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination. Indian Pediatr. 1998;35(2):123–127.

⁴³ WHO. Prequalified Vaccines. Available at: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, accessed October 2017.

⁴¹ Dhanawade SS et al. Scar formation and tuberculin conversion following BCG vaccination in infants: A prospective cohort study J Family Med Prim Care. 2015;4(3): 384–387.

⁴² Rani SH et al. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination. Indian Pediatr. 1998;35(2):123–127.

⁴³ OMS. Prequalified Vaccines. Disponible sur: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, consulté en octobre 2017.

defined trial subgroups, including: age at vaccination, prior TST positivity, distance from the equator, and study quality. Analysis of the trial results in the different subgroups showed that overall, vaccine efficacy was higher in studies with a lower risk of diagnostic detection bias. Among those vaccinated as neonates, protection against PTB was 59% (RR 0.41, 95% CI: 0.29–0.58). In studies where BCG was given in childhood and with stringent TST screening, protection against PTB was 74% (RR 0.26, 95% CI: 0.18–0.37). In trials without stringent TST screening, the average protection against PTB was reduced, as studies may have included children who were TST-positive or had been exposed to mycobacteria. Taking these factors into account in a statistical analysis of the individual trial results, the higher apparent protection against PTB in settings further from the equator was reduced in the multivariable analysis ($P < 0.054$). The authors suggested the remaining persistence of a latitudinal effect could be due to the fact that TST screening may not exclude exposure to all environmental mycobacteria.⁴⁴

In a systematic review and meta-analysis of 12 cohort studies, protection against PTB was found to range from 44% to 99% in 11 studies, with no protection in one study.⁴⁵ Protection was found to vary by age, with neonatal vaccination providing 82% protection against PTB (RR 0.18, 95% CI: 0.15–0.21). In school-age TST-negative children, BCG was 64% protective against PTB (RR 0.36, 95% CI: 0.30–0.42). The same review also evaluated 8 case control studies which revealed 54% neonatal BCG vaccine effectiveness (VE) from 7 studies (OR 0.46, 95% CI: 0.40–0.52), but found only one case control study in older children, which reported minimal protection. These observational studies of VE therefore support findings from RCTs of high protection against PTB from BCG vaccination of neonates, and moderate protection of school-age TST-negative children.⁴⁵

BCG vaccine efficacy and effectiveness against meningeal and miliary tuberculosis – evidence from randomized controlled trials and case control studies

Evidence from a meta-analysis of 6 RCTs indicated a high degree of vaccine efficacy, reducing severe TB in vaccinated individuals by 85% (RR 0.15, 95% CI: 0.08–0.31). Protection was highest for those immunized during the neonatal period, with 90% reduction of severe TB (RR 0.10, 95% CI: 0.01–0.77), and among

définis a priori, notamment par l'âge au moment de la vaccination, la positivité antérieure au test cutané à la tuberculine, la distance de l'équateur et la qualité de l'étude. L'analyse des résultats des essais dans les différents sous-groupes a montré que, dans l'ensemble, l'efficacité du vaccin était plus élevée dans les études où le risque de biais de détection diagnostique était plus faible. Parmi les personnes vaccinées à la naissance, la protection contre la tuberculose pulmonaire était de 59% (RR = 0,41; IC à 95% = [0,29 ; 0,58]). Dans les études où le BCG était administré pendant l'enfance et où un dépistage rigoureux au moyen d'un test cutané à la tuberculine était effectué, la protection contre la tuberculose pulmonaire s'élevait à 74% (RR = 0,26; IC à 95% = [0,18 ; 0,37]). Dans les essais où il n'y avait pas de dépistage rigoureux par le test tuberculinique, la protection moyenne contre la tuberculose pulmonaire était moindre, car ces études ont peut-être inclus des enfants qui étaient positifs au test tuberculinique ou qui avaient été exposés à des mycobactéries. Si l'on tient compte de ces facteurs dans une analyse statistique des résultats de cet essai, la protection apparente plus élevée contre la tuberculose pulmonaire dans des milieux plus éloignés de l'équateur était moindre dans l'analyse multivariée ($P < 0,054$). Les auteurs ont laissé entendre que la persistance restante d'un effet latitudinal pourrait être attribuable au fait que le dépistage par le test cutané à la tuberculine n'exclut pas nécessairement l'exposition à toutes les mycobactéries présentes dans l'environnement.⁴⁴

Dans une revue systématique et une méta-analyse de 12 études de cohortes, la protection contre la tuberculose pulmonaire variait de 44% à 99% dans 11 études, et elle était nulle dans une étude.⁴⁵ La protection variait selon l'âge, la vaccination néonatale procurant une protection de 82% contre la tuberculose pulmonaire (RR = 0,18; IC à 95% = [0,15 ; 0,21]). Chez les enfants d'âge scolaire dont le test tuberculinique était négatif, le vaccin BCG protégeait 64% des enfants contre la tuberculose pulmonaire (RR = 0,36; IC à 95% = [0,30 ; 0,42]). La même revue a également évalué 8 études cas-témoins: 7 études révélaient une efficacité de la vaccination néonatale par le BCG de 54% (OR = 0,46 ; IC à 95% = [0,40 ; 0,52]), mais une seule étude cas-témoins portait sur des enfants plus âgés et a mis en évidence une protection minimale. Ces études observationnelles évaluant l'efficacité vaccinale corroborent donc les résultats des essais cliniques randomisés qui font état d'une protection élevée contre la tuberculose pulmonaire conférée par la vaccination des nouveau-nés par le BCG et d'une protection modérée des enfants d'âge scolaire négatifs au test cutané à la tuberculine.⁴⁵

Efficacité du vaccin BCG contre la tuberculose méningée et miliaire – données probantes issues d'essais contrôlés randomisés et d'études cas-témoins

Les résultats d'une méta-analyse de 6 essais contrôlés randomisés ont révélé un degré élevé d'efficacité vaccinale, réduisant de 85% la tuberculose grave chez les personnes vaccinées (RR = 0,15; IC à 95% = [0,08 ; 0,31]). La protection la plus élevée s'observait chez les personnes vaccinées pendant la période néonatale, avec une réduction de 90% de la tuberculose grave (RR = 0,10; IC à

⁴⁴ Mangtani P et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):470–480.

⁴⁵ Abubakar I et al. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17(37).

⁴⁴ Mangtani P et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(4):470–480.

⁴⁵ Abubakar I et al. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17(37).

school-age children who were TST-negative, with 92% reduction of severe disease (RR 0.08, 95% CI: 0.03–0.25). Vaccination of school-age children or older individuals who were not stringently TST screened revealed little evidence of protection against severe disease. However, the numbers of severe TB cases were small (0–3 cases) resulting in wide confidence intervals and imprecise estimates.⁴⁴

A systematic review and meta-analysis of 14 case control studies examined BCG VE against meningitis and miliary TB.⁴⁶ The study revealed that the incidence of TB meningitis was reduced by 73% (95% CI: 67–87%), with higher protection in the Latin American studies (VE 87%, 95% CI: 78–92%) compared to Asian settings (VE 69%, 95% CI: 60–76%). Incidence of miliary TB was reduced by 77% (95% CI: 58–87%) as reported in 4 of the studies in Asia and Latin America. These studies support previous evidence that BCG vaccination confers a high degree of protection against severe forms of TB.

Emerging evidence of BCG vaccine protection against primary infection with *M. tuberculosis*

Until recently, it has been generally assumed that BCG vaccine, although protecting against severe TB disease, does not prevent primary infection with *M. tuberculosis*. However, evidence for this has been scarce, largely due to the limitations of TST, which does not distinguish between positive responses due to *M. tuberculosis* infection, BCG vaccination, or non-tuberculous mycobacterial infection. A systematic review and meta-analysis was therefore conducted to examine whether the BCG vaccine provides any protection against primary infection with *M. tuberculosis* as measured by IGRA tests.⁴⁷ The review found that BCG-vaccinated children exposed to persons with open PTB had 19% less infection than unvaccinated children (95% CI: 8–29). Protection against infection varied by study quality, with greater protection in higher quality studies based on the Newcastle-Ottawa scale and in studies conducted in temperate regions. This evidence shows a modest protective effect of BCG vaccination against *M. tuberculosis* infection, representing a significant additional benefit of the BCG vaccine.

BCG vaccine efficacy and effectiveness against leprosy

The efficacy and VE of BCG against leprosy were recently analysed in 2 systematic reviews.^{48, 49} In 5 studies, BCG was found to be effective in preventing leprosy,

95% = [0,01 ; 0,77]), et chez les enfants d'âge scolaire négatifs au test tuberculinique, avec une réduction de 92% de la forme grave de la maladie (RR = 0,08; IC à 95% = [0,03 ; 0,25]). La vaccination des enfants d'âge scolaire ou des personnes plus âgées qui n'ont pas fait l'objet d'un dépistage rigoureux au moyen du test cutané à la tuberculine a fourni peu d'éléments montrant une protection contre la tuberculose grave. Toutefois, le nombre de cas graves était faible (0 à 3 cas), ce qui a donné lieu à de larges intervalles de confiance et à des estimations imprécises.⁴⁴

Une revue systématique et une méta-analyse de 14 études cas-témoins ont examiné l'efficacité vaccinale du BCG contre la tuberculose méningée et miliaire.⁴⁶ L'analyse a révélé que l'incidence de la méningite tuberculeuse a été réduite de 73% (IC à 95% = [67% ; 87%]), avec une protection plus élevée dans les études latino-américaines (efficacité vaccinale: 87%; IC à 95% = [78% ; 92%]) que dans les milieux asiatiques (efficacité vaccinale: 69%; IC à 95% = [60% ; 76%]). L'incidence de la tuberculose miliaire a été réduite de 77% (IC à 95% = [58% ; 87%]), comme l'indiquent 4 des études réalisées en Asie et en Amérique latine. Ces études corroborent les données antérieures qui montraient que la vaccination par le BCG conférait un degré élevé de protection contre les formes graves de la maladie.

