



Un vaccin – une histoire

Le B.C.G.

Philippe FRAISSE
GREPI de la SPLF
Réseau national des Centres de lutte antituberculeuse



Les deux grandes figures



Camille Guérin (1872-1961)

Vétérinaire

1897 Institut Pasteur de Lille

1905 Chef de laboratoire

Virulence moindre *M. bovis*

1918-21 Co-mise au point du Bacille
bilié de C-G

1919 Chef de service

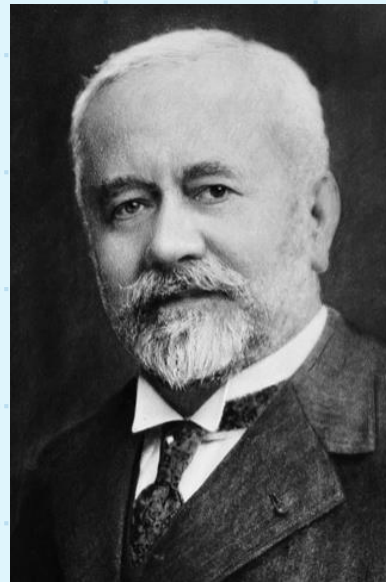
1928 Institut Pasteur de Paris chef de
service tuberculose

1939 Vice-président du Comité
national de défense contre la
tuberculose

1948 Président du premier congrès
international du BCG

1951 Président de l'Académie de
médecine

1955 Grand prix de la recherche
scientifique de l'Académie des
sciences



Albert Calmette (1863-1933)

Médecin – bactériologue

1886 thèse sur le paludisme

1890 : stage de bactériologie avec
Emile Roux

Fondateur de l'Institut Pasteur de
Saïgon

1895 : directeur de l'Institut
Pasteur de Lille

1901 Fondation dispensaire Emile-
Roux

1904 fonde la Ligue du Nord
contre la Tuberculose

1908 co-fonde la Société de
pathologie exotique

1917 Sous-directeur adjoint de
l'Institut Pasteur de Paris

1918-21 Co-mise au point du
Bacille bilié de C-G

1919 Elu à l'Académie de
médecine

1927 Elu à l'Académie des
sciences

La première publication

BACTÉRIOLOGIE. — *Sur quelques propriétés du bacille tuberculeux cultivé sur la bile.* Note de MM. **H. CALMETTE** et **C. GUÉRIN**.

COMPTES RENDUS

HEBDOMADAIRES

DES SÉANCES

DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES

TOME CENT QUARANTE-SEPTIÈME.

JUILLET — DÉCEMBRE 1908.

« **Les lésions produites par les bacilles provenant de cultures artificielles en milieu glyciné, quelle que soit la voie d'infection, ont généralement très différentes** de celles qu'on observe soit dans les infections naturelles, soit dans les infections provoquées. Ce bacilles cultivés sur la bile pure glyciné à 5% et stérilisée, **acquièrent des caractères physiologiques très particuliers.** (Description de la technique).
Par l'inoculation intraveineuse de bacilles biliés, on réalise une infection générale sans lésion folliculaire, comparable dans son évolution à (...) une typho-bacillose. La maladie se manifeste par une fièvre débutant 5 jours après l'inoculation (...) **la température s'abaisse peu à peu et revient à la normale vers le 36^{ème} jour. À l'autopsie d'une génisse de 14 mois abattue 90 jours après l'inoculation intraveineuse et qui réagissait à la tuberculine la veille de sa mort, nous avons trouvé tous les organes parfaitement sains** sans aucune trace de tubercules. Ses ganglions bronchiques et médiastinaux contenaient encore quelques rares bacilles dont la présence fut révélée par inoculation au cobaye. »

L'INFECTION BACILLAIRE

ET LA

TUBERCULOSE

CHEZ L'HOMME ET CHEZ LES ANIMAUX

PROCESSUS D'INFECTION ET DE DÉFENSE

ÉTUDE BIOLOGIQUE ET EXPÉRIMENTALE

Calmette A. Masson éd. Paris, 1920

Quatrième partie IMMUNITÉ NATURELLE ET PROCESSUS D'IMMUNISATION CONTRE L'INFECTION TUBERCULEUSE

La lutte contre la plus terrible maladie contagieuse

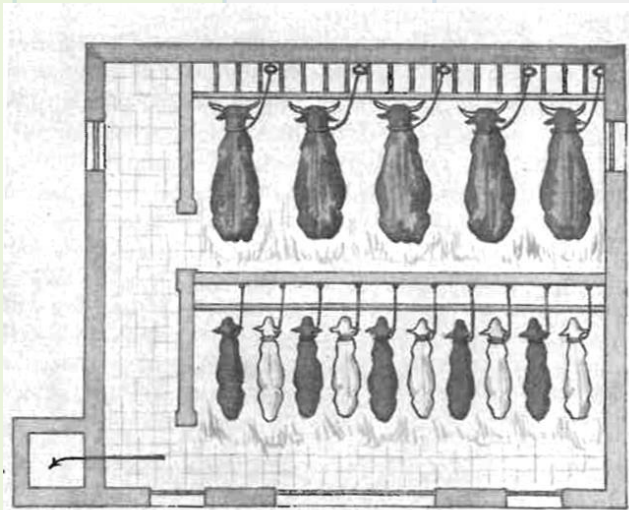
Un histoire mondiale tourmentée

Une infection bacillaire, restée localisée, peut conférer à l'organisme un état particulier d'intolérance vis à vis de nouvelles infections.

Tentatives antérieures (bacilles tués ou atténués)

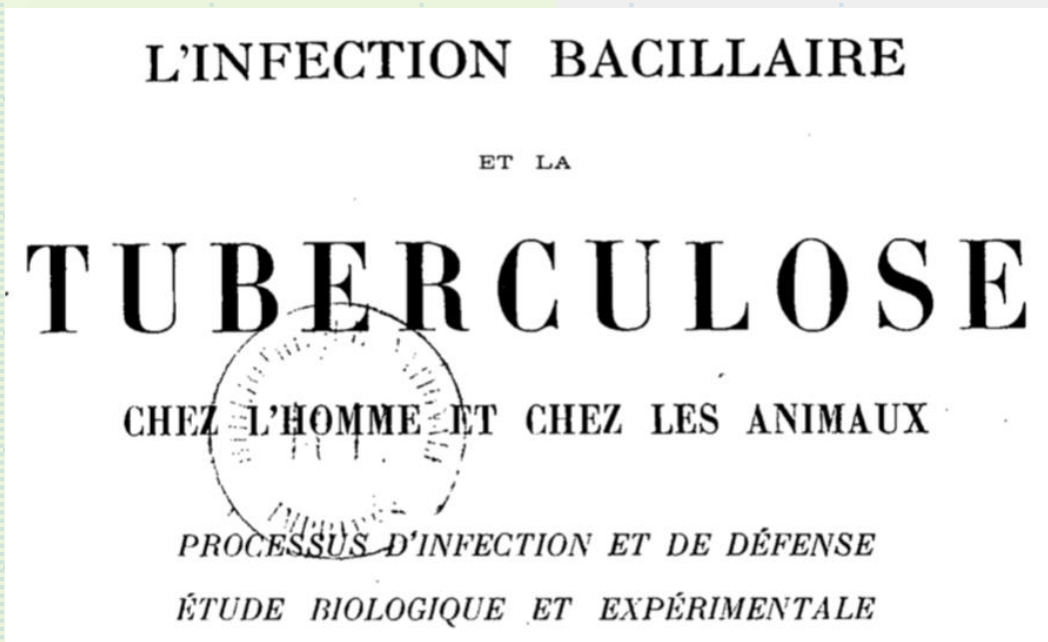
Les bacilles biliés de Calmette et Guérin (Académie des Sciences 28 décembre 1908)

L'INFECTION BACILLAIRE
ET LA
TUBERCULOSE
CHEZ L'HOMME ET CHEZ LES ANIMAUX
PROCESSUS D'INFECTION ET DE DÉFENSE
ÉTUDE BIOLOGIQUE ET EXPÉRIMENTALE



Quatrième partie
IMMUNITÉ NATURELLE ET PROCESSUS
D'IMMUNISATION CONTRE L'INFECTION
TUBERCULEUSE : le bacille bilié de
Calmette et Guérin

1. **C'est un bacille non pathogène chez le bovin** : « un jeune bovin supporte très bien l'injection intraveineuse de 100 milligrammes, alors que 3 milligrammes de la même souche de bacilles entretenus parallèlement sur pomme de terre glycinée ordinaire donne, aux bovins de même âge, une tuberculose granulique aiguë mortelle en 28 à 35 jours »
2. **L'efficacité chez le bovin** : « Les jeunes bovins qui reçoivent, à un mois d'intervalle, deux doses de 5 à 20 milligrammes de bacilles biliés peuvent être soumis, un mois plus tard, à une inoculation d'épreuve – toujours intraveineuse, avec 3 milligrammes de bacilles virulents – sans manifester le moindre malaise. Ils restent, dans la suite, parfaitement bien portants. »
3. **Un essai en cours, interrompu par la guerre** : « nous avons disposé, à cet effet, une étable permettant de grouper côte à côte, derrière une rangée d'animaux tuberculeux, émettant des bacilles en abondance dans leurs déjections, une rangée de jeunes bovins : deux vaccinés encadrant toujours un témoin neuf, et tous s'alimentant dans une auge commune. »



Calmette A. Masson éd. Paris, 1920

Quatrième partie IMMUNITÉ NATURELLE ET PROCESSUS D'IMMUNISATION CONTRE L'INFECTION TUBERCULEUSE : le bacille bilié de Calmette et Guérin

J'ose ajouter qu'il ne paraît pas improbable qu'on puisse, un jour à venir, en proposer l'emploi pour la vaccination des jeunes enfants.

Mais la réponse à cette question ne peut venir que d'une grande et longue expérience, effectuée d'abord sur des singes anthropoïdes, dans un milieu parfaitement à l'abri de toute contamination par l'homme.

