

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

Collection  
*Avis et Rapports*

# Âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que la vaccination par le BCG des nourrissons à risque soit effectuée à partir de l'âge de 1 mois et préférentiellement au cours du 2<sup>e</sup> mois. Le vaccin BCG peut être co-administré avec tous les vaccins du nourrisson et de l'enfant. Cependant, le HCSP recommande qu'une vaccination néonatale, préférentiellement avant la sortie de la maternité, soit maintenue :

- en Guyane et à Mayotte, pour des raisons épidémiologiques et surtout logistiques ;
- lorsqu'un membre de l'entourage familial du nouveau-né présente une tuberculose récente (moins de 5 ans).

Le HCSP a pris en compte :

- le risque de survenue de BCGite généralisée après vaccination par le BCG en période néonatale chez les enfants porteurs d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS), affection rare mais habituellement non diagnostiquée à cet âge. Comparée à une vaccination plus tardive, l'administration du vaccin avant l'âge de 1 mois majore significativement le risque et la sévérité de cet effet indésirable grave ;
- la rareté des cas de tuberculose très précoce en France métropolitaine.

Par ailleurs, le HCSP recommande que l'intradermoréaction à la tuberculine prévacinale ne soit plus pratiquée chez les enfants de moins de 6 ans, sauf s'ils ont résidé ou effectué un ou des séjours de plus d'un mois dans un pays de haute incidence de la tuberculose.

**Âge optimal de vaccination par le BCG  
chez les nourrissons et pertinence de pratiquer  
une intradermoréaction préalable**

**RAPPORT**

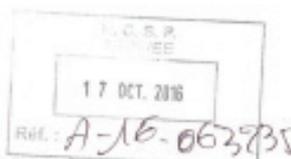
**10 février 2017**

**Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 10 février 2017.**

## SOMMAIRE

<b>Saisine</b>	<b>4</b>
<b>Composition du groupe de travail</b>	<b>6</b>
<b>1. Problématique de l'âge de la vaccination</b>	<b>7</b>
<b>Les recommandations vaccinales BCG</b>	<b>7</b>
<b>Les caractéristiques du vaccin BCG actuellement disponible</b>	<b>8</b>
<b>Nombre de cas de tuberculoses précoces survenant en France</b>	<b>9</b>
<b>Nombre d'enfants vaccinés par le BCG durant les premiers mois de la vie</b>	<b>12</b>
<b>Les particularités de la Guyane et de Mayotte</b>	<b>15</b>
<b>Notifications de BCGites généralisées au système national de pharmacovigilance</b>	<b>16</b>
<b>Risque de présenter une BCGite généralisée chez les enfants atteints de DICS et ses conséquences</b>	<b>21</b>
<b>Au total</b>	<b>24</b>
<b>2. Utilité de la pratique d'une intradermoréaction à la tuberculine préalable à la vaccination par le BCG</b>	<b>25</b>
<b>Eléments pris en considération</b>	<b>25</b>
<b>Recommandations</b>	<b>26</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>27</b>

# Saisine



## MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

Paris, le 03 OCT. 2016

Sous-direction de la santé des populations  
et de la prévention des maladies chroniques  
Bureau SP2 des infections VIH, IST, hépatites et tuberculose  
Tél. 01 40 56 69 29  
[thierry.comolet@santepublique.gouv.fr](mailto:thierry.comolet@santepublique.gouv.fr)

PEGASE : D16-009145

Monsieur le Président  
Haut Conseil de Santé Publique  
18 Place des cinq martyrs du Lycée Buffon  
75014 Paris

**Objet : Saisine du Haut Conseil de Santé Publique concernant les conditions et le calendrier optimal d'administration du BCG chez les petits enfants.**

La vaccination par le BCG reste utile et recommandée pour de nombreux enfants et l'évolution de l'incidence de la tuberculose marquée par une quasi-stagnation ainsi que la part croissante des formes importées ne laissent pas entrevoir de modification rapide de cette stratégie de prévention ciblée.

Dans ce contexte, deux questions sont régulièrement soulevées par les praticiens concernant les conditions et le calendrier d'administration de ce vaccin chez les nouveaux nés et méritent de trouver des réponses satisfaisantes.

- 1) Le BCG, vaccin vivant, est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire sévère mais un tel déficit peut être méconnu en période néonatale : en particulier, l'incidence réelle des **déficits immunitaires combinés sévères**, maladie génétique caractérisée par un déficit profond de l'immunité (absence de lymphocytes T), est peut-être sous-estimée ainsi que ses complications. Le diagnostic moléculaire de ces déficits a connu des progrès récents mais, en cas de vaccination dès la naissance, la présence de cette maladie ne peut habituellement pas être déjà connue. Des publications récentes accréditent l'idée que le fait de retarder l'administration du BCG de quelques semaines serait pertinent et permettrait d'éviter des infections à BCG gravissimes chez des nouveaux nés porteurs méconnus de ces rares anomalies génétiques.
- 2) Il est classique, en France, de recommander de pratiquer une intradermo réaction chez les enfants de plus de trois mois avant de les vacciner par le BCG, quel que soit leur âge et leur

risque individuel d'exposition à la tuberculose. Cette pratique, qui est parfois contestée, représente une contrainte supplémentaire pour les familles, et semble reposer sur des bases physiopathologiques fragiles. La probabilité et les conséquences d'une vaccination par le BCG d'un jeune enfant qui aurait déjà été en contact avec une mycobactérie du complexe tuberculosi et en aurait gardé une mémoire immunitaire semblent peu significatives et peu claires. D'autre part, le risque annuel d'infection tuberculeuse est devenu très faible en population générale, et sauf contexte d'exposition particulier, on peut questionner l'intérêt de rechercher une infection tuberculeuse avant l'âge de un ou deux ans. Nos voisins anglais ont adopté des recommandations plus flexibles sur ce point, qui a pris une acuité particulière depuis que les approvisionnements en BCG sont perturbés : beaucoup de vaccinations BCG ne pouvant avoir lieu rapidement après la naissance, sont administrées après trois mois et impliquent donc cette contrainte de réalisation d'une IDR préalable, source de délais et de coûts supplémentaires.

C'est pourquoi, je souhaiterais que le Haut Conseil de la Santé Publique me donne son avis sur ces deux points d'ici le 31 décembre 2016.

Le Directeur Général de la Santé,

Professeur Benoît VALLET

## **Composition du groupe de travail**

François Blanc-Jouvan, Service prévention santé publique, département de l'Isère

Cécine Cazorla, HCSP-CSMT

Emmanuel Debost, HCSP-CSMT

Christophe Delacourt, Hôpital Necker-Enfants-malades

Daniel Floret, HCSP-GTV

Jean-Paul Guthmann, Santé publique France

Alexis Jacquet, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Vincent Jarlier, CNR des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, Pitié-Salpêtrière

Daniel Levy-Bruhl, Santé publique France

Bénédicte Neven, Hôpital Necker-Enfants-malades

Isabelle Parent du Chatelet, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

### **Secrétariat général du HCSP**

Marie-France d'Acremont

### **Déclarations publiques d'intérêt**

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par le Directeur général de la santé, en date du 17 octobre 2016 concernant :

- l'opportunité de décaler l'âge de la vaccination par le BCG dans le but de réduire le risque d'infections gravissimes par le BCG (BCGites généralisées) chez des enfants porteurs d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) non encore diagnostiqué.
- la pertinence de pratiquer une intradermo réaction à la tuberculine préalablement à la vaccination.

### **1. Concernant la problématique de l'âge de la vaccination, le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération les éléments suivants :**

#### **Les recommandations vaccinales BCG [1]**

L'obligation vaccinale des enfants et des adolescents vis-à-vis du BCG pour l'entrée en collectivité a été suspendue en 2007 [2]. Pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès la naissance. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

Les contre-indications médicales temporaires à la vaccination BCG sont constituées par les dermatoses étendues en évolution et les contre-indications définitives par les déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus à l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH).

Les circonstances considérées comme à risque élevé de tuberculose pour les enfants sont listées dans le calendrier vaccinal. Sont considérés à risque élevé de tuberculose les enfants qui répondent à au moins un des critères suivants :

- nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- ayant un antécédent familial de tuberculose ;
- résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte ;
- dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables ou socioéconomiques défavorables ou précaires ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse sont, selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :

- le continent africain dans son ensemble ;
- le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient ;
- les pays d'Amérique centrale et d'Amérique du sud ;
- les pays d'Europe centrale et de l'est y compris les pays de l'ex-URSS ; dans l'Union européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie. Cependant, d'après les dernières données fournies par ECDC, la Hongrie ne fait plus partie des pays de forte incidence, le taux de déclaration étant de 9,2 (2014) et 8,6/100 000 (2015).

Les nourrissons âgés de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait déjà été infecté. La vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative.

