

Le vaccin Bacille Calmette-Guérin (BCG) pourrait-il apporter une protection contre la COVID-19?

7 mai 2020

AVIS

Faits saillants

- Le vaccin BCG a été développé pour prévenir la tuberculose et est utilisé à cette fin depuis près d'un siècle.
- Il s'agit d'un vaccin très réactogène, mais sécuritaire si les contre-indications sont respectées.
- Le BCG génère une réponse immunitaire adaptative, principalement de nature cellulaire, mais aussi une réponse immunitaire « entraînée », qui correspond à une reprogrammation des mécanismes de l'immunité naturelle.
- Des études chez l'animal et l'humain ont démontré l'existence d'une protection contre de nombreux agents infectieux du fait de l'immunité « entraînée » suite à l'administration du BCG.
- Les études écologiques récentes qui associent les politiques vaccinales contre la tuberculose avec l'épidémiologie actuelle de la COVID-19 dans différents pays sont de très faible qualité méthodologique.
- Des essais cliniques sont en cours pour tester l'hypothèse d'une protection des travailleurs de la santé contre la COVID-19 et des premiers résultats sont attendus au début de l'année 2021.
- Le BCG est très peu utilisé au Canada, mais il existe un potentiel de production de près de 500 millions de doses par an au niveau mondial, ce qui excède l'utilisation habituelle qui en est faite.
- Il existe au Québec un registre de la vaccination par le BCG qui concerne les vaccins administrés entre 1926 et 1992 et qui pourrait être utilisé pour tester l'hypothèse d'une protection à long terme contre la COVID-19 conférée par le BCG administré durant l'enfance.

Éléments de contexte

Durant le dernier mois, des informations véhiculées dans des médias internationaux ont fait état d'une efficacité potentielle du vaccin BCG pour prévenir de manière non spécifique certaines infections respiratoires incluant celles causées par le virus SARS-CoV-2 causant la COVID-19. Suite à une question posée par les autorités de santé publique du Québec, la cellule de veille scientifique de l'Institut national de santé publique du Québec a invité un petit groupe d'experts à faire le point sur cette question. Ce groupe se compose d'experts en immunologie, pneumologie, épidémiologie et santé publique. Cet avis préliminaire est destiné aux professionnels de la santé ainsi que les responsables de la santé publique au Québec.

Méthodologie

Dans cet avis, plusieurs thèmes sont abordés : les mécanismes de protection contre la tuberculose conférée par le BCG, les mécanismes aspécifiques de protection contre d'autres organismes pathogènes, les études chez l'homme suggérant l'existence d'une telle protection, les études écologiques portant sur la COVID-19, les essais cliniques en cours, l'utilisation du BCG au Canada et au Québec, la disponibilité potentielle du BCG et les critères qui pourraient être utilisés pour prioriser une utilisation du BCG dans une perspective de protection contre la COVID-19. L'avis repose principalement sur le corpus de connaissances et de références accumulées par les auteurs durant de nombreuses années. Des recherches bibliographiques ciblées ont été réalisées en utilisant plusieurs jeux de mots-clés et bases de données informatisées (Google, PubMed, MedRxiv, clinicaltrial.gov, par exemple). Des références additionnelles ont été recherchées par la procédure de boule de neige, la lecture de médias internationaux et par des discussions avec d'autres experts.

L'histoire du BCG

Le vaccin bilité de Calmette et Guérin (BCG) a été découvert, développé et testé chez l'humain au début du vingtième siècle (Hanekom et collab., 2018). Le BCG est un vaccin vivant préparé à partir d'une souche atténuée de bacille tuberculeux bovin (*Mycobacterium bovis*) qui a perdu sa virulence sur l'homme par culture sur des milieux artificiels pendant des années. Chez l'humain, le BCG induit à la fois une stimulation des mécanismes de l'immunité innée et de ceux de l'immunité cellulaire et humorale acquise. Le *Mycobacterium bovis* est apparenté au *Mycobacterium tuberculosis* qui cause la tuberculose chez l'humain. La protection contre la tuberculose conférée par le BCG résulte donc d'une immunité croisée. Tous les vaccins BCG qui sont autorisés et produits aujourd'hui sont issus de la même souche vaccinale mère. Il existe toutefois des différences génétiques et phénotypiques entre les différentes souches vaccinales du fait de la multiplication de la bactérie en milieu de culture depuis des décennies (Abdallah et collab., 2015).

Mécanismes de protection contre la tuberculose

Il est admis que la protection contre la tuberculose générée par le BCG se fait grâce à la stimulation spécifique de l'immunité cellulaire. L'immunité contre la tuberculose n'est pas facile à mesurer et son existence est traditionnellement déterminée par un test cutané de sensibilité retardée à la tuberculine. Toutes les souches vaccinales fiables entraînent un test cutané qui devient positif 3 à 8 semaines après la vaccination (Menzies et collab., 2006). Cette réaction a tendance à s'amoinrir au cours du temps.

