

9

Techniques vaccinales et effets indésirables de la vaccination

Les souches vaccinales actuellement utilisées pour protéger de la tuberculose sont toutes descendantes de l'isolement original de Calmette et Guérin. Depuis les années 1960, pour éviter de s'écarter du BCG original, l'OMS a conservé des lots de semences lyophilisées des souches vaccinales. Elle recommande l'administration intradermique de vaccin qui, même correctement réalisée, entraîne presque invariablement des réactions locales mineures. Les effets secondaires de la vaccination par le BCG sont connus depuis longtemps. Une analyse d'un millier de publications concernant les effets secondaires du BCG, rapportés depuis sa mise sur le marché, a été publiée par Lotte et ses collaborateurs en 1984 (Lotte et coll., 1984a et b). Les complications sont rares. Une altération de l'immunité pouvant contre-indiquer la vaccination BCG, les indications de vaccination pour les groupes susceptibles de contracter le VIH doivent toujours être soigneusement évaluées.

Préparation du vaccin

À l'origine, le vaccin BCG est une souche vivante de *Mycobacterium bovis* atténuée par 231 passages sur milieux de culture contenant du glycérol, de la pomme de terre et de la bile de bœuf. La souche initiale a été distribuée dans différents laboratoires dans le monde. Chaque laboratoire a produit son propre vaccin. Un stabilisant, monosodium glutamate ou albumine, est ajouté à la préparation. Le solvant des vaccins lyophilisés est soit une solution saline soit de l'eau distillée (Milstien et Gibson, 1990).

Selon l'OMS, on dispose d'un certain nombre de souches vaccinales, même si la souche française Pasteur 1173P2, la souche danoise 1331, la souche Glaxo 1077 et la souche Tokyo 172 représentent près de 90 % des vaccinations dans le monde (OMS, 2004). Malgré les tentatives de l'OMS pour standardiser, par stabilisation et lyophilisation, la production et les caractéristiques des vaccins, la concentration oscille entre 50 000 et 3 millions de particules vivantes par dose pour la vaccination par voie intradermique, selon les sous-souches.

Différents modes d'administration

La technique recommandée par l'OMS est la voie intradermique avec un vaccin lyophilisé.

En France, en 2003, la multipuncture et la voie intradermique sont utilisées. La vaccination par voie intradermique (ID) utilise un vaccin BCG lyophilisé Pasteur, souche Glaxo 1077. Ce vaccin se présente toujours en flacon multidose, à reconstituer avec 1 ml de solvant. L'injection se fait au moyen d'une seringue de 1 ml, graduée en centièmes de millilitre, et d'une aiguille spéciale. Chez l'enfant de plus de 1 an, le volume à injecter est de 0,1 ml. La dose vaccinante contient de 800 000 à 3 200 000 unités de germes reviviscibles. Une demi-dose (0,05 ml) est utilisée chez les enfants de moins de 1 an. Le site recommandé est la partie postéro-externe du bras, à l'union des tiers moyen et supérieur. On peut utiliser le flacon multidose de vaccin pour vacciner plusieurs enfants, sous réserve de le garder au froid, à l'abri de la lumière, de ne l'utiliser que dans les 4 heures qui suivent sa reconstitution et d'utiliser une seringue et une aiguille stériles par vaccination.

La réalisation technique d'une injection intradermique de vaccin est difficile, c'est pourquoi, dans la pratique pédiatrique, il était devenu habituel d'utiliser le vaccin BCG par multipuncture.

La technique par multipuncture (MP) (dispositif Monovax vaccin liquide) est utilisée pour la vaccination BCG des nourrissons et des jeunes enfants. Il s'agit d'un dispositif de plastique, hérissé de 9 pointes recouvertes d'un capuchon contenant du vaccin liquide. La durée de validité du vaccin est relativement brève, de l'ordre de 1 mois. La concentration en germes BCG reviviscibles est comprise entre 50 et 250 millions par dose. La quantité de germes à introduire dans l'organisme est variable selon l'âge, et il est recommandé d'augmenter le nombre d'impacts en fonction de l'âge. Cependant, la quantité introduite est imprécise et la méthode ne peut être considérée comme quantitative.