Concernant l'âge de la vaccination, il convient de rappeler qu'actuellement, tous les pays qui ont maintenu une vaccination par le BCG recommandent de le faire dès la naissance. Concernant la France, les recommandations en vigueur ont fait suite à un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France en date du 9 mars 2007 [3] dans un contexte où la disparition du vaccin Monovax® avait déstabilisé les médecins vaccinateurs réticents voire hostiles à l'utilisation du vaccin intradermique. La pratique de la vaccination à la maternité était censée favoriser sa pratique. **La recommandation de vacciner à la naissance était donc essentiellement justifiée par des considérations logistiques**

Dans le contexte actuel de rupture d'approvisionnement de vaccin BCG, le HCSP a redéfini en mai 2015 les priorités en matière de populations à vacciner, avis actualisé en date du 18 avril 2016 [4]. Les ordres de priorité sont les suivants :

- 1<sup>er</sup> niveau :
  - Guyane et Mayotte : vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité.
  - Autres départements dont ceux de l'Île-de-France : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié à l'exclusion de la seule résidence en Île-de-France.
- 2<sup>ème</sup> niveau : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Île-de-France.
- 3<sup>ème</sup> niveau, France entière : vaccination de tous les enfants âgés de 5 ans à 15 ans révolus, sans antécédent de BCG, présentant un facteur de risque de tuberculose identifié et après test tuberculinique négatif.

### **Les caractéristiques du vaccin BCG actuellement disponible**

Le vaccin BCG SSI® utilisé de manière exclusive en France depuis 2006 est en rupture prolongée d'approvisionnement depuis novembre 2014. De ce fait, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) a autorisé l'importation du BCG Biomed Lublin ID, vaccin utilisé uniquement en Pologne.

Son utilisation dans le domaine uniquement public (PMI, CLAT) date de mars 2016.

La souche utilisée dans le vaccin BCG Biomed-Lublin est la souche brésilienne Moreau. Une dose de 0,1 mL contient 50 µg de BCG c'est à dire 150 000-600 000 unités viables.

Le vaccin BCG Biomed-Lublin se présente sous forme d'ampoules : une ampoule contenant la poudre (en verre brun) et une ampoule contenant le solvant (en verre transparent). Le vaccin est reconstitué en versant le solvant le long de la paroi de l'ampoule selon les informations destinées aux professionnels de santé.

Après reconstitution le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant les modalités d'utilisation suivantes peuvent s'appliquer :

- préparer les seringues immédiatement après reconstitution ;
- conserver ces seringues au réfrigérateur ;
- les utiliser au plus tard 4 heures après leur préparation.

Une fois le vaccin reconstitué, la quantité de vaccin à prélever dans la seringue est de 0,1 mL (à ne pas dépasser). L'injection du vaccin BCG doit être strictement réalisée par voie intradermique dans le bras et se faire lentement jusqu'à apparition d'une papule en peau d'orange, signe d'une injection correcte, quel que soit le volume administré. Un volume de 0,05 mL est le plus souvent suffisant pour obtenir une papule chez le nourrisson.

Les contre-indications et les effets indésirables sont comparables à ceux des autres vaccins BCG.

## **Le nombre de cas de tuberculose précoces survenant annuellement en France**

### **1. Source**

Les données sont recueillies à travers la Déclaration obligatoire de la tuberculose (DO). Ce recueil se fait depuis 1963 pour les tuberculoses maladies (TM) et depuis 2007 pour les infections tuberculeuses latentes (ITL) chez les enfants de moins de 15 ans. Les cas sont déclarés par les agences régionales de santé (ARS) qui transmettent annuellement un fichier électronique à Santé publique France pour analyse des données nationales. Ces fichiers ne comportent pas de données sur l'âge qui est une variable calculée. Ils ne comportent pas non plus de date de diagnostic qui est approchée par la date de déclaration ou la date de mise en route du traitement. Le nombre de cas de TM et d'ITL ont été compilés par mois avant un an avec un focus particulier chez les enfants de moins de trois mois. Le statut vaccinal BCG (vacciné Oui=O, Non=N, inconnu=I) a été indiqué. Les cas de tuberculose sévère (méningites et miliaires) ont été compilés chez les enfants de moins de trois mois.

### **2. Résultats**

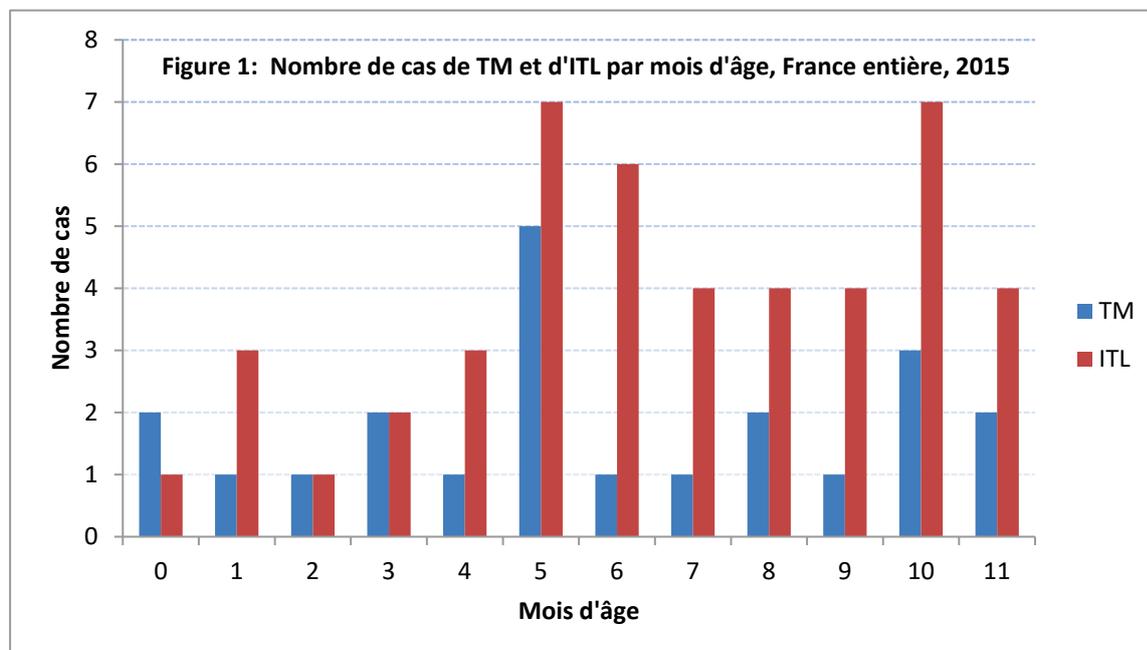
Le tableau 1 montre que le nombre de cas déclarés de TM avant 3 mois est très faible, 7 en 2013, 6 en 2014 et 4 en 2015. En 2015, les régions de déclaration des cas de TM étaient la Picardie, le Languedoc-Roussillon, Rhône-Alpes, et l'Île-de-France. Le nombre de cas déclarés d'ITL est également faible, inférieur à 10 cas. Parmi les 17 cas de TM, 5 avaient reçu le BCG.