Preuves émergentes de la protection vaccinale du BCG contre la primo-infection par *M. tuberculosis*

Jusqu'à récemment, on considérait généralement que le vaccin BCG, bien qu'il protège contre la tuberculose grave, ne prévient pas la primo-infection par *M. tuberculosis*. Toutefois, les preuves à l'appui de cette affirmation sont minces, principalement en raison des limites du test cutané à la tuberculine, qui ne fait pas la distinction entre une positivité due à l'infection par *M. tuberculosis*, découlant de la vaccination par le BCG ou résultant d'une infection mycobactérienne non tuberculeuse. Une revue systématique et une méta-analyse ont donc été menées pour examiner si le vaccin BCG offre une protection contre la primo-infection par *M. tuberculosis* telle que mesurée par le test IGRA.⁴⁷ La revue a révélé une réduction de 19% des infections parmi les enfants vaccinés par le BCG exposés à des personnes ayant une tuberculose pulmonaire ouverte par rapport aux enfants non vaccinés (IC à 95% = [8; 29]). La protection contre l'infection variait selon la qualité de l'étude, la protection étant plus élevée dans les études de meilleure qualité d'après l'échelle de Newcastle-Ottawa et dans les études menées dans les régions tempérées. Ces données montrent un effet protecteur modeste de la vaccination par le BCG contre l'infection à *M. tuberculosis*, ce qui représente un avantage supplémentaire important du vaccin BCG.

Efficacité du vaccin BCG contre la lèpre

L'efficacité vaccinale du BCG contre la lèpre a récemment été analysé dans 2 revues systématiques.^{48, 49} Dans 5 études, le BCG s'est révélé efficace pour prévenir la lèpre, avec un RR total

⁴⁶ Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173–1180.

⁴⁷ Roy A et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(aug04_5):g4643.

⁴⁸ Merle CS et al. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(2):209–222.

⁴⁹ Poobalan A et al. Systematic review on the effectiveness and efficacy of BCG against leprosy. 2017, published summary in the SAGE BCG working Group report. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf, accessed November 2017.

⁴⁶ Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173–1180.

⁴⁷ Roy A et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(aug04_5):g4643.

⁴⁸ Merle CS et al. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(2):209–222.

⁴⁹ Poobalan A et al. Systematic review on the effectiveness and efficacy of BCG against leprosy. 2017, published summary in the SAGE BCG working Group report. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf, consulté en novembre 2017.

with an overall pooled RR of 0.45 (95% CI: 0.34–0.56).⁴⁸ However, there was considerable heterogeneity ($I^2=98\%$) across the individual trials, with reduction in risk ranging from 20% to 80%.⁴⁸ Factors that could explain the heterogeneity include the duration of follow-up, the number of BCG doses, the latitude at which the trial was conducted, year of publication, population vaccinated with BCG, or other factors. The reduction in risk was higher in one trial of leprosy contacts (RR 0.20, 95% CI: 0.14–0.28)⁵⁰ than in 5 trials of the general population (RR 0.52–0.80).^{51–54} There was no clear effect of year of publication, number of doses, or trial latitude on estimates of BCG efficacy. There were also limited data on the effects of age on BCG vaccination efficacy. However, BCG was found to have had a greater effect in persons vaccinated prior to 15 years of age compared with those vaccinated later.

BCG vaccine efficacy and effectiveness against Buruli ulcer and NTM

The effects of BCG vaccination on Buruli ulcer and other NTM infections were recently analysed in a systematic review.⁵⁵ BCG vaccination was found to have ~50% efficacy (RR 0.5, 95% CI: 0.37–0.69) in African settings against Buruli ulcer. The analysis also revealed that BCG is protective against NTM lymphadenitis in children: the incidence of NTM infection in children in high-income countries is lower in BCG-vaccinated children (RR 0.04, 95% CI: 0.01–0.21). Additional evidence comes from European countries which reported an increase in NTM infections after interrupting universal BCG vaccination.^{55–57}

Non-specific effects of BCG

There have been several studies of the possibility that BCG vaccines may have non-specific effects, in addition to their specific effects on the target diseases.¹⁹ The findings regarding the possible non-specific effects of BCG on all-cause mortality suggested a possible beneficial effect. In 5 clinical trials, receipt of BCG vaccine was associated with a reduction in all-cause mortality (RR 0.70, 95% CI: 0.49–1.01). The average relative risk from 9 observational studies (follow-up mostly in the first

combiné de 0,45 (IC à 95% = [0,34 ; 0,56]).⁴⁸ Cependant, il y avait une hétérogénéité considérable ($I^2 = 98\%$) entre les essais, la réduction du risque variant de 20% à 80%.⁴⁸ Les facteurs qui pourraient expliquer cette hétérogénéité comprennent la durée du suivi, le nombre de doses de BCG, la latitude à laquelle l'essai a été mené, l'année de publication, la population vaccinée par le BCG ou d'autres facteurs. La réduction du risque était plus élevée dans un essai portant sur les contacts de lépreux (RR = 0,20 ; IC à 95% = [0,14 ; 0,28])⁵⁰ que dans 5 essais portant sur la population générale (RR = 0,52 à 0,80).^{51–54} L'année de publication, le nombre de doses et la latitude des essais n'ont pas eu d'effet clair sur les estimations de l'efficacité du BCG. Il y avait également peu de données sur les effets de l'âge sur l'efficacité de la vaccination par le BCG. Toutefois, on a constaté que le BCG avait eu un effet plus marqué chez les personnes vaccinées avant l'âge de 15 ans que chez les personnes vaccinées plus tard.

Efficacité du vaccin BCG contre l'ulcère de Buruli et les infections mycobactériennes non tuberculeuses

Les effets de la vaccination par le BCG sur l'ulcère de Buruli et d'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses ont été récemment analysés dans une revue systématique.⁵⁵ La vaccination par le BCG s'est avérée efficace à environ 50% (RR = 0,5; IC à 95% = [0,37 ; 0,69]) contre l'ulcère de Buruli dans les milieux africains. L'analyse a également révélé que le BCG protège contre la lymphadénite due à une infection mycobactérienne non tuberculeuse chez l'enfant, l'incidence de cette dernière dans des pays à revenu élevé étant plus faible chez les enfants vaccinés par le BCG (RR = 0,04; IC à 95% = [0,01 ; 0,21]). D'autres preuves à l'appui de ces données proviennent de pays européens qui ont signalé une augmentation des infections mycobactériennes non tuberculeuses après l'interruption de la vaccination universelle par le BCG.^{55–57}

Effets non spécifiques du BCG

Il existe plusieurs études sur les effets non spécifiques des vaccins BCG, en plus de leurs effets spécifiques sur les maladies cibles.¹⁹ Des résultats suggèrent un effet bénéfique possible du BCG sur la mortalité toutes causes confondues. Dans 5 essais cliniques, le fait d'être vacciné par le BCG a été associé à une réduction de la mortalité toutes causes confondues (RR = 0,70; IC à 95% = [0,49 ; 1,01]). Le risque relatif moyen associé à 9 études observationnelles (avec un suivi essentiellement pendant la première année de vie) était de 0,47 (IC à 95% = [0,32 ; 0,69]; $I^2 = 63\%$),

⁵⁰ Stanley SJ et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Lond)*. 1981;87(2):233–248.

⁵¹ Bagshawe A et al. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963–1979. *Bull World Health Organ*. 1989;67(4):389–399.

⁵² Lwin K et al. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the trial in Burma. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1069–1078.

⁵³ Tripathy SP. The case for B.C.G. *Ann Natl Acad Med Sci*. 1983;19(1):11–21.

⁵⁴ Gupte MD et al. Comparative leprosy vaccine trial in south India. *Indian J Lepr*. 1998;70(4):369–388.

⁵⁵ WHO. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1, accessed October 2017.

⁵⁶ Romanus V et al. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1995;76(4):300–310.

⁵⁷ Trnka L et al. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium* intracellulare complex. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1994;75(5):348–352.

⁵⁰ Stanley SJ et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Lond)*. 1981;87(2):233–248.

⁵¹ Bagshawe A et al. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963–1979. *Bull World Health Organ*. 1989;67(4):389–399.

⁵² Lwin K et al. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the trial in Burma. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1069–1078.

⁵³ Tripathy SP. The case for B.C.G. *Ann Natl Acad Med Sci*. 1983;19(1):11–21.

