

**Avis sur la pertinence de la réintroduction du vaccin  
bacille Calmette-Guérin (BCG) au Nunavik dans le  
contexte d'une recrudescence de la tuberculose**

**COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC**



# **Avis sur la pertinence de la réintroduction du vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG) au Nunavik dans le contexte d'une recrudescence de la tuberculose**

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Mai 2016

## **AUTEUR**

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

## **RÉDACTEURS**

Noémie Savard, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail  
Université McGill

Philippe De Wals, 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

## **GROUPE DE TRAVAIL DU CIQ SUR LE BCG**

Jean-François Proulx, Direction de santé publique  
Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik

Marcel Behr, Département de microbiologie  
Centre universitaire de santé McGill

Dick Menzies, Institut thoracique de Montréal  
Centre universitaire de santé McGill

## **MISE EN PAGES**

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

*Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.*

*Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : [droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca](mailto:droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca).*

*Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.*

Dépôt légal – 4<sup>e</sup> trimestre 2016  
Bibliothèque et Archives nationales du Québec  
ISBN : 978-2-550-76877-7

©Gouvernement du Québec (2016)

## Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

### Membres actifs

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

Nicole Boulianne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

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

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfants, Département de pédiatrie, Université McGill

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

### Membres liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre de santé et de services sociaux du Sud de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Joane Désilets, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Agence de la santé et des services sociaux de Lanaudière, Direction de santé publique

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Agence de la santé et des services sociaux du Saguenay-Lac-St-Jean

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Sainte-Justine

**Membres d'office**

Réjean Dion, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

## Table des matières

Liste des tableaux.....	V
Liste des figures.....	VII
Liste des sigles et acronymes .....	IX
Faits saillants.....	1
Sommaire.....	3
<b>1 Introduction .....</b>	<b>9</b>
<b>2 Épidémiologie de la tuberculose au Nunavik.....</b>	<b>11</b>
2.1 Épidémiologie par village.....	12
2.2 Tuberculose chez les enfants .....	14
<b>3 Programmes et plans d'action du Nunavik sur la tuberculose .....</b>	<b>15</b>
<b>4 Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire .....</b>	<b>17</b>
<b>5 Efficacité du BCG .....</b>	<b>19</b>
5.1 Protection contre la TB active .....	19
5.2 Protection contre la méningite tuberculeuse et la TB miliaire.....	22
5.3 Protection contre les décès secondaires à la TB.....	23
5.4 Protection contre l'infection tuberculeuse.....	23
5.5 Durée de la protection .....	24
<b>6 Effets indésirables liés au BCG .....</b>	<b>25</b>
<b>7 Effet du BCG sur la réactivité au TCT .....</b>	<b>29</b>
<b>8 Recommandations existantes .....</b>	<b>33</b>
<b>9 Utilisation du BCG au Canada .....</b>	<b>35</b>
<b>10 Quantification des risques et bénéfices de la réintroduction du BCG .....</b>	<b>37</b>
10.1 Modèle quantifiant les risques et bénéfices .....	37
10.2 Estimation des risques et bénéfices pour le Nunavik, avec analyse de sensibilité .....	37
10.2.1 Incidence annuelle de l'infection .....	38
10.2.2 Risque de développer une forme sévère de la maladie .....	38
10.2.3 Efficacité du BCG .....	39
10.2.4 Risque de complications sévères .....	39
10.2.5 Résultats des analyses .....	39
<b>11 Stratégies envisageables et recommandations.....</b>	<b>45</b>
11.1 Critères pour initier la vaccination .....	47
11.2 Critères pour cesser la vaccination .....	48
11.3 Rattrapage vaccinal.....	48
11.4 Recommandations.....	50
<b>Références .....</b>	<b>53</b>