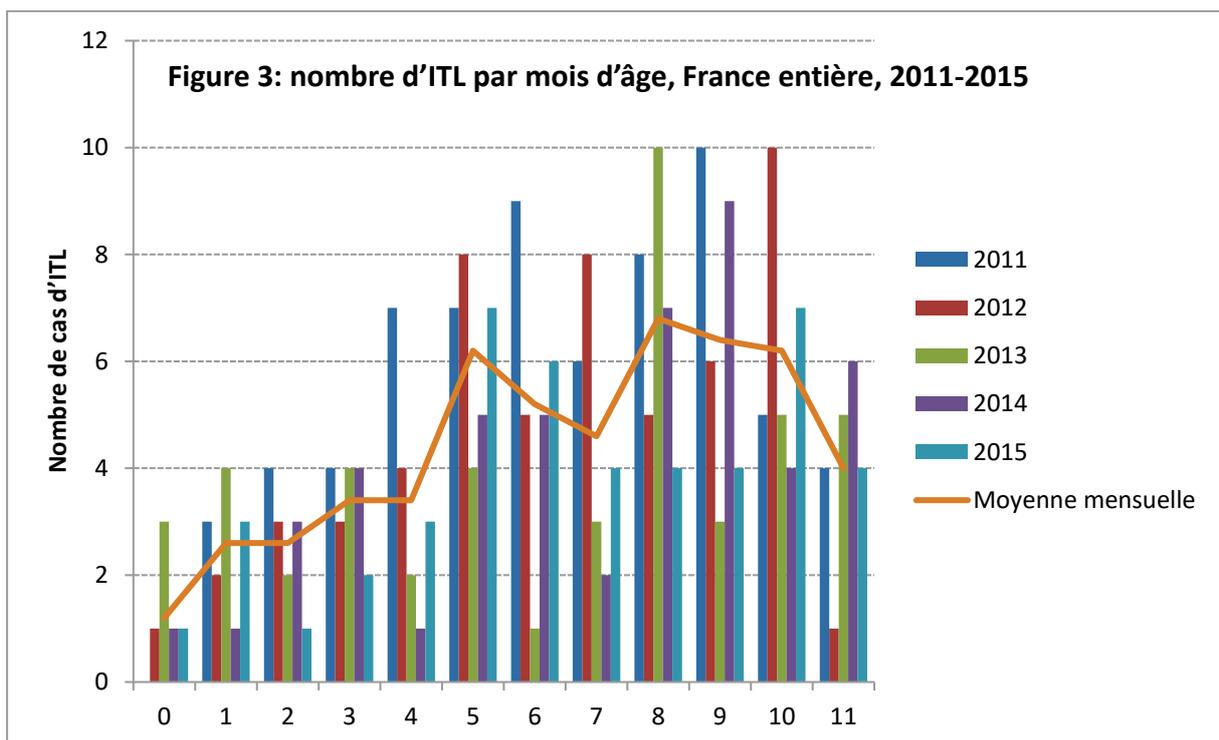
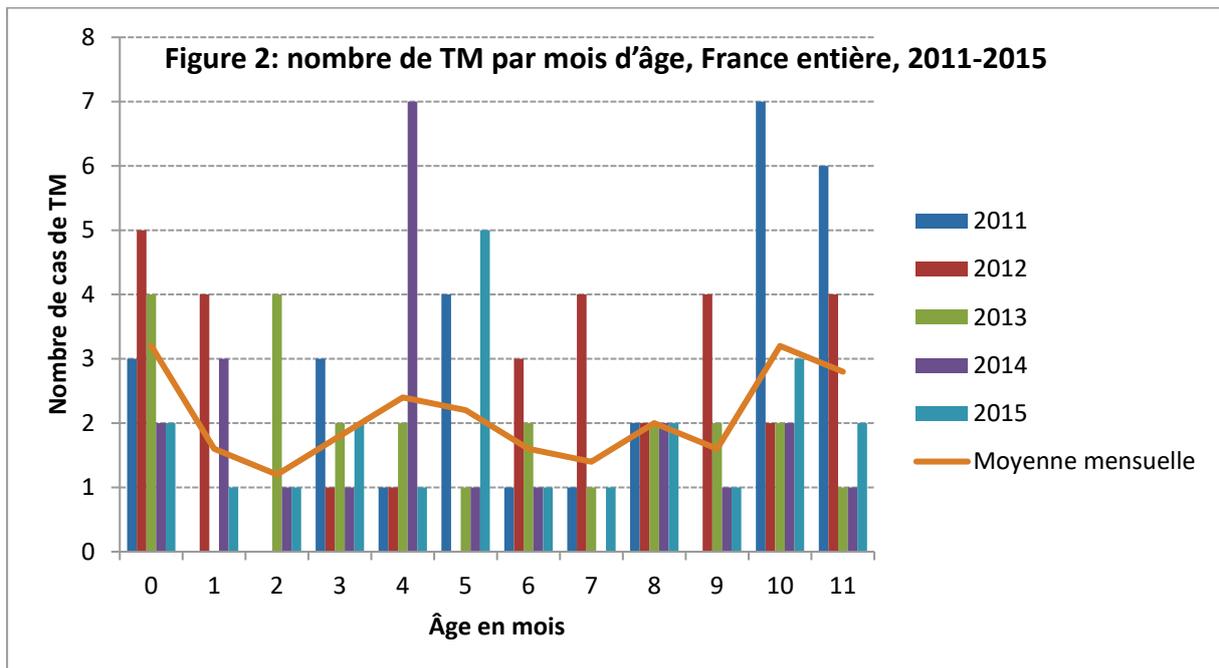
**Tableau 1 : Nombre de cas de tuberculose maladie (TM) et d'infections tuberculeuses latentes (ITL) en France avant 3 mois, 2013-2015 (source : DO tuberculose, France entière, analyse Santé publique France)**

Nombre de cas de TM et d'ITL par année de déclaration en fonction de l'âge de l'enfant												
	2013				2014				2015			
	TM	BCG*	ITL	BCG	TM	BCG	ITL	BCG	TM	BCG	ITL	BCG
Avant 1 <sup>er</sup> mois	4	0, N, 2=I	3	2=N, I	2	0, I	1	I	2	1= I, 1= N	1	0
Avant 2 <sup>ème</sup> mois	4		6	N, 0, I	5	I	2	I	3	I	4	2=0, 1=N
Avant 3 <sup>ème</sup> mois	7 (5 culture+)	2=0, N	9	3=0	6 (4 culture+)	N	5	I, 2=N	4	0	5	N

\* : 0=Oui, N=Non, I=Inconnu

Les figures 1, 2 et 3 montrent le nombre de TM et d'ITL par mois d'âge avant l'âge de un an en 2015 et pour la période 2011-2015. Le nombre mensuel moyen de TM ne dépassait pas 4 cas et celui d'ITL ne dépassait pas 7 cas.





Un cas de tuberculose miliaire a été déclaré en 2012 chez un enfant de moins de 3 mois (enfant âgé de 1 mois non vacciné par le BCG et ayant des critères de vaccination (mère née en Algérie). Aucune autre forme sévère de tuberculose n'a été déclarée chez l'enfant de moins de 3 mois entre 2010 et 2015.

### **3. Limites des données**

Le taux d'exhaustivité de la déclaration obligatoire de la tuberculose tous âges confondus a été estimé à 73 %, mais cette estimation ne s'applique pas aux petits nourrissons qui sont très rarement atteints et chez lesquels il y a peu de risque qu'une tuberculose ne soit pas déclarée de par la gravité de la maladie et la nécessité d'identifier le contaminateur dans l'entourage. Des erreurs dans les dates de naissance se produisent lors du remplissage de la fiche DO ou sa saisie informatique, induisant des erreurs d'âge d'autant plus importantes que l'enfant est petit, ce qui a pu impacter le nombre de cas de TM déclarés (ceci nécessiterait un retour à la source pour chacun de cas). Enfin, à noter que le nombre d'ITL est très vraisemblablement très sous-estimé par la DO.

### **4. Conclusion**

Les cas de tuberculose maladie sont très peu nombreux chez le petit nourrisson, en particulier avant l'âge de 1 mois. Certains cas surviennent chez des enfants vaccinés ce qui plaide soit en faveur d'une contamination pré-vaccinale, soit en faveur d'un échec vaccinal. D'autres cas surviennent chez des enfants non vaccinés mais ces enfants n'avaient pas toujours une indication de vaccination (en 2015, le cas vacciné avait une indication de vaccination, le cas non vacciné avait une indication inconnue, de même que les deux cas avec un statut vaccinal inconnu). Les formes sévères de tuberculose avant 3 mois sont exceptionnelles dans cette population limitée.