⁵⁴ Gupte MD et al. Comparative leprosy vaccine trial in south India. *Indian J Lepr*. 1998;70(4):369–388.

⁵⁵ OMS. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1, consulté en octobre 2017.

⁵⁶ Romanus V et al. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1995;76(4):300–310.

⁵⁷ Trnka L et al. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium* intracellulare complex. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1994;75(5):348–352.

year of life) was 0.47 (95% CI: 0.32–0.69; $I^2=63\%$), although these studies were considered to be at high risk of bias.^{58,59} A consistent direction of effect suggestive of BCG non-specific immunological effects was reported in studies examining *in vitro* IFN- γ responses. The quality of the evidence, however, does not provide confidence in the nature, magnitude, or timing of non-specific immunological effects after vaccination with BCG, nor in the clinical importance of the findings.^{60–62} Further analysis would require an integration of epidemiological and immunological studies.⁶³ The estimation of the impact of BCG on all-cause mortality in infancy and childhood merits further research. Study designs to assess such questions rigorously have been developed and research protocols will be published.

Duration of protection and revaccination

A systematic review concluded that protection after primary infant BCG vaccination could last for up to 15 years in some populations.⁴⁵ Longer duration of protection was found in persons who had a negative TST result prior to vaccination, and in those who had received neonatal BCG vaccination. However, protection was found to decline with time. In a study in northern North America, long-term follow-up among adults who had been vaccinated neonatally with BCG found protection against all TB outcomes after 50–60 years.⁶⁴ Data from a retrospective study in Norway also provided evidence of long duration of protection that declined after 20 years.⁶⁵ The latter observation was confirmed by a recent observational study in England which found 20 years of protection against all TB outcomes in children vaccinated during school age, after which protection declined.⁶⁶

Trials, cohort and case-control studies have shown little or no evidence of an effect of BCG revaccination in adolescents and adults after primary BCG vaccination in infancy, either on protection against *M. tuberculosis* infection or on TB disease.^{67–72} BCG revaccination has been studied in the context of post-exposure prophylaxis

bien que ces études étaient considérées comme associées à un important risque de biais.^{58,59} On a observé une orientation cohérente des effets suggérant l'existence d'effets immunologiques non spécifiques du BCG dans les études portant sur les réponses en IFN- γ *in vitro*. Toutefois, la qualité des preuves ne permet pas de se fier à la nature, à l'ampleur ou au moment des effets immunologiques non spécifiques après la vaccination par le BCG, ni à l'importance clinique des résultats.^{60–62} Une analyse plus poussée nécessiterait l'intégration des études épidémiologiques et immunologiques.⁶³ L'estimation de l'impact du BCG sur la mortalité toutes causes confondues chez le nourrisson et l'enfant mérite des recherches plus approfondies. Des plans d'étude visant à évaluer rigoureusement ces questions ont été élaborés et des protocoles de recherche seront publiés.

Durée de la protection et revaccination

Une revue systématique a conclu que la protection après la primovaccination du nourrisson par le BCG pourrait durer jusqu'à 15 ans dans certaines populations.⁴⁵ On a constaté que la durée de la protection était plus longue chez les personnes qui avaient eu un résultat négatif au test cutané à la tuberculine avant la vaccination et chez celles qui avaient reçu une vaccination par le BCG pendant la période néonatale. Cependant, on a déterminé que la protection diminuait avec le temps. Dans une étude menée dans la région septentrionale de l'Amérique du Nord, un suivi à long terme d'adultes qui avaient reçu une vaccination néonatale par le BCG a révélé une protection contre toutes les formes de tuberculose après 50 à 60 ans.⁶⁴ Les données d'une étude rétrospective en Norvège ont également mis en évidence une longue durée de protection qui a diminué après 20 ans.⁶⁵ Cette dernière observation a été confirmée par une récente étude observationnelle menée en Angleterre montrant une protection de 20 ans contre toutes les formes de tuberculose chez les enfants vaccinés à l'âge scolaire, avant que la protection ne diminue.⁶⁶

Les essais, les études de cohortes et les études cas-témoins n'ont fourni que peu ou pas d'éléments attestant un effet de la revaccination par le BCG chez les adolescents et les adultes après une primovaccination par le BCG durant la première enfance sur la protection contre l'infection à *M. tuberculosis* ou contre la tuberculose.^{67–72} La revaccination par le BCG a été étudiée

⁵⁸ Higgins JPT. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016; 355: i5170.

⁵⁹ SAGE meeting of April 2014: Background documents. Session: Non-specific effects of vaccines on mortality in children under 5 years of age. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_NSE_Backgroundpaper_final.pdf?ua=1, accessed January 2018.

⁶⁰ See No. 89, 2014, pp. 221–236.

⁶¹ See No. 92, 2017, pp. 301–320.

⁶² YounG FY. Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ*. 2016;355:i5434.

⁶³ Kandasamy R. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 2016; 355:i5225.

⁶⁴ Aronson N et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-Year Follow-up Study. *JAMA*. 2004;291(17):2086–2091.

⁶⁵ Nguipod-Djomo P et al. 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;16:219–226.

⁶⁶ Mangtani P et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population – based case-control study. *Int J Epidemiol*, 31 August 2017.

⁶⁷ Leung CC et al. A strong tuberculin reaction in primary school children predicts tuberculosis in adolescence. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):150–153.

⁶⁸ Tala-Heikkilä MM et al. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(4 Pt 1):1324–1327.

⁵⁸ Higgins JPT. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016; 355: i5170.

⁵⁹ SAGE meeting of April 2014: Background documents. Session: Non-specific effects of vaccines on mortality in children under 5 years of age. Disponible sur http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_NSE_Backgroundpaper_final.pdf?ua=1, consulté en janvier 2018.

⁶⁰ Voir N° 89, 2014, pp. 221-236.

⁶¹ Voir N° 92, 2017, pp. 301-320.

⁶² YounG FY. Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ*. 2016;355:i5434.

⁶³ Kandasamy R. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 2016; 355:i5225.

⁶⁴ Aronson N et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-Year Follow-up Study. *JAMA*. 2004;291(17):2086–2091.

⁶⁵ Nguipod-Djomo P et al. 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;16:219–226.

⁶⁶ Mangtani P et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population – based case-control study. *Int J Epidemiol*, 31 August 2017.

⁶⁷ Leung CC et al. A strong tuberculin reaction in primary school children predicts tuberculosis in adolescence. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):150–153.

⁶⁸ Tala-Heikkilä MM et al. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(4 Pt 1):1324–1327.

laxis for prevention of leprosy among contacts of cases, but these studies did not provide evidence of a benefit. A RCT in Brazil focusing on school-age children showed no protective effect⁷³ while a study in Malawi found that revaccination with BCG in both children and adults conferred an additional 49% protection, (95% CI: 0–75%).⁷⁰ Such differences between studies and populations may reflect different patterns of natural exposure to a variety of mycobacterial species.

Vaccine safety

About 95% of BCG vaccine recipients experience a reaction at the injection site characterized by a papule which may progress to become ulcerated, with healing after 2–5 months leaving a superficial scar. This is considered normal. Adverse events following immunization (AEFI) with BCG are dependent on a number of factors including the strain used in the vaccine, number of viable bacilli in the batch, and variation in injection technique. Severe AEFI include local reactions such as injection site abscess, severe ulceration or suppurative lymphadenitis usually caused by inadvertent injection of the vaccine sub-dermally. The advent of molecular tests has facilitated the identification of rare events, such as disseminated BCG disease that may occur between 1.56 and 4.29 cases per million doses⁷⁴ and has a high case fatality rate. BCG disease also varies with the strain and can have an incidence of up to 1% of infants and HIV-infected children.^{75, 76} BCG vaccine-related complications may occur distal to the site of inoculation in the skin, intestines, bones (osteitis) or bone marrow (osteomyelitis) >12 months after vaccination. BCG immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) also occurs in association with HIV infection. Other noted BCG syndromes have included uveitis and skin lesions such as lupus vulgaris.

An Australian report⁵⁵ of all passively notified AEFI following BCG vaccination in children aged <7 years noted, in descending order of frequency, events that included: abscess, injection site reaction, lymphadenopathy. Other events reported coincidentally (i.e. not recognized as BCG AEFI or assessed for causality) with BCG included infection, skin reaction, rash, erythema,

dans le cadre de la prophylaxie post-exposition pour la prévention de la lèpre chez des contacts de cas, mais ces études n'ont pas apporté la preuve d'un bénéfice. Au Brésil, un essai contrôlé randomisé portant sur des enfants d'âge scolaire n'a montré aucun effet protecteur,⁷³ tandis qu'une étude menée au Malawi a révélé que la revaccination par le BCG chez les enfants et les adultes conférerait une protection supplémentaire de 49% (IC à 95% = [0% ; 75%]).⁷⁰ De telles différences entre les études et les populations peuvent refléter des profils différents d'exposition naturelle à diverses espèces de mycobactéries.