## Liste des tableaux

Tableau 1	Cas de tuberculose déclarés selon le diagnostic clinique, Nunavik, 2010-2014.....	12
Tableau 2	Cas de tuberculose déclarés selon le statut de validation, le site d'infection et la contagiosité, Nunavik, 2010-2014 .....	12
Tableau 3	Incidence annuelle moyenne de la tuberculose active selon le village, Nunavik, 2010-2014 .....	13
Tableau 4	Risque de développer une tuberculose active à la suite d'une primo-infection non traitée chez des enfants immunocompétents .....	17
Tableau 5	Cas d'infection invasive au BCG recensés au Canada, 1982-2003.....	26
Tableau 6	Risque d'effets secondaires associés au vaccin BCG, estimé chez des enfants des Premières Nations, 1996-2000, et estimés rapportés dans le monde .....	27
Tableau 7	Études évaluant l'effet du BCG donné à la naissance ou durant la petite enfance sur le résultat du TCT .....	31
Tableau 8	Épidémiologie de la tuberculose dans les quatre villages à plus haut risque, 2010-2014 .....	38
Tableau 9	Nombre attendu de cas de méningite tuberculeuse ou TB miliaire prévenus chez les 0-4 ans, en fonction de l'incidence de l'infection et du risque de méningite tuberculeuse ou TB miliaire suivant l'infection .....	41
Tableau 10	Nombre attendu de cas de tuberculose active prévenus chez les 0-4 ans, en fonction de l'incidence de l'infection et du risque de TB active suivant l'infection.....	41
Tableau 11	Nombre attendu de cas d'infection tuberculeuse prévenus chez les 0-4 ans, en fonction de l'incidence de l'infection .....	41
Tableau 12	Nombre attendu d'effets secondaires sévères, en fonction des estimations mondiales et canadiennes .....	41
Tableau 13	Nombre attendu de cas de BCGite disséminée, en fonction de la prévalence du DICS et du risque de BCGite disséminée chez un enfant avec DICS vacciné par le BCG.....	42
Tableau 14	Nombre attendu de TCT faux-positifs dus au BCG chez les 0-4 ans lors d'investigation de contacts, en fonction du nombre d'enfants évalués comme contacts et de la proportion non infectée.....	42
Tableau 15	Choix des paramètres pour l'analyse de sensibilité .....	43
Tableau 16	Formules utilisées .....	44
Tableau 17	Ratio de cas de méningite tuberculeuse ou tuberculose miliaire prévenus : cas de BCGite causés en fonction de l'incidence de l'infection et de la prévalence du DICS.....	44
Tableau 18	Avantages et inconvénients d'une approche universelle versus une approche par village .....	46
Tableau 19	Avantages et inconvénients des options de vaccination .....	46
Tableau 20	Nombre de cas nécessaires en 10 ans pour faire monter la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du taux d'incidence au-dessus de 30/100 000 personnes-années, en fonction de la population du village.....	48
Tableau 21	Identification des villages selon des critères sur un horizon de 5 ou 10 ans .....	49



## Liste des figures

Figure 1	Cas de tuberculose déclarés, Nunavik, 1990-2014.....	11
Figure 2	Cas de tuberculose chez les moins de 5 ans, Nunavik, 1990-2014 .....	14
Figure 3	Précision des résultats de l'étude en fonction de l'effet observé – études provenant de la méta-analyse de Mangtani et al., 2014 évaluant l'efficacité du BCG contre la TB pulmonaire .....	21
Figure 4	Différence du pourcentage d'enfants avec TCT positif, entre les enfants vaccinés au BCG et les non-vaccinés, selon l'âge au TCT et le seuil utilisé .....	30



## Liste des sigles et acronymes

BCG	Vaccin bacille Calmette-Guérin
BCGite	Infection disséminée par le BCG
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CH	Centre hospitalier
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CLSC	Centre local de services communautaires
DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
DRSP	Direction régionale de santé publique
ERC	Études randomisées contrôlées
HRV	Hôpital Royal Victoria
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
ITL	Infection tuberculeuse latente
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMS	Organisation mondiale de la Santé
RUIS-McGill	Réseau universitaire intégré de santé
SNC	Système nerveux central
TB	Tuberculose
TCT	Test cutané à la tuberculine
TLIG	Test de libération de l'interféron gamma
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine



## Faits saillants

Pour répondre à une situation considérée comme urgente, le BCG a été réintroduit dans un des villages du Nunavik en 2012 à la suite d'une éclosion importante ainsi que dans un second village en août 2015. Le Directeur de la santé publique du Nunavik a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec la production d'un avis sur la pertinence de réintroduire le BCG dans l'ensemble des villages du Nunavik. En voici les faits saillants.