Dans une méta-analyse d'essais cliniques, la protection contre la tuberculose clinique a été estimée à 51 % (IC 95 % : 30 % à 66 %) et l'estimé était de 50 % pour les études cas-témoins (IC 95 % : 36 % à 61 %) (Colditz et collab., 1994). La protection semblait meilleure pour les formes graves de la maladie : 64 % pour les méningites, 78 % pour les tuberculoses disséminées et 71 % pour les décès. Il existait une grande variabilité entre les résultats en fonction de la géographie et des populations étudiées. Chez les jeunes et les adultes plus âgés, les estimés variaient entre l'absence de tout bénéfice en Inde et jusqu'à 80 % de protection au Royaume-Uni (Tuberculosis Research Centre Madras, 1979; British Medical Research Council, 1972). Le BCG semble protéger, à la fois, contre l'infection et contre la maladie chez ceux infectés, la présence d'une cicatrice cutanée résultant de la vaccination étant un marqueur de protection (Soysal et collab., 2005). Il est également établi que la protection conférée par la vaccination persiste pendant une vingtaine d'années, mais diminue par la suite (Mangtani et collab., 2018).

La grande variabilité des résultats des études portant sur la protection est mal expliquée et différentes hypothèses ont été émises, incluant des réactions de protection croisée avec d'autres agents infectieux, comme d'autres mycobactéries ou même la rougeole (Fine, 1995; Fine et collab., 1994). L'explication la plus probable, toutefois, semble résider dans les différences génétiques entre souches vaccinales qui se sont accumulées au fil des ans de par les cultures opérées par les fabricants de vaccins (Behr et collab., 1999).

Mécanismes de protection contre d'autres infections

Chez l'humain, la défense contre les agresseurs biologiques fait appel à deux types de mécanisme : ceux de l'immunité acquise naturelle ou innée et ceux de l'immunité acquise ou adaptative (Netea et collab., 2020; Dominguez-Andrés et collab., 2020).

Les premiers mécanismes sont les seuls qui existent chez les plantes et les invertébrés, alors que les seconds sont apparus chez les animaux vertébrés. Le concept d'immunité entraînée (« *trained immunity* ») fait référence à la reprogrammation fonctionnelle des cellules impliquées dans l'immunité naturelle, ce qui entraîne une réponse modifiée (augmentée le plus souvent) lors d'une nouvelle stimulation. Cette reprogrammation fait appel à des mécanismes épigénétiques et métaboliques sans modification du génome. Les lignées cellulaires qui interviennent dans l'immunité entraînée comprennent les cellules souches médullaires qui se transforment en monocytes et en macrophages qui se retrouvent dans la circulation et les tissus, ainsi que les cellules tueuses naturelles (« *natural killer cells* »). De nombreux métabolites interviennent dans les processus de défense, incluant les cytokines et l'interféron (IFN γ). Certaines cellules épithéliales et des fibroblastes peuvent également être reprogrammés pour participer à l'immunité entraînée. Il existe beaucoup d'incertitude quant à la durée de cette reprogrammation qui semble s'atténuer avec le temps, mais certains ont évoqué une reprogrammation de longue durée, voire transgénérationnelle.

Il est bien établi que l'administration du BCG active l'immunité entraînée et c'est par ce mécanisme qu'une protection large et non spécifique peut être induite contre des infections virales. Une recension des études chez l'animal a mis en évidence une immunité entraînée et une protection augmentée contre les virus de l'hépatite A et B, l'influenza A, l'herpès simplex, l'encéphalite japonaise, le virus du papillome humain et la vaccine variolique (Moorlag et collab., 2019).

L'effet potentiel du BCG pour prévenir les infections virales chez l'humain a été testé dans un essai clinique randomisé en double insu (Arts et collab., 2018). Quinze volontaires ont reçu un BCG (souche danoise) et quinze autres n'ont pas reçu ce vaccin. Un mois plus tard, une dose d'un vaccin expérimental contenant un virus de la fièvre jaune atténué a été administrée à tous les volontaires. On a constaté une activation du système immunitaire entraîné dans le groupe BCG se traduisant par une reprogrammation épigénétique des monocytes, la production d'une catégorie spécifique de cytokines (IL-1 β) et un niveau plus faible de la virémie. Une observation similaire a été réalisée dans une autre étude expérimentale comparant 9 volontaires vaccinés avec le BCG et 10 autres non vaccinés (Walk et collab., 2019). Les 19 volontaires ont été exposés à la morsure de moustiques infectés par une souche de *Plasmodium falciparum* peu virulente. Dans le groupe vacciné, on a constaté une activation des monocytes, l'apparition de cellules tueuses naturelles spécifiques et une parasitémie plus faible que dans le groupe de contrôle. Ces deux expériences permettent de valider le concept d'une immunité entraînée conférant une certaine protection contre divers agents infectieux induite par le BCG.

Il existe également des variations entre les différentes souches de BCG en ce qui concerne l'amplitude des réponses immunitaires non spécifiques qui caractérisent l'immunité entraînée, mais leur signification clinique n'est pas établie (Anderson et collab., 2012; Ponte et collab., 2018).

Données concernant la protection contre les infections respiratoires chez l'humain

En 1927, Carl Näslund remarqua, en Suède, que les enfants ayant reçu le BCG en bas âge avaient une mortalité de toute cause bien inférieure à celle des enfants non vaccinés et que cela ne pouvait être expliqué par un effet protecteur du vaccin contre la tuberculose (Aaby et collab., 2012).