Sécurité vaccinale

Environ 95% des personnes qui reçoivent le vaccin BCG ont une réaction au point d'injection caractérisée par une papule qui peut évoluer et devenir ulcéreuse, puis guérir au bout de 2 à 5 mois laissant une cicatrice superficielle. Ceci est considéré comme normal. Les manifestations postvaccinales indésirables (MAPI) avec le BCG dépendent d'un certain nombre de facteurs, notamment la souche utilisée dans le vaccin, le nombre de bacilles viables dans le lot et la technique d'injection. Les MAPI graves sont des réactions locales comme l'abcès au point d'injection, l'ulcération grave ou la lymphadénite suppurée habituellement causée par injection accidentelle du vaccin en sous-cutané. L'avènement des tests moléculaires a facilité l'identification de manifestations rares, telles que la BCGite disséminée qui peut survenir chez 1,56 à 4,29 cas par million de doses⁷⁴ et est associée à un taux élevé de létalité. La BCGite varie également selon la souche et peut avoir une incidence allant jusqu'à 1% chez les nourrissons et les enfants infectés par le VIH.^{75, 76} Les complications liées au vaccin BCG peuvent survenir à distance du site d'inoculation au niveau de la peau, de l'intestin, des os (ostéite) ou de la moelle osseuse (ostéomyélite) >12 mois après la vaccination. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire dû au BCG (IRIS) est également associé à une infection par le VIH. Parmi les autres syndromes connus liés au BCG figuraient l'uvéite et des lésions cutanées telles que le lupus vulgaris.

Un rapport australien⁵⁵ de toutes les MAPI notifiées passivement après la vaccination par le BCG chez les enfants âgés de <7 ans a dressé la liste des manifestations indésirables, par ordre décroissant de fréquence, qui comprenait notamment: abcès, réaction au point d'injection, lymphadénite. D'autres manifestations signalées concomitamment (c'est-à-dire non reconnues comme étant des MAPI dues au BCG ou dont on n'a

⁶⁹ Sepulveda RL et al. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis.* 1992;73(6):372–377.

⁷⁰ Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet.* 1996;348(9019):17–24.

⁷¹ Rodrigues LC et al., Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1290–1295.

⁷² Barreto ML et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine.* 2011;29(31):4875–4877.

⁷³ Cunha SS et al. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: a cluster randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(2).

⁷⁴ Lotte A et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* 1988;63(2):47–59.

⁷⁵ Hesselting AC et al. Disseminated bacille Calmette–Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(7):505–511.

⁷⁶ Azzopardi P et al. Bacille Calmette–Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(11):1331–1344.

⁶⁹ Sepulveda RL et al. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis.* 1992;73(6):372–377.

⁷⁰ Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet.* 1996;348(9019):17–24.

⁷¹ Rodrigues LC et al., Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1290–1295.

⁷² Barreto ML et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine.* 2011;29(31):4875–4877.

⁷³ Cunha SS et al. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: a cluster randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(2).

⁷⁴ Lotte A et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* 1988;63(2):47–59.

⁷⁵ Hesselting AC et al. Disseminated bacille Calmette–Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(7):505–511.

⁷⁶ Azzopardi P et al. Bacille Calmette–Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(11):1331–1344.

impaired healing, pyrexia, vaccine error, pain, decreased appetite, hypotonic hypo-responsive episode, irritability, Kawasaki disease, herpetic meningoencephalitis, and osteomyelitis.

Evidence on the rates of adverse events following BCG vaccination is limited and most are based on passive reports. However, a recent RCT in Denmark noted a regional lymphadenitis rate of 6.1 (95% CI: 3.3–10) per 1000 vaccinated. All children, even those with suppuration, recovered without sequelae within 4–6 months with conservative treatment. However, in some circumstances aspiration or surgery may be required for treatment of such conditions.⁷⁷ Batch-related variation in the AEFI rates was noted with published evidence only available for the SSI Danish strain ranging from 0.71 in Singapore in 2009–2010 to 10.14 per 1000 in Saudi Arabia in 2007–2010.^{78–80} BCG-induced osteitis or osteomyelitis, which usually affects the long bones, is rare and has a good prognosis. Published AEFI rates vary from 0.01 to 30 per million vaccinated, varying by batch.⁸¹ A rate of 700 AEFI per million vaccinated, thought to be due to batch variation, has also been reported.⁸² Disseminated BCG disease is seen mainly in persons with primary immunodeficiencies (and family outbreaks may occur if this complication is not recognized before all are given BCG) or HIV infection.⁸¹ Incidence has been estimated at 2–34 per million but in an outbreak in indigenous populations of Canada (Canadian First Nations) a rate of 205 (95% CI: 42–600) per million vaccinated was reported.⁸³ There are several reports that BCG vaccination of children and adults in leprosy-endemic populations may occasionally induce paucibacillary leprosy lesions.⁸⁴

Special populations

Pregnant and lactating women

Although no harmful effects on the fetus have been observed, there is insufficient evidence about the safety of BCG vaccination during pregnancy.⁴³ There is no contraindication for BCG vaccination of lactating women.^{43, 85}

pas évalué la causalité) avec le BCG comprenaient: infection, réaction cutanée, éruption cutanée, érythème, défaut de cicatrisation, pyrexie, erreur vaccinale, douleur, diminution de l'appétit, épisode hypotonique-hyperactif, irritabilité, maladie de Kawasaki, méningo-encéphalite herpétique et ostéomyélite.

Les données probantes sur les taux de manifestations indésirables après la vaccination par le BCG sont limitées et la plupart reposent sur des notifications passives. Cependant, un récent essai clinique randomisé au Danemark a relevé un taux régional de lymphadénite de 6,1 (IC à 95% = [3,3 ; 10]) pour 1000 personnes vaccinées. Tous les enfants, même ceux présentant une suppuration, ont guéri sans séquelles dans les 4 à 6 mois en suivant un traitement conservateur. Toutefois, dans certaines circonstances, il peut être nécessaire d'effectuer une aspiration ou une chirurgie pour traiter ces affections.⁷⁷ La variation des taux de MAPI liée aux lots a été enregistrée, avec des données publiées uniquement pour la souche danoise SSI; ce taux allait de 0,71 pour 1000 à Singapour en 2009-2010 à 10,14 pour 1000 en Arabie saoudite en 2007-2010.^{78–80} L'ostéite ou l'ostéomyélite induites par le BCG, qui touchent habituellement les os longs, est rare et est associé à un bon pronostic. Les taux de MAPI publiés varient de 0,01 à 30 par million de personnes vaccinées, selon les lots.⁸¹ Un taux de 700 MAPI par million de personnes vaccinées, qui serait dû à la variation des lots, a également été signalé.⁸² La BCGite disséminée est observée principalement chez les personnes présentant une immunodéficience primaire (et des flambées familiales peuvent se produire si cette complication n'est pas reconnue avant que toutes les personnes ne reçoivent le BCG) ou une infection par le VIH.⁸¹ L'incidence a été estimée entre 2 et 34 par million, mais dans une flambée survenue au sein de populations autochtones du Canada (Premières nations canadiennes), on a signalé un taux de 205 (IC à 95% = [42 ; 600]) par million de personnes vaccinées.⁸³ Plusieurs rapports indiquent que la vaccination par le BCG des enfants et des adultes dans les populations où la lèpre est endémique peut occasionnellement induire une lèpre paucibacillaire.⁸⁴

Populations particulières

Femmes enceintes ou allaitantes

Bien qu'aucun effet nocif sur le fœtus n'ait été observé, les données probantes sur l'innocuité de la vaccination par le BCG pendant la grossesse sont insuffisantes.⁴³ Chez les femmes qui allaitent, il n'existe pas de contre-indication.^{43, 85}

⁷⁷ Nissen TN et al. Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. *Vaccine*. 2016;34(22):2477–2482.

⁷⁸ Alrabiaah AA et al. Outbreak of Bacille Calmette-Guérin-related lymphadenitis in Saudi children at a university hospital after a change in the strain of vaccine. *Ann Saudi Med*. 2012;32(1):4–8.

⁷⁹ Engelis A et al. BCG-SSI(®) vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(3):187–191.

⁸⁰ Soh SB et al. Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI(®) in Singapore. *Vaccine*. 2014;32(44):5809–5815.

⁸¹ Lotte A et al. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tuberc Res*. 1984;21:194–245.

⁸² Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1990;65(2-3):32–35.

⁸³ Talbot EA et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1139–1146.

⁸⁴ Richardus RA, et al. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: an observational study in Bangladesh. *Vaccine*. 2015;33(13):1562–1567.

⁸⁵ National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(2):1–64.

⁷⁷ Nissen TN et al. Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. *Vaccine*. 2016;34(22):2477–2482.

⁷⁸ Alrabiaah AA et al. Outbreak of Bacille Calmette-Guérin-related lymphadenitis in Saudi children at a university hospital after a change in the strain of vaccine. *Ann Saudi Med*. 2012;32(1):4–8.

⁷⁹ Engelis A et al. BCG-SSI(®) vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(3):187–191.

⁸⁰ Soh SB et al. Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI(®) in Singapore. *Vaccine*. 2014;32(44):5809–5815.

⁸¹ Lotte A et al. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tuberc Res*. 1984;21:194–245.

⁸² Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1990;65(2-3):32–35.

⁸³ Talbot EA et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997;24(6):1139–1146.

⁸⁴ Richardus RA et al. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: an observational study in Bangladesh. *Vaccine*. 2015;33(13):1562–1567.