- Le BCG est utilisé principalement pour prévenir les formes sévères de la tuberculose chez les jeunes enfants, soit la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire (disséminée), qui sont les plus à risque de développer ces formes de la maladie.
- L'efficacité du BCG pour protéger contre la TB est évaluée à 50 % avec un intervalle de confiance assez large. Le BCG semble plus efficace s'il est donné à des nourrissons ou des enfants d'âge scolaire avec un TCT négatif. La protection offerte contre la méningite tuberculeuse et la TB miliaire est de l'ordre de 64 à 85 %. Bien que l'opinion générale soit que le BCG ne prévienne pas l'infection tuberculeuse, une récente méta-analyse estime que le BCG offre une protection de 19 % contre l'infection tuberculeuse.
- Les effets indésirables à la suite du BCG peuvent être locaux, tels l'ulcération cutanée, l'adénite suppurante ou l'abcès localisé persistant, ou généralisés, dont l'ostéite et l'infection disséminée par le BCG ou BCGite. La BCGite est la forme la plus grave et survient habituellement chez des nourrissons immunodéprimés et s'avère généralement mortelle.
- Les recommandations canadiennes en vigueur sont difficiles à appliquer pour des petites communautés. Elles se basent sur un seuil d'incidence de la tuberculose pulmonaire à culture positive de 30 par 100 000 personnes-années, difficilement applicable à une population de quelques centaines de personnes.

Recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec :

- 1) Opter pour une approche par village;
- 2) Évaluer le risque en fonction de l'épidémiologie récente (5 ans) et à plus long terme (10 ans);
- 3) Dans une première étape d'identification des villages pouvant faire l'objet d'une réintroduction du BCG, considérer l'ensemble des cas déclarés (confirmés ou probables);
- 4) Identifier les villages où :
  - a. au cours des 5 dernières années, il y a eu en moyenne au moins un cas par année de tuberculose active (confirmée ou probable);
  - ou
  - b. au cours des 10 dernières années, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'incidence annuelle moyenne de tuberculose active (confirmée ou probable) est supérieure à 30/100 000 personnes-années.



## Sommaire

### Contexte

Une demande d'avis concernant l'utilisation du BCG dans le contexte d'une recrudescence de la tuberculose dans certains villages du Nunavik a été transmise au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) par le Directeur de santé publique du Nunavik (lettre du 28 octobre 2014). Un avis a été préparé par un Groupe de travail ad hoc et une version modifiée a été approuvée par le CIQ en date du 11 septembre 2015.

On a constaté une réduction progressive de l'incidence de la tuberculose au Nunavik depuis 1950 et en 2003, aucun cas n'a été déclaré. Cette évolution a conduit les autorités de santé publique à interrompre le programme de vaccination de routine des enfants en 2004.

Depuis 2004, toutefois, l'incidence a augmenté progressivement et des éclosions ont été constatées dans plusieurs villages, entraînant l'exposition et l'infection de jeunes enfants.

Dans le cadre du programme renforcé de contrôle de la tuberculose mis en place dans la région, se pose la question de l'utilité d'une reprise de la vaccination avec le BCG et des risques et bénéfices potentiels d'une telle mesure.

L'objectif principal d'un programme de vaccination avec le BCG serait de prévenir les formes graves de la tuberculose chez les jeunes enfants, notamment la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire.

Pour répondre à une situation considérée comme urgente, le BCG a été réintroduit dans un des villages du Nunavik en 2012 à la suite d'une éclosion importante ainsi que dans un second village en août 2015.

### Situation épidémiologique

Entre 2010 et 2014, l'incidence de la tuberculose active au Nunavik était de 287/100 000 personnes-années (196/100 000 pour les cas confirmés). Parmi ces cas, 98 % étaient des cas de tuberculose respiratoire. L'incidence variait de 0 à 2 107/100 000 selon le village. Quatre villages sont particulièrement affectés.

Parmi les 318 cas de tuberculose déclarés entre 1990 et 2014, 53 (15 confirmés) étaient chez des enfants de moins de 5 ans, incluant 13 cas (1 confirmé) parmi les enfants de moins de 1 an. Aucun parmi ceux-ci n'a développé de méningite tuberculeuse ou de tuberculose miliaire et aucun n'est décédé.

Des données d'enquêtes et de caractérisation des souches indiquent que la transmission se fait principalement à l'intérieur d'un même village à partir du stock bactérien présent de manière historique. Il existe toutefois des importations d'infections ayant généré des cas secondaires.

### Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire

Le BCG est utilisé principalement pour prévenir les formes sévères de la tuberculose chez les jeunes enfants, soit la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire (disséminée).