Une étude de l'hypersensibilité retardée induite par la technique multipuncture montre que le pourcentage de réactions tuberculiques positives, mesurées par IDR à 10 unités à l'âge de 6 ans chez des enfants vaccinés dans la période néonatale, est de 75 %, contre 95 % après vaccination par voie intradermique (Feurs et Grosset, 1994). Au Royaume-Uni, chez les enfants d'âge scolaire (moyenne 11,8 ans), le taux de positivité des tests tuberculiques post-vaccinaux était moins élevé chez les vaccinés par multipuncture (27,2 % de négatifs) que chez ceux vaccinés par voie intradermique (6,8 % de négatifs). La cicatrice était moins souvent visible après MP (visible chez 81,8 % des enfants vaccinés) qu'après ID (visible chez tous) (Al Jarad et coll., 1999).

Les perspectives à court terme des producteurs en France sont :

- la suppression de la commercialisation du vaccin par multipuncture, prévue pour fin 2005 ;
- le remplacement du vaccin BCG intradermique Pasteur-Mérieux par le vaccin danois du *Statens Serum Institut* (SSI) de Copenhague (souche 1331), prévu pour octobre-novembre 2004.

La fourniture de matériel d'injection adapté, le rappel du message de la nécessité d'une dose vaccinale différente en fonction de l'âge et surtout la formation des vaccinateurs seront des éléments essentiels pour la bonne tolérance du vaccin : la seule étude française publiée depuis les dix dernières années sur les effets indésirables du BCG concerne des mésusages ou des erreurs de technique (Benamar et Loupi, 2001).

Des effets indésirables peuvent être attendus d'un vaccin à germes vivants atténués administré à des nourrissons avec une technique difficile, la voie intradermique. Bien que rares, les effets indésirables du BCG peuvent être graves et une enquête récente chez des patients atteints de maladie auto-immune a montré que cette vaccination était perçue comme comportant des risques par les médecins (Hanslik et coll., 2001).

Effets indésirables mineurs

Les réactions mineures sont surtout locales et régionales. L'effet secondaire le plus commun est l'adénite dans le territoire qui draine le site de l'injection (tableau 9.1). Elle survient plus fréquemment chez le très jeune enfant, peut rester latente ou évoluer vers la suppuration. Les taux d'incidence publiés varient de 0,1 à plus de 1 pour 100 vaccinations, seuil qui paraît le maximum acceptable pour les programmes de vaccination généralisée. Des « épidémies » d'adénites suppurées sont survenues dans le passé (1988-1992), liées le plus souvent à un changement de la souche vaccinale sans avertir du changement de dose qu'il impliquait : en Autriche (Hengster et coll., 1992), en Inde (Kabra et coll., 1993), à la Jamaïque (Noah et coll., 1990), au Mozambique (WER, 1988) et au Zimbabwe (WER, 1989).

Tableau 9.1 : Estimation de l'incidence des effets indésirables de la vaccination par le BCG, étude rétrospective en Europe (d'après Lotte et coll., 1988)

Complications	Incidence pour 1 million de vaccinations	
	âge < 1 an	âge 1-20 ans
Abcès sous-cutané au site d'injection, lymphadénite régionale	387	25
Atteinte musculo-squelettique	0,39-0,89	0,06
Lymphadénites multiples, lésions disséminées non fatales	0,31-0,39	0,36
Lésions disséminées mortelles	0,19-1,56	0,06-0,72

Les lymphadénites axillaires ou cervicales guérissent spontanément et il vaut mieux s'abstenir de tout traitement tant que l'adénite n'adhère pas à la peau. Une adénite adhérente ou fistulisée peut être drainée et un médicament antituberculeux peut être injecté localement. Certains auteurs recommandent un traitement général par l'érythromycine pour les lésions graves et persistantes (Bhandari et coll., 1980), alors que d'autres auteurs ont essayé un traitement général par isoniazide (Hanley et coll., 1985). Les lésions ont persisté 1 mois après l'un ou l'autre des traitements et des études *versus* placebo seraient nécessaires (Hanley et coll., 1985).