⁸⁵ National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(2):1–64.

HIV-infected infants

Evidence shows that children who were HIV-infected at birth and vaccinated with BCG at birth, and who later developed AIDS, were at increased risk of developing disseminated BCG disease.² Although BCG is a safe vaccine in immunocompetent infants, severe AEFI can occur in HIV-infected infants. Early initiation of antiretroviral therapy (ART), before immunological and/or clinical HIV progression, has been shown to substantially reduce the risk of BCG-IRIS regional adenitis.⁸⁶ Observational data from a cohort study in South Africa confirmed a low risk: 0.6% of the 12 748 children receiving ART who were vaccinated with BCG developed lymphadenitis.^{55, 86} In some countries, delays in diagnosis of HIV infection in HIV-exposed infants result in delays in BCG vaccination. The impact of such delays on HIV-positive children and on the incidence of TB is yet to be determined.

Preterm infants and low birth weight infants

Based on limited available evidence from small observational studies conducted in different high TB endemic settings, BCG vaccination at birth in healthy preterm infants born after 32–36 weeks of gestation was found to be safe and effective.^{55, 87–92} Evidence regarding BCG vaccination of very preterm and extremely preterm infants⁹³ is limited.

Evidence from 3 RCTs conducted in the same high TB endemic setting in West Africa found that early BCG vaccination of low birth weight infants weighing down to ~1500 g has a beneficial effect on overall infant mortality; however, safety and efficacy studies were not reported.^{55, 94–96} For BCG vaccination of very low birth weight and extremely low birth weight infants,⁹⁷ there are insufficient data to assess safety, immunogenicity and efficacy.

Nourrissons infectés par le VIH

Les données probantes montrent que les enfants qui ont été infectés par le VIH à la naissance et vaccinés avec le BCG à la naissance, et qui ont par la suite développé un sida, présentaient un risque plus élevé de BCGite disséminée.² Bien que le BCG soit un vaccin sûr chez les nourrissons immunocompétents, des MAPI graves peuvent survenir chez les nourrissons infectés par le VIH. Il a été démontré que le démarrage précoce d'un traitement antirétroviral, avant la progression immunologique et/ou clinique de l'infection à VIH, réduit considérablement le risque d'adénite régionale du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé au BCG.⁸⁶ Les données d'observation d'une étude de cohorte en Afrique du Sud ont confirmé un faible risque: 0,6% des 12 748 enfants vaccinés par le BCG qui recevaient un traitement antirétroviral ont développé une lymphadénite.^{55, 86} Dans certains pays, les retards dans le diagnostic de l'infection à VIH chez les nourrissons exposés au VIH entraînent des retards dans la vaccination par le BCG. L'impact de ces retards sur les enfants séropositifs pour le VIH et sur l'incidence de la tuberculose reste à déterminer.

Nourrissons prématurés et nourrissons de faible poids à la naissance

D'après des données probantes limitées provenant de petites études observationnelles menées dans différents milieux où la tuberculose est endémique, la vaccination par le BCG à la naissance chez les prématurés en bonne santé nés après 32 à 36 semaines de grossesse s'est avérée sûre et efficace.^{55, 87–92} Les données probantes sur la vaccination par le BCG des nourrissons très prématurés et extrêmement prématurés sont limitées.⁹³

Les résultats de 3 essais cliniques randomisés conduits dans le même milieu de forte endémie tuberculeuse en Afrique de l'Ouest ont révélé que la vaccination précoce par le BCG des nourrissons de faible poids à la naissance pesant jusqu'à environ 1500 g avait un effet bénéfique sur la mortalité infantile globale; toutefois, aucune étude d'innocuité et d'efficacité n'a été publiée.^{55, 94–96} En ce qui concerne la vaccination par le BCG des nourrissons de très faible poids à la naissance et d'extrêmement faible poids à la naissance,⁹⁷ les données sont insuffisantes pour évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin.

⁸⁶ Rabie H et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guérin immune reconstitution adenitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(9):1194–1200.

⁸⁷ Saroha M et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31–33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(12):2864–2871.

⁸⁸ Dawodu AH et al. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74(4):564–567.

⁸⁹ Thayyil-Sudhan S et al. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(1):F64–6.

⁹⁰ Camargos P et al. Tuberculin skin reactivity after neonatal BCG vaccination in preterm infants in Minas Gerais, Brazil, 2001–2002. *Rev Panam Salud Publica.* 2006.

⁹¹ Sedaghatian MR and Kardouni K. Tuberculin response in preterm infants after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1993;69:309–311.

⁹² Sedaghatian MR et al. BCG vaccination and immune response in preterm infants: The role of gestational age. *Emirates Med J* 2009;27:25–28.

⁹³ WHO. Definition of preterm birth: Moderate to late preterm: 32 to <37 weeks; Very preterm: 28 to <32 weeks; Extremely preterm: <28 weeks. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>, accessed November 2017.

⁹⁴ Roth A et al. Low birth weight infants and Calmette-Guérin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(6):544–550.

⁹⁵ Biering-Sørensen S et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(7): 1183–1190.

⁹⁶ Biering-Sørensen S et al. Rapid Protective Effects of Early BCG on Neonatal Mortality Among Low Birth Weight Boys: Observations From Randomized Trials. *J Infect Dis.* 2018;217(5):759–766.

⁹⁷ WHO. Definition of birth weight: Low birth weight: <2500 g; Very low birth weight: <1500 g; Extremely low birth weight: <1000 g. Available at <http://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf>, accessed November 2017.

⁸⁶ Rabie H et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guérin immune reconstitution adenitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(9):1194–1200.

⁸⁷ Saroha M et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31–33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(12):2864–2871.

⁸⁸ Dawodu AH et al. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74(4):564–567.

⁸⁹ Thayyil-Sudhan S et al. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(1):F64–6.

⁹⁰ Camargos P et al. Tuberculin skin reactivity after neonatal BCG vaccination in preterm infants in Minas Gerais, Brazil, 2001–2002. *Rev Panam Salud Publica.* 2006.

⁹¹ Sedaghatian MR and Kardouni K. Tuberculin response in preterm infants after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1993;69:309–311.

⁹² Sedaghatian MR et al. BCG vaccination and immune response in preterm infants: The role of gestational age. *Emirates Med J* 2009;27:25–28.

⁹³ OMS. Definition of preterm birth: Moderate to late preterm: 32 to <37 weeks; Very preterm: 28 to <32 weeks; Extremely preterm: <28 weeks. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>, consulté en novembre 2017.

⁹⁴ Roth A et al. Low birth weight infants and Calmette-Guérin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(6):544–550.

⁹⁵ Biering-Sørensen S et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(7): 1183–1190.

⁹⁶ Biering-Sørensen S et al. Rapid Protective Effects of Early BCG on Neonatal Mortality Among Low Birth Weight Boys: Observations From Randomized Trials. *J Infect Dis.* 2018;217(5):759–766.

⁹⁷ OMS. Definition of birth weight: Low birth weight: <2500 g; Very low birth weight: <1500 g; Extremely low birth weight: <1000 g. Disponible sur <http://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf>, consulté en novembre 2017.

Travellers

Acquisition of *M. tuberculosis* infection during travel has been well documented. One study reported the incidence of TST conversion in adults after prolonged travel to high TB incidence countries as 35 per 1000 person-months of travel (CI: 20–62).⁹⁸ The risk of travel-associated TB depends on several factors, including the TB incidence in the country visited, the duration of travel, the degree of contact with the local population and, in particular, the age of the traveller. Those visiting relatives in a high TB incidence country are at higher risk. There is a paucity of evidence on the potential preventive efficacy of pre-travel BCG immunisation.⁹⁹

Co-administration of vaccines

There is evidence that BCG vaccine can be safely co-administered with diphtheria-pertussis-tetanus (DTP), polio, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and measles and rubella vaccines.^{43,55} There is no evidence to suggest reduced immunogenicity, and no safety concerns have been reported.⁵⁵

Cost-effectiveness

Review of economic analyses of BCG vaccine suggests that vaccination in infancy is cost-effective in developing countries and in settings with TB incidence rates >20/100 000 population or >5/100 000 smear-positive cases per year.^{55,100} In addition, BCG catch-up vaccination of school aged children in high risk settings can be cost effective.¹⁰¹ In countries with low TB incidence, studies have found that selective vaccination of target populations, such as immigrants from high-incidence countries and health-care workers, is more cost-effective than universal BCG vaccination.^{55,101} However, effective implementation of this strategy is dependent on a strong surveillance system to ensure accuracy of data and careful identification of high-risk groups. Full estimation of the cost-effectiveness of BCG needs to take into account findings not included in the current summary of evidence, such as: duration of protection longer than 10 years, emerging evidence of some protection against primary infection, protection against leprosy and other NTM conditions.⁵⁵ No studies were identified on the cost-effectiveness of BCG for leprosy prevention.