Une revue de 6 essais cliniques réalisés chez des jeunes âgés de 1 et 21 ans aux États-Unis et au Royaume-Uni dans les années quarante et cinquante a montré une réduction du risque de mortalité par des causes autres que la tuberculose de l'ordre de 25 % (Shann, 2013).

Une revue systématique des études portant sur le risque de mortalité de toutes causes chez les enfants âgés de moins de 5 ans en fonction du statut vaccinal a été publiée en 2017 (Higgins et collab., 2017). Les résultats de 5 essais cliniques montraient un risque relatif de mortalité de 0,70 (IC 95 % : 0,49 à 1,01) pour les enfants vaccinés avec le BCG par rapport à ceux non vaccinés. Les résultats portant sur 9 études d'observation de cohorte, plus sujettes à des biais, montraient un risque relatif de 0,47 (IC 95 % : 0,32 à 0,69). Toutes les études répertoriées avaient été réalisées dans des pays à faible revenu.

Les résultats de 3 essais cliniques randomisés comparant différentes issues chez un total de 6 583 enfants nés prématurés et vaccinés ou non avec le BCG en Guinée-Bissau ont été combinés (Schaltz-Buchholzer et collab., 2009). Le risque relatif d'hospitalisation de toutes causes jusqu'à l'âge d'un an n'était pas statistiquement différent de l'unité (RR = 0,96; IC 95 % : 0,84 à 1,10), mais bien la mortalité de toutes causes (RR = 0,84; IC 95 % : 0,71 à 1,00). La diminution du taux de létalité hospitalier (RR = 0,72; IC 95 % : 0,53 à 0,99) était associée à une diminution des décès par syndrome septique, alors qu'aucun cas de tuberculose n'a été rapporté durant le suivi.

Dans une étude cas-témoin chez des enfants âgés de moins de 5 ans en Guinée-Bissau, les enfants avec un diagnostic d'infection respiratoire aiguë des voies respiratoires basses avaient reçu moins fréquemment le BCG que les enfants d'un groupe témoin (OR = 2,87; IC 95 % : 1,31 à 6,32) et une partie de cette différence était attribuable aux infections par le virus respiratoire syncytial (Stensballe et collab., 2005).

Au Danemark, le programme de vaccination systématique des enfants contre la tuberculose s'est progressivement arrêté vers 1980. Une cohorte de 5 316 enfants nés entre 1965 et 1976 a été suivie jusqu'en 2010. Les enfants ayant reçu un test cutané suivi d'une vaccination avec le BCG avaient une mortalité de cause naturelle inférieure à ceux non vaccinés avec un risque relatif de 0,58 (IC 95 % : 0,39 à 0,85). Aucune différence n'avait été observée pour les décès accidentels (Rieckmann et collab., 2017).

En Espagne, le programme national de vaccination des nouveau-nés contre la tuberculose a été interrompu en 1982, mais a été poursuivi aux Pays Basque avec une couverture de près de 95 %. Une étude a été réalisée à partir du fichier national des hospitalisations (de Castro et collab., 2015). Le risque d'hospitalisation pour infection respiratoire autre que la tuberculose était systématiquement inférieur chez les enfants âgés de moins de 15 ans aux Pays Basque par rapport aux autres régions.

Dans un petit essai randomisé en Indonésie, 34 adultes âgés entre 60 et 75 ans ont été vaccinés ou non avec le BCG (3 doses espacées d'un mois) (Wardhana et collab., 2011). La fréquence des infections respiratoires aiguës au terme d'un suivi de 6 mois était plus faible dans le groupe vacciné par rapport au groupe non vacciné.

Au Kenya, une étude cas-témoin portant sur 281 patients âgés entre 15 et 54 ans, hospitalisés pour une pneumonie acquise dans la communauté et 1 202 témoins hospitalisés pour une autre cause a mis en évidence une diminution du risque associé à la présence d'une cicatrice de vaccination contre le BCG (OR = 0,51; IC 95 % : 0,32 à 0,82) (Muthumbi et collab., 2017).

Dans une étude d'observation en Guinée-Bissau portant sur près de 16 000 enfants vaccinés en bas âge avec le BCG, la fréquence des décès causés par une infection respiratoire autre que la tuberculose a été de 80 % moindre chez les enfants ayant une cicatrice de vaccination (RR = 0,20, IC95 % : 0,07 à 0,55) par rapport à ceux n'ayant pas de cicatrice visible (Storgaard et collab., 2015). Les auteurs concluent que la présence d'une cicatrice pourrait être un marqueur de la qualité ou de l'intensité de la réponse immunitaire au vaccin.

Toutes les études n'ont pas mis en évidence un effet non spécifique bénéfique du BCG. Dans un essai randomisé portant sur 4 262 nouveau-nés au Danemark, le risque d'hospitalisation pour infection jusqu'à l'âge de 15 mois n'était pas différent chez les vaccinés et les non-vaccinés (RR = 1,05; IC 95 % : 0,93 à 1,18) (Stensballe et collab., 2019).