Les réactions locales au point d'injection peuvent survenir sous forme d'ulcération suivie d'une cicatrice dans 90-95 % des cas. La durée de la suppuration peut compromettre l'acceptabilité des autres vaccinations par les mères (Loevinsohn et Gareaballa, 1990).

Un bilan de quatre années de notifications spontanées d'effets indésirables avec le vaccin BCG Pasteur[®] rapporte 126 cas liés à un mésusage et/ou un surdosage en France (Benamar et Loupi, 2001). Sur ces 126 notifications, 109 correspondent à un mésusage, 13 à un surdosage et 4 aux deux. Les mésusages et surdosages sont à l'origine de près du tiers des notifications enregistrées pour ce vaccin au cours de ces quatre années (de septembre 1996 à août 2000 inclus) pour l'ensemble des pays où il est distribué. Dans 97 cas rapportés en France, le BCG a été administré à la place d'un test tuberculinique, il a été injecté par voie intramusculaire dans 2 cas, par voie sous-cutanée dans 3 (tableau 9.II). Huit fois sur 13, le surdosage était de 10 fois la dose (tableau 9.III).

Tableau 9.II : Différents types de mésusage et leur répartition (d'après Benamar et Loupi, 2001)

Type de mésusage	Nombre de cas
Indication	
BCG au lieu de test tuberculinique	97
administration à un patient immunodéprimé par chimiothérapie antinéoplasique	1
Voie d'administration	
intramusculaire	2
sous-cutanée	3
Site d'administration	
face interne du bras	1
fesse	2
Événements de manipulation (vaccinateur)	
piqûre d'aiguille	2
projection oculaire du vaccin	1
Total	109

Tableau 9.III : Effets indésirables rapportés après surdosage (d'après Benamar et Loupi, 2001)

Dose administrée (en nombre de fois la dose recommandée)	Effets indésirables	Nombre de cas
2	Lymphadénopathie axillaire	1
5	Abcès au point d'injection	1
	Réaction douloureuse et prurigineuse	1
8	Inflammation locale	1
10	Abcès au point d'injection	4
	Nécrose locale	2
	Nécrose locale et lymphadénopathie	1
	Total	11*

*sur les 13 cas de surdosage notifiés, 2 furent sans effet.

Des réactions locales plus graves ont également été décrites (Lotte et coll., 1984a) : réactions lupoïdes limitées, durant quelques mois, cicatrices chéloïdes et véritables lupus tuberculeux (1/200 000 inoculations) ont été rapportés (Marrakh et coll., 1991 ; Misery et Combemale, 1993).

La tolérance à la souche Copenhague 1331, qui va être utilisée par voie intradermique en France à partir d'octobre 2004, a été étudiée.

En Suède, les réactions locales et lymphadénites ont été rapportées dans 1,4 vaccination pour 1 000, et l'incidence élevée des déficits immunitaires combinés sévères – DICS – (4/100 000 enfants vaccinés au cours de la première année de vie contre 1/100 000 dans l'ensemble des naissances suédoises) a mené à recommander une vaccination après l'âge de 6 mois pour éviter l'inoculation d'enfants souffrant de déficits immunitaires (Romanus et coll., 1993).

La fiche du producteur mentionne une fréquence de survenue de lymphadénites suppurées dans moins de 1 cas pour 1 000.

Les effets du changement de technique vaccinale (multipuncture remplacée par injection intradermique avec le vaccin Copenhague) ont également été rapportés.