WHO position

BCG vaccination is recommended in countries or settings with a high incidence of TB¹⁰² and/or high leprosy burden.¹⁰³ BCG vaccination may also be consid-

Voyageurs

L'acquisition de l'infection à *M. tuberculosis* lors des voyages est bien documentée. Une étude a rapporté que l'incidence de la conversion du test cutané à la tuberculine chez les adultes après un voyage prolongé dans des pays à forte incidence de tuberculose était de 35 pour 1000 personnes-mois de voyage (IC à 95% = [20 ; 62]).⁹⁸ Le risque de tuberculose liée au voyage dépend de plusieurs facteurs, dont l'incidence de la tuberculose dans le pays visité, la durée du voyage, le degré de contact avec la population locale et, en particulier, l'âge du voyageur. Les personnes qui rendent visite à des parents dans un pays où l'incidence de la tuberculose est élevée courent un risque plus élevé. Il y a peu de données probantes sur l'efficacité préventive potentielle de la vaccination par le BCG avant le voyage.⁹⁹

Co-administration de vaccins

Il existe des preuves montrant que le vaccin BCG peut être administré en toute sécurité conjointement avec les vaccins contre la diphtérie-tétanos-coqueluche (DTC), la poliomyélite, l'hépatite B, *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et la rougeole et la rubéole.^{43,55} Il n'existe aucune preuve suggérant une immunogénicité réduite, et aucun problème d'innocuité n'a été signalé.⁵⁵

Rapport coût/efficacité

L'examen des analyses économiques du vaccin BCG suggère que la vaccination des nourrissons est rentable dans les pays en développement et dans les milieux où les taux d'incidence de la tuberculose sont supérieurs à 20/100 000 habitants ou à 5/100 000 cas de frottis positif par an.^{55,100} De plus, la vaccination de rattrapage par le BCG des enfants d'âge scolaire dans les zones à haut risque peut être rentable.¹⁰¹ Dans les pays où l'incidence de la tuberculose est faible, des études ont montré que la vaccination sélective de populations cibles, comme les immigrants provenant de pays de forte incidence et les agents de santé, est plus rentable que la vaccination universelle par le BCG.^{55,101} Toutefois, la mise en œuvre efficace de cette stratégie dépend d'un système de surveillance solide pour garantir l'exactitude des données et sur une identification rigoureuse des groupes à haut risque. L'estimation complète du rapport coût/efficacité de la vaccination par le BCG doit tenir compte des résultats qui ne sont pas inclus dans le présent résumé des preuves, tels que: la durée de protection supérieure à 10 ans, les preuves émergentes d'une certaine protection contre la primo-infection, la protection contre la lèpre et d'autres affections liées aux infections mycobactériennes non tuberculeuses.⁵⁵ Aucune étude n'a été identifiée sur le rapport coût/efficacité de la vaccination par le BCG dans la prévention de la lèpre.

Position de l'OMS

La vaccination par le BCG est recommandée dans les pays ou les milieux dans lesquels l'incidence de la tuberculose¹⁰² et/ou la charge de morbidité de la lèpre sont élevées.¹⁰³ La vaccination par le BCG

⁹⁸ Cobelens FG et al. Risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet*. 2000;356(9228):461–465.

⁹⁹ Ritz N et al. To BCG or not to BCG? Preventing travel-associated tuberculosis in children. *Vaccine*. 2008;26:5904–5909.

¹⁰⁰ Tu H-AT et al. A review of the literature on the economics of vaccination against TB. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(3):303–317.

¹⁰¹ Pereira SM et al. Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): A cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis Elsevier Ltd*. 2012;12(4):300–306.

¹⁰² Countries with high incidence of TB are those with a TB notification rate >40 TB cases (all forms) per 100 000 population per year.

¹⁰³ Due to the clustering of leprosy, high leprosy burden cannot be defined for entire countries, and has to be assessed on subnational level.

⁹⁸ Cobelens FG et al. Risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet*. 2000;356(9228):461–465.

⁹⁹ Ritz N et al. To BCG or not to BCG? Preventing travel-associated tuberculosis in children. *Vaccine*. 2008;26:5904–5909.

¹⁰⁰ Tu H-AT et al. A review of the literature on the economics of vaccination against TB. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(3):303–317.

¹⁰¹ Pereira SM et al. Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): A cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis Elsevier Ltd*. 2012;12(4):300–306.

¹⁰² Les pays où l'incidence de la tuberculose est élevée sont ceux où le taux de notification de la tuberculose est >40 cas (toutes formes confondues) pour 100 000 habitants par an.

¹⁰³ En raison du regroupement des cas de lèpre, on ne peut pas définir une charge de morbidité lépreuse élevée pour un pays tout entier; celle-ci doit être évaluée à l'échelle infranationale.

ered in settings where Buruli ulcer occurs. The available live attenuated vaccines are safe and effective, particularly to prevent the most severe forms of TB such as childhood TB meningitis and military TB disease, and also provide protection against leprosy.

Universal vaccination strategy at birth

In countries or settings with a high incidence of TB¹⁰² and/or high leprosy burden,¹⁰³ a single dose of BCG vaccine should be given to all healthy neonates at birth,¹⁰⁴ for prevention of TB and leprosy.^{105, 106} If BCG vaccine cannot be given at birth, it should be given at the earliest opportunity thereafter and should not be delayed, in order to protect the child before exposure to infection occurs.

Co-administration of BCG with the hepatitis B birth dose is safe and strongly recommended. In order to avoid missed opportunities for neonatal vaccination, BCG multi-dose vials should be opened and used despite any wastage of unused vaccine. Any reluctance by health workers to open BCG vials and waste vaccine needs to be addressed.

Selective vaccination strategy for risk groups at birth¹⁰⁷

Countries with low incidence of TB¹⁰⁸ or leprosy may choose to vaccinate neonates selectively in groups at high risk for TB and/or leprosy. High-risk groups to be considered for vaccination include the following:

- Neonates born to parents (or other close contacts/relatives) with current or previous TB or with leprosy
- Neonates born in households with contacts to countries with high incidence of TB and/or high leprosy burden
- Neonates in any other locally identified risk group with TB and/or with leprosy disease.

Switching from universal to selective vaccination of risk groups at birth

Countries with declining rates of TB are encouraged to evaluate the epidemiology of TB periodically and consider whether a switch from universal vaccination to selective risk group vaccination would be appropriate. Before switching to selective BCG vaccination, countries should also consider the impact of a switch on prevention of leprosy. Since leprosy tends to occur in geographically defined clusters, an epidemiological assessment at national and subnational levels should be carried out.

peut également être envisagée dans les milieux où l'ulcère de Buruli est présent. Les vaccins vivants atténués disponibles sont sûrs et efficaces, en particulier pour prévenir les formes les plus graves de la tuberculose, telles que la méningite tuberculeuse de l'enfant et la tuberculose miliaire, et ils protègent également contre la lèpre.

Stratégie de vaccination universelle à la naissance

Dans les pays ou les milieux dans lesquels l'incidence de la tuberculose¹⁰² et/ou la charge de morbidité de la lèpre¹⁰³ sont élevées, une dose unique de vaccin BCG doit être administrée à tous les nouveau-nés en bonne santé à la naissance,¹⁰⁴ pour prévenir la tuberculose et la lèpre.^{105, 106} Si le vaccin BCG ne peut pas être administré à la naissance, il devrait être administré dès que possible par la suite, sans délai, afin de protéger l'enfant avant qu'il ne soit exposé à l'infection.

La co-administration du BCG avec la dose de naissance du vaccin contre l'hépatite B est sans danger et fortement recommandée. Afin d'éviter de manquer des occasions de vaccination néonatale, les flacons multidoses de BCG devraient être ouverts et utilisés malgré un éventuel gaspillage de vaccin inutilisé. Toute réticence des agents de santé à ouvrir des flacons de BCG et à en gaspiller une partie doit être corrigée.

Stratégie de vaccination sélective pour les groupes à risque à la naissance¹⁰⁷

Les pays à faible incidence de tuberculose¹⁰⁸ ou de lèpre peuvent choisir de vacciner sélectivement les nouveau-nés au sein de groupes à haut risque de tuberculose et/ou de lèpre. Les groupes à haut risque pour lesquels il faut envisager la vaccination sont les suivants:

- les nouveau-nés dont les parents (ou d'autres contacts/proches) sont atteints de tuberculose ou ont déjà contracté la maladie par le passé ou sont atteints de lèpre;
- les nouveau-nés au sein de foyers dont les membres ont des contacts avec des pays à forte incidence de tuberculose et/ou à forte charge de morbidité lépreuse;
- les nouveau-nés qui font partie d'un autre groupe à risque localement identifié où la tuberculose et/ou la lèpre sont présentes.

Passage de la vaccination universelle à la vaccination sélective des groupes à risque à la naissance

Les pays dans lesquels les taux de tuberculose diminuent sont encouragés à évaluer périodiquement l'épidémiologie de la tuberculose et à examiner s'il serait approprié de passer d'une vaccination universelle à une vaccination sélective des groupes à risque. Avant de passer à la vaccination sélective par le BCG, les pays devraient également envisager l'impact de ce changement sur la prévention de la lèpre. Étant donné que la lèpre a tendance à se manifester dans des groupes géographiques définis, une évaluation épidémiologique aux niveaux national et infranational devrait être effectuée.

¹⁰⁴ WHO. Evidence to recommendation table: Need for vaccination at birth vs at 6 weeks. Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg_vaccination_birth_vs_6weeks.pdf, accessed January 2018.