→ C'est en vue de réaliser cette expérience que j'ai proposé l'aménagement, en une sorte de « nursery » pour singes.

La guerre qui vient d'ensanglanter si douloureusement et de ruiner l'Europe empêche provisoirement qu'il puisse être donné suite à cette idée.

Mais je veux espérer qu'elle sera reprise car, après le vent de folie qui a poussé tant de nations, soi-disant civilisées, à s'entre-détruire, l'oeuvre de paix réparatrice imposera, plus que jamais, aux hommes de bonne volonté, le devoir de travailler à la sauvegarde des innombrables vies humaines que fauche prématurément la tuberculose.

I. *Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse,*
par MM. A. CALMETTE, C. GUÉRIN et B. WEILL-HALLÉ,
avec la collaboration de MM. A. BOQUET et L. NÈGRE, WILBERT,
MARCEL LÉGER, TURPIN.

Calmette A. et al. *Revue de la tuberculose.*
1924; n°4, 481-91

« Après 230 cultures successives ainsi réalisées en treize ans sur pommes de terre cuites dans la bile de bœuf glycéinée à 5 p. 100, la culture est devenue inoffensive, même à haute dose, pour toutes les espèces animales, y compris les singes anthropoïdes.

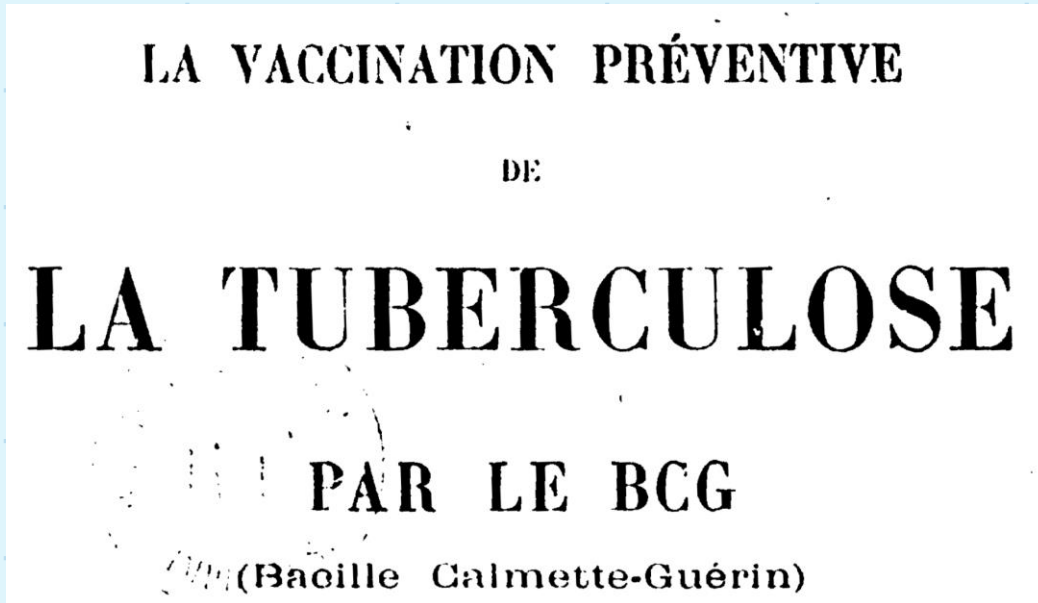
→ Ce bacille, appelé par nous BCG...

Il semble qu'on ne puisse la (l'immunité) produire que *chez les sujets indemnes de toute infection bacillaire.*

Il en résulte qu'en France (...) la vaccination antituberculeuse, telle que nous l'envisageons actuellement, ne paraît applicable qu'aux très jeunes sujets, aux nouveau-nés et aux jeunes veaux, dans les premiers jours de leur existence. »

→ *ESSAIS HUMAINS DU BCG PER OS*

La première administration humaine



Calmette A. Masson éd. Paris, 1928, 73p

- Puis 17 enfants nés de mère TB et 6 pères TB
- Puis 270 nés en environnement sans TB (mortalité TB 0,39%)

Weill-Hallé B., Turpin R. Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par la bacille Calmette-Guérin (B.C.G). Soc Méd Hôpitaux séance du 18 décembre 1925

nous nous sommes cru autorisé à partager avec notre collègue le Dr Weill-Hallé, médecin des hôpitaux de Paris et directeur de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de médecine Médecine, la responsabilité d'une expérience qu'il nous a proposé de tenter, en juillet 1921

sur un nourrisson fatalement voué à l'infection tuberculeuse en raison de sa cohabitation inévitable avec sa grand'mère phtisique, - la mère, également phtisique, étant morte aussitôt après la naissance de l'enfant –

On fit ingérer à celui-ci, dans une petite cuillerée de lait, trois doses de 2 milligrammes de culture fraîche de BCG, respectivement les troisième, cinquième et septième jours, soit au total 6 milligrammes.

Aucun incident ne s'ensuivit. Cet enfant s'est développé normalement et est resté depuis parfaitement indemne.

Les premiers 17 vaccinés, nés en environnement TB

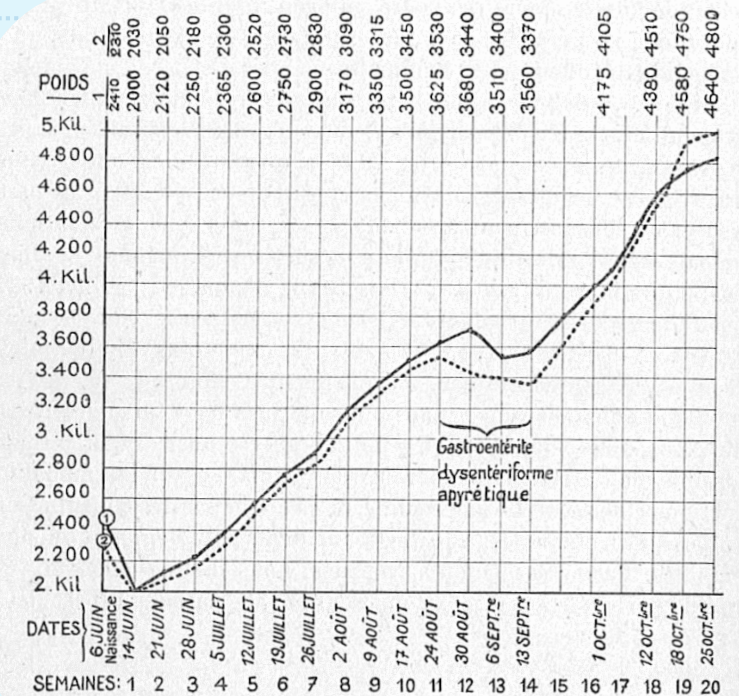
→ Puis 17 enfants nés de mère TB
(puis 6 pères TB)

Weill-Hallé B., Turpin R. Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par la bacille Calmette-Guéron (B.C.G). Soc Méd Hôpitaux séance du 18 décembre 1925

→ Puis 270 enfants nés en milieu non TB : mortalité par TB 0,39%

Poids à la naissance	2 kilogr. 850
— à trois mois	3 kilogr. 995
— à six mois	5 kilogr. 425
— à neuf mois	7 kilogr. 300
— à douze mois.	8 kilogr. 500

Les deux jumeaux



GRAPHIQUE 1.

LA VACCINATION PRÉVENTIVE
DE
LA TUBERCULOSE
PAR LE BCG
(Bacille Calmette-Guérin)

Calmette A. Masson éd. Paris, 1928, 73p

THE PREVENTION OF TUBERCULOSIS
ARVID WALLGREN

Wallgren A. The prevention of tuberculosis. *Yale J Biol Med* 1943; 15: 411-22

LES PREMIERS ESSAIS HUMAINS : quand et comment ?

nous avons, avec C. Guérin, cherché, dès 1908, à obtenir une race de bacilles tuberculeux qui fût réellement et définitivement atténuée au sens de Pasteur.

La vaccination préventive ou « prémunition » doit viser à **protéger le jeune enfant, dès après sa naissance**, contre la contagion naturelle.