## **Le nombre d'enfants vaccinés par le BCG durant les premiers mois de la vie**

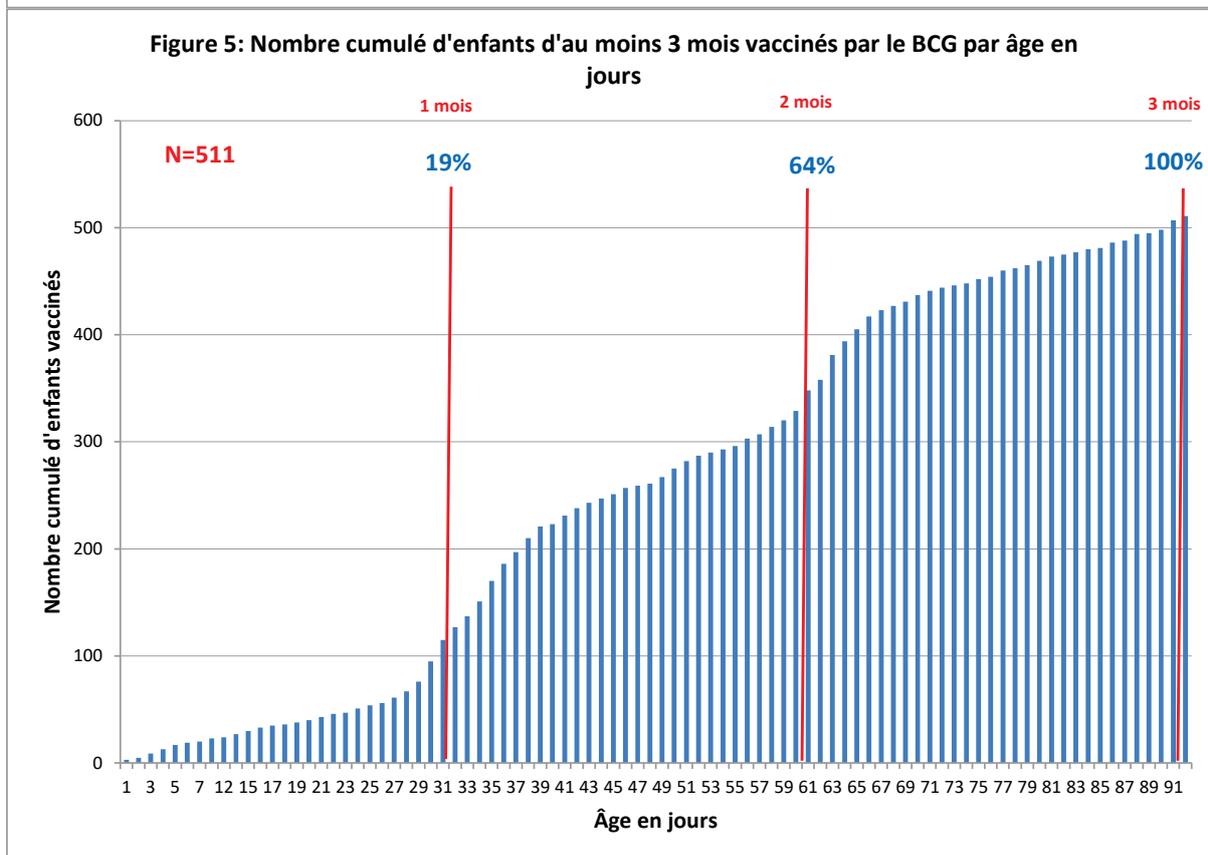
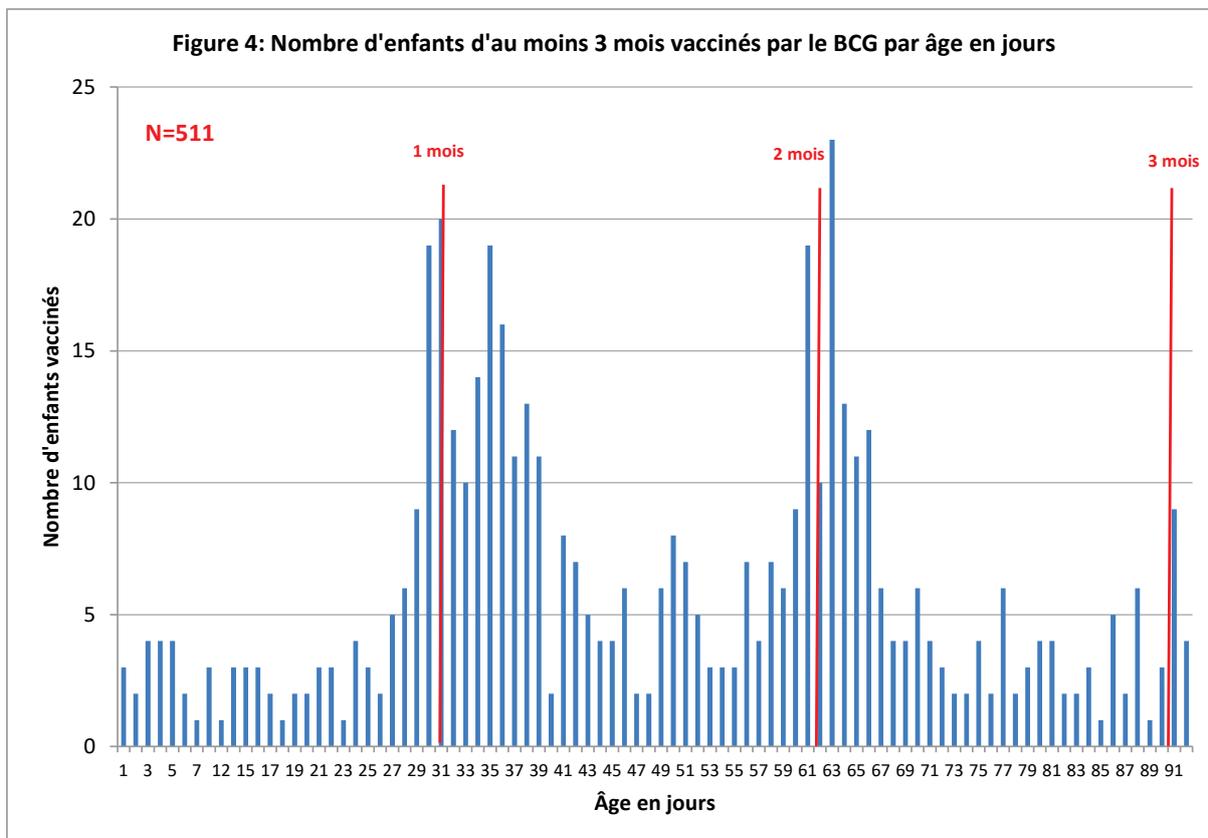
### **1. Source**

Les analyses ont été faites à partir des données recueillies par l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe). Celle-ci a démarré en 2011 et a porté sur un échantillon aléatoire d'environ 18 000 enfants sélectionnés à la naissance dans 320 maternités de France métropolitaine. Les informations ont été recueillies par questionnaire et par entretien téléphonique réalisés environ deux mois après l'accouchement. Le statut vaccinal BCG et l'âge à la vaccination ont été recueillis. L'analyse principale a mesuré les couvertures vaccinales à un, deux et trois mois chez les enfants âgés d'au moins trois mois. Les couvertures vaccinales ont été mesurées en Île-de-France (IDF) et hors IDF. Dans cette dernière zone géographique, les couvertures ont été mesurées chez les enfants ayant une indication de vaccination BCG approchée par l'origine géographique des parents. Les analyses ont pris en compte le plan de sondage afin de réaliser des estimations dans la population.

Des estimations du nombre d'enfants vaccinés ont été effectuées dans les populations d'enfants de moins de un an en IDF et hors IDF (Insee 2013). Elles étaient de 103 575 enfants en IDF et de 751 604 enfants en France métropolitaine hors IDF. Dans cette dernière région, le nombre d'enfants ayant une indication de vaccination a été estimé en multipliant cette population par 16 % qui est la proportion d'enfants ciblés par la vaccination d'après les données de l'enquête Elfe. Ainsi, ce nombre était de 120 256 enfants. Soit un total de 223 831 enfants cibles de la vaccination pour l'ensemble de la France métropolitaine.

### **2. Résultats**

Parmi les 511 enfants âgés d'au moins trois mois qui avaient été vaccinés par le BCG, 19 % l'avaient été avant l'âge de un mois et 64 % avant l'âge de deux mois (Figures 4 et 5).



Les couvertures vaccinales à un mois, deux mois et trois mois figurent dans le tableau 2. Elles étaient respectivement de 10 %, 48,4 % et 63,4 % en Île-de-France et de 14,6 %, 31,1 % et 41,7 % en France métropolitaine hors Île-de-France. Le nombre estimé d'enfants vaccinés par le BCG en France chez les enfants d'au moins trois mois ayant une indication de vaccination était de 115 806 enfants (IC95% : 97 376 – 135 245).

**Tableau 2 : Nombre estimé d'enfants vaccinés par région géographique, enfants âgés d'au moins 3 mois ayant une indication de vaccination (source : enquête ELFE)**

		Âge					
		1 mois		2 mois		3 mois	
IDF	Couverture vaccinale [IC95%]	10%	[6,7 - 14,6]	48,4%	[42,1 - 54,6]	63,4%	[55,2 - 70,9]
	Enfants vaccinés [IC95%]	10 357	[6940 -15 121]	50 130	[43 600 - 56 551]	65 660	[57 173 - 73 434]
France métropolitaine hors IDF	Couverture vaccinale [IC95%]	14,6%	[9,0 - 22,8]	31,1%	[22,8 - 40,9]	41,7%	[32,6 - 51,4]
	Enfants vaccinés [IC95%]	17 557	[10 826 - 27 418]	37 400	[27 418 - 49 184]	50 146	[39 203 - 61 811]
TOTAL France	Enfants vaccinés [IC95%]	27 914	[17 766 - 42 539]	87 530	[71 018 - 105 735]	115 806	[97 376 - 135 245]

### 3. Limites des données

Il s'agit d'une enquête déclarative dans laquelle le statut vaccinal et les dates de vaccination n'ont pas été vérifiés sur un document, ce qui pourrait induire une certaine surévaluation des couvertures vaccinales. Cette enquête ne concerne que la France métropolitaine et donc la situation dans les DOM n'est pas décrite, or la Guyane et Mayotte sont avec l'Île-de-France les régions dont les incidences sont les plus élevées. Enfin, la définition des enfants à risque était basée seulement sur l'origine géographique des parents, et donc sous-estime légèrement la population de France métropolitaine hors d'Île-de-France cible de la vaccination.

### 4. Conclusions

Des vaccinations BCG sont réalisées dès les premiers jours de vie, bien que la plus grande partie se fasse après l'âge de un mois. En France, globalement, environ 28 000, 88 000 et 116 000 enfants avaient été vaccinés respectivement à un mois, deux mois et trois mois, soit 12 %, 39 % et 52 % de la population cible.