Sur 9 763 nouveau-nés vaccinés, 300 (3,1 %) ont présenté un effet indésirable six semaines plus tard : 109 une suppuration, 54 une lymphadénite de plus de 1,5 cm, 123 un abcès au site d'injection et 20 une autre manifestation (y compris ulcère et formation chéloïde). Ces réactions ont diminué au cours du temps, grâce à l'expérience et à la formation des vaccinateurs (Jeena et coll., 2001).

À la suite du changement de technique (voie percutanée pour voie intradermique) et de souche vaccinale (Evans pour vaccin Copenhague), une étude anglaise a mentionné une fréquence des adénites suppurées de 18 pour

10 000 vaccinations, alors que la fréquence attendue était de 4 pour 10 000 pour les enfants de moins de 1 an (Teo et Schingadia, 2004).

Effets indésirables graves

La vaccination par le BCG peut se compliquer d'ostéites. Celles-ci ont été décrites essentiellement dans les pays scandinaves et semblent liées à la souche Gothenburg (tableau 9.IV). Selon Kröger et coll. (1994), le taux d'incidence de ces complications variait de 15 à 73 pour 100 000 vaccinés entre 1971 et 1978. Dittmann cite une fréquence comprise entre moins de 0,1 et 30 pour 100 000 vaccinés (Dittmann, 1992). Exceptionnellement, ces accidents ont été décrits après injection des souches Pasteur ou Japonaise.

Tableau 9.IV : Incidence des ostéomyélites en Finlande et en Suède en relation avec la souche vaccinale et la période de vaccination (d'après Kröger et coll., 1994 ; Romanus et coll., 1995)

Souche BCG	Finlande		Suède	
	Période	Incidence*	Période	Incidence*
Gothenburg, Suède	1960-1970	7	1969-1971	5
Gothenburg, Danemark	1971-1978	37	1972-1974 1975-1978	29 55
Glaxo, Royaume-Uni	1978-1988	6		
Copenhague 1331, Danemark			1979-1990	1

* pour 100 000 vaccinations

Des méningites tuberculeuses dues au BCG ont été décrites (Tardieu et coll., 1988) mais sont tout à fait exceptionnelles.

Des infections généralisées dues à la vaccination BCG ont aussi été rapportées, quelques-unes ayant été mortelles. Selon Mandé, le premier cas a été rapporté en 1953, 30 ans après l'introduction de la vaccination chez l'homme (Mandé, 1980). Entre 1954 et 1980, 34 cas ont été publiés dans la littérature mondiale et l'équipe de Lotte estime l'incidence à 2,19 par million de vaccinés (Lotte et coll., 1984a).

Selon Casanova et coll. (1995), 61 des 121 infections généralisées liées au BCG colligées entre 1951 et 1994 dans la littérature internationale et/ou dans une étude rétrospective française étaient liées à quatre anomalies immunitaires bien définies : déficits immunitaires combinés sévères, granulomatose septique chronique, sida et syndrome de DiGeorge complet (tableau 9.V). Cependant, aucune immunodéficience définie n'avait alors pu être retenue pour expliquer la survenue des 60 autres infections généralisées, dites idiopathiques. Selon l'étude rétrospective de Casanova et coll. portant sur les

Tableau 9.V : Anomalies immunitaires chez 121 enfants présentant une infection généralisée due à la vaccination BCG dans le monde, 1951-1994 (Casanova et coll., 1995)

Maladies	Nombre de cas (%)
Déficits immunitaires combinés sévères	45 (37)
Granulomatose septique chronique	11 (9)
Sida	4 (3)
Syndrome de DiGeorge complet	1 (1)
Idiopathique	60 (50)

années 1974-1994, la prévalence minimale de ces BCGites disséminées idiopathiques était de 0,59 cas par million d'enfants vaccinés nés en France (Casanova et coll., 1996). Parmi ces enfants, certains étaient frères et sœurs, et d'autres nés de parents consanguins, ce qui faisait évoquer d'autres composantes génétiques. Il a depuis été démontré que des déficits immunitaires impliquant l'immunité médiée par l'interféron gamma et l'interleukine 12 peuvent être responsables de BCGites généralisées ou d'infections à mycobactéries non tuberculeuses (Jouanguy et coll., 1996 ; Altare et coll., 1998 ; Döffinger et coll., 2000 ; Picard et Casanova, 2003).