Possibilité d'utiliser

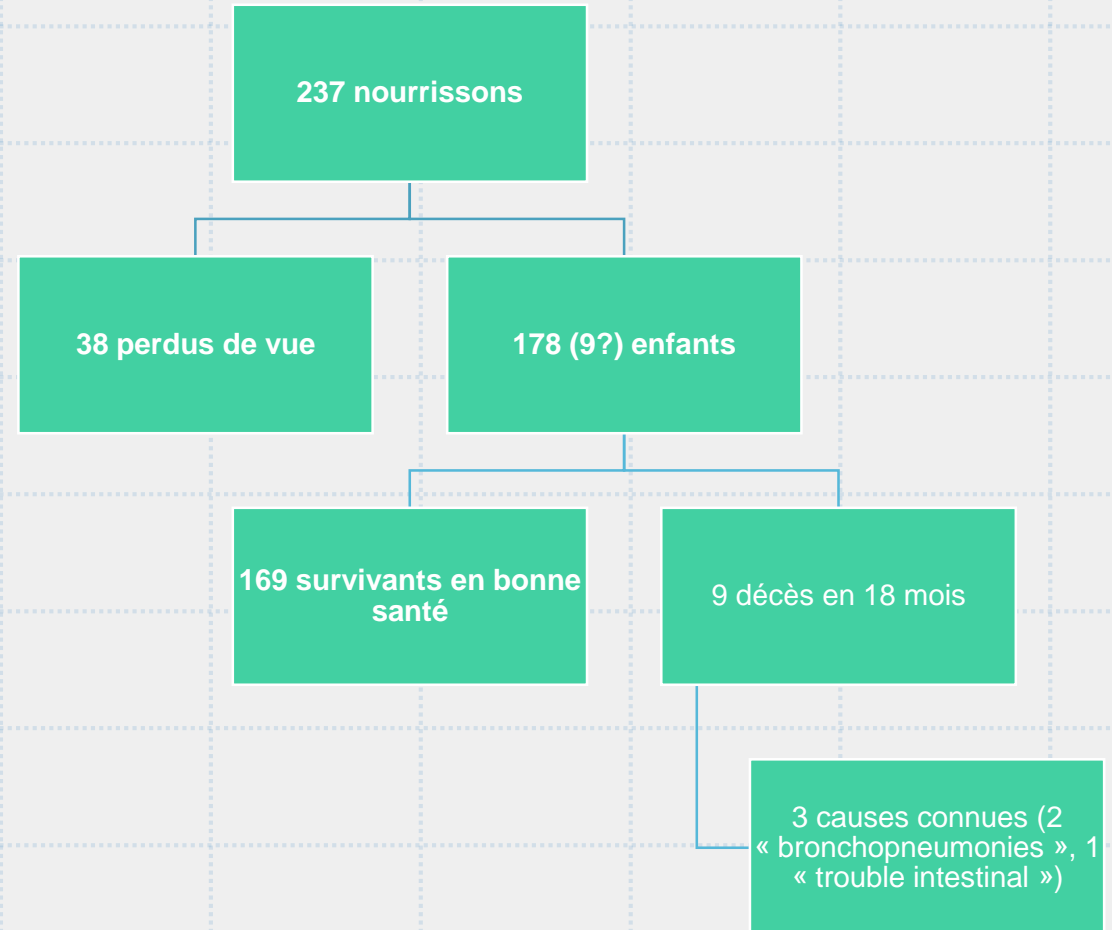
- pour vacciner les enfants nouveau-nés, la voie buccale, en raison de ce fait que, pendant les premiers jours de la vie, l'intestin est très perméable aux microbes.
- Par contre, on ne saurait nier que, pour l'enfant qui a dépassé l'âge de deux semaines, pour l'adolescent et pour l'adulte, seule la vaccination par voie sous-cutanée peut être envisagée.

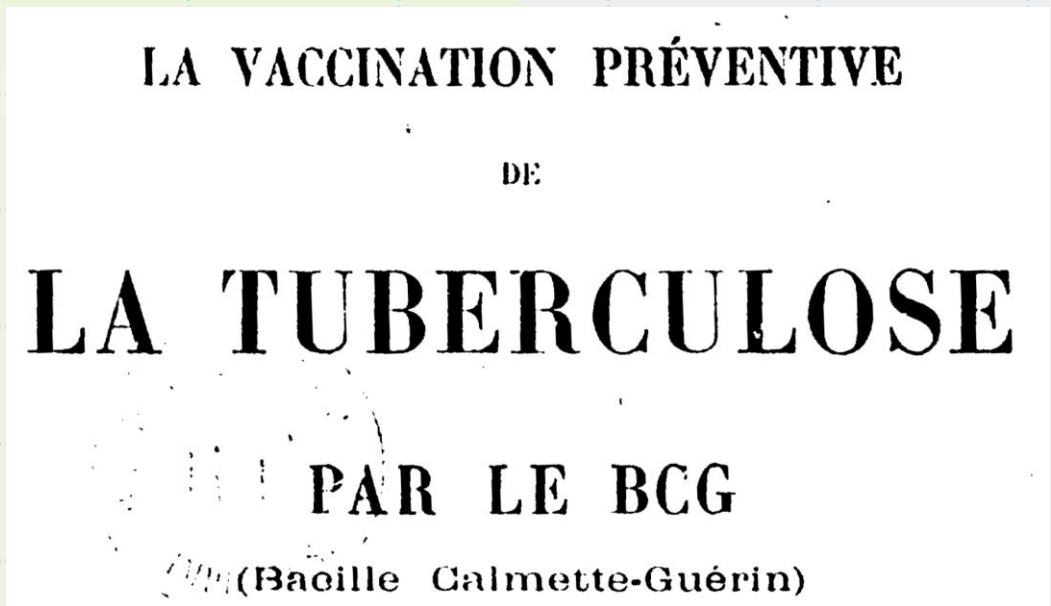
LES PREMIERS ESSAIS HUMAINS : le BCG est sans danger

I. *Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse*,
par MM. A. CALMETTE, C. GUÉRIN et B. WEILL-HALLÉ,
avec la collaboration de MM. A. BOQUET et L. NÈGRE, WILBERT,
MARCEL LÉGER, TURPIN.

Calmette A. et al. *Revue de la tuberculose*.
1924; n°4, 481-91

« Nous souhaitons donc que de larges essais de prévention de la tuberculose du jeune âge (...) soient entrepris dans les milieux les plus exposés à la contagion, par exemple dans les familles dont un membre est « semeur de bacilles », et dans les maternités des hôpitaux. »

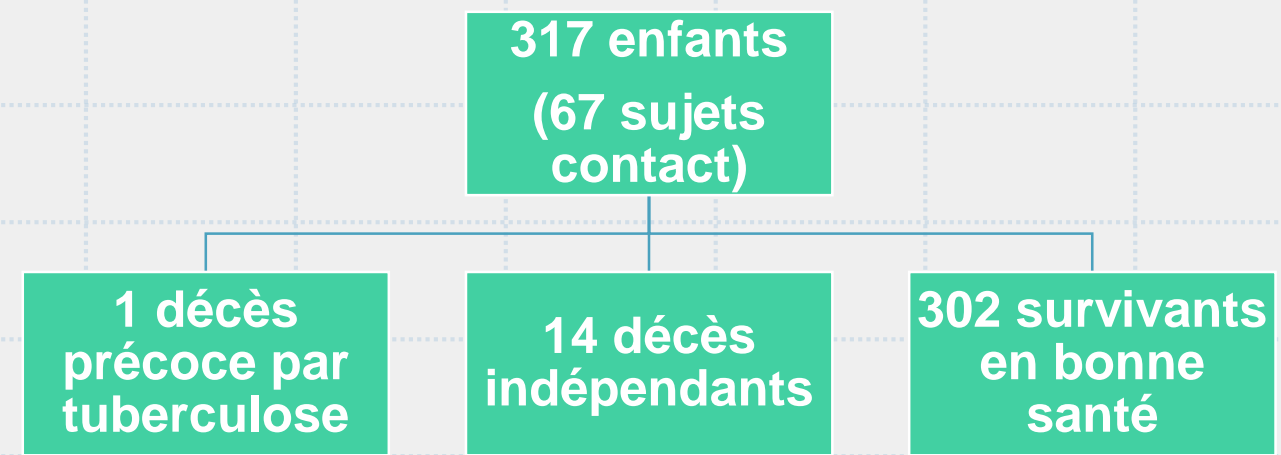




Calmette A. Masson éd. Paris, 1928, 73p

LES PREMIERS ESSAIS HUMAINS : le BCG est sans danger et semble efficace

(Juillet 1921-juillet 1924)



→ Maintenant confirmer l'efficacité sur de grandes cohortes

LA VACCINATION PRÉVENTIVE
DE
LA TUBERCULOSE
PAR LE BCG
(Bacille Calmette-Guérin)

Calmette A. Masson éd. Paris, 1928, 73p

1^{ère} enquête auprès des DAT

- 99 répondants
- 1364 enfants nés de mères tuberculeuses
- 327 (24%) décès de présumée tuberculose avant 1 an

2^{ème} enquête auprès des 204 DAT

- 204 répondants

PROUVER L'EFFICACITÉ

1989 enfants contact de **mère TB et non vaccinés** et non isolés

→ **358 décès de TB (18%)**

→ 125 décès d'autres maladies (6%)

2865 enfants **contact mais pas de leur mère et non vaccinés** et non isolés

→ **394 décès de TB (14%)**

→ 146 décès d'autres maladies (5%)

879 enfants contact de **mère tuberculeuse vaccinés et non isolés**

→ **38 décès de TB (4%)**

→ 103 décès d'autres maladies (12%)

1489 enfants **contact mais pas de leur mère vaccinés et non isolés**

→ **30 décès de TB (2%)**

→ 104 décès d'autres maladies (7%)

LA VACCINATION PRÉVENTIVE
DE
LA TUBERCULOSE
PAR LE BCG
(Bacille Calmette-Guérin)

Calmette A. Masson éd. Paris, 1928, 73p

Etude dans 89 départements

3 607 enfants en contact familial vaccinés à leur naissance

Âgés de 1 à 4 ans en 1928

De 972 médecins ayant vacciné

PROUVER L'EFFICACITÉ

3607 enfants

→ 66 décès présumés par TB
(1,8%)

→ 329 décès d'autres maladies (9%)

LA VACCINATION PRÉVENTIVE
DE
LA TUBERCULOSE
PAR LE BCG
(Bacille Calmette-Guérin)

Calmette A. Masson éd. Paris, 1928, 73p

La Compagnie des Mines de Béthune a, sous la direction de son médecin en chef, le Dr Bréhon, à Bully-Grenay (Pas-de-Calais), institué la vaccination de tous les enfants nés sur le territoire de la concession depuis le 1er septembre 1926

Le BCG, protecteur d'autres maladies ?

« Il n'est pas douteux, écrit le Dr Bréhon, que la vaccination par le BCG a eu pour résultat, non seulement de faire disparaître dans notre région la mortalité infantile due à la tuberculose, mais encore de faire baisser la mortalité générale. C'est ainsi que nous avons eu une épidémie de coqueluche sérieuse, qui n'a occasionné que très peu de décès, les complications pulmonaires ayant été plus rares ».