Selon une revue de la littérature, le risque de développer une méningite tuberculeuse ou une tuberculose miliaire à la suite d'une infection non traitée va de 10-20 % chez les moins de 1 an à 0,5 % chez les 2-5 ans (moyenne pondérée de 4 % chez les moins de 5 ans). D'autres auteurs rapportent un risque de l'ordre de 1-1,5 % chez les moins de 5 ans.

### **Efficacité du BCG**

L'efficacité du BCG pour protéger contre la TB (pulmonaire ou tous sièges confondus) est évaluée à 50 % dans les diverses méta-analyses, avec un intervalle de confiance assez large, allant de 28 % à 65 % dans la méta-analyse la plus récente. Le BCG semble plus efficace s'il est donné à des nourrissons (autour de 60 %) ou des enfants d'âge scolaire avec un TCT négatif (autour de 75 %) que s'il est donné à des enfants avec TCT inconnu ou à des adultes.

Les méta-analyses d'essais randomisés et d'études cas-témoins rapportent une efficacité allant de 64 % à 85 % pour protéger contre la méningite tuberculeuse ou la tuberculose miliaire; les deux plus récentes méta-analyses rapportent une efficacité allant de 73 % à 85 %.

Bien que l'opinion générale basée sur des études épidémiologiques et des résultats d'autopsie soit que le BCG ne prévienne pas l'infection tuberculeuse, les nouvelles études basées sur les tests de libération de l'interféron gamma remettent en doute cette opinion. Une récente méta-analyse estime que le BCG offre une protection de 19 % contre l'infection tuberculeuse.

### **Effets indésirables du BCG**

Les réactions indésirables à la suite du BCG peuvent être locales (ulcération cutanée, adénite suppurante ou abcès localisé persistant) ou généralisées, dont l'ostéite et l'infection disséminée par le BCG (BCGite), cette dernière forme étant la plus grave; elle survient habituellement chez des nourrissons immunodéprimés et est généralement mortelle.

Les estimés internationaux du risque de BCGite varient de 0,19 à 3 par million de doses. Par contre, les cas de BCGite survenus chez des nourrissons des populations autochtones au Canada suggèrent que le risque pourrait être plus élevé. Entre 1992 et 2003, 8 cas de BCGite ont été rapportés chez des enfants autochtones canadiens. En se basant sur les doses administrées entre 1996 et 2000 chez des communautés autochtones de 5 provinces, une étude a recensé 14 622 doses administrées et 3 cas de BCGite, pour un risque de 205 par million de doses.

Une plus haute prévalence de déficits immunitaires pourrait, en partie, expliquer un risque plus élevé de complications sévères chez les autochtones au Canada. La prévalence du déficit immunitaire combiné sévère (DICS) chez les enfants autochtones canadiens a été évaluée à 4,4/100 000 naissances, contre 1,4/100 000 naissances chez les enfants non autochtones. On ne peut pas conclure que la prévalence élevée du DICS observée chez les enfants autochtones du Canada est indicatrice de la prévalence chez les Inuits du Nunavik. En effet, les caractéristiques génétiques de la population inuite peuvent être, pour des raisons historiques, différentes de celles d'autres nations autochtones du Canada.

### **Effet du BCG sur la réactivité au TCT**

L'effet du BCG donné à la naissance sur le résultat du TCT serait plus important dans les quelques mois et années suivant la vaccination. Le taux de faux positifs a été évalué à 47 % à 4,5 mois, et à 25 %, 17 %, 15 %, 7 % et 5 % à < 1 an, 1 an, 2 ans, 3 ans et 4 ans respectivement, pour tomber à moins de 1 % après 10 ans. Les taux de faux positifs sont d'autant plus élevés que le seuil de positivité est bas.

### **Recommandations existantes**

Les recommandations canadiennes sont d'offrir la vaccination aux nourrissons des communautés des Premières Nations et inuites et les groupes de personnes :

- lorsque le taux annuel moyen de TB pulmonaire à frottis positif a été supérieur à 15 pour 100 000 habitants ou
- lorsque le taux annuel de TB pulmonaire à culture positive a été supérieur à 30 pour 100 000 au cours des 3 années précédentes ou
- lorsque le risque annuel d'infection tuberculeuse est > 0,1 % ou
- lorsqu'il n'y a pas accès à des services de détection précoce et de traitement de l'ITL.

Il est difficile d'appliquer ces recommandations au niveau d'une petite communauté. Sauf pour les quatre plus gros villages, 1 seul cas est suffisant pour atteindre une incidence annuelle moyenne, sur 3 ans, égale ou supérieure au seuil de 30/100 000 habitants.