En Arabie Saoudite, sur 9 enfants ayant eu une infection généralisée par BCG dans les suites d'une vaccination à la naissance, 5 souffraient d'une immunodéficience combinée grave (Al-Bhlal, 2000). Trois cas canadiens ont été rapportés en 1998 (Scheifele et coll., 1998).

Les infections graves et généralisées par BCG qui peuvent survenir chez des personnes présentant une immunité cellulaire gravement altérée doivent être traitées avec des médicaments antituberculeux comprenant isoniazide et rifampicine (Romanus et coll., 1993).

La principale inquiétude est actuellement liée à l'infection par le VIH. Un travail récent mené par O'Brien et son équipe a confirmé l'absence d'effets indésirables graves chez les enfants infectés par le VIH, asymptomatiques et vaccinés à la naissance (O'Brien et coll., 1995). Les symptômes d'immunodéficience apparaissent rarement avant un âge de plusieurs mois chez les nouveau-nés infectés à la naissance. Talbot et son équipe ont rassemblé 5 000 rapports publiés entre 1980 et 1996, et retenu 28 cas d'infections généralisées par BCG : 24 étaient survenus chez des enfants présentant une immunité cellulaire gravement altérée, 9 d'entre eux étant des cas de sida. La létalité a été de 78 %, mais il n'a pas été possible d'estimer la proportion attribuable au sida dans ces cas. De plus, ces auteurs ont montré que ces accidents pouvaient aussi survenir après revaccination et qu'ils ne répondaient pas au traitement standard (Talbot et coll., 1997).

Pour éviter tout risque d'infection généralisée par le BCG chez ces enfants, l'OMS (WER, 1987) recommande la vaccination des nouveau-nés aussi tôt

que possible après la naissance dans les pays où la tuberculose est un important problème de santé publique et de ne pas vacciner ceux qui ont des signes cliniques de sida. De telles recommandations s'appuient sur les résultats de plusieurs études, comme une plus récente au Rwanda (WER, 1992).

D'autres observations d'effets indésirables du BCG ont été décrites, lorsque le vaccin est utilisé en immunothérapie sur cancer de la vessie. Le vaccin est administré dans la vessie et les doses utilisées sont incomparablement plus élevées que pour la vaccination des nourrissons. Les complications les plus fréquentes sont pulmonaires, hépatiques, articulaires ou affectent la moelle osseuse. Une tumeur laryngée a également été décrite. Des signes généraux, fièvre et manifestations inflammatoires, sont fréquents (Sicard et coll., 1992).

Surveillance en France

À l'heure actuelle, seuls deux vaccins tuberculeux sont disponibles sur le marché français : vaccin BCG Pasteur[®] depuis février 1993 et Monovax[®] depuis juin 1973. Ils sont enregistrés selon une procédure nationale et les effets indésirables sont colligés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps).

Les chiffres de vente nationaux concernant ces deux vaccins entre 1999 et 2003 sont les suivants :

- vaccin BCG Pasteur[®] : 2 925 704 flacons ;
- Monovax[®] : 14 974 942 applicateurs.

Une interrogation de la base nationale des données de pharmacovigilance sur ces cinq dernières années fait état de 73 et 23 cas d'effets indésirables survenus au décours de l'administration du vaccin BCG Pasteur[®] et du Monovax[®], respectivement.

Vaccin BCG Pasteur[®]

Durant cinq années de commercialisation en France, un total de 73 cas (dont 15 graves), correspondant à 88 effets indésirables (22 graves) – certains cas ont plusieurs effets indésirables –, a été rapporté pour plus de 2,9 millions de flacons vendus, soit un taux de notifications de l'ordre de 1/33 000 flacons (1 effet indésirable grave sur 133 000) – le nombre moyen de sujets vaccinés avec un flacon n'est pas connu.