## **Les particularités de la Guyane et de Mayotte**

**Ces deux départements français sont dotés d'un calendrier vaccinal spécifique [1] en raison de leurs particularités épidémiologiques et populationnelles :**

- En Guyane, l'incidence de la tuberculose était en 2014 de 24,1/100 000 contre 7,2/100 000 en métropole [6]. Pour 2015, les données provisoires (Santé Publique France) sont de 19,3/100 000 pour la Guyane et de 7,1/100 000 pour la métropole. Par ailleurs, une partie de la population (environ 20 %) réside dans des territoires isolés où l'accès aux soins est plus difficile et le nombre de visites médicales pour les nourrissons plus limité.
- En contraste, à Mayotte, le nombre de cas de tuberculose est en augmentation constante depuis 2013 avec une incidence de 27,7/100 000 en 2015 (données provisoires Santé publique France), la majorité des cas déclarés étant originaires des Comores (13,3 % seulement des patients sont originaires de Mayotte ou de la métropole). Mayotte est en effet le siège d'une forte immigration, habituellement illégale et essentiellement en provenance des Comores. Le nombre annuel de naissances est en augmentation (+ 22,4 % en 2015 avec 9 023 naissances). Environ 90 % des femmes accouchent dans une maternité y compris les femmes immigrées en situation irrégulière, avec un suivi pas toujours effectif des enfants après sortie de la maternité.

Pour ces raisons, la vaccination par le BCG est recommandée pour tous les enfants de Guyane et Mayotte et la pratique de cette vaccination avant la sortie de la maternité est fortement encouragée [7-8], sa réalisation ultérieure, du fait de la difficulté du suivi de certains enfants, ne pouvant pas être garantie.

### **Les éléments transmis par l'ARS de Guyane (élaborés avec les chefs de service de néonatalogie et de pédiatrie des principaux établissements hospitaliers)**

- Les éléments contextuels à prendre en compte :
  - l'incidence élevée de la tuberculose ;
  - la quasi-totalité des accouchements ont lieu en maternité : malgré leur localisation sur le littoral, les quatre maternités du département réalisent 98 % des accouchements du département [6] ;
  - La séroprévalence élevée du VIH chez les femmes enceintes (1,13 % en moyenne avec 1,19 % au centre hospitalier de Cayenne (CHAR) versus 1,36 % au du centre hospitalier de l'Ouest guyanais (CHOG) ;
  - une partie des accouchées retournent dans des communes éloignées/isolées, dont certaines ne disposent pas de services de PMI, ou dont ceux-ci n'assurent pas la vaccination, ou n'assurent celle-ci que par intermittence, faute de personnel (médecin) ;
  - dans les communes isolées dotées d'une PMI qui vaccine, cette dernière est difficilement accessible pour une partie relativement importante de la population, en raison de l'éloignement et de la cherté des moyens de transports fluviaux ;
  - la participation potentielle du secteur libéral est limitée, sachant qu'une partie des mères est sans papiers et couverture sociale, et que le rattachement à la Caisse générale de Sécurité sociale est laborieux et long ;

- le regroupement de l'acte vaccinal qu'impose le conditionnement du vaccin actuel, est d'autant plus à privilégier que la population guyanaise est très dispersée en périphérie.
- Les attitudes du CHOG et du CHAR relativement à la vaccination par le BCG en maternité sont différentes :
  - Au niveau de l'Ouest guyanais, la vaccination n'est pas réalisée actuellement à la maternité. Elle est [censée être] faite en PMI. Les pédiatres du CHOG, dont le bassin de recrutement est gravement affecté par les défaillances de la PMI liées au manque récurrent de médecin, sont en faveur de l'introduction de la vaccination à la maternité. Mais ceci se heurte à des résistances liées à la maternité, notamment la difficulté d'avoir des personnels dédiés formés (turn-over) et le temps médical/SF/infirmier nécessaire.
  - Au niveau de Cayenne la situation est actuellement la suivante :
    - d'une manière générale, le BCG n'est pas réalisé à la naissance à la maternité, mais à 1 mois, par la PMI, au motif des difficultés de mise en œuvre et de risque de BCGite (motif des pédiatres et de la maternité) ; et que la PMI craint que, si on supprime le BCG à 1 mois, les mères n'amèneraient plus leur enfant à la consultation de 1 mois mais seulement à 2 mois, quand débute le schéma vaccinal. A la différence de ce qui se passe dans l'Ouest Guyanais, les PMI disposent en général du personnel nécessaire.
    - dans le cas particulier des enfants originaires de communes isolées, il est normalement prévu que le BCG soit effectué avant leur départ, mais ceci n'est pas mis en œuvre.

### **Au total**

Le principe du caractère souhaitable de la vaccination par le BCG dès la naissance en Guyane a l'assentiment de tous, eu égard à l'incidence élevée de la tuberculose dans ce département, en particulier dans les populations précaires, dont la part dans la population générale est importante, et dont la natalité est forte. En dehors des agglomérations, et a fortiori dans les communes isolées, les difficultés d'accès et l'instabilité de l'offre de vaccination BCG dans les PMI, là où elles existent, fait que le rattrapage attendu, sinon à 1 mois, du moins avant 3 mois, est mal garanti voire illusoire. **La vaccination avant la sortie de la maternité doit donc être très fortement recommandée pour ces populations.** Les institutions doivent par ailleurs être encouragées à surmonter les difficultés de mise en œuvre pour l'ensemble de la population.

## **Les notifications de BCGites généralisées après vaccination BCG au système national de Pharmacovigilance**

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2006, le BCG SSI® est le seul vaccin préventif contre la tuberculose, disponible en France après arrêt de commercialisation du Vaccin BCG Pasteur en ID le 31 décembre 2004 et celle du vaccin Monovax® multi poncture le 31 décembre 2005. En raison d'une distribution limitée du BCG SSI® depuis mi-novembre 2014, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé l'importation du BCG Biomed Lublin ID, vaccin utilisé uniquement en Pologne. Son utilisation dans le domaine uniquement public (PMI, CLAT) date de mars 2016.

Depuis le 17 juillet 2007, l'obligation vaccinale par le BCG pour les enfants et les adolescents est suspendue en France [2]. Quatre mois auparavant, dans son avis du 9 mars 2007 [3], le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) avait anticipé cette suspension en recommandant une vaccination précoce par le BCG des enfants à risque élevé de tuberculose. Une contre-indication y est toutefois rappelée chez le nourrisson atteint d'un déficit immunitaire.

### **Méthodologie**

Pour ce bilan actualisé, la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) a été interrogée afin de dénombrer les cas de BCGites généralisées déclarés jusqu'au 31 décembre 2016. Certaines des observations identifiées ont fait l'objet de diverses publications.

### **Bilan de Pharmacovigilance**

Après interrogation de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), un total de 20 cas de BCGites généralisées observés chez le nourrisson au décours d'une vaccination BCG a été rapporté au système national de pharmacovigilance (figure 6). Ces infections post-vaccinales sont survenues entre 2005 et 2015. Il s'agit de 15 et 5 enfants de sexe masculin et féminin respectivement (sex-ratio H/F : 3). L'âge moyen lors de la vaccination est de l'ordre de 4,5 mois (6 jours – 3 ans, âge non renseigné dans 2 cas) avec une médiane de 3 mois. Le délai moyen d'apparition de l'effet indésirable est d'environ 8 mois (2 mois - 3 ans, délai d'apparition non renseigné dans 4 cas) avec une médiane de 4,5 mois. Sur l'ensemble de ces 20 observations, le nombre annuel de cas de BCGites généralisées survenus entre 2005 et 2015 est compris entre 0 et 4 (figure 7).

Figure 6 : Répartition des cas de BCGites généralisées par âge de vaccination et âge de survenue

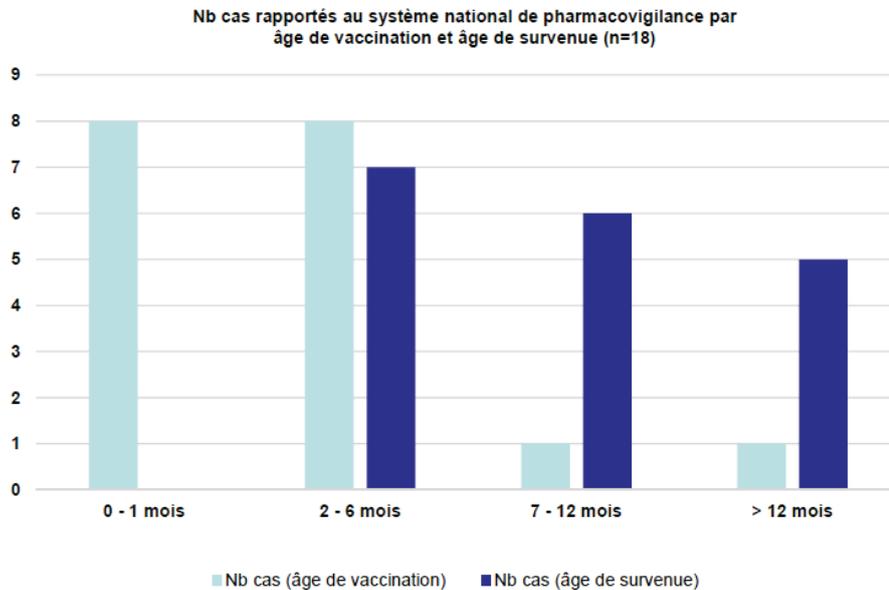
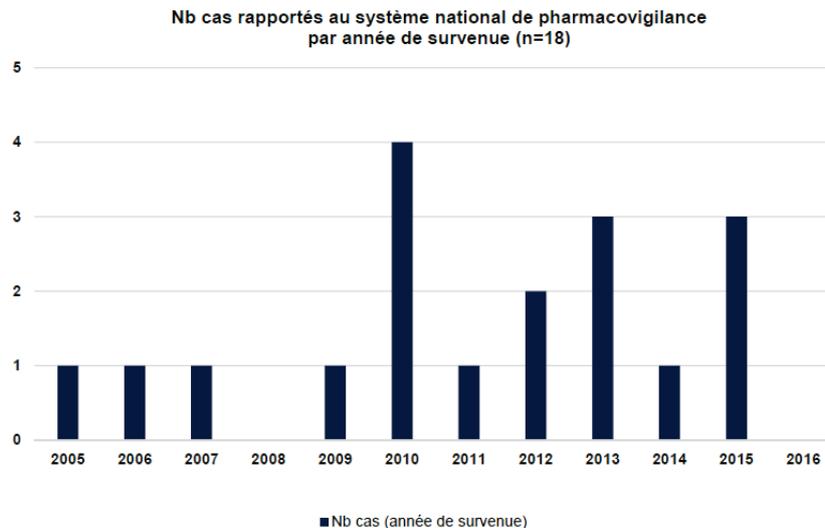