### **Utilisation du BCG au Canada**

Le BCG est offert au Nunavut ainsi qu'à certaines communautés autochtones des Territoires du Nord-Ouest, du Manitoba, de l'Alberta et de l'Ontario, selon l'information diffusée par l'Agence de la santé publique du Canada (2012).

### **Quantification des risques et bénéfices de la réintroduction du BCG**

Dans une étude de modélisation, les bénéfices de la vaccination ont été comparés aux risques d'infection disséminée à BCG en raison d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS). Les résultats suggèrent que les bénéfices de la vaccination sont clairs lorsque l'incidence de l'infection tuberculeuse est de 1 % par année. Par contre, les bénéfices seraient moins clairs lorsque l'incidence est de l'ordre de 0,1 %.

Pour l'évaluation des bénéfices et des risques liés à la vaccination, nous considérerons la situation hypothétique où l'on utiliserait le BCG pendant 5 ans dans les 4 communautés où l'incidence est la plus élevée, en supposant une démographie et une incidence de la tuberculose à peu près stable par rapport aux 5 dernières années.

En supposant :

- une incidence de l'infection tuberculeuse de 1 à 2 %;
- une prévalence du DICS de 1,4/100 000 (IC 1,0-1,9), semblable à celle de la population canadienne, et un risque de développer une BCGite disséminée chez ces enfants avec DICS de 36 % (IC 19-56 %);
- une incidence de la tuberculose correspondant à 50 à 150 cas en 5 ans et une moyenne de 2 contacts de moins de 5 ans par cas.

On pourrait s'attendre pour 500 naissances à :

1) prévenir

- 0,2 à 1,8 cas de méningite tuberculeuse ou de tuberculose miliaire chez des enfants de moins de 5 ans;
- 1 à 18 cas de tuberculose active (tout siège confondu) chez des enfants de moins de 5 ans;

- 2,5 à 15 cas d'infection tuberculeuse chez des enfants de moins de 5 ans.

## 2) engendrer

- 0,001-0,005 cas de BCGite disséminée (au plus 0,01 cas si le risque pour les enfants vaccinés atteints de DICS est de 100 %);
- 3 à 40 cas de TCT faux-positifs dus au BCG identifiés lors de recherche de contacts (et probablement traités comme une ITL).

Ces analyses suggèrent qu'avec une incidence d'infection de 1 %, le profil de risques et bénéfices demeure favorable à la réintroduction du BCG, avec un ratio de cas de méningite tuberculeuse ou tuberculose miliaire prévenus : cas de BCGite causés d'au mieux 950:1 et d'au pire 16:1.

### **Stratégies envisageables et recommandations**

L'incidence de tuberculose respiratoire à culture positive et de tuberculose à frottis positif dépasse les seuils des recommandations canadiennes pour quatre villages. Ces quatre villages ont eu au moins 1 cas de tuberculose en moyenne par année au cours des 5 dernières années.

En l'absence de dépistage systématique, l'incidence de l'infection n'est pas connue dans chacun des villages. Par contre, les estimations basées sur l'incidence de la maladie active suggèrent que l'incidence de l'infection en 2010-2014 dépassait largement 1 % dans le village le plus touché (estimé 3,3-6,0 %) et se situait entre 0,3 % et 1,9 % pour les trois autres.

Les options suivantes sont explorées :

- Approche universelle versus approche par village;
- Pour chacun des villages :
  - Vaccination d'emblée (décision basée sur les données déjà connues);
  - Vaccination selon l'incidence de l'infection (données à recueillir);
  - Pas de vaccination.

Dans tous les cas, le vaccin serait offert uniquement aux nouveau-nés qui ne présentent pas une des contre-indications mentionnées dans le Protocole d'immunisation du Québec. Ainsi, la preuve écrite d'un test de dépistage négatif du VIH durant la grossesse est requise. Les informations communiquées par la Direction de santé publique du Nunavik indiquent que le dépistage du VIH durant la grossesse est offert de manière systématique et que les refus sont rares.

Compte tenu de la possibilité de tenir compte de l'épidémiologie variable de la maladie entre les villages et considérant que la transmission se fait principalement à l'intérieur même des villages, une approche par village nous semble plus appropriée qu'une approche universelle pour tout le Nunavik.