Au Groenland, une étude de cohorte portant sur 19 363 enfants dont 66 % avaient reçu le BCG durant la première année de vie et suivis jusqu'à l'âge de 3 ans n'a pas montré de diminution du risque d'hospitalisation pour infection respiratoire (RR = 1,10; IC 95 % : 0,98 à 1,24) (Haahr et collab., 2016).

Dans deux essais randomisés chez des enfants ayant un petit poids de naissance en Inde, la mortalité néonatale de toute cause n'était pas différente entre ceux ayant reçu un BCG juste après la naissance et ceux non vaccinés (Jayaraman et collab., 2019).

Dans un éditorial qui accompagnait la publication de cette dernière étude, Nigel Curtis rappelait que les différentes souches vaccinales n'ont pas la même capacité à générer une réponse immunitaire spécifique et non spécifique mesurée par des tests biologiques, l'émergence d'une cicatrice cutanée qui pourrait être un marqueur d'une immunité non spécifique et protéger contre la tuberculose (Curtis, 2019). L'ensemble de toutes les études disponibles à ce jour suggèrent fortement l'existence d'un effet protecteur aspécifique du BCG contre les infections respiratoires dont beaucoup sont d'origine virale. Il existe une grande incertitude quant à la durée de cette protection, mais une longue persistance de cette immunité non spécifique n'est pas à exclure. Nous ne disposons pas toutefois d'études ayant étudié l'effet du BCG contre des infections causées par des virus de la famille *Coronaviridae*.

Études écologiques concernant la COVID-19

En date du 23 avril 2020, nous avons identifié 13 études de nature écologique ayant pour objectif de mettre en évidence une association entre des indicateurs de l'incidence de la COVID-19 et les politiques de vaccination avec le BCG adoptées dans certains pays (Miller et collab., 2020; Hegarty et collab., 2020; Sala et collab., 2020; Kirov, 2020; Gursel et collab., 2020; Szigeti et collab., 2020; Dayal et collab., 2020; Hensel et collab., 2020; Dolgikh, 2020; Berg et collab., 2020; Shet et collab., 2020; Prosad Goswami et collab., 2020; Akiyama et collab., 2020). Dans la plupart des études, les informations sur les politiques de vaccination sont celles rapportées dans le BCG World Atlas. Au niveau des issues, les études se basent sur les nombres de cas et de décès rapportés dans des sites disponibles sur le Web. Des corrélations sont établies, avec souvent des stratifications et dans certains cas, en utilisant des modèles statistiques contrôlant pour certaines variables comme la température moyenne des pays, l'âge moyen des populations ou l'espérance de vie, ou encore le revenu moyen par habitant. La plupart des analyses suggèrent une moindre incidence ou gravité réduite de la maladie dans les pays ayant ou ayant eu une politique de vaccination systématique des enfants avec le BCG. Trois études concluent toutefois que les associations ne sont pas statistiquement significatives ou peuvent être expliquées par des facteurs de confusion mal contrôlés (Szigeti et collab., 2020; Hensel et collab., 2020; Kirov, 2020). Il est à noter qu'aucune de ces études n'a encore fait l'objet d'une publication finale dans une revue comportant une solide politique éditoriale et après une revue par des pairs. Les études écologiques ont été l'objet de nombreuses critiques. Les principales concernent la méthodologie utilisée qui est souvent rudimentaire, la faible qualité des sources de données tant au niveau de l'exposition définie sur la base d'une politique nationale sans tenir compte de son application sur le terrain qu'au niveau de la qualité des données sur les issues qui proviennent de bases de données hâtivement construites, l'absence de contrôle de plusieurs facteurs de confusion et de biais liés au timing de l'épidémie dans les différents pays, ainsi que de la fréquence et des indications variables des tests diagnostiques. Finalement, il faut être extrêmement prudent lorsque l'on veut tirer des conclusions quant à l'existence d'une relation causale au niveau individuel à partir d'études écologiques portant sur une association statistique observée au niveau populationnel, ce que l'on appelle le '*ecological fallacy*' (Wakefield, 2008).

Pour conclure, ce type d'étude contribue peu à soutenir l'existence d'un effet protecteur du BCG contre la COVID-19. La seule observation à retenir est qu'aucune de ces études n'a mis en évidence un risque accru d'infection associé à l'utilisation du BCG.

Essais cliniques en cours sur la COVID-19

En date du 5 mai 2020, la base de données de Clinicaltrials.gov recensait 7 études cliniques randomisées de phase III destinées à tester l'efficacité du BCG pour prévenir la COVID-19 ou en atténuer la gravité chez les travailleurs de la santé principalement. Des détails sur ces études figurent dans le tableau en annexe. Au total, plus de 10 000 participants seront recrutés. D'autres études sont planifiées, certaines portant sur des vaccins de nouvelle génération qui ne sont pas encore autorisés pour une mise en marché. Les premiers résultats sont attendus pour le début de l'année 2021. La principale menace qui pèse sur ces essais est une diminution de la fréquence des expositions au virus suite aux mesures de protection mises en place dans les milieux de soins et la diminution de la circulation du virus dans la population, entraînant une perte de puissance pour mettre en évidence un effet bénéfique qui soit statistiquement significatif.

