



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



PATHOGÈNES

## *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis*

P. Fraisse<sup>a,\*</sup>, M. Maillet<sup>b</sup>, C. Janssen<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Groupe pour la recherche et l'enseignement en pneumo-infectiologie de la SPLF (GREPI), Paris, France

<sup>b</sup> Service des maladies infectieuses, centre hospitalier d'Annecy-Genevois, Épagny-Metz-Tessy, France

<sup>c</sup> Groupe prévention SPLF, France

Disponible sur Internet le 2 décembre 2024

La tuberculose est une maladie infectieuse provoquée par une mycobactérie du complexe *tuberculosis*, essentiellement *Mycobacterium tuberculosis*, plus rarement *bovis* ou *africanum*. C'est un bacille intracellulaire facultatif, de métabolisme aérobie strict et de croissance lente. L'homme est le réservoir habituel de *M. tuberculosis*.

La transmission est médiée par l'air. Les vecteurs sont les résidus de condensation de sécrétions respiratoires aérosolisées émises par un patient contagieux. En cas d'infection pérenne, celle-ci est d'abord latente puis évolue facultativement vers une tuberculose (maladie) après quelques mois à quelques années. Le passage à la tuberculose (maladie), de localisation pulmonaire dans la plupart des cas, survient par extension centrifuge de lésions bronchiolaires ou dissémination par voie bronchique à partir de la fistulisation d'un ganglion ou d'une tuberculose pulmonaire ; plus rarement par dissémination hémato-gène (surtout chez l'immunodéprimé), avec survenue d'une miliaire ou de localisations extrapulmonaires.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [philippe.fraisse.tuberculose@gmail.com](mailto:philippe.fraisse.tuberculose@gmail.com) (P. Fraisse).

## Épidémiologie

À l'échelle mondiale en 2021 [1], l'incidence était en réaugmentation à 134/100 000 après une diminution en 2020 (en partie expliquée par un sous-diagnostic et l'impact de la Covid-19 sur les mouvements migratoires). Le nombre de patients atteints était évalué à 10,6 millions dont 11 % d'enfants et 6,7 % de personnes vivant avec le VIH. Les multirésistances affectaient 450 000 patients. La mortalité était estimée à 1,4 millions parmi les personnes séronégatives pour le VIH, et à plus de 187 000 chez les personnes vivant avec le VIH. La tuberculose est l'une des 10 principales causes de décès dans le monde, et la principale cause de décès due à un agent infectieux unique (devant le VIH/sida, hors Covid-19 en 2020). Environ 1,7 milliards de personnes, soit 23 % de la population mondiale, sont présumés au stade d'infection tuberculeuse latente et risquent donc d'être atteints de tuberculose maladie.

En France, en 2021 [2], 4306 cas de tuberculose ont été déclarés, soit une incidence de 6,4/100 000 et une baisse de 7 % par rapport à 2020. Quarante-trois cas de multirésistances étaient signalés. Les formes graves de l'enfant (méningées ou miliaires) étaient stables (11 cas en 2021 contre 9 en 2020) et conformes aux prédictions effectuées lors de la suspension de l'obligation vaccinale BCG.

## Vaccination par le BCG

Le BCG réduit l'incidence de la tuberculose dans les populations vaccinées. Une méta-analyse a évalué la réduction d'incidence chez les vaccinés de 51 % toutes formes confondues, 55 % chez les enfants, 78 % sur les formes disséminées, 64 % sur les méningites, et 71 % sur les décès [3]. Il intervient dans la stratégie de lutte antituberculeuse dite « d'amont » (en association au traitement des infections latentes et à l'immunorestauration des personnes atteintes par le VIH) pour éviter l'apparition de nouveaux cas de tuberculose à partir des infections latentes. En effet, le BCG prévient la progression du stade d'infection latente vers la tuberculose, et probablement l'établissement de l'infection latente pérenne elle-même. La durée de la protection s'étend sur plusieurs décennies [4].

Le BCG intervient dans le domaine épigénétique de l'immunité innée et modifie le transcriptome [5], contribuant à la réduction d'incidence des formes graves de la Covid-19 [6], de la mortalité infantile [7] et d'autres maladies infectieuses [8], néoplasiques [9] ou neurologiques [10,11].

## Indications

Depuis le décret 2007-1111 du 17 juillet 2007 (fondé sur art 3112-1 du CSP, Art R-3112-1 et R-3112-2 du CSP), l'obligation vaccinale est suspendue pour les enfants. Le BCG n'est plus obligatoire pour les professionnels socio-sanitaires depuis le décret du 1<sup>er</sup> mars 2019 suspendant l'obligation de vaccination contre la tuberculose des professionnels visés aux articles R. 3112-1C et R. 3112-2 du Code de la santé publique (date d'effet au 1<sup>er</sup> avril 2019). Toutefois,

des recommandations portant sur certaines populations à risque sont en vigueur [12].