### **Recommandations**

En fonction des connaissances scientifiques et des éléments portés à sa connaissance, le Comité sur l'immunisation du Québec énonce de manière unanime les recommandations suivantes :

- 1) Opter pour une approche par village.
- 2) Évaluer le risque en fonction de l'épidémiologie récente (5 ans) et à plus long terme (10 ans).

- 3) Dans une première étape d'identification des villages pouvant faire l'objet d'une réintroduction du BCG, considérer l'ensemble des cas déclarés (confirmés ou probables).
- 4) Identifier les villages où :
  - a. au cours des 5 dernières années, il y a eu en moyenne au moins un cas par année de tuberculose active (confirmée ou probable);
  - ou
  - b. au cours des 10 dernières années, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'incidence annuelle moyenne de tuberculose active (confirmée ou probable) est supérieure à 30/100 000 personnes-années.
- 5) Pour les villages identifiés au point 4 :
  - Si l'on estime l'incidence de l'infection à  $> 1$  %, les bénéfices de la vaccination dépassent probablement les risques :
    - considérer offrir la vaccination d'emblée.
  - Si l'on estime que l'incidence annuelle de l'infection pourrait se situer entre 0,1 et 1 % :
    - obtenir, si possible, un meilleur estimé de l'incidence de l'infection en se basant sur les données existantes d'investigations de cas et contacts.
- 6) Dans tous les cas, considérer offrir la vaccination en tenant compte des éléments suivants :
  - L'incidence de l'infection;
  - L'incidence de cas actifs;
  - L'incidence de tuberculose respiratoire à culture positive et à frottis positif, en comparaison avec les seuils recommandés dans les Normes canadiennes;
  - Les intervalles de confiance autour des estimés;
  - Le statut de validation des cas (confirmés ou probables);
  - La contagiosité des cas;
  - L'épidémiologie locale, par exemple :
    - évidence de transmission récente versus seulement des cas de réactivation de tuberculose ancienne;
    - transmission dans la communauté versus dans un milieu familial;
    - évidence ou non de transmission vers les enfants;
  - Les délais de diagnostic des cas;
  - Les capacités d'identification rapide et de la prise en charge des contacts.
- 7) Si la vaccination est réintroduite, considérer faire un rattrapage vaccinal pour les jeunes enfants jusqu'à l'âge de 23 mois, tel qu'effectué dans un des villages en 2012 et un second en 2015.
- 8) Lorsque la vaccination est initiée, la poursuivre pour une durée d'au moins 5 ans. Au terme de cette période, réévaluer la pertinence de la vaccination selon les critères ci-dessus, tout en tenant compte de l'effet du BCG sur le TCT si l'on souhaite faire un dépistage de l'ITL.



# 1 Introduction

## Contexte

Une demande d'avis concernant l'utilisation du BCG dans le contexte d'une recrudescence de la tuberculose dans certains villages du Nunavik a été transmise au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) par le Directeur de santé publique du Nunavik (lettre du 28 octobre 2014). Un avis a été préparé par un Groupe de travail ad hoc et une version modifiée a été approuvée par le CIQ en date du 11 septembre 2015.

Le Nunavik a connu un déclin marqué de l'incidence de la tuberculose entre les années 1950 et les années 1980, puis un déclin continu mais moins accentué jusqu'au milieu des années 2000. En 2003, aucun cas n'a été déclaré. La vaccination des nouveau-nés avec le bacille Calmette-Guérin (BCG), auparavant offerte dans toutes les communautés du Nunavik, a été cessée à travers le territoire le 1<sup>er</sup> juillet 2004. La tuberculose est toutefois en recrudescence au Nunavik depuis le milieu des années 2000 (sans lien probable avec la cessation du BCG, puisque la majorité des cas surviennent chez des gens vaccinés). En 2011-2012, une éclosion importante dans un des villages a mené à la réintroduction du BCG dans ce village. À la suite d'une éclosion et de la transmission continue de tuberculose dans un second village, l'équipe de la Direction de santé publique du Nunavik a aussi décidé d'y réintroduire le BCG, avec une initiation de la vaccination en août 2015. Elle considère la réintroduction du BCG dans d'autres villages où l'incidence de la tuberculose est particulièrement élevée, mais souhaite d'abord évaluer les avantages et les désavantages d'une telle intervention. L'objectif principal d'un programme de vaccination avec le BCG est de prévenir les formes graves de la tuberculose chez les jeunes enfants, notamment la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire.