¹⁰⁵ WHO. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against TB. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficacy_tb.pdf, accessed January 2018.

¹⁰⁶ WHO. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against leprosy. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficacy_leprosy.pdf, accessed January 2018.

¹⁰⁷ WHO. Evidence to recommendation table: Selective vaccination. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_selective_vaccination.pdf, accessed January 2018.

¹⁰⁸ Countries with low-incidence of TB are those with a TB notification rate of <10 TB cases (all forms) per 100 000 population per year.

¹⁰⁴ OMS. Evidence to recommendation table: Need for vaccination at birth vs at 6 weeks. Disponible sur http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg_vaccination_birth_vs_6weeks.pdf, consulté en janvier 2018.

¹⁰⁵ OMS. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against TB. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficacy_tb.pdf, consulté en janvier 2018.

¹⁰⁶ OMS. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against leprosy. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficacy_leprosy.pdf, consulté en janvier 2018.

¹⁰⁷ OMS. Evidence to recommendation table: Selective vaccination. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_selective_vaccination.pdf, consulté en janvier 2018.

¹⁰⁸ Les pays où l'incidence de la tuberculose est faible sont ceux où le taux de notification de cas de tuberculose est <10 cas (toutes formes confondues) pour 100 000 habitants par an.

When considering whether to switch from universal to selective risk group vaccination, it is recommended that an effective disease surveillance system capable of providing notification rates of bacteriologically confirmed PTB cases is in place. Data about the average annual rate of TB meningitis in children aged <5 years would also be valuable.

Vaccination of older age groups

BCG vaccination of unvaccinated, TST-negative or IGRA-negative school children may provide long term protection (up to 20 years or longer). BCG vaccination of older age groups is recommended for the following:

- Unvaccinated TST- or IGRA-negative older children, adolescents and adults from settings with high incidence of TB and/or high leprosy burden
- Unvaccinated TST- or IGRA-negative older children, adolescents and adults moving from low to high TB incidence/ leprosy burden settings
- Unvaccinated TST- or IGRA-negative persons at risk of occupational exposure in low and high TB incidence areas (e.g. health-care workers, laboratory workers, medical students, prison workers, other individuals with occupational exposure)

Migrants – Migrants from high TB incidence countries, who are moving to low-incidence countries, if not already vaccinated, should be tested for *M. tuberculosis* infection. Vaccination is not required. However, if returning to the country of origin, consultation should be sought about whether BCG vaccination is needed.

Revaccination¹⁰⁹

Studies have shown minimal or no evidence of any additional benefit of repeat BCG vaccination against TB or leprosy. Therefore, revaccination is not recommended even if the TST reaction or result of an IGRA is negative. The absence of a BCG scar after vaccination is not indicative of lack of protection and is not an indication for revaccination.

Vaccination of special populations, contraindications and precautions

BCG vaccination is contraindicated for individuals known to be allergic to any component of the vaccine.

Pregnant and lactating women – As a precaution, in the absence of adequate evidence on safety, BCG vaccination is not recommended during pregnancy. Although data on safety and immunogenicity of BCG vaccines in lactating women are limited, BCG vaccines may be administered to lactating women.

*Immunocompromised and HIV-infected persons*¹¹⁰ – BCG vaccination is contraindicated for persons with congen-

Lorsqu'on envisage de passer d'une vaccination universelle à une vaccination sélective des groupes à risque, il est recommandé de mettre en place un système efficace de surveillance des maladies capable de fournir les taux de notification des cas de tuberculose pulmonaire confirmés bactériologiquement. Il serait également utile de relever le taux annuel moyen de méningite tuberculeuse chez les enfants de <5 ans.

Vaccination des groupes plus âgés

La vaccination par le BCG des enfants d'âge scolaire non vaccinés, négatifs au test cutané à la tuberculine ou au test IGRA, peut garantir une protection à long terme (jusqu'à 20 ans ou plus). La vaccination par le BCG est recommandée pour les groupes plus âgés suivants:

- enfants plus âgés, adolescents et adultes non vaccinés, négatifs au test cutané à la tuberculine ou au test IGRA, provenant de milieux à forte incidence de tuberculose et/ou à forte charge de morbidité de la lèpre;
- enfants plus âgés, adolescents et adultes non vaccinés, négatifs au test cutané à la tuberculine ou au test IGRA, passant d'un milieu à faible incidence de tuberculose et/ou à faible charge de morbidité de la lèpre à un milieu à forte incidence/charge de morbidité;
- personnes non vaccinées, négatives au test cutané à la tuberculine ou au test IGRA, présentant un risque d'exposition professionnelle dans des zones à faible et à forte incidence de la tuberculose (par exemple agents de santé, personnels de laboratoire, étudiants en médecine, travailleurs pénitentiaires, autres personnes exposées sur le lieu de travail).

Migrants – Les migrants provenant de pays à forte incidence de tuberculose, qui se déplacent vers des pays à faible incidence, s'ils ne sont pas déjà vaccinés, devraient être soumis à un test de dépistage de l'infection à *M. tuberculosis*. La vaccination n'est pas obligatoire. Toutefois, en cas de retour dans le pays d'origine, il convient de consulter pour savoir si la vaccination par le BCG est nécessaire.

Revaccination¹⁰⁹

Des études ont montré qu'il n'y avait que peu ou pas de preuves d'un quelconque avantage supplémentaire de la vaccination répétée par le BCG contre la tuberculose ou la lèpre. Par conséquent, la revaccination n'est pas recommandée même si la réaction au test cutané à la tuberculine ou le résultat du test IGRA sont négatifs. L'absence de cicatrice après la vaccination par le BCG n'indique pas une absence de protection et n'est pas une indication pour la revaccination.

Vaccination de populations particulières, contre-indications et précautions

La vaccination par le BCG est contre-indiquée chez les personnes dont on sait qu'elles sont allergiques à l'un des composants du vaccin.

Femmes enceintes et allaitantes – Par mesure de précaution, en l'absence de données probantes suffisantes sur l'innocuité, la vaccination par le BCG n'est pas recommandée pendant la grossesse. Bien que les données sur l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins BCG chez les femmes qui allaitent soient limitées, les vaccins BCG peuvent être administrés aux femmes allaitantes.

*Personnes immunodéprimées et personnes infectées par le VIH*¹¹⁰ – La vaccination par le BCG est contre-indiquée chez les

¹⁰⁹ WHO. Evidence to recommendation table: Need for revaccination. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_revaccination.pdf, accessed January 2018.

¹¹⁰ WHO. Evidence to recommendation table: BCG vaccination in HIV-infected. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_hiv.pdf, accessed January 2018.

¹⁰⁹ OMS. Evidence to recommendation table: Need for revaccination. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_revaccination.pdf, consulté en janvier 2018.

¹¹⁰ OMS. Evidence to recommendation table: BCG vaccination in HIV-infected. Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_hiv.pdf, consulté en janvier 2018.

ital cell-mediated or severe combined immunodeficiency, immunodeficiency syndromes (e.g. HIV/AIDS, known or suspected congenital immunodeficiency, leukaemia, lymphoma or other malignant disease) and for patients undergoing immunosuppressive treatment (e.g. corticosteroids, alkylating agents, biological response modifiers, antimetabolites, radiation). Infants exposed to immunosuppressive treatment in utero or via breastfeeding should not receive BCG vaccination.

Children who are HIV-infected when vaccinated with BCG at birth are at increased risk of developing disseminated BCG disease. However, if HIV-infected individuals, including children, are receiving ART, are clinically well and immunologically stable (CD4% >25% for children aged <5 years or CD4 count \geq 200 if aged \geq 5 years) they should be vaccinated with BCG.

In general, populations with high prevalence of HIV infection also have the greatest burden of TB; in such populations the benefits of potentially preventing severe TB through vaccination at birth are outweighed by the risks associated with the use of BCG vaccine. Therefore, it is recommended that in such populations:

- Neonates born to women of unknown HIV status should be vaccinated as the benefits of BCG vaccination outweigh the risks.
- Neonates of unknown HIV status born to HIV-infected women should be vaccinated if they have no clinical evidence suggestive of HIV infection, regardless of whether the mother is receiving ART.
- Although evidence is limited, for neonates with HIV infection confirmed by early virological testing, BCG vaccination should be delayed until ART has been started and the infant confirmed to be immunologically stable (CD4 >25%).

Travellers – An individual risk assessment based on duration of travel, and the TB incidence in the country to be visited, should be considered before vaccination of unvaccinated TST- or IGRA-negative travellers from non-TB endemic countries to TB endemic countries. Young unvaccinated children travelling to high TB incidence countries, particularly those likely to have repeated travel during childhood, should be vaccinated.

Preterm infants and low birth weight infants – Although evidence is limited, moderate-to-late preterm infants (gestational age >31 weeks) and low birth weight infants (<2500 g) who are healthy and clinically stable can receive BCG vaccination at birth, or at the latest, upon discharge from the neonatal ward to the community. A normal infant dose of BCG should be administered and revaccination is not required. An individual assessment of the clinical condition of other low birth weight infants, in particular very low birth weight and extremely low birth weight infants, will determine the optimal time point for vaccination.

personnes atteintes de déficit immunitaire combiné sévère ou à médiation cellulaire congénital, de syndromes d'immunodéficience (par exemple VIH/sida, immunodéficience congénitale connue ou suspectée, leucémie, lymphome ou autre maladie maligne) et chez les patients qui suivent un traitement immunosuppresseur (par exemple corticostéroïdes, agents alkylants, modificateurs de la réponse biologique, antimetabolites, rayonnement). Les nourrissons exposés à un traitement immunosuppresseur in utero ou par l'allaitement maternel ne devraient pas recevoir le vaccin BCG.