« Il est surprenant de constater que, partout où la vaccination par le BCG a été mise en pratique sur les enfants nés en milieu apparemment indemne, comme sur ceux qui sont manifestement issus de familles tuberculeuses, la mortalité générale par toutes causes de maladies décroît progressivement jusqu'à la moitié ou même les deux tiers de ce qu'était cette mortalité avant l'emploi du BCG, et de ce qu'elle est restée dans les localités voisines. »

Le « désastre de Lübeck » (1929-1933)

251 nouveau-nés reçoivent 3 doses *per os* de BCG mêlé à du *M. tuberculosis* virulent

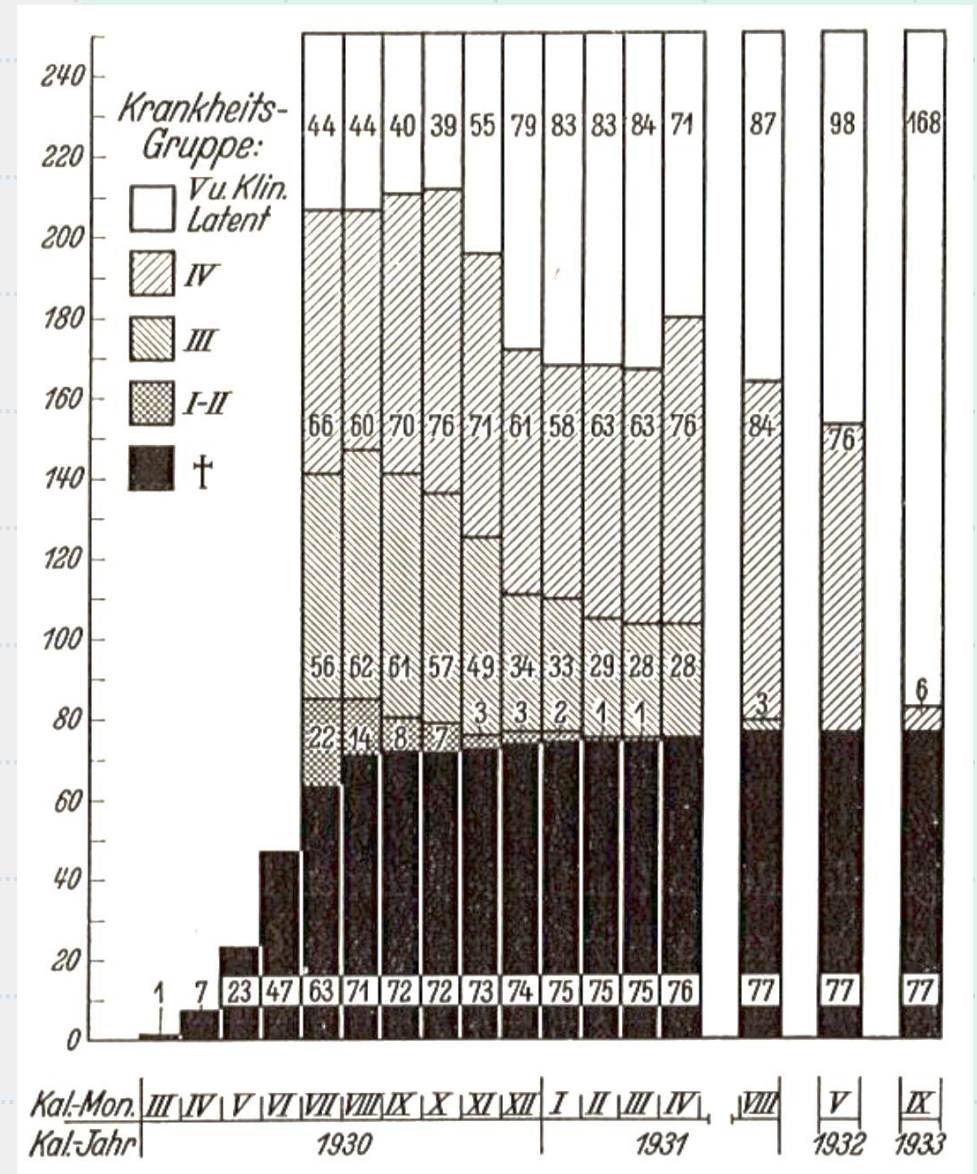
- 173 tuberculoses (70%)
- 77 décès (44% des TB – 30% des « pseudo-vaccinés ») – 68 autopsiés
- Mortalité = 3,1 x enfants non vaccinés
- Délai médian 86 jours
- Dépendance du lot et de la dose

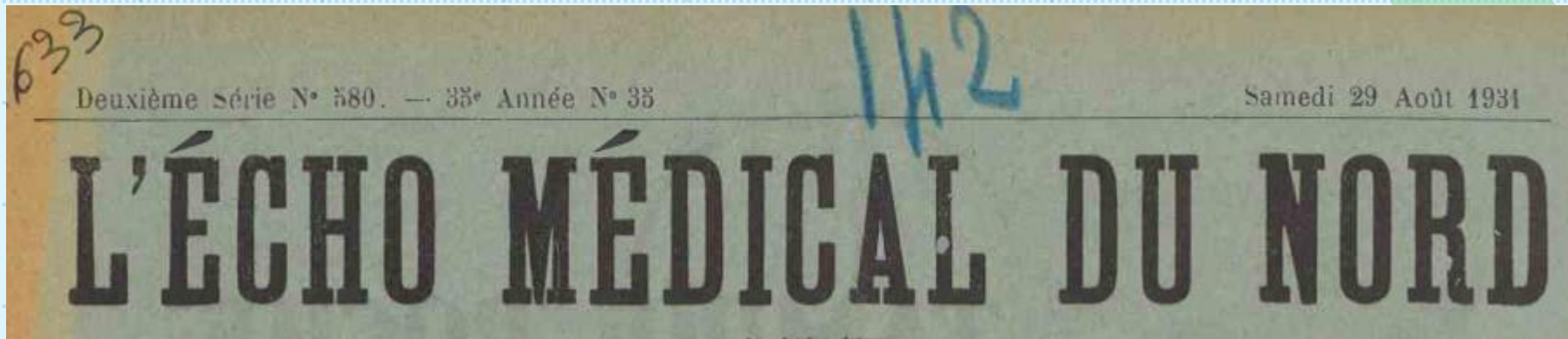
Moegling A. Die "Epidemiologie" der Lübecker Säuglingstuberkulose. Arbeiten a d Reichsges.-Amt. 1935; 69:1–24.

(Aus dem Laboratorium für Tuberkuloseforschung der Biologischen Abteilung des Reichsgesundheitsamts in Berlin-Dahlem und der Tuberkulosefürsorgestelle in Lübeck.)

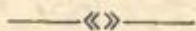
Die „Epidemiologie“ der Lübecker Säuglingstuberkulose.

Von
Albert Moegling,
Bad Berka, Sophien-Heilstätte.



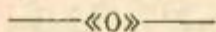


TRAVAUX ORIGINAUX



Epilogue de la catastrophe de Lübeck

par M. le professeur **A. CALMETTE**



La culture virulente humaine mélangée au B.C.G. (BCG-Deyckce) a pu être identifiée par Bruno LANGE à celle qui avait été précédemment envoyée par l'Institut Robert Koch au laboratoire de Kiel.

Cette catastrophe de Lübeck, qui a ému le monde entier et qui a jeté le deuil dans tant de familles, comporte une leçon que les autorités sanitaires et les laboratoires de tous les pays doivent méditer dont il ne faut pas que le souvenir s'efface.

Il ne faut pas non plus qu'elle serve de prétexte à des mesures restrictives de l'emploi des sérums ou des vaccins microbiens.

on ne saurait prendre trop de précautions pour que ces laboratoires et ces officines, soient dirigés par des techniciens dont l'autorité morale et la valeur professionnelle inspirent toute confiance à ceux qui doivent utiliser leurs services.

A. Calmette. Epilogue de la catastrophe de Lübeck. Presse médicale 1931; n°2 (7 janvier): 17-8

A. Calmette. Epilogue de la catastrophe de Lübeck. Echo médical du Nord 1931; 35: 409-1.

BCG – les trois essais de référence

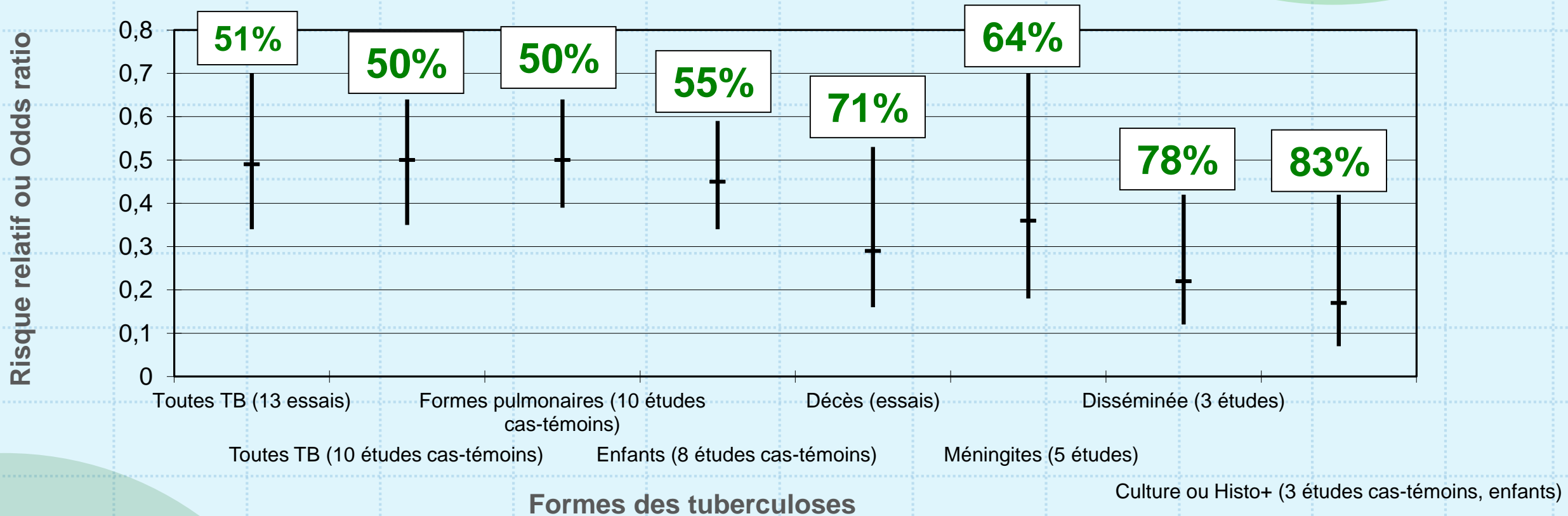
Essai (années de suivi)	Intervention	Nombre de sujets	Nombre de TB	Pouvoir protecteur	Nombre de décès	Pouvoir protecteur
ARONSON 1935 ¹ (9-11 ans)	Vaccinés	1551	64 (0 miliaire)	78%	13	82%
	Non vaccinés	1457	238 (10 miliaires)		68	
HART 1950 ² (20 ans)	Vaccinés	13598	62	76%		
	Non vaccinés	12867	248			
INDE 1968 ³ (15 ans)	Vaccinés	117718	incidence 50	0%		
	Non vaccinés	incertain	incidence 48			