Sécurité du BCG

Des informations sur les manifestations cliniques indésirables attribuables à une vaccination avec le BCG figurent dans le Protocole d'immunisation du Québec (PIQ 2020). Elles sont reproduites ci-dessous.

- Érythème accompagné d'une papule ou d'une ulcération chez 50 % et plus des personnes. Une papule indurée apparaît de 2 à 3 semaines après l'administration du vaccin et est suivie, après 6-8 semaines, d'une pustule ou d'une ulcération superficielle qui guérit dans les 3 mois et laisse une cicatrice de 4 à 8 mm au point d'injection.
- Cicatrice chéloïde chez 2 à 4 % des personnes.
- Lymphadénopathie axillaire chez 1 à 9 % des adultes et chez 10 à 49 % des nouveau-nés et des enfants.
- Lymphadénite purulente chez 3-à 5 personnes sur 10 000.
- Infection disséminée chez 3 vaccinés sur 1 million.
- Ostéite ou lésions disséminées chez moins de 1 personne sur 1 million.

Comme pour tous les vaccins vivants, le BCG ne peut être administré aux individus qui présentent un état d'immunosuppression. Étant donné le risque de complication grave associé à la vaccination de nouveau-nés qui présentent une immunodéficiência combinée sévère d'origine génétique caractérisée par une déficience fonctionnelle des lymphocytes T et B (*Severe Combined Immunodeficiency Disease-SCID*), des tests ont été développés pour permettre un dépistage néonatal de cette condition préalablement à l'administration du BCG et ont été intégrés dans les programmes d'immunisation dans certains pays (Marciano et collab., 2014; Puck 2019).

Une vaccination avec le BCG plusieurs années après l'administration d'une première dose semble également sécuritaire. Cela a été montré dans des essais cliniques comportant un petit nombre de patients (Hatherill et collab., 2014; Nemes et collab., 2018), ainsi que dans un essai randomisé réalisé au Brésil portant sur environ 72 000 enfants vaccinés durant la période infantile et revaccinés à l'âge de 7-14 ans (Dourado et collab., 2003).

Utilisation du BCG au Québec

L'histoire de la vaccination avec le BCG au Québec est décrite dans un article récent (Rousseau et collab., 2017). D'abord utilisé de manière « expérimentale » entre 1926 et 1948, un programme provincial de vaccination gratuite avec le BCG a été mis en œuvre de 1949 à 1974, visant les nouveau-nés, les enfants des écoles primaires et secondaires, ainsi que toutes les personnes à risque élevé d'infection. À l'exception des nouveau-nés, un test de dépistage cutané à la tuberculose était réalisé et le vaccin offert à ceux ayant un résultat négatif. Ce programme a connu une phase de suppression progressive à partir de 1975 et a été officiellement arrêté en 1976. À partir de ce moment, la vaccination n'a

plus été offerte qu'à certaines catégories de personnes ayant un risque accru d'infection, incluant certains travailleurs de la santé, des voyageurs, des contacts de malades et des membres de communautés autochtones. Toutes les fiches de dépistage et de vaccination remplies durant la période comprise entre 1926 et 1992 ont été colligées dans un registre de vaccination maintenant détenu par l'Institut national de la recherche scientifique – Institut Armand Frappier. Ce registre compte plus de 4 millions de fiches. Les fiches relatives à la période comprise entre 1956 et 1992 ont été digitalisées. Pour les personnes nées au Québec entre 1970 et 1974, les fiches ont été raccordées au Fichier des naissances de l'Institut de la statistique du Québec et au Fichier des personnes assurées (FIPA) de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Le fichier raccordé et informatisé (Cohorte québécoise sur l'immunité et la santé) se rapporte à environ 400 000 personnes nées au Québec (Rousseau et collab., 2014; Rousseau et collab., 2018; Salmon et collab., 2019).

Une étude a montré que durant la période comprise entre 1956 et 1974, 2,4 % des résidents du Québec étaient vaccinés chaque année en moyenne, la grande majorité durant la période infantile et très peu après l'âge de 20 ans (Rousseau et collab., 2017). Pour les personnes nées au Québec durant les années 1970-1974, 44,5 % ont été vaccinées, 52,4 % non vaccinées et 3,1 % de statut vaccinal inconnu. En supposant que les personnes ayant un statut inconnu se répartissent proportionnellement à celles de statut connu, le taux de vaccination avec le BCG s'établit à 45,9 % dans les 5 cohortes précitées (Rousseau et collab., 2014; Rousseau et collab., 2018; Salmon et collab., 2019).

Vu le risque plus élevé de tuberculose dans la population du Nunavik qu'ailleurs au Québec, la vaccination systématique des nouveau-nés avec le BCG n'a été interrompue qu'en 2004. En 2012, la vaccination des jeunes enfants a été réinstaurée dans un village du Nunavik suite à une éclosion de cas de tuberculose. Cette vaccination des enfants a été progressivement étendue à d'autres villages en fonction des données épidémiologiques et de l'augmentation du nombre de cas (CIQ, 2016).