Sur la totalité des effets indésirables recensés (n = 88) durant la période d'analyse, la majorité des réactions observées concerne des effets attendus de type réaction au site d'injection 82,9 % (73/88), dont 61,6 % d'abcès locaux (45/73) et 3,4 % d'adénopathies. Aucun décès n'a été rapporté.

La majorité des cas graves concerne des abcès au site d'injection : 13 cas, 5 hommes et 8 femmes âgés en moyenne de 15,4 ans (4 mois-30 ans), avec

un délai moyen de survenue de l'ordre de 1 mois (1 jour-6 mois, avec un cas non renseigné). L'effet indésirable a été jugé imputable au vaccin dans 69,2 % des cas. Par ailleurs, aucun cas de BCGite disséminée n'a été rapporté durant la période d'analyse.

Monovax[®]

Durant cinq années de commercialisation en France, un total de 23 cas (7 graves) correspondant à 31 effets indésirables (9 graves) a été rapporté pour plus de 14,9 millions d'applicateurs vendus, soit un taux de notifications de l'ordre de 1/483 000 applicateurs (1 effet indésirable grave/1 664 000).

Sur la totalité des effets indésirables recensés (n = 31) durant la période d'analyse, les réactions les plus fréquemment observées concernent des effets attendus de type réaction au site d'injection (7/31, soit 22,6 %), dont 71,4 % d'abcès locaux (5/7), 12,9 % de fièvre (d'intensité comprise entre 38,5 et 40 °C) et 6,4 % d'adénopathie. Aucun décès jugé imputable au vaccin n'a été signalé. Parmi les 7 cas graves rapportés, seuls 2 ont été jugés imputables au Monovax[®].

L'analyse de ces données nationales de pharmacovigilance recueillies durant ces cinq dernières années confirme le profil de sécurité d'emploi attendu de ces vaccins, à savoir une prédominance d'effets locaux post-vaccinaux dont la majorité concerne des abcès au site d'injection (plus de 60 % de l'ensemble des effets locaux rapportés après administration de l'un de ces deux vaccins). Aucun cas de BCGite disséminée n'a été signalé durant cette période d'analyse.

On peut ajouter que le profil de sécurité du vaccin Monovax[®], avec un effet indésirable grave pour 1 664 000 applicateurs, est bien meilleur que celui du BCG intradermique (1 effet indésirable grave pour 133 000).

D'après la communication de Jean-Laurent Casanova, le nombre annuel d'infections généralisées (au moins 2 organes atteints) par BCG en France peut être estimé à une douzaine, dont 4 survenant chez des enfants atteints de DICS. La plupart de ces BCGites généralisées liées aux DICS pourraient être évitées en repoussant la vaccination après l'âge de 6 mois.

En conclusion, un milliard et demi d'enfants ont été vaccinés par le BCG dans le monde avant même le lancement du programme élargi de vaccination de l'OMS en 1975. Depuis lors, un million d'enfants sont vaccinés chaque année. Les effets indésirables sont très peu nombreux en comparaison de ces chiffres.

Les recommandations (Milstien et Gibson, 1990) sont essentiellement : d'éviter les changements de souches vaccinales ; de faire connaître clairement les doses optimales en fonction de l'âge pour assurer une efficacité optimale et minimiser les effets indésirables locaux ; d'enregistrer le type de

vaccin et le numéro de lot ; d'assurer la formation des vaccinateurs ; de surveiller activement les réactions vaccinales indésirables et leur facteurs favorisants ; d'évaluer l'impact de ces réactions sur l'acceptation de la vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