¹ Aronson JD, Aronson CF, Taylor HC. A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. *Arch Intern Med* 1958, 101 : 881-893

² Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life : Final report to the Medical Research Council. *Br Med J* 1977, 2 : 293-295

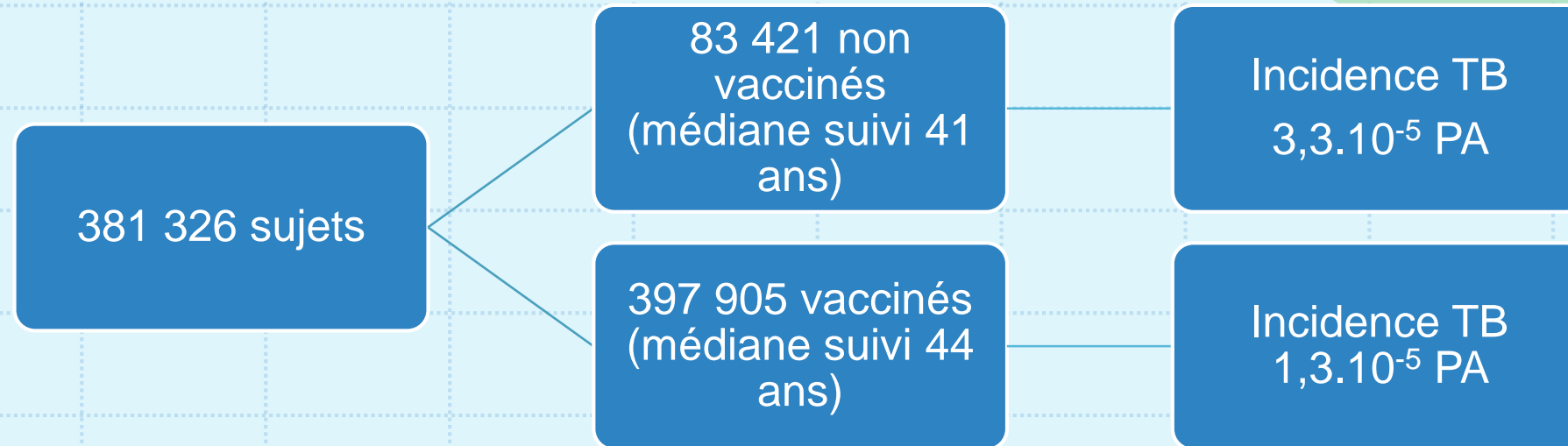
³ Tuberculosis Research Centre (ICMR). Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res* 1999; 110: 56-69

Le pouvoir protecteur du BCG



Colditz GA. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994 ; 271 : 698-702.

Durée d'efficacité du BCG



Efficacité globale ajustée 49%

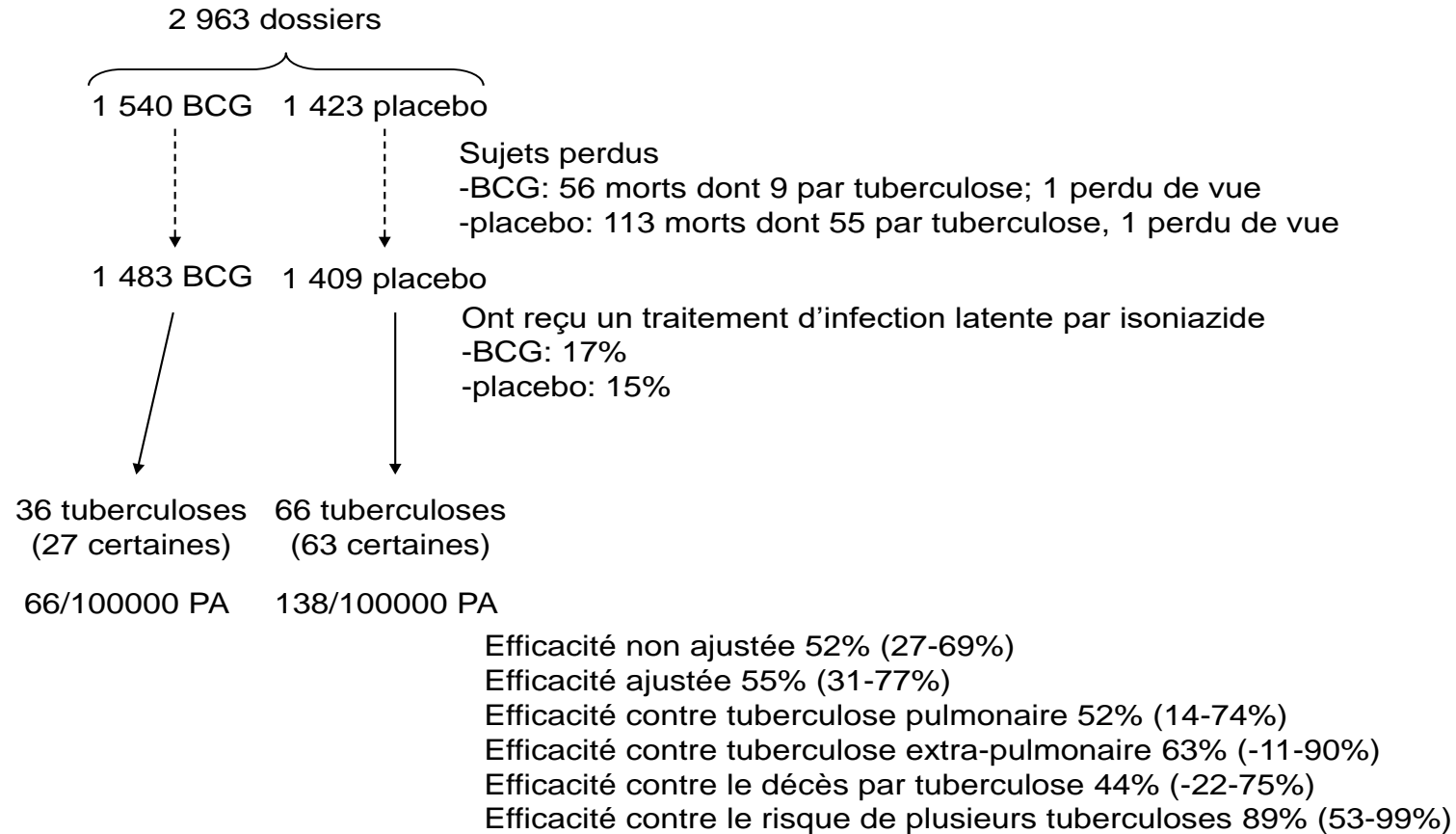
- 61% jusqu'à 9 années depuis le BCG
- pas significatif au-delà de 20 ans

Sur tuberculose pulmonaire

- 67% jusqu'à 9 années depuis le BCG
- 63% entre 10 et 19 ans
- 50% entre 20 et 29 ans
- 40% entre 30 et 40 ans

Efficacité 60 ans ?

Figure 2. Résultats. Étude d'Aronson et al



Effet du BCG sur l'infection et la progression vers la tuberculose (enfants)

- Méta-analyse (1950 à 2013)
- 14 études (3 855 enfants participants)
- Rapport de risque d'infection 0,81 (0,71-0,92)
→ Protection 19%
- Rapport de risque de progression 0,29 (0,15-0,58)
→ Protection 71%
- Rapport de risque de progression chez les infectés 0,42 (0,23-0,77)
→ Protection 58%

Comparative Genomics of BCG Vaccines by Whole-Genome DNA Microarray

M. A. Behr,^{1*†} M. A. Wilson,^{2†} W. P. Gill,² H. Salamon,²
G. K. Schoolnik,² S. Rane,² P. M. Small²

M. A. Behr et al. Science 1999;284:1520-1523

Figure 1 (A) Scanning fluorimetric representation of a whole-genome DNA microarray comparison of genomic DNA from *M. tuberculosis* H37Rv (red) and *M. bovis* BCG-Danish 1331 (green).