## Objectif

L'objectif de cet avis est de soutenir la Direction de santé publique du Nunavik dans sa réflexion concernant la possible réintroduction du BCG dans certaines communautés.

## Sources de données et méthodes

### *Épidémiologie*

Pour décrire l'épidémiologie de la maladie, les données sur les cas déclarés de tuberculose ont été fournies par la Direction de santé publique du Nunavik (banque de données MADO). Les données de population proviennent des recensements de 1991 à 2011. La population des années entre les recensements a été estimée en supposant une croissance linéaire entre deux recensements consécutifs.

### *Programmes et plans d'action*

L'information sur les programmes et plans d'action du Nunavik sur la tuberculose a été fournie par la Direction de santé publique du Nunavik.

### *Caractéristiques du vaccin*

Pour obtenir des données d'efficacité du vaccin, les Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7<sup>e</sup> édition (2014) ont servi de base, particulièrement le chapitre sur le BCG[1]. Les études citées dans les Normes canadiennes ont été retrouvées et leur méthodologie et résultats ont été décrits et analysés. Une recherche d'études plus récentes a aussi été faite.

Une approche similaire a été adoptée pour obtenir les données sur les effets indésirables du vaccin. Les études canadiennes citées par les Normes canadiennes ou dans l'avis du Comité consultatif national en immunisation[2] ont été privilégiées.

Une recherche de la littérature a été faite pour identifier des études récentes évaluant l'effet du BCG sur le résultat du TCT.

#### *Recommandations existantes*

Les recommandations canadiennes et internationales ont été considérées.

#### *Utilisation du BCG au Canada*

Les données sur la vaccination au BCG ailleurs au Canada ont été obtenues du site de l'Agence de la santé publique du Canada[3].

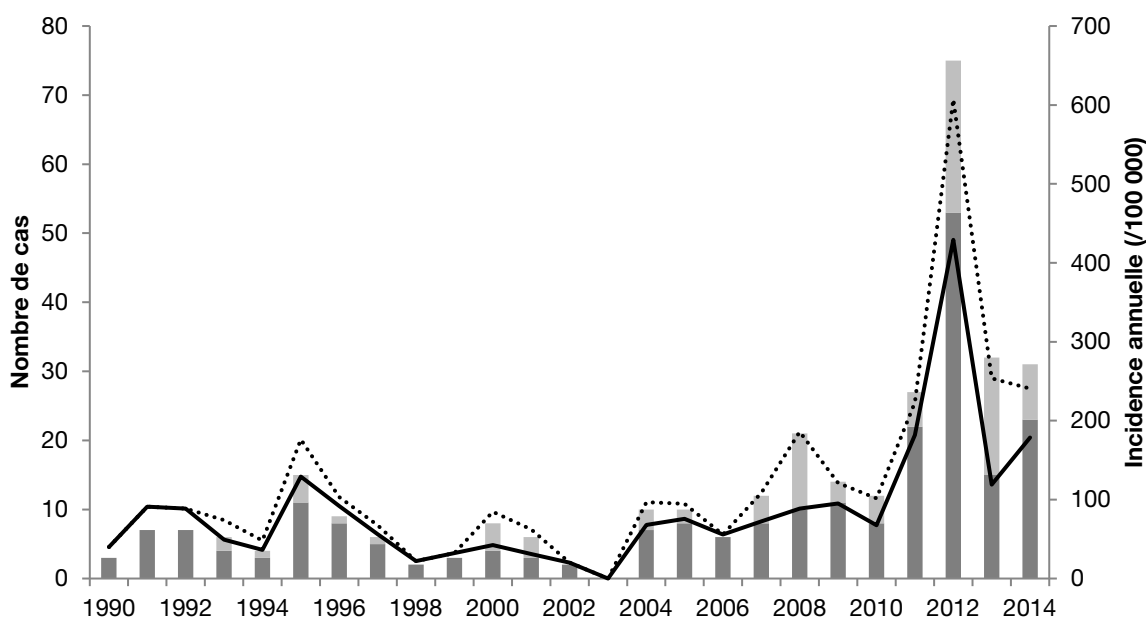
#### *Quantification des risques et bénéfices*

Les méthodes sont décrites à même la section sur la quantification des risques et bénéfices de la réintroduction du BCG. L'information sur les éclosions de 2011-2012 et 2013-2014 provient de la Direction de santé publique du Nunavik.