- AL-BHLAL LA. Pathologic findings for bacille Calmette-Guerin infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Am J Clin Pathol* 2000, **113** : 703-708
- AL JARAD N, EMPEY DW, DUCKWORTH G. Administration of the BCG vaccination using the multipuncture method in schoolchildren : a comparison with the intradermal method. *Thorax* 1999, **54** : 762-764
- ALTARE F, JOUANGUY E, LIAMHANEDI S, DOFFINGER R, FISCHER A, CASANOVA JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Curr Opin Immunol* 1998, **10** : 413-417
- BENAMAR F, LOUPI E. Mésusage et/ou surdosage de vaccin BCG : suivi et bilan de 4 ans de notification spontanée. *Thérapie* 2001, **56** : 739-742
- BHANDARI B, KHURANA R, MANDOWARA SL. Management of post-BCG lymphadenitis. *Indian J Pediatr* 1980, **47** : 367-370
- CASANOVA JL. Infection disséminée idiopathique par le BCG ou les mycobactéries atypiques. *Arch Pediatr* 1997, **4** : 883-885
- CASANOVA JL, JOUANGUY E, LAMHAMEDI S, BLANCHE S, FISCHER A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995, **346** : 581
- CASANOVA JL, BLANCHE S, EMILE JF, JOUANGUY E, LAMHAMEDI S et coll. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection : a french national retrospective study. *Pediatrics* 1996, **98** : 774-778
- DITTMANN S. Immunological preparations. In : Meyler's side effect of Drugs, 12th Edition. DUKES MNG ed, Elsevier Science Publishers 1992 : 791-840
- DÖFFINGER R, JOUANGUY E, DUPUIS S, FONDANECHE MC, STEPHAN JL et coll. Partial interferon gamma receptor signaling chain deficiency in a patient with bacille Calmette-Guerin and Mycobacterium abscessus infection. *J Infect Dis* 2000, **181** : 379-384
- FEURS E, GROSSET J. Usage courant de la vaccination antituberculeuse et tests tuberculiques, auprès des enfants du Val-de-Marne, à l'entrée à l'école primaire. *Bull Epidemiol Hebd* 1994, **42** : 197-198
- HANLEY SP, GUMB J, MACFARLANE JT. Comparison of erythromycin and isoniazid in treatment of adverse reactions to BCG vaccination. *Brit Med J* 1985, **290** : 970
- HANSLIK T, WECHSLER B, VAILLANT JN, AUDRAIN L, PRINSEAU J et coll. A survey of physician vaccine risk perception and immunization practices for subjects with immunological diseases. *Vaccine* 2001, **19** : 908-915
- HENGSTER P, SCHNAPKA J, FILLE M, MENARDI G. Occurrence of suppurative lymphadenitis after a change of BCG vaccine. *Arch Dis Childhood* 1992, **67** : 952-955

JEENA PM, CHHAGAN MK, TOPLEY J, COOVADIA HM. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull World Health Organ* 2001, **79** : 337-343

JOUANGUY E, ALTARE F, LAMHAMEDI S, REVY P, EMILE JF et coll. Interferon-gamma-receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1956-1961

KABRA SK, JAIN Y, SETH MV. BCG associated adenitis. *Lancet* 1993, **341** : 970

KRÖGER L, BRANDER E, KORPPI M, WASZ-HOCKERT O, BACKMAN A et coll. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guerin vaccines : twenty nine years of experience. *Pediatr Infect Dis J* 1994, **13** : 113-116

LOEVINSOHN B, GAREABALLA ET. BCG ulcers and their effect on mother's willingness to allow their children to receive other antigens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990, **84** : 430

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv Tub Res* 1984a, **21** : 107-193

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, DUMITRESCU N, VERRON M, COUVET E. 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 Tub Res* 1984b, **21** : 194-245

LOTTE A, WASZ-HOCKERT O, POISSON N, ENGBAEC H, LANDMANN H et coll. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 47-59

MANDE R. Bécégites généralisées mortelles. *Sem Hop Paris* 1980, **56** : 470-472

MARRAKH, ROUISSI R, KHARFI M, KAMMOUN N. Un cas de lupus tuberculeux compliquant la vaccination par le BCG. *La Tunisie Médicale* 1991, **69** : 651-654