## Les enfants

La vaccination intervient au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> mois de vie, sauf en Guyane et à Mayotte où les enfants sont vaccinés dès la naissance [12].

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

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse (la liste des pays d'incidence > 40/100 000 est disponible sur le site de la banque mondiale sous la forme d'un fichier Excel téléchargeable) [13] ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant un antécédent familial de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant ; vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socioéconomiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la PUMa, complémentaire santé solidaire, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie [12].

À partir de l'âge de 6 ans, une IDR négative préalable est requise. Elle est également requise avant 6 ans en cas de contact ou de résidence dans un pays/région de forte incidence [12].

Le vaccin peut être co-administré avec les vaccins prévus à l'âge de 2 mois (DTCaP – Hib – HepB – pneumocoque). Il peut être administré en même temps que d'autres vaccins, mais il ne doit pas être injecté dans le même bras.

À noter que tous les vaccins peuvent être administrés le même jour ou à n'importe quel intervalle, à l'exception des vaccins vivants (ROR, varicelle-zona, fièvre jaune, rotavirus, Covid Janssen, BCG) qui doivent être administrés soit le même jour, soit à 4 semaines d'intervalle [12].

Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

Chez les voyageurs, le vaccin est à administrer 6 à 8 semaines avant le départ vers un pays de forte incidence [12].

La revaccination par le BCG, en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée depuis 2004.

## Recommandations pour les professionnels (filières sanitaires et sociales)

Le décret suspendant l'obligation de vaccination contre la tuberculose des professionnels visés aux articles R. 3112-1C et R. 3112-2 du Code de la santé publique a été publié le 1<sup>er</sup> mars 2019. Ainsi, la vaccination par le BCG n'est plus exigée

lors de la formation ou de l'embauche de ces professionnels depuis le 1<sup>er</sup> avril 2019. Toutefois, il appartiendra aux médecins du travail d'évaluer ce risque et de proposer, le cas échéant, une vaccination par le vaccin antituberculeux BCG au cas par cas aux professionnels du secteur sanitaire et social non antérieurement vaccinés, ayant un test immunologique de référence négatif, et susceptibles d'être très exposés tels que :

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

Il est rappelé la nécessité :

- d'un respect strict de mesures barrières (mesures standard et précaution air) pour les personnes travaillant dans les milieux à risque ;
- de l'importance du dépistage et du suivi médical en cas de contact avec un cas de tuberculose.

## Posologie — administration

Le vaccin actuellement disponible est le BCG AJVaccines (ex-fabricant SSI de Copenhague).

Enfant âgé de moins de 12 mois, à partir d'un mois : une dose de 0,05 mL de vaccin reconstitué doit être administrée par voie intradermique (région deltoïdienne).

Enfant âgé de plus de 12 mois et adulte : une dose de 0,1 mL de vaccin reconstitué doit être administrée par voie intradermique (région deltoïdienne).

Le vaccin une fois reconstitué doit être utilisé immédiatement ou dans un délai ne dépassant pas 4 h (conservé à 2–8 °C).

Le mode d'administration est la voie intradermique stricte. Le site d'injection doit être propre et sec. Si un antiseptique (tel que l'alcool) est utilisé pour nettoyer la peau, il faut le laisser évaporer complètement avant d'injecter le vaccin. Le vaccin BCG doit être administré par une personne formée à la technique d'injection par la voie intradermique. L'injection n'est pas douloureuse, un anesthésique local de contact ne doit pas être appliqué.

Après la vaccination, une papule ou une pustule (non nécrotique) au niveau du site d'injection est fréquente (primo-infection artificielle) et se résorbe en moins de 3 mois, laissant une cicatrice achromique atrophique (effet indésirable attendu). Un simple nettoyage au savon et un pansement sec sont appliqués.

## Contre-indications

Le vaccin BCG n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement, mais n'est pas une indication à interrompre la grossesse s'il est réalisé pendant celle-ci. Une grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination avec un vaccin vivant.

Les contre-indications médicales figurent dans le questionnaire avant BCG [14] et dans le calendrier vaccinal [12].

- Elles sont définitives (allergie au produit, infection VIH, immunodépression congénitale ou acquise) ou temporaires :
  - dermatoses étendues en évolution — en cas d'eczéma, BCG possible en zone saine ;

- sujet contact récent d'un patient contagieux tuberculeux, jusqu'à définition de son statut « non infecté » par un immunodiagnostic négatif 3 mois après le dernier contact ;
- nourrisson né de mère séropositive pour le VIH, tant que l'infection VIH ne peut être exclue chez l'enfant (idem si père VIH+ et statut de la mère inconnu vis-à-vis du VIH) ;
- nourrisson avec suspicion d'immunodéficience congénitale (infections récurrentes y compris avec des germes habituellement non pathogènes) ;
- nourrisson né de mère traitée durant la grossesse avec des immunosuppresseurs tels que les anti-TNF (attendre 6 mois après l'arrêt du traitement) ;
- phase aiguë d'une maladie infectieuse modérée à sévère.