Disponibilité du BCG

La disponibilité des vaccins est un souci constant pour les autorités de santé publique au niveau mondial (UNICEF, 2019). Actuellement, il existe de par le monde 22 producteurs de vaccin BCG, incluant un au Danemark, un autre au Japon et un troisième aux États-Unis (Cernuschi et collab., 2018). Tous les autres incluant les principaux producteurs sont installés dans des pays à faible revenu. La capacité maximale de production au niveau mondial est estimée à 500 millions de doses par an pour une demande effective de l'ordre de 350 millions de doses (Cernuschi et collab., 2018). Au Canada, Sanofi a connu des problèmes de qualité en 2012 et la décision d'arrêter toute production a été prise en 2016.

À l'heure actuelle, un vaccin BCG lyophilisé avec glutamate (*Japan BCG Laboratory*) est utilisé au Canada et acquis grâce au Programme d'accès spécial de Santé Canada, car il ne bénéficie pas d'une autorisation régulière. Le vaccin est principalement utilisé pour la vaccination des enfants dans certains villages du Nunavik ayant un risque élevé de tuberculose. Pour couvrir ce besoin et quelques autres indications comme chez des contacts à haut risque, les achats pour le Canada sont réduits probablement de quelques milliers de doses par an.

Stratégies de vaccination envisageables

Pour mettre en œuvre un programme d'immunisation contre la COVID-19 avec le BCG, il faudra très probablement attendre les résultats d'essais cliniques dont certains sont en cours. Le niveau d'efficacité des différentes souches vaccinales et leur disponibilité seront des éléments critiques dans la prise de décision, ainsi que l'épidémiologie du moment et les prédictions qui seront faites. Advenant la disponibilité d'un nombre limité de doses, une priorisation devra être effectuée en fonction de critères préétablis, incluant des considérations éthiques et d'équité. Le cadre analytique proposé par Erickson, De Wals et Ferrand pourrait être utilisé à cet effet (Erickson et collab., 2006).

Conclusions et perspectives

Il existe beaucoup d'incertitude quant à la disponibilité à grande échelle d'un vaccin spécifique contre le SARS-CoV-2 qui nous affecte. En date du 20 avril 2020, le registre de la London School of Hygiene and Tropical Medicine recensait 119 candidats vaccins dont 7 étaient entrés dans des études de phase I et un seul dans une étude de phase II. Démontrer la sécurité et l'efficacité de ces nouveaux vaccins, leur donner une autorisation par un organisme réglementaire et surtout produire ceux retenus à des millions de doses et les distribuer de manière équitable représente de nombreux défis. Dans un tel contexte, explorer l'utilisation de modulateurs de l'immunité comme l'est le BCG est une piste intéressante. Le Québec pourrait contribuer à cette exploration en exploitant le registre provincial de vaccination BCG (Rousseau et collab., 2017).

Références

- Aaby P, Benn CS. Saving lives by training innate immunity with Bacille Calmette-Guérin vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109:17317–8.
- Abdallah AM, Hill-Cawthorne GA, Otto TD, et collab. Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations. *Sci Rep*. 2015; 5: 15443.
- Akiyama Y, Ishida T. Relationship between COVID-19 death toll doubling time and national BCG vaccination policy. *MedRxiv* 2020. Disponible à : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20055251v2>
- Anderson EJ, Webb EL, Mawa PA, et collab. The influence of BCG vaccine strain on mycobacteria-specific and non-specific immune responses in a prospective cohort of infants in Uganda. *Vaccine*. 2012; 30: 2083-9.
- Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et collab. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host & Microbe*. 2018; 23: 89–100.e5.
- Behr M, Wilson M, Gill W, et collab. Comparative Genomics of BCG Vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*. 1999; 284: 1520-3.
- Berg KM, Yu O, Salvador CE, et collab. Mandated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. *MedRxiv* 2020.04.05.20054163. Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054163>
- British Medical Research Council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Fourth report to the Medical Research Council by its tuberculosis vaccines clinical trials committee. *Bull World Health Organ*. 1972; 46: 371-85.
- Cernuschi T, Malvoti S, Nickels E, et collab. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance. *Vaccine*. 2018; 36(4): 498-506.
- Ciarlo E, Heinonen T, Théroude C, et collab. Trained immunity confers broad-spectrum protection against bacterial infections. *J Infect Dis*. 2019 . pii: jiz692. doi: 10.1093/infdis/jiz692. [Epub ahead of print].
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et collab. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994; 271: 698-702.
- Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ). Avis sur la pertinence de la réintroduction du vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG) au Nunavik dans le contexte d'une recrudescence de la tuberculose. Québec (QC) : Institut national de Santé publique du Québec, 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2179_pertinence_reintroduction_vaccin_tuberculose_nunavik.pdf

Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, et collab. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol.* 2019; 10: 2806.

Curtis N. BCG Vaccination and All-Cause Neonatal Mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38: 195-197.

Dayal D, Gupta S. Connecting BCG vaccination and COVID-18: Additional data. *MedRxiv* 2020.04.07.20053272. Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20053272>

de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F. Nonspecific (Heterologous) Protection of Neonatal BCG Vaccination Against Hospitalization Due to Respiratory Infection and Sepsis. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1611-9.