Figure 7 : Répartition des cas de BCGites généralisées par année de survenue



Un déficit immunitaire de type déficit immunitaire combiné sévère ou DICS (7 cas), déficit de l'axe IL12/IFN $\gamma$  (7 cas) ou granulomatose septique chronique (1 cas) a été mis en évidence pour 75% (15/20) de ces enfants (figure 8). Il s'agit de 11 et 4 enfants de sexe masculin et féminin respectivement (sex-ratio H/F : 2,75). L'âge moyen lors de la vaccination est de l'ordre de 5,8 mois (6 jours – 3 ans, âge non renseigné dans 2 cas). Le délai moyen d'apparition de l'effet indésirable est d'environ 8,4 mois (2 mois – 3 ans) avec une médiane de 3 mois. Sur l'ensemble de ces 15 observations, le nombre annuel de cas de BCGites généralisées (dont 1 cas d'ostéomyélite) survenus entre 2005 et 2015 est compris entre 0 et 3 [9-12] (figure 9).

Figure 8 : Répartition des cas de BCGites généralisées rapportés chez un patient porteur d'un déficit immunitaire identifié par âge de vaccination et âge de survenue

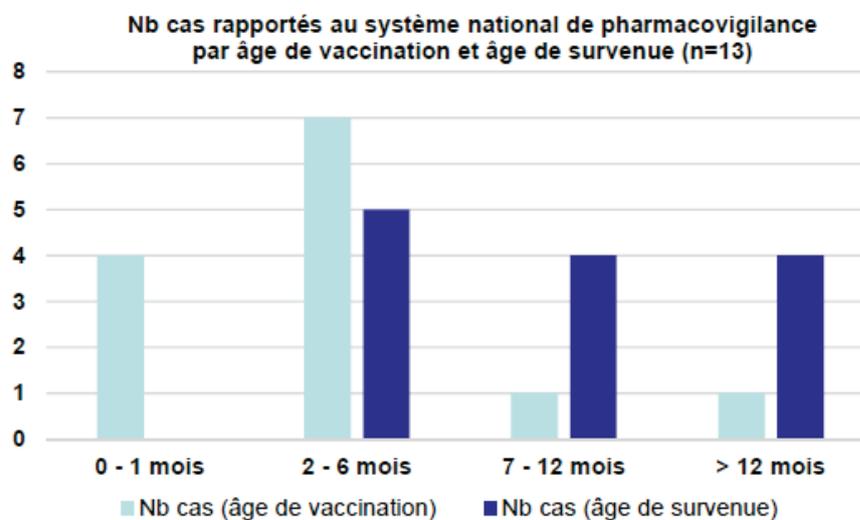
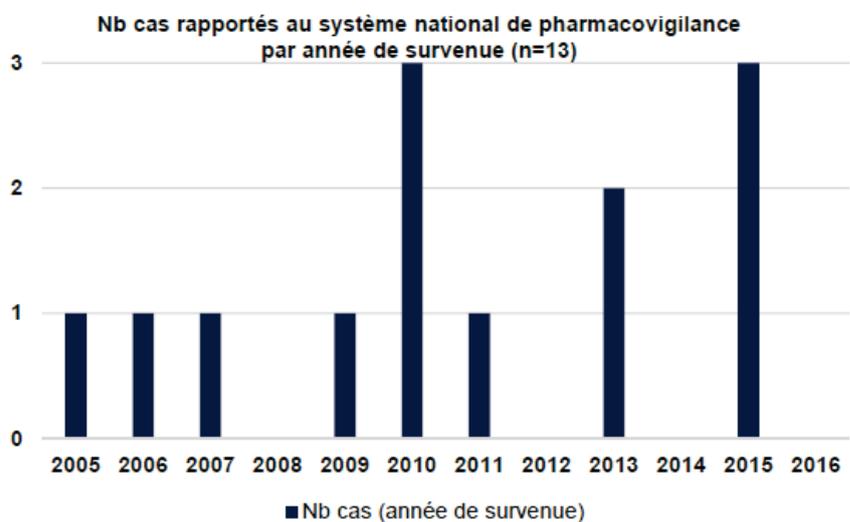
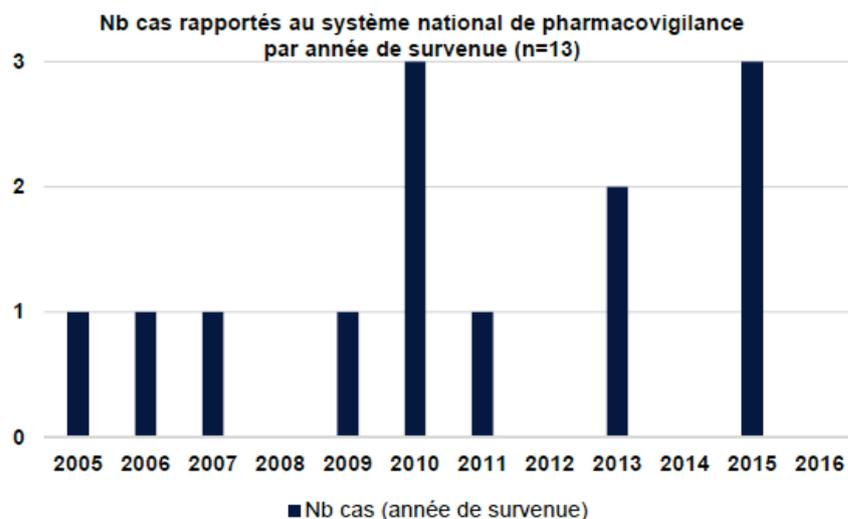
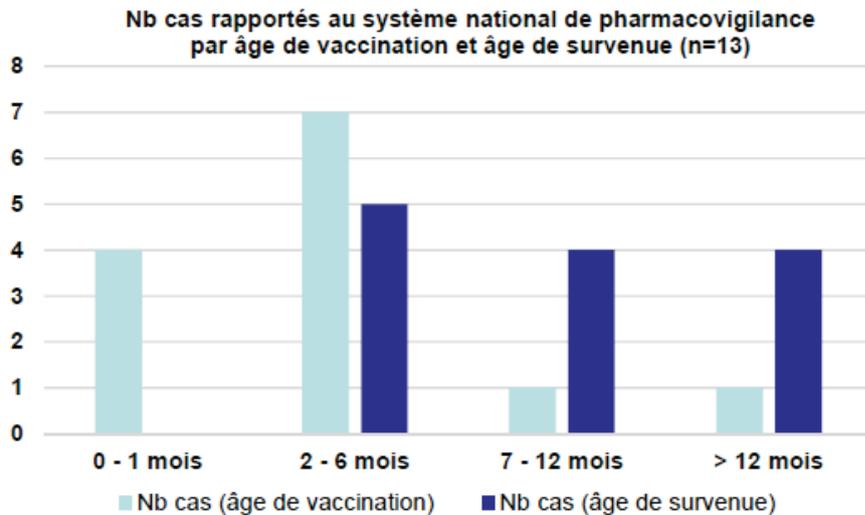


Figure 9 : Répartition des cas de BCGites généralisées rapportés chez un patient porteur d'un déficit immunitaire identifié par année de survenue





Les cinq observations restantes concernent deux cas de BCGites généralisées et trois cas d'ostéomyélites [13,14]. Compte-tenu des données disponibles pour chacune de ces observations, le diagnostic d'un déficit immunitaire ne peut être totalement exclu malgré une normalité des examens de première ligne qui n'explorent qu'une partie du système immunitaire. Il s'agit de quatre enfants de sexe masculin et un enfant féminin (sex-ratio H/F : 4). L'âge moyen lors de la vaccination est de l'ordre de 1,4 mois (1 mois – 3 mois) avec une médiane de 5 mois. Le délai moyen d'apparition de l'effet indésirable est d'environ 7 mois (3 mois – 1 an). Sur l'ensemble de ces observations, le nombre annuel de cas de BCGites généralisées survenus entre 2010 et 2014 est compris entre 0 et 2.