MILSTIEN JB, GIBSON JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990, **68** : 93-108

MISERY L, COMBEMALE P. Urticaire systémique révélatrice d'un lupus tuberculeux post-vaccinal. *Ann Dermatol Venerol* 1993, **120** : 233-235

NOAH PK, SMICKLE MF, PRABHAKAR P, PANDE D, JONHSON B, ASHLEY D. Outbreak of Bacillus Calmette-Guérin associated lymphadenitis and abscesses in Jamaican children. *Pediatr Infect Dis* 1990, **9** : 890-893

O'BRIEN KL, RUFF AJ, LOUIS MA, DESORMEAUX J, JOSEPH DJ et coll. Bacillus Calmette-Guerin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the litterature. *Pediatrics* 1995, **95** : 414-418

OMS. Vaccin BCG. Note de synthèse : position de l'OMS. *Wkly Epidemiol Rec* 2004, **79** : 27-38. <http://www.who.int/wer/2004/en/wer7904.pdf>

PICARD C, CASANOVA JL. Nouveaux déficits immunitaires héréditaires et prédisposition génétique aux maladies infectieuses de l'enfant. *Arch Pediatr* 2003, **10** : 513s-516s

ROMANUS V, FASTH A, TORDAI P, WIHOLM BE. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 : implications for the vaccination policy in Sweden. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 1043-1052

SCHEIFELE D, LAW B, JADAVJI T. Disseminated bacille Calmette-Guérin infection : three recent Canadian cases. IMPACT. Immunization Monitoring Program, Active. *Can Commun Dis Rep* 1998, **24** : 69-75. <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/98pdf/cdr2409e.pdf>

SICARD D, BLANCHE P, DEBRE B, ZANARET M. Pseudo-tumeur laryngée liée à une Bécégite. *Presse Med* 1992, **21** : 1038-1039

TALBOT E, PERKINS MD, SILVA SFM, FROTHINGHAM R. Disseminated Bacille Calmette-Guérin disease after vaccination : case report and review. *Clin Infect Dis* 1997, **24** : 1139-1146

TARDIEU M, TRUFFOT-PERNOT C, CARRIERE JP, DUFIC Y, LANDRIEU P. Tuberculous meningitis due to BCG in two previously healthy children. *Lancet* 1988, **1** : 440-441

TEO SSS, SHINGADIA D. Cases of BCG associated suppurative lymphadenitis. Poster 311 ESPID 2004, Tampere, Finland

WER. Programme spécial de lutte contre le sida et Programme élargi de vaccination. Déclaration conjointe. Consultation sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la vaccination systématique des enfants. *Wkly Epidemiol Rec* 1987, **62** : 297-299
[http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1987/WER1987—62—297-304%20\(N%B040\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1987/WER1987—62—297-304%20(N%B040).pdf)

WER. Lymphadenite liée à la vaccination par le BCG, Mozambique. *Wkly Epidemiol Rec* 1988, **63** : 381-383. [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1988/WER1988—63—381-388%20\(N%B050\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1988/WER1988—63—381-388%20(N%B050).pdf)

WER. Programme élargi de vaccination. Lymphadénite du nourrisson liée au BCG, Zimbabwe. *Wkly Epidemiol Rec* 1989, **48** : 371-373
[http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1989/WER1989—64—369-376%20\(N%B048\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1989/WER1989—64—369-376%20(N%B048).pdf)

WER. BCG et infection à VIH chez l'enfant, Rwanda. *Wkly Epidemiol Rec* 1992, **67** : 129-132
[http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1992/WER1992—67—129-136%20\(N%B018\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO—WER—1992/WER1992—67—129-136%20(N%B018).pdf)

WER. Le BCG dans les programmes de vaccination. *Wkly Epidemiol Rec* 2001, **76** : 33-39
<http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7605.pdf>

WHO. Immunization policy. Global Programme for Vaccines and Immunization WHO/EPI/GEN/95.03REV.1