Dolgikh S. Further Evidence of a Possible Correlation Between the Severity of Covid-19 and BCG Immunization. *MedRxiv* 2020.04.07.20056994. Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056994>

Domínguez-Andrés J, Fanucchi S, Joosten LAB, et collab. Advances in understanding molecular regulation of innate immune memory. *Curr Opin Cell Biol.* 2020; 63: 68-75.

Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005; 23: 2468-2474.

Fine P, Sterne J, Ponnighaus J, et collab. Delayed type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet.* 1994; 344: 1245-9.

Fine P. Variation in protection by BCG: implications of and heterologous immunity. *Lancet.* 1995; 346: 1339-45.

Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination coverage relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? *Med Hypotheses.* 2020: 109707. Disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136957/>

Haahr S, Michelsen SW, Andersson M, et collab. Non-specific effects of BCG vaccination on morbidity among children in Greenland: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2016; 45: 2122-2130.

Hanekom WA, Hawn TR, Ginsberg AM. Tuberculosis vaccines. In: Plotkin's Vaccines, 7th Edition. Eds: Plotkin SA, Orenstein WA, Edwards KM. New York (NY): Elsevier, 2018: 1095-1113.

Hegarty PK, Kamat A, Zafirakis H, et collab. BCG vaccination may be protective against Covid-19. *Research Gate*, 2020. Disponible à : file:///Users/dewphi01/Downloads/BCGvCovid-19_20200326.pdf

Hensel J, McGrail DJ, McAndrews KM, et collab. Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing. *MedRxiv* 2020.04.08.20056051. Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20056051>

Hatherill M, Geldenhuys H, Pienaar B, et collab. Safety and reactogenicity of BCG revaccination with isoniazid pretreatment in TST positive adults. *Vaccine.* 2014; 32: 3982-8.

Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, et collab. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ.* 2016; 355: i5170.

Iglesias MJ, Martin C. Editorial commentary: Nonspecific beneficial effects of BCG vaccination in high-income countries, should we Extend recommendation of BCG vaccination? *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 1620-1.

Jayaraman K, Adhisivam B, Nallasivan S, et collab. Two randomized trials of the effect of the Russian strain of Bacillus Calmette-Guérin alone or with oral polio vaccine on neonatal mortality in infants weighing <2000 g in India. *Pediatr Infect Dis J.* 2019; 38: 198-202.

Khader SA, Divangahi M, Hanekom W, et collab. Targeting innate immunity for tuberculosis vaccination. *J Clin Invest.* 2019 Sep 3;129:3482-3491.

Kirov S. Association Between BCG Policy and COVID19 Infection Rates is Significantly Confounded by Age and is Unlikely to Alter Infection or Mortality Rates. Research Gate, 2020: Disponible à : [https://www.researchgate.net/publication/340463940 Association Between BCG Policy and COVID19 Infection Rate s is Significantly Confounded by Age and is Unlikely to Alter Infection or Mortality Rates](https://www.researchgate.net/publication/340463940_Association_Between_BCG_Policy_and_COVID19_Infection_Rate_s_is_Significantly_Confounded_by_Age_and_is_Unlikely_to_Alter_Infection_or_Mortality_Rates)

Mangtani P, Nguipdop-Djomo P, Keogh RH, et collab. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol.* 2018; 47: 193-201.

Marciano EBCG. Vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133: 1134-1141.

Menzies D, Doherty T. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: MC R, Editor. Reichman and Hershfield's Tuberculosis, a comprehensive international approach. New York: Informa Healthcare USA; 2006. p. 215-63.

Michelsen SW, Soborg B, Koch A, et collab. The effectiveness of BCG vaccination in preventing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in Greenland. *Thorax.* 2014; 69: 851-6.

Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et collab. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *MedRxiv*, 2020.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>: Disponible à : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042937v1.full.pdf>

Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, et collab. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25: 1473-1478.

Muthumbi E, Lowe BS, Muyodi C, et collab. Risk factors for community-acquired pneumonia among adults in Kenya: a case-control study. *Pneumonia (Nathan).* 2017; 9: 17.

Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, et collab. Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N Engl J Med.* 2018; 379: 138-149.

Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et collab. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6. [Epub ahead of print].

Ponte C, Hacker M, Moraes M, et collab. The patterns of in vitro cell-death and inflammatory cytokines induced by distinct BCG vaccine strains are differentially induced in human mononuclear cells. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14: 28-35. Erratum in: *Hum Vaccin Immunother.* 2019:1.

Prosad Goswami R, Mittal D, Prosad Goswami R. Interaction between malarial transmission and BCG vaccination with COVID-19 incidence in the world map: A cross-sectional study. *MedRxiv* 2020. Disponible à : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.03.20052563v1.full.pdf>

Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019; 287: 241-252.

Rieckmann A, Villumsen M, Sørup S, et collab. Vaccinations against smallpox and tuberculosis are associated with better long-term survival: a Danish case-cohort study 1971-2010. *Int J Epidemiol.* 2017; 46: 695-705.

Rousseau MC, Conus F, Kâ K, et collab. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination patterns in the province of Québec, Canada, 1956-1974. *Vaccine.* 2017; 35: 4777-4784.

Rousseau MC, Conus F, Li J, et collab. The Québec BCG Vaccination Registry (1956-1992): assessing data quality and linkage with administrative health databases. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2014; 14: 2.