## Effets indésirables anormaux

Ils doivent être distingués des effets indésirables attendus (cf. ci-dessus) [15]. Localement, on observe très rarement une escarre, un abcès sous-cutané (erreur technique d'injection), une adénopathie axillaire ou cervicale si elle est douloureuse ou fluctuante ou fistulisée, une réaction durant plus de 3 mois ou une cicatrice chéloïde. Une apnée prolongée a été décrite chez des grands prématurés. Une réaction anaphylactique est exceptionnelle, on doit disposer d'un stylo injecteur d'adrénaline dans tout centre de vaccination. Une infection généralisée à BCG ou une ostéite sont exceptionnelles et témoignent d'une immunodépression. Le BCG fait l'objet d'une pharmacovigilance à déclarer à l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

## En pratique, en pneumologie

Ce vaccin n'est plus disponible en officine de ville ; il est distribué uniquement dans des centres pouvant regrouper les vaccinations, il s'agit des centres de vaccination, des centres de PMI et des centres de lutte contre la tuberculose (CLAT). Les pneumologues sont invités à participer aux vaccinations en tant que vacataires des CLAT, et à l'information des publics relevant de la recommandation vaccinale. Ils pourront s'inspirer des BCG — questions/réponses à destination des professionnels de santé [16] et des BCG — questions/réponses à destination des familles [17].

## L'ordre de priorité

Actuellement, on n'observe plus de tension d'approvisionnement. Au contraire, l'importateur signale que tous les vaccins importés ne sont pas commandés, conduisant à des destructions de lots. Il n'y a donc plus lieu de respecter (notamment en Île-de-France) la recommandation du Haut Conseil de la santé publique de sur-priorisation avec 2 facteurs de risque [18] : tous les enfants nés ou séjournant en Île-de-France relèvent de la recommandation vaccinale.

## Déclaration de liens d'intérêts

PF déclare participer au P. Fraisse : Groupe de travail DGS « Retour du BCG en officine de ville ». M. Maillet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts. CJ : consultant (Pfizer, MSD, Moderna, Novavax, GSK, AstraZeneca, Sanofi), invitation congrès (Pfizer, Sanofi Pasteur, MSD), advisory board (GSK, Sanofi, MSD).

## Références

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report; 2022. p. 1–57.
- [2] Santé publique France. Tuberculose en France : les chiffres 2021; 2023 [cited 2023 08/07/2023]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/tuberculose-en-france-les-chiffres-2021#:~:text=Tuberculose%20en%20France%20%3A%20donn%C3%A9es%20%C3%A9pid%C3%A9miologiques%202021%20Au,cas%20et%206%2C8%20cas%2F100%20000%20en%202020%2C%20respectivement>.
- [3] Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994;271: 698–702.
- [4] Nguipdop-Djomo P, Heldal E, Rodrigues LC, 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;16:219–26.
- [5] Sharma A. Epidemiological transcriptomic data supports BCG protection in viral diseases including COVID-19. *Gene* 2021 May 30;783:145574.
- [6] 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;38:150–61.
- [7] Roth A, Gustafson P, Nhaga A, et al. BCG vaccination scar associated with better childhood survival in Guinea-Bissau. *Int J Epidemiol* 2005;34:540–7.
- [8] Yitbarek K, Abraham G, Girma T, et al. 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;38:6374–80.
- [9] Krone B, Kolmel KF, Grange JM, et al. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma – evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer* 2003;39:2372–8.
- [10] Klein BY, Greenblatt CL, Gofrit ON, et al. Bacillus Calmette-Guerin in immuno-regulation of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2022;14:861956.
- [11] Klinger D, Hill BL, Barda N, et al. Bladder cancer immunotherapy by BCG is associated with a significantly reduced risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Vaccines (Basel)* 2021;9.
- [12] Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales; 2023. p. 1–89.
- [13] Banque mondiale. Incidence of tuberculosis (per 100,000 people). [serial online]; 2023 [cited 08/07/2023]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD>.
- [14] Ministère de la Solidarité et de la Santé. Questionnaire avant une vaccination par le BCG chez les enfants de 1 mois à 15 ans. [serial online]; 2022 [cited 08/07/2023]. Available from: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/questionnaire\\_avant\\_une\\_vaccination\\_mars2022.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/questionnaire_avant_une_vaccination_mars2022.pdf).
- [15] Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, 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.
- [16] Ministère des Solidarités et de la Santé. BCG – questions/réponses à destination des professionnels de santé. [serial online]; 2022 [cited 08/07/2023]. Available from: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/q\\_r\\_bcg\\_ps\\_mars\\_2022.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/q_r_bcg_ps_mars_2022.pdf).
- [17] Ministère des Solidarités et de la Santé. BCG – questions/réponses à destination des familles. [serial online]; 2022. Available from: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/q\\_r\\_bcg\\_ps\\_mars\\_2022.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/q_r_bcg_ps_mars_2022.pdf).
- [18] 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; 2016. p. 1–7.