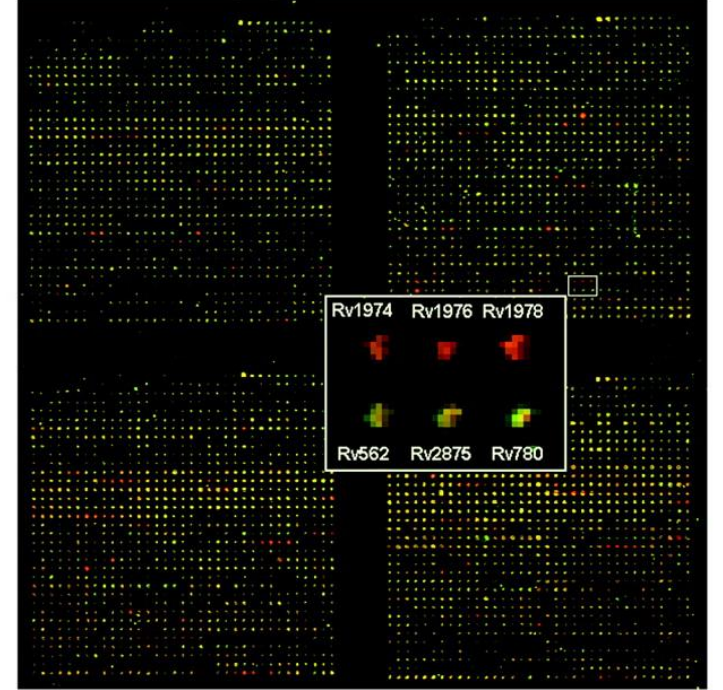
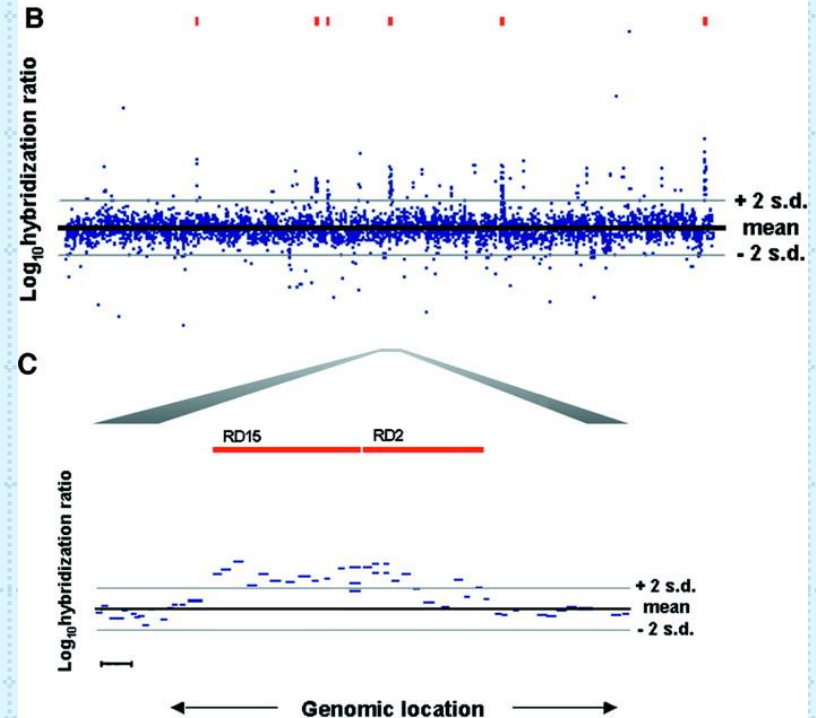
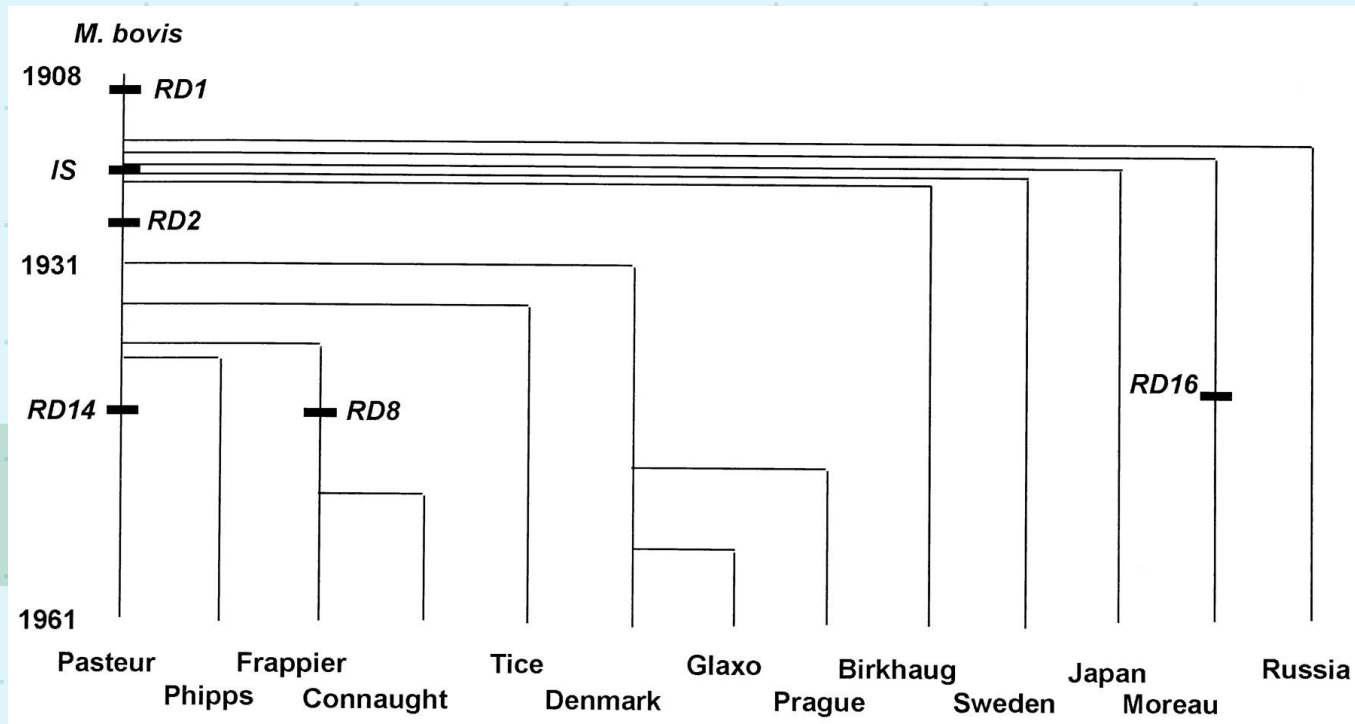


Figure 2 BCG historical genealogy incorporating genetic differences previously noted and newly detected genetic deletions.



The *Mycobacterium tuberculosis* complex transcriptome of attenuation ☆

Serge Mostowy ^a, Cynthia Cleto ^a, David R. Sherman ^b, Marcel A. Behr ^a 人 ✉

Tuberculosis 2004; 84: 197-204

1. Comparaison du transcriptome de souche HR7Rv excisée RD1 et de son homologue sauvage : RD1 commande 15 gènes régulateurs des autres régions du génome
2. Idem souches BCG
3. Pas d'expression notamment de *esat6* et *cfp10*

L'induction de transcription induite par les facteurs de virulence dépendant de la RD1 (cellules dendritiques)

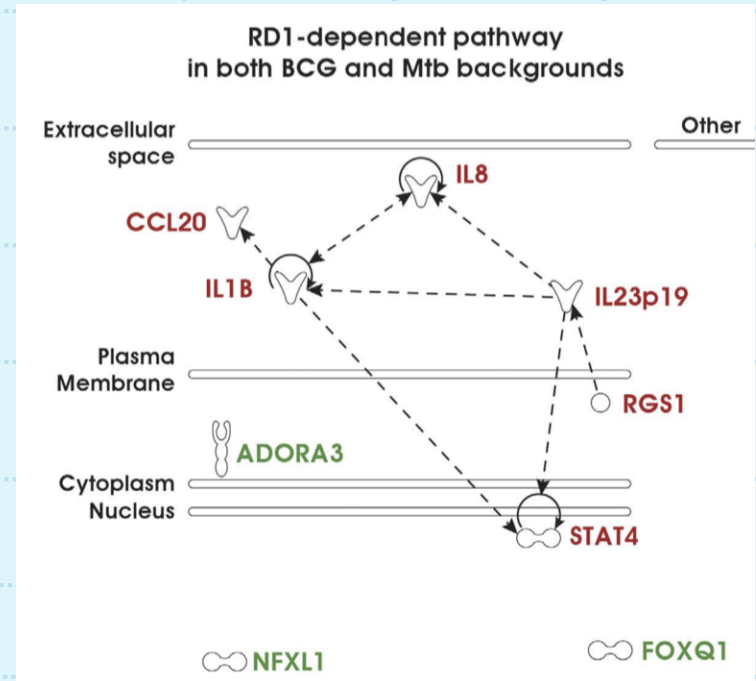
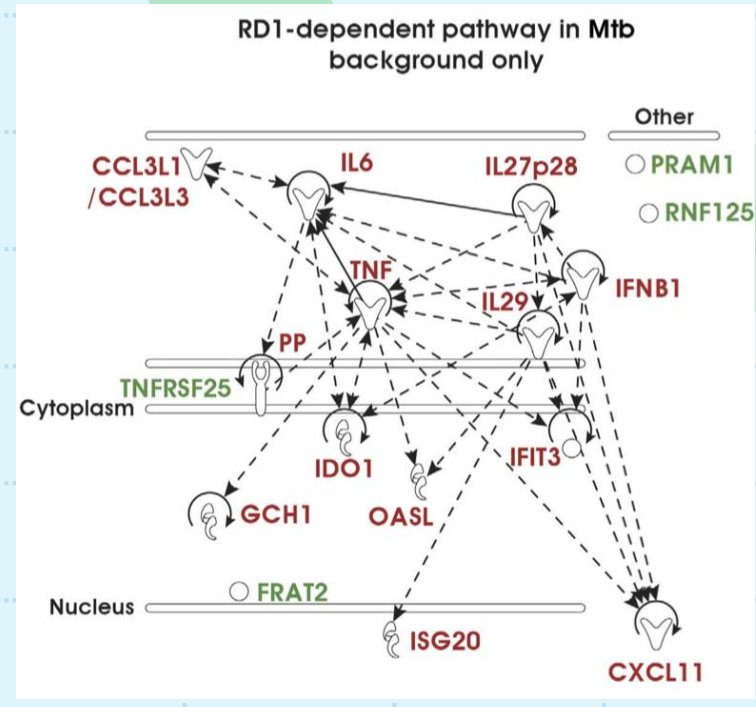
M tub avec RD1 ↑ 215 gènes

M tub sans RD1 ↑ 100 gènes

BCG avec RD1 ↑ 60 gènes

BCG sans RD1 ↑ 60 gènes et ↓ 20 gènes

ETNA M.P. et al Impact of *Mycobacterium tuberculosis* RD1-locus on human primary dendritic cell immune functions. [Sci Rep.](https://doi.org/10.1038/s41598-015-07078-4) 2015; 5: 17078.