## Conclusion

Parmi les complications consécutives à une vaccination BCG, la fréquence de survenue des BCGites généralisées gravissimes reste très rare (de l'ordre de 2 à 5/millions de vaccinés) [15]. En raison du phénomène de sous-notification lié à la déclaration spontanée des effets indésirables médicamenteux, ce bilan ne peut être exhaustif. Une interrogation de la base de données du *Programme de médicalisation des systèmes d'information* (PMSI) sur une période couvrant 2006 à 2015 fait état, sur une période d'analyse similaire, de 12 cas de DICS chez des nourrissons âgés de moins de 12 mois en tant que diagnostic associé aux séjours hospitaliers sur le code CIM-10 Y58.0 relatif aux items BCGite, BCGite disséminée et BCGite généralisée *versus* 7 cas dénombrés dans le bilan de l'ANSM.

## Le risque de présenter une BCGite généralisée chez les enfants atteints de DICS et ses conséquences en fonction de l'âge à la vaccination

Le BCG étant un vaccin vivant atténué, il peut dans certaines circonstances d'immunosuppression acquise ou primitive être responsable d'une infection par le Bacille de Calmette et Guérin. Cette infection peut être de gravité variable et causer une infection locale (au point d'injection), loco-régionale (adénopathie satellite du point d'injection) ou généralisée (toute atteinte à distance du point d'injection).

Les déficits immunitaires primitifs constituent un large groupe de maladies génétiques, hétérogènes sur le plan clinique et génétique avec plus de 300 anomalies génétiques connues à ce jour. Ces situations pathologiques se manifestent par une susceptibilité plus ou moins large aux agents infectieux, bactériens, viraux, parasitaires, le spectre variant en fonction de l'anomalie immunitaire sous jacente.

Certains déficits immunitaires primitifs (table 1) s'accompagnent d'un risque accru de développer une BCGite après inoculation du vaccin :

	fréquence	prévalence	référence
<b>Déficit immunitaire combiné sévère</b>	1/65 000	50 %	Marciano et al, JACI [16]
<b>granulomatose septique chronique</b>	1/250 000	20-30 %	Conti et al, JACI [17]
<b>déficit en CD40L ou CD40</b>	1/10exp6	peu fréquent	
<b>déficit en NEMO</b>	très rare	peu fréquent	
<b>susceptibilité mendélienne aux mycobactéries</b>	très rare	70-100 %	

Les déficits immunitaires combinés sévères, la forme la plus sévère de déficit immunitaire primitif, se caractérisent sur le plan immunologique par un déficit profond de l'immunité adaptative et en particulier l'immunité cellulaire marqué par l'absence de lymphocytes T et selon les formes moléculaires de lymphocytes B et des cellules natural Killer (NK). Bien que asymptomatiques à la naissance, ces enfants développent rapidement des complications infectieuses de nature diverses qui mènent au diagnostic à un âge médian de 4 à 6 mois.

Cette situation pathologique mène au décès avant l'âge de 12 mois en l'absence d'un traitement spécifique permettant de restaurer le système immunitaire tel qu'une allogreffe de moelle osseuse ou dans certaines formes moléculaires particulières une thérapie génique.

Le déficit immunitaire profond de ces enfants les rend particulièrement vulnérables aux vaccins vivants tels que le BCG. Ce dernier est, dans la plus part des pays où il est recommandé, administré dans les premiers jours ou semaines de vie, avant que le diagnostic de DICS soit suspecté ou porté. Les enfants avec DICS vaccinés par le BCG présentent un risque accru de développer une BCGite loco-régionale ou une infection généralisée par le BCG se manifestant par une fièvre prolongée, des localisations cutanées multiples, des lésions osseuses (pouvant en cas de lésions vertébrales être menaçantes et entraîner une compression médullaire), des localisations pulmonaires, hépatospléniques ou de la moelle osseuse.

Marciano et al. ont étudié la prévalence et les facteurs de risque de développer une infection à *Mycobacterium Bovis* après vaccination dans cette population d'enfants. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique internationale rapportée en 2014 [16]. Parmi 821 enfants avec DICS, 349 avaient reçu le BCG, pour 75 % d'entre eux avant l'âge de 1 mois (la grande majorité dans la première semaine de vie), la majorité par voie intra-dermique, la souche vaccinale était variable en fonction des pays. Après vaccination, 177 patients soit 55 % ont développé une BCGite, 1/3 locorégionale, 2/3 généralisée. L'analyse multi variée des facteurs de risque de développement de complication du BCG a montré que le nombre de lymphocytes T au diagnostic et l'âge de la vaccination étaient très significativement associé au risque de BCGite locorégionale et généralisée indépendamment du type moléculaire de DICS, de la souche vaccinale et du mode d'administration.

Les patients vaccinés avant l'âge de 1 mois présentaient un risque significativement supérieur à ceux vaccinés > 1 mois concernant le développement des complications en lien avec la vaccination (odds ratio 2.03 ; 95% CI, 1,24-3.35) mais aussi la mortalité liée à ces complications (odds ratio 2.12 ; 95% CI, 1,12-3.89).

L'expérience au sein du service d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades, centre de référence national dans la prise en charge des patients atteints de déficits immunitaires primitifs montre la même tendance.

Du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2016, 69 enfants nés en France ont été pris en charge au sein du service. Quinze d'entre eux ont bénéficié de la vaccination par le BCG, tous par voie intradermique. Neuf patients (60%) ont présentés des complications de cette vaccination (BCGite disséminée n= 8, locorégionale n= 1).

<b>Age à la vaccination</b>	<b>Nombre d'enfants</b>	<b>Proportion de BCGite</b>
Vaccination < 1 mois	6	généralisée : 5/6
Vaccination > 1 mois	7	généralisée : 3/7
Âge inconnu	2	locale : 1/2

La survenue d'une BCGite n'impacte pas sur la survie dans cette cohorte de patients. Parmi 9 patients ayant présenté une complication du BCG, 8 sont en vie au dernier follow up. Un patient est décédé et la cause de décès n'est pas en lien direct avec la survenue d'une BCGite disséminée. La survie globale de l'ensemble de la cohorte était de 82,5 % (57/69).

La morbidité est néanmoins très importante. La durée médiane des symptômes étaient de 15 mois (2-30 mois) et a nécessité une quadrithérapie anti tuberculeuse pour une durée médiane de 30 mois (10-43 mois) (survie globale 57/69, 82,5 %).

Par ailleurs, les DICS sont candidats à un programme de dépistage néonatal national. En effet, le diagnostic précoce des DICS apparaît clairement comme un facteur pronostic favorable en évitant les complications infectieuses. Une étude médico-économique est actuellement en cours en France de manière à montrer l'avantage du dépistage néonatal systématique tel que déjà appliqué dans la plupart des états américains.

Les données de la littérature, les données françaises actualisées (expérience du service d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatrique) et le projet de mise en place d'un programme de dépistage néonatal systématique plaident pour une modification des recommandations de l'âge de la vaccination par le BCG en proposant une vaccination > 1 mois.

## **Au total**

**La vaccination par le BCG en période néonatale expose à la survenue d'effets indésirables graves chez les enfants atteints de DICS, affection rare mais habituellement non diagnostiquée à cet âge.**

**L'intérêt essentiel de la vaccination par le BCG est la prévention de la tuberculose maladie, surtout dans ses formes graves et disséminées, le risque de progression de la tuberculose infection à la tuberculose maladie dépendant de l'âge (50 % des enfants âgés de moins de 1 an, 20-30 % des enfants entre 1 an et 2 ans, 5 % des enfants entre 2 ans et 5 ans, et seulement 2 % des enfants entre 5 ans et 10 ans [11]). Le risque de forme miliaire ou de méningite peut atteindre 15 % avant l'âge de 1 an [11]. Ceci plaide pour une vaccination précoce, mais l'épidémiologie française n'impose pas une vaccination en période néonatale compte-tenu de la rareté des cas de tuberculose très précoce.**

**Malgré les recommandations (émises essentiellement pour des raisons logistiques) de vacciner les enfants par le BCG dès la naissance, en métropole le nombre d'enfants vaccinés durant le premier mois est faible et le nombre d'enfants vaccinés à la maternité marginal. Ce nombre augmente de manière très significative durant le 2<sup>e</sup> mois.**

**L'idéal serait de ne vacciner que les enfants chez qui le diagnostic de DICS aura été exclu. Le dépistage de cette maladie à la naissance, s'il est mis en place, permettra de raccourcir le délai pour le diagnostic.**