Les enfants qui sont infectés par le VIH lorsqu'ils sont vaccinés par le BCG à la naissance courent un risque accru de développer une BCGite disséminée. Cependant, si les personnes infectées par le VIH, y compris les enfants, reçoivent un traitement antirétroviral, que leur état de santé clinique est bon et qu'elles sont immunologiquement stables (CD4% >25% pour les enfants de <5 ans ou numération des CD4 \geq 200 si elles sont âgées de \geq 5 ans), elles devraient être vaccinées par le BCG.

En général, les populations dans lesquelles il y a une forte prévalence de l'infection à VIH ont également la charge de morbidité due à la tuberculose la plus élevée; dans ces populations, les avantages d'une éventuelle prévention de la tuberculose grave par la vaccination à la naissance sont supplantés par les risques associés à l'utilisation du vaccin BCG. Par conséquent, dans de telles populations, les recommandations sont les suivantes:

- les nouveau-nés de mères dont on ignore le statut sérologique pour le VIH devraient être vaccinés, car les avantages de la vaccination par le BCG l'emportent sur les risques;
- les nouveau-nés de mères séropositives et dont le statut sérologique pour le VIH est inconnu devraient être vaccinés s'ils ne présentent pas de signes cliniques évocateurs de l'infection à VIH, que la mère reçoit ou non un traitement antirétroviral;
- bien que les données probantes soient limitées, pour les nouveau-nés infectés par le VIH, confirmés par des tests virologiques précoces, la vaccination par le BCG devrait être retardée jusqu'à ce que le traitement antirétroviral soit instauré et que le nourrisson soit confirmé immunologiquement stable (CD4 >25%).

Voyageurs – Une évaluation individuelle des risques basée sur la durée du voyage et l'incidence de la tuberculose dans le pays à visiter doit être envisagée avant de vacciner les voyageurs non vaccinés, négatifs au test cutané à la tuberculine ou au test IGRA, partant de pays où la tuberculose n'est pas endémique pour se rendre dans des pays où elle est endémique. Les jeunes enfants non vaccinés qui voyagent dans des pays à forte incidence de tuberculose, en particulier ceux qui sont susceptibles de voyager à plusieurs reprises pendant leur enfance, devraient être vaccinés.

Nourrissons prématurés et nourrissons de faible poids à la naissance – Bien que les données probantes soient limitées, les nourrissons dont la prématurité est moyenne à tardive (âge gestationnel >31 semaines) et les nourrissons de faible poids à la naissance (<2500 g) qui sont en bonne santé et cliniquement stables peuvent être vaccinés par le BCG à la naissance ou, au plus tard, à leur sortie du service néonatal. Ces nourrissons devraient recevoir une dose néonatale normale de BCG et la revaccination n'est pas nécessaire. Une évaluation individuelle de l'état clinique des autres nourrissons de faible poids à la naissance, en particulier les nourrissons de très faible poids à la naissance et les nourrissons d'extrêmement faible poids à la naissance, déterminera le moment optimal pour la vaccination.

Neonates born to mothers with pulmonary TB – Asymptomatic neonates born to mothers with bacteriologically confirmed PTB should receive preventive treatment if TB disease has been excluded, and should be regularly followed to verify absence of TB. If an infant remains asymptomatic, has no immunological evidence of TB at the end of preventive treatment, and is HIV-negative, BCG vaccination should be provided using a normal infant dose.

Administration of BCG vaccines

As reconstituted BCG vaccine does not contain a preservative, all opened multi-dose vials must be discarded at the end of the immunization session, or within 6 hours, whichever comes first. The standard dose of BCG vaccine is 0.05 mL of the reconstituted vaccine for infants aged <1 year, and 0.1 mL for those aged ≥ 1 year. BCG vaccines must be administered by intradermal injection. Correct intradermal administration can be verified by bleb formation. BCG vaccine should be injected in a clean healthy area of skin. The vaccine should be given preferably in the lateral aspect of the upper arm. There are no published data on efficacy/effectiveness and safety for other anatomic sites of administration. Among the many available BCG vaccine products there is no preferred product for use, in any age or risk group.

Co-administration with other vaccines

BCG vaccine can be safely co-administered with other routine childhood vaccines.

Monitoring

Currently, childhood TB cases are reported to WHO in 2 age ranges: 0–4 years and 5–14 years. To better understand the effectiveness of BCG vaccination at different ages, reporting of TB cases by age in years should be encouraged, and if possible by months for infants aged <1 year. The status of BCG vaccination among TB cases should be recorded, preferably with information about the product/batch used. A similar reporting of leprosy cases is encouraged.

Research priorities

The development of new vaccines is a high research priority. There is a need for vaccines that would provide greater protection than BCG, preventing all forms of TB including drug-resistant TB, as well as reactivation of TB, and that would be effective in all age groups including HIV-infected persons and perform consistently in all populations. The development of more effective vaccines against leprosy is also encouraged.

The implementation of BCG vaccination of HIV-infected children, including those receiving ART, should be monitored in order to generate more data on safety and effectiveness.

Further evidence is needed on strategies to improve the timeliness of BCG vaccination, and on limiting wastage of vaccine in multi-dose preparations. Long-term studies could usefully explore BCG vaccine effectiveness, the duration of BCG-derived protection, particularly in temperate climate settings, and the effect of BCG vaccination on all cause morbidity and mortality. ■

Nouveau-nés de mères atteintes de tuberculose – Les nouveau-nés asymptomatiques dont la mère présente une tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement devraient recevoir un traitement préventif si la tuberculose maladie a été exclue et devraient être suivis régulièrement pour vérifier l'absence de tuberculose. Si un nourrisson reste asymptomatique, ne présente pas de preuves immunologiques de tuberculose à la fin du traitement préventif et est séronégatif pour le VIH, la vaccination par le BCG doit être administrée à une dose néonatale normale.

Administration des vaccins BCG

Comme le vaccin BCG reconstitué ne contient pas de conservateur, tous les flacons multidoses ouverts doivent être jetés à la fin de la séance de vaccination ou, si elle n'est pas terminée, dans les 6 heures suivant leur ouverture. La dose standard du vaccin BCG est de 0,05 ml de vaccin reconstitué pour les nourrissons âgés de <1 an et de 0,1 ml pour les personnes âgées ≥ 1 an. Les vaccins BCG doivent être administrés par injection intradermique. La formation d'une bulle permet de vérifier que l'injection intradermique a été correctement effectuée. Le vaccin BCG doit être injecté dans une zone saine et propre de la peau, de préférence sur la face latérale du bras. Il n'existe pas de données publiées sur l'efficacité et l'innocuité pour d'autres sites anatomiques d'injection. Parmi les nombreux vaccins BCG disponibles, il n'y a pas de produit à privilégier, quel que soit l'âge ou le groupe de risque.

Co-administration avec d'autres vaccins

Le vaccin BCG peut être administré en toute sécurité conjointement avec d'autres vaccins de routine chez l'enfant.

Surveillance

Actuellement, les cas de tuberculose de l'enfant sont notifiés à l'OMS pour 2 tranches d'âge: 0-4 ans et 5-14 ans. Pour mieux comprendre l'efficacité de la vaccination par le BCG à différents âges, la notification des cas de tuberculose par âge en années devrait être encouragée et, si possible, par mois pour les nourrissons de <1 an. Le statut vaccinal pour le BCG parmi les cas de tuberculose doit être enregistré, de préférence avec des informations sur le produit/lot utilisé. Une notification similaire des cas de lèpre est encouragée.

Priorités de la recherche

Le développement de nouveaux vaccins est une priorité majeure de recherche. Il faudrait disposer de vaccins offrant une meilleure protection que le BCG, en prévenant toutes les formes de tuberculose, y compris la tuberculose pharmacorésistante, ainsi que la réactivation de la tuberculose, et qui seraient efficaces de la même manière dans tous les groupes d'âge, y compris les personnes infectées par le VIH, et dans toutes les populations. La mise au point de vaccins plus efficaces contre la lèpre est également encouragée.

La mise en œuvre de la vaccination par le BCG des enfants infectés par le VIH, y compris ceux qui reçoivent un traitement antirétroviral, devrait faire l'objet d'un suivi afin de générer davantage de données sur la sécurité et l'efficacité du vaccin.

D'autres données probantes sur les stratégies visant à améliorer l'administration en temps utile du BCG et à limiter le gaspillage de vaccins avec les conditionnements multidoses sont nécessaires. Des études à long terme pourraient utilement explorer l'efficacité du vaccin BCG, la durée de la protection dérivée du BCG, particulièrement dans les climats tempérés, et l'effet de la vaccination par le BCG sur la morbidité et la mortalité toutes causes confondues. ■