Rousseau MC, El-Zein M, Conus F, et collab. Cohort Profile: The Québec Birth Cohort on Immunity and Health (QBCIH). *Int J Epidemiol.* 2018; 47: 1040-1041.

Sala G, Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. MedRxiv, 2020. Disponible à : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20048165v1.full.pdf>

Salmon C, Conus F, Parent MÉ, et collab. Association between Bacillus Calmette-Guérin vaccination and lymphoma: a population-based birth cohort study. *J Intern Med*. 2019; 286: 583-595.

Schaltz-Buchholzer F, Biering-Sørensen S, Lund N, et collab. Early BCG vaccination, hospitalizations, and hospital dDeaths: Analysis of a secondary outcome in 3 randomized trials from Guinea-Bissau. *J Infect Dis*. 2019; 219: 624-632.

Shann F. Nonspecific effects of vaccines and the reduction of mortality in children. *Clin Ther*. 2013; 35: 109-14.

Shet A, Ray D, Malavige N, et collab. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. MedRxiv 2020.04.01.20049478. Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478>

Soysal A, Millington K, Bakir M, et collab. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*. 2005; 366: 1443-51.

Stensballe LG, Nante E, Jensen IP, et collab. Acute lower respiratory tract infections and respiratory syncytial virus in infants in Guinea-Bissau: a beneficial effect of BCG vaccination for girls community based case-control study. *Vaccine*. 2005; 23: 1251-7.

Stensballe LG, Ravn H, Birk NM, et collab. BCG Vaccination at birth and rate of hospitalization for infection until 15 months of age in Danish children: A randomized clinical multicenter trial. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019; 8: 213-220. Erratum in: *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 9: 106.

Storgaard L, Rodrigues A, Martins C, et collab. Development of BCG scar and subsequent morbidity and mortality in rural Guinea-Bissau. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 950-9.

Szigeti R, Kellermayer D, Kellermayer R. BCG protects against COVID-19? A word of caution. MedRxiv 2020.04.09.20056903; Disponible à : <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056903>

Tuberculosis Research Centre Madras. Trial of BCG vaccines in south India for Tuberculosis prevention: first report. *Bull WHO*. 1979; 57: 819-27.

UNICEF. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) supply and demand update. Report 2019. Disponible à : [https://www.unicef.org/supply/media/771/file/Bacillus%20Calmette-Guérin%20\(BCG\)%20Supply%20and%20Demand%20Update.pdf](https://www.unicef.org/supply/media/771/file/Bacillus%20Calmette-Guérin%20(BCG)%20Supply%20and%20Demand%20Update.pdf)

Wakefield J. Ecologic studies revisited. *Ann Rev Public Health*. 2008; 29: 75-90. Disponible à : <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090821>

Wardhana EA, Datau A, Sultana VVV, Mandang EJ. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med Indones*. 2011; 43: 185-90.

Informations concernant 4 essais cliniques randomisés destinés à évaluer l'efficacité du BCG chez des travailleurs de la santé

Titre	Code	Recrutement	Participants	Date prévue de fin	Pays et institution
BCG vaccine for health care workers as defense against SARS-COV2	NTCT 04348370	En attente	700	Novembre 2021	USA Harvard University
BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19	NTCT 04327206	En cours	4 170	Mars 2022	Australia Murdoch Children's Research Institute
Application of BCG vaccine for immune-prophylaxis among Egyptian healthcare workers during the pandemic of COVID-19	NTCT 04350931	En attente	900	Décembre 2020	Egypte Faculty of Medicine Ain Shams
Reducing healthcare workers absenteeism in COVID-19 pandemic through BCG vaccine	NTCT 04328441	En cours	1 500	Décembre 2020	The Netherlands Radboud University
Performance Evaluation of BCG Vaccination in Healthcare Personnel to Reduce the Severity of SARS-COV-2 Infection	NCT04362124	En attente	1 000	Novembre 2021	Colombie Universidad de Antioquia
COVID-19: BCG As Therapeutic Vaccine, Transmission Limitation, and Immunoglobulin Enhancement (BATTLE)	NCT04369794	En attente	1 000	Mai 2022	Brésil Hospital das Clínicas Unicamp Campinas
Using BCG Vaccine to Protect Health Care Workers in the COVID-19 Pandemic	NCT04373291	En attente	1 500	Janvier 2021	Danemark University of Southern Denmark

Le vaccin Bacille Calmette-Guérin pourrait-il apporter une protection contre la COVID-19?

AUTEURS

Philippe De Wals, M.D., Ph. D.
Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Marie-Claude Rousseau, Ph. D.
Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologies
Institut national de la recherche scientifique

Dick Menzies, M.D.
Institut Thoracique de Montréal
Institut de recherche de Centre Universitaire de Santé McGill

Maziar Divangahi, Ph. D.
Département de Médecine, Département de Pathologie
Département de Microbiologie et Immunologie
Centre Universitaire de Santé McGill
Centre International de la tuberculose de McGill
Laboratoires Meakins-Christie, Université McGill.

MISE EN PAGE

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

© Gouvernement du Québec (2020)

N° de publication : 2993