Bacilles sauvages

BCG + RD1

Le BCG préventif d'autres maladies ?

Moins de mélanomes ?

Moins d'infections ?

Moins de mortalité infantile ?

1. Krone B, Kolmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Henz BM, Botev IN, Niin M, Seebacher C, Lambert D, Shafir R, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Gefeller O, Pfahlberg A. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma--evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2372-2378.
2. Pfahlberg A, Kolmel KF, Grange JM, Mastrangelo G, Krone B, Botev IN, Niin M, Seebacher C, Lambert D, Shafir R, Schneider D, Kokoschka EM, Kleeberg UR, Uter W, Gefeller O. Inverse association between melanoma and previous vaccinations against tuberculosis and smallpox: results of the FEBIM study. *The Journal of investigative dermatology* 2002; 119: 570-575.
3. Roth A, Gustafson P, Nhaga A, Djana Q, Poulsen A, Garly ML, Jensen H, Sodemann M, Rodrigues A, Aaby P. BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau. *International journal of epidemiology* 2005; 34: 540-547.
4. Yitbarek K, Abraham G, Girma T, Tilahun T, Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination in preventing severe infectious respiratory diseases other than TB: Implications for the COVID-19 pandemic. *Vaccine* 2020; 38: 6374-6380.

BCG et Covid-19

Protecteur des formes graves / mortalité ?

1. Berg MK, Yu Q, Salvador CE, Melani I, Kitayama S. Mandated Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. *Sci Adv* 2020; 6: eabc1463.
2. Charoenlap S, Piromsopa K, Charoenlap C. Potential role of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination in COVID-19 pandemic mortality: Epidemiological and Immunological aspects. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 150-161.
3. Covian C, Retamal-Diaz A, Bueno SM, Kalgiris AM. Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2? *Front Immunol* 2020; 11: 970.
4. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 17720-17726.
5. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy* 2020; 75: 1815-1819.
6. Kinoshita M, Tanaka M. Impact of Routine Infant BCG Vaccination on COVID-19. *J Infect* 2020; 81: 625-633.
7. Kumar A, Misra S, Verma V, Vishwakarma RK, Kamal VK, Nath M, Prakash K, Upadhyay AD, Sahu JK. Global impact of environmental temperature and BCG vaccination coverage on the transmissibility and fatality rate of COVID-19. *PLoS One* 2020; 15: e0240710.
8. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy* 2020; 75: 1824-1827.
9. Urashima M, Otani K, Hasegawa Y, Akutsu T. BCG Vaccination and Mortality of COVID-19 across 173 Countries: An Ecological Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17.
10. Weng CH, Chan PA. BCG as an adjunct or alternative vaccine to prevent COVID-19? *J Travel Med* 2020; 27.

Pas protecteur des formes graves ?

1. Hensel J, McAndrews KM, McGrail DJ, Dowlatsahi DP, LeBleu VS, Kalluri R. Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses. *Scientific reports* 2020; 10: 18377.
2. Szigeti R, Kellermayer D, Trakimas G, Kellermayer R. BCG epidemiology supports its protection against COVID-19? A word of caution. *PLoS One* 2020; 15: e0240203.
3. Wassenaar TM, Buzard GS, Newman DJ. BCG vaccination early in life does not improve COVID-19 outcome of elderly populations, based on nationally reported data. *Lett Appl Microbiol* 2020; 71: 498-505.
4. Aksu K, Naziroglu T, Ozkan P. Factors determining COVID-19 pneumonia severity in a country with routine BCG vaccination. *Clin Exp Immunol* 2020; 202: 220-225.

A explorer

1. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 17720-17726.
2. Gupta PK. New disease old vaccine: Is recombinant BCG vaccine an answer for COVID-19? *Cell Immunol* 2020; 356: 104187.
3. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy* 2020; 75: 1815-1819.
4. Hajo R, Tropsha A. A Systems Biology Workflow for Drug and Vaccine Repurposing: Identifying Small-Molecule BCG Mimics to Reduce or Prevent COVID-19 Mortality. *Pharm Res* 2020; 37: 212.
5. Islam MZ, Zahan MK, Al-Bari MAA. Convergence between global BCG vaccination and COVID-19 pandemic. *J Med Virol* 2020.
6. Junqueira-Kipnis AP, Dos Anjos LRB, Barbosa LCS, da Costa AC, Borges KCM, Cardoso A, Ribeiro KM, Rosa SBA, Souza CC, das Neves RC, Saraiva G, da Silva SM, Silveira EA, Rabahi MF, Conte MB, Kipnis A. BCG revaccination of health workers in Brazil to improve innate immune responses against COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020; 21: 881.
7. Kleen TO, Galdon AA, MacDonald AS, Dalgleish AG. Mitigating Coronavirus Induced Dysfunctional Immunity for At-Risk Populations in COVID-19: Trained Immunity, BCG and "New Old Friends". *Front Immunol* 2020; 11: 2059.
8. Madsen AMR, Schaltz-Buchholzer F, Benfield T, Bjerregaard-Andersen M, Dalgaard LS, Dam C, Ditlev SB, Faizi G, Johansen IS, Kofoed PE, Kristensen GS, Loekkegaard ECL, Mogensen CB, Mohamed L, Ostenfeld A, Oedegaard ES, Soerensen MK, Wejse C, Jensen AKG, Nielsen S, Krause TG, Netea MG, Aaby P, Benn CS. Using BCG vaccine to enhance non-specific protection of health care workers during the COVID-19 pandemic: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial in Denmark. *Trials* 2020; 21: 799.
9. Nuovo G, Tili E, Suster D, Matys E, Hupp L, Magro C. Strong homology between SARS-CoV-2 envelope protein and a Mycobacterium sp. antigen allows rapid diagnosis of Mycobacterial infections and may provide specific anti-SARS-CoV-2 immunity via the BCG vaccine. *Ann Diagn Pathol* 2020; 48: 151600.
10. O'Connor E, Teh J, Kamat AM, Lawrentschuk N. Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 - what's old is new again? *Future Oncol* 2020; 16: 1323-1325.
11. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19? *Allergy* 2020; 75: 1824-1827.
12. Pereira M, Paixao E, Trajman A, de Souza RA, da Natividade MS, Pescarini JM, Pereira SM, Barreto FR, Ximenes R, Dalcomo M, Ichihara MY, Nunes C, Barral-Netto M, Barreto ML. The need for fast-track, high-quality and low-cost studies about the role of the BCG vaccine in the fight against COVID-19. *Respir Res* 2020; 21: 178.
13. Singh S, Maurya RP, Singh RK. "Trained immunity" from Mycobacterium spp. exposure or BCG vaccination and COVID-19 outcomes. *PLoS pathogens* 2020; 16: e1008969.
14. Tomita Y, Sato R, Ikeda T, Sakagami T. BCG vaccine may generate cross-reactive T cells against SARS-CoV-2: In silico analyses and a hypothesis. *Vaccine* 2020; 38: 6352-6356.
15. Weng CH, Chan PA. BCG as an adjunct or alternative vaccine to prevent COVID-19? *J Travel Med* 2020; 27.

L'immunité innée « entraînée »

Gene 783 (2021) 145574



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Gene

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gene



Short communication

Epidemiological transcriptomic data supports BCG protection in viral diseases including COVID-19

Abhay Sharma

CSIR-Institute of Genomics and Integrative Biology, Sukhdev Vihar, Mathura Road, New Delhi 110025 India



L'évolution réglementaire

Depuis 1949 –
effective en 1952

- Les enfants de moins de 6 ans
- Les adultes étudiants et professionnels socio-sanitaires

Arrêté du 13 juillet
2004

- le test tuberculinique pos-vaccinal n'est plus obligatoire, la revaccination en cas de test négatif n'est plus obligatoire

Décret n° 2007-1111
du 17 juillet 2007

- Obligation suspendue pour les enfants (recommandée dans certaines conditions)

Décret n° 2019-149
du 27 février 2019

- Obligation suspendue pour les adultes étudiants et professionnels socio-sanitaires (recommandée dans certaines conditions)

La production du BCG...

17 December 2014



The Danish Government has decided to initiate the process of SSI's business activities within vaccine production (Vaccine Production Business) and diagnostic activities within development, production and sale of diagnostic products (Diagnostica).



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

Lettre aux professionnels

Campagne d'information consécutive à la vente

Information destinée aux pharmaciens, centres médicaux

Business partners have been informed of the decision that the Vaccine Production Business and Diagnostica will continue to operate as usual throughout the privatisation process.

The privatisation process will be managed as two separate and transparent sales processes.

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

Stans Serum Institut's vaccine production business to AJ Biologics

3 June 2016

Statens Serum Institut has signed an agreement with the Malaysian company, AJ Biologics.

The company acquires SSI's vaccine production business. The transaction is subject to final approval from the Danish authorities and is expected to close by the end of 2016.