**Une étude multicentrique internationale récente a montré que, comparés aux enfants vaccinés par le BCG au-delà de 1 mois, les enfants porteurs de DICS et vaccinés avant l'âge de 1 mois ont un risque 2 fois plus élevé de présenter une complication grave de la vaccination et 2 fois plus de risque de décéder de cette complication. Même si, du fait d'une meilleure prise en charge, ces chiffres ne sont pas extrapolables à la France, différer la vaccination au delà de 1 mois permettrait de réduire significativement le nombre de BCGites chez les enfants ayant un DICS en attendant la mise en place d'un dépistage systématique de cette maladie à la naissance. En outre, cette recommandation ne changerait pas de manière significative les pratiques actuelles. Cette vaccination serait idéalement pratiquée au cours du 2<sup>o</sup> mois, avant le début des autres vaccinations du nourrisson.**

**La Guyane et Mayotte ne sont pas concernées par ces nouvelles recommandations. Pour des raisons épidémiologiques et surtout logistiques il est nécessaire de poursuivre la vaccination par le BCG à la maternité.**

## **2. Concernant l'utilité de la pratique d'une intradermo réaction (IDR) à la tuberculine préalable à la vaccination par le BCG**

### **Le HCSP a pris en considération**

#### **✓ Les recommandations actuelles**

La pratique d'une IDR à la tuberculine est requise préalablement à la vaccination par le BCG lorsque celle-ci est pratiquée au-delà de l'âge de 3 mois. Seuls les enfants ayant une IDR négative (diamètre d'induration < 5 mm) sont vaccinés.

#### **✓ Les raisons invoquées**

- Il s'agit essentiellement de la volonté de ne pas vacciner un enfant déjà infecté. Le délai de positivation des réactions tuberculiniqes après une infection tuberculeuse précoce, notamment néonatale n'est pas connu avec précision. Ce délai peut être extrapolé à partir des études relatives à la positivation des réactions tuberculiniqes après vaccination par le BCG en période néonatale ; il apparaît qu'en 8 semaines, la plupart des nourrissons vaccinés en période néonatale (y compris les prématurés) présente un IDR positive à la tuberculine [18-21]. Pratiquée à l'âge de 3 mois, l'IDR est donc a priori capable de détecter une infection tuberculeuse contractée en période néonatale. Toutefois, cette situation est très rare dans notre pays et, dans la plupart des cas repérable par l'existence dans l'entourage proche de l'enfant d'une personne présentant une tuberculose bacillifère.
- La possibilité d'une majoration du risque d'effets indésirables locaux a été évoquée après une vaccination d'une personne antérieurement exposée à des mycobactéries non tuberculeuses. Ce risque théorique (qui concerne peu les nourrissons) n'est pas confirmé par les expériences de vaccination par le BCG sans test tuberculiniqes préalable qui ne montrent pas de majoration du risque d'effets indésirables [22-23]. Dans une étude réalisée en Amérique du Sud au cours de laquelle plus de 20 000 enfants de 7 ans à 14 ans, non vaccinés en période néonatale ont reçu le vaccin BCG sans test tuberculiniqes préalable un seul EI a été rapporté (abcès axillaire) [24].

#### **✓ Les inconvénients de cette pratique**

La pratique d'une IDR pré vaccinale impose au moins une visite médicale supplémentaire et un délai contraint pour la lecture du test. L'injection intradermique est douloureuse pour l'enfant [26]. Les critères d'interprétation du test (mesure du diamètre d'induration) ne sont pas toujours bien compris.

#### **✓ L'apport du test tuberculiniqes dans la pratique**

Il n'existe pas d'étude française évaluant le taux de positivité de l'IDR à la tuberculine et les suites données à cette découverte.

Une étude rétrospective a été effectuée en Irlande sur 1 854 tests tuberculiniqes réalisés préalablement à la vaccination BCG chez des enfants et adolescents âgés de 3 mois à 18 ans [25]. Cette étude a été réalisée entre 1993 et 2006 dans une région où le taux d'incidence de la tuberculose (en 2003) était de 8,3 pour 100 000 pour un taux d'incidence national de 10,4 pour 100 000. Globalement, seuls 0,7 % des enfants présentaient un test

positif. Aucun des 107 enfants de moins de 6 ans ne présentait un test positif. 4/1 012 enfants de moins de 12 ans avaient un test positif (0,4 %) contre 9/829 adolescents de plus de 12 ans (1,09 % ;  $p < 0,05$ ). Seuls 2 enfants ont reçu un traitement antituberculeux pour une ITL.

#### ✓ **Les recommandations dans d'autres pays**

L'Angleterre recommande de vacciner par le BCG les enfants à risque de tuberculose (tous les nourrissons dans les zones de haute incidence, dans les zones de basse incidence ceux nés dans une zone de haute incidence, ceux dont au moins un des parents ou grands parents nés dans un pays de haute incidence et ceux vivant dans une famille où un cas de tuberculose est survenu dans les 5 années précédentes). La vaccination avant la sortie de la maternité est encouragée. À défaut, la vaccination est recommandée le plus tôt possible, préférentiellement à l'âge de 6 semaines. La vaccination de routine n'est pas recommandée chez les enfants de 10 ans à 14 ans, sauf facteur de risque identifié. La pratique d'un IDR prévacculaire n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans, sauf s'ils ont résidé ou séjourné durant plus d'un mois dans un pays de haute incidence de la tuberculose [26].

Depuis 2007, l'Irlande ne recommande plus de test tuberculinique préalable à la vaccination chez les enfants de 3 mois à 6 ans.

#### **En conclusion, le HCSP recommande que :**

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

## Références

- 1- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Disponible sur [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2016.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2016.pdf)
- 2- Décret n° 2007-1111 du 17 Juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG, JORF n°165 du 19 juillet 2007 page 12177, texte n° 34, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000464863&d ateTexte=20070719>
- 3- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et adolescents. Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n°2007/7, p. 176-178. [http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cshpf/a\\_mt\\_090307\\_vaccinbcg.pdf](http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cshpf/a_mt_090307_vaccinbcg.pdf)
- 4- Haut Conseil de la santé publique. Actualisation de l'avis du 22 mai 2015 relatif à l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie. 18 avril 2016. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=549>
- 5- Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE). <http://www.elfe-france.fr/index.php/fr/>
- 6- Tuberculose : données épidémiologiques. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr../Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>
- 7- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'aménagement du calendrier vaccinal en Guyane. 17 octobre 2008. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=43>
- 8- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'adaptation des recommandations et du calendrier vaccinal dans le département de Mayotte. 2 février 2012. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=254>
- 9- Casanova JL et al. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol* 2002;20:581-620.
- 10- Antonietti J et al. Disseminated BCG disease revealing a partial deficiency in receptor 1 interferon gamma. *Archives de Pédiatrie* 2015;22:971-73.
- 11- Marchand I et al. Disseminated BCG infection revealing X-linked severe combined immunodeficiency. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2008 ;135 :587-90.
- 12- Gantzer A et al. Severe cutaneous bacillus Calmette-Guérin infection in immunocompromised children: the relevance of skin biopsy. *J Cutan Pathol* 2013;40:30-7.
- 13- Bataille J et al. Complications of BCG vaccine SSI® in a pediatric hospital : two reported cases. *Presse Med.* 2015 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.10.015>.
- 14- De Boissieu P et al. BCG osteomyelitis of the lower limb. *Thérapie* DOI:10.2515/therapie/2013055.
- 15- Murphy D et al. Adverse reactions to Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination against tuberculosis in humans, veterinary animals and wildlife species. *Tuberculosis* 2008;88:344-57.
- 16- Marciano BE, MD1, Huang CY, PhD2, Joshi G, Rezaei N, Costa Carvalho B, Allwood Z, & al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1134–1141.

- 17- Conti F et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 241-248.  
doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.041.
- 18- Marais BJ, *et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis J* 2004; 8(4): 392-402.
- 19- Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to Bacillus Calmette- Guérin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol* 2007; 24: 183-9.
- 20- Okan F, Kragoz S, Nuhoglu A. Bacillus Calmette-Guérin vaccination in preterm infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1337-41.
- 21- Fardi M, Kaur S, Krishnamurthy S, Kumari P. Tuberculin conversion and leucocyte migration inhibition test after BCG vaccination in newborn infants. *Hum Vaccin* 2009; 5: 690-5.
- 22- Bothamley GH, Cooper E, Singadia D, Mellanby A. Tuberculin testing before BCG vaccination. *Br Med J* 2003; 327: 243-244.
- 23- Stewart C J, Embleton D P F, Wood M. Is tuberculin testing a necessary preliminary to BCG vaccination in Great Britain? *Tubercle* 1973; 54: 195-200.
- 24- Pereira SM, Barreto ML, Pilger D, Cruz AA, Sant'Anna C, Hijjar MA, & 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* 2012; 12: 300-6.
- 25- Hennesy B. Is tuberculin test before BCG necessary for children over 3 months of age? *Ir Med J* 2008; 101: 72-4.
- 26- NICE guidelines. Tuberculosis. January 2016.  
C:\Users\User\Desktop\BCG\Tuberculosis \_ Recommendations \_ Guidance and guidelines \_ NICE.html