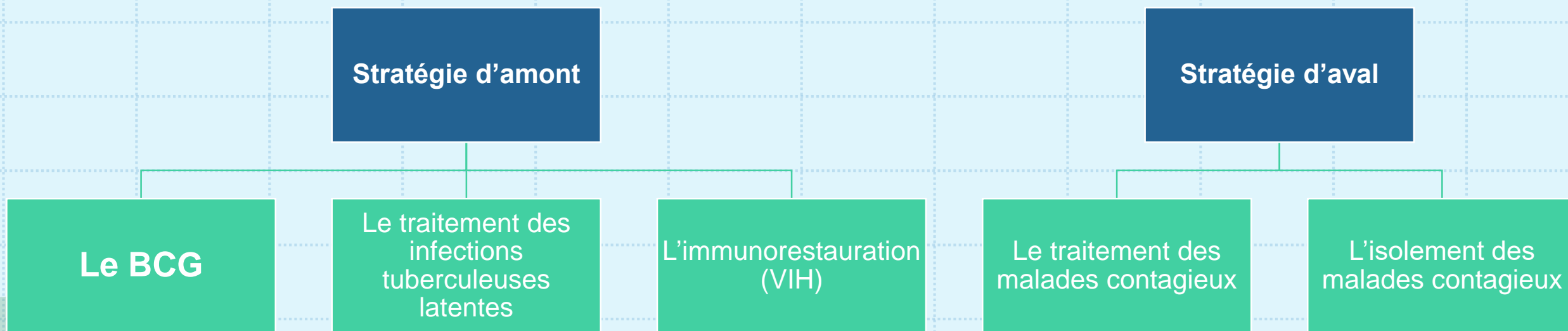
VACCIN BCG AJ Vaccines, poudre et solvant pour suspension injectable (anciennement : VACCIN BCG SSI, poudre et solvant pour suspension injectable) - Remise à disposition

29/10/2020

http://www.ssi.dk/English/News/News/2014/2014_12%20Sale%20of%20Vaccine%20and%20Diagnostica.aspx

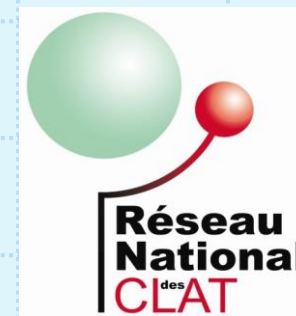
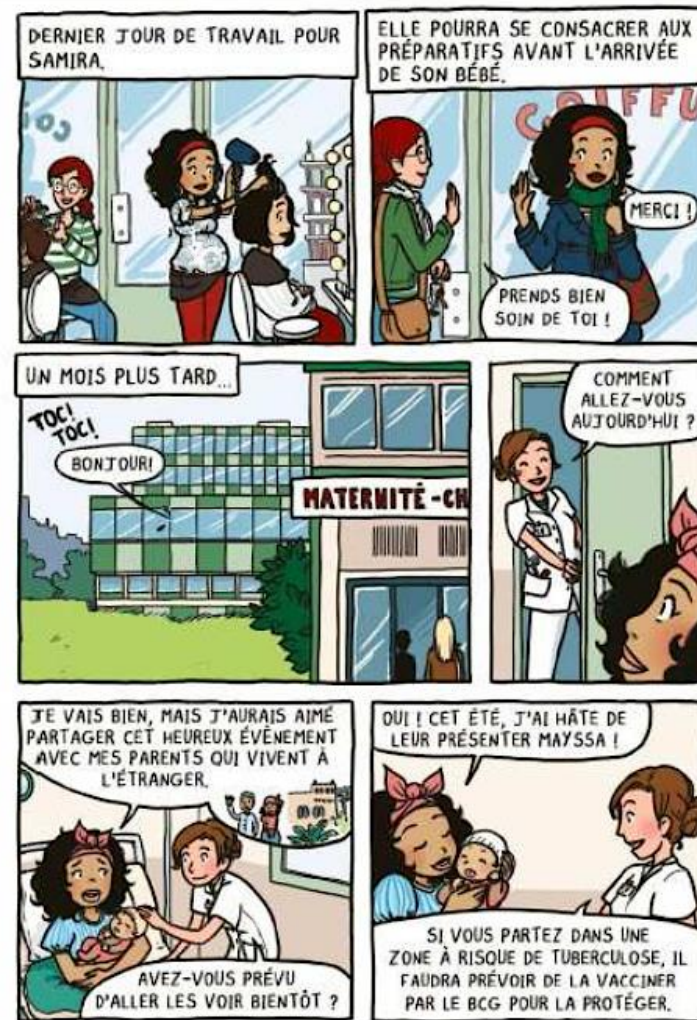
http://www.ssi.dk/English/News/News/2016/2016_06_Vaccineproduction%20sold.aspx

Le BCG, un des moyens de la LAT



Un hommage au vaccin BCG

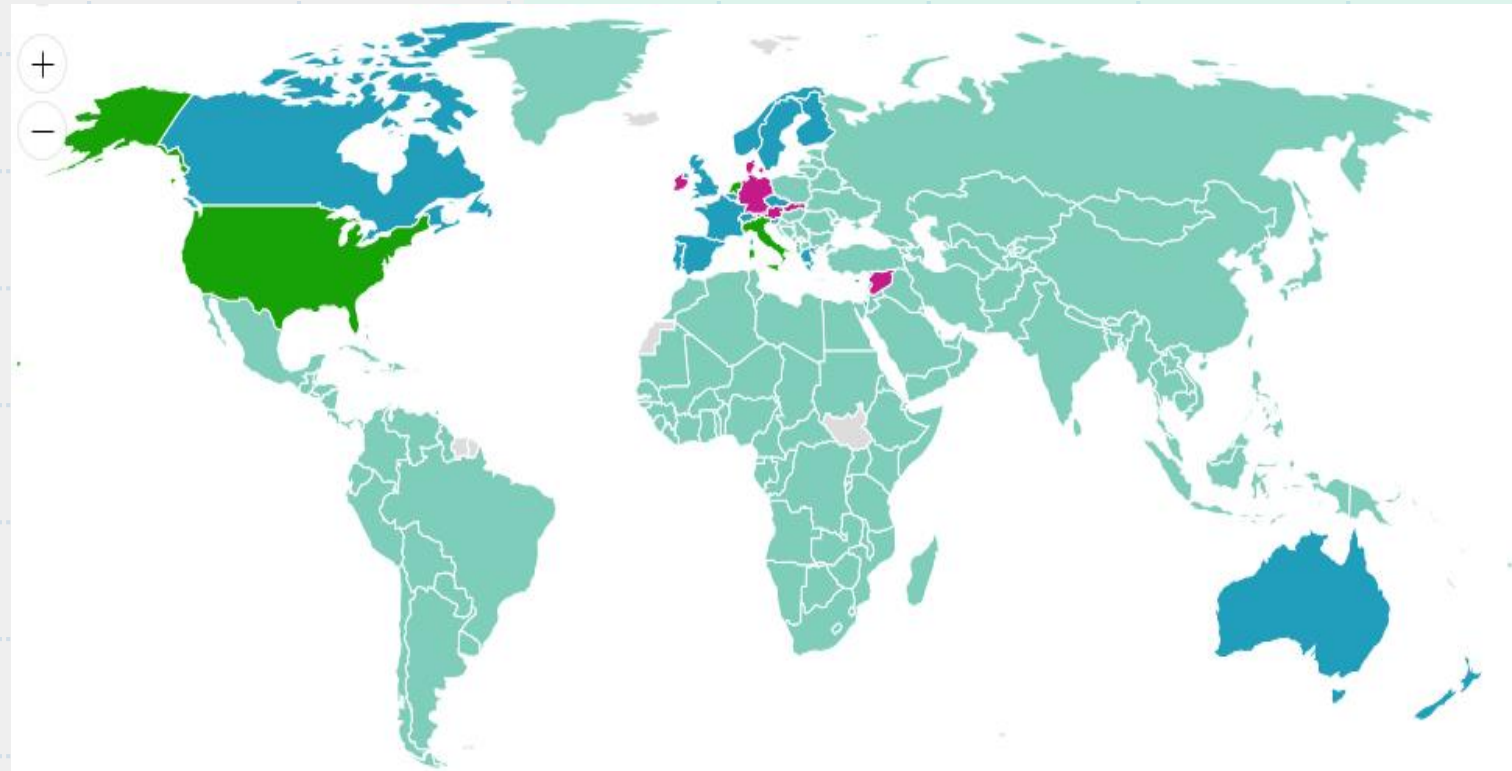
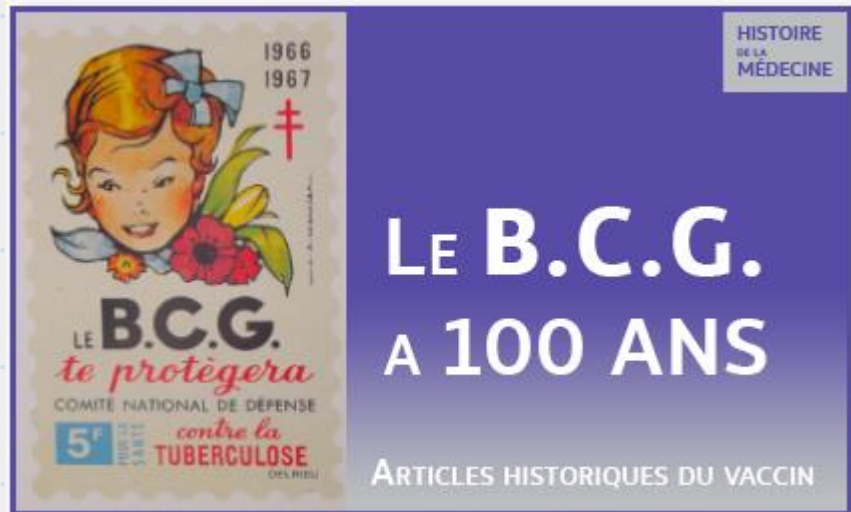
Dr Cyrille Rault – Groupe de travail Culture du Réseau national des CLAT



Le BCG dans le monde

<http://www.bcgatlas.org/>

Le centre de documentation historique du BCG de la SPLF



- Current national BCG vaccination policy for all
- Past national BCG vaccination policy for all
- Current BCG vaccination for special groups
- Current BCG vaccination for special groups and past national BCG vaccination for all
- Selected country
- No data available