## 2 Épidémiologie de la tuberculose au Nunavik

L'incidence de la tuberculose au Nunavik, qui était en diminution depuis les années 80 et qui a atteint un minimum en 2003, où aucun cas n'a été déclaré, est en ré-augmentation depuis le milieu des années 2000. En 2012, 53 cas confirmés et 22 cas probables ont été déclarés, correspondant à une incidence annuelle de 607 cas /100 000 personnes, de loin la plus élevée depuis les années 90. L'incidence est par la suite demeurée bien plus élevée que ce qui avait été observé avant 2011 (figure 1). Elle est de loin supérieure à l'incidence pour l'ensemble du Canada, qui était à 4,8/100 000 personnes en 2012[4]. De 1990 à 2014, 328 cas de tuberculose ont été déclarés au Nunavik, dont 233 étaient confirmés.

**Figure 1 Cas de tuberculose déclarés, Nunavik, 1990-2014**



Bâtonnets gris foncé : nombre de cas confirmés. Bâtonnets gris pâle : nombre de cas probables.

Ligne pleine : incidence de cas confirmés. Ligne pointillée : incidence de cas totaux (confirmés ou probables). Incidence calculée selon les données de population des recensements de 1991, 1996, 2001, 2006 et 2011, avec extrapolation linéaire pour les autres années.

Source : MADO, données extraites le 25 juin 2015.

Plus de la moitié des cas des 25 dernières années ont été déclarés lors des 5 dernières années (2010-2014), la très grande majorité étant des cas de tuberculose respiratoire (tableaux 1 et 2).

**Tableau 1 Cas de tuberculose déclarés selon le diagnostic<sup>1</sup> clinique, Nunavik, 2010-2014**

Diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage*
Respiratoire	173	98 %
Primaire	38	21 %
Pulmonaire	121	68 %
Autres respiratoires	12	7 %
Non spécifié	27	15 %
Miliaire	1	1 %
Système nerveux central	0	0 %
Autres	7	4 %
<b>Total</b>	<b>177</b>	

\* Pourcentage sur le total de cas déclarés. Un cas peut avoir plus d'un diagnostic.

Source : MADO, données extraites le 25 juin 2015.

**Tableau 2 Cas de tuberculose déclarés selon le statut de validation, le site d'infection et la contagiosité, Nunavik, 2010-2014**

	Nombre de cas	Incidence/100 000
Tuberculose déclarée	177	287
Tuberculose avec confirmation microbiologique	121	196
Tuberculose respiratoire à culture positive*	113	183
Tuberculose respiratoire à frottis positif*	33	53

\* Sur expectorations, lavage bronchique ou lavage gastrique.

Source : MADO, données extraites le 25 juin 2015.

## 2.1 Épidémiologie par village

Le Nunavik comprend 14 villages avec une population de 195 à 2 375 personnes par village (Statistiques Canada, Recensement 2011). Ces villages sont relativement isolés l'un de l'autre, étant accessibles seulement par avion.

Les cas ne sont pas distribués également entre les villages (tableau 3). Il convient donc de décrire l'épidémiologie propre à chaque village. De plus, certaines hypothèses sont émises concernant la transmission de la tuberculose dans chaque village.

<sup>1</sup> Selon le diagnostic inscrit dans la banque MADO : Primaire : « Primaire » ou CIM-10 A15.7 et 16.7; Pulmonaire : « Pulmonaire », « Pulm. ass. avec silicose » ou CIM-10 A15.0-A15.3, A15.5, A15.9, A16.0-A16.2, A16.4, A16.9; Autre forme respiratoire : « Pleurésie », « Autre respiratoire » ou CIM-10 A15.4 A15.6, A15.8, A16.3, A16.5, A16.8; Respiratoire, non spécifié : CIM-10 A15 ou A16 sans sous-diagnostic. Miliaire : « Miliaire » ou CIM-10 A19, A19.0-A19.9; Système nerveux central : « Système nerveux central » ou CIM-10 A17, A17.0-A17.9; Autre : « Abdominal (ganglions mésentériques, intestin, péritoine) », « Os et articulations », « Génito-urinaire », « Ganglionnaires (cou, aisselle, aine) », « Autre non-respiratoire » ou CIM-10 A18, A18.0-A18.8.

**Tableau 3 Incidence annuelle moyenne de la tuberculose active selon le village, Nunavik, 2010-2014**

Village	Incidence annuelle moyenne (/100 000)	
	Cas déclarés (confirmés + probables)	Cas confirmés
A	2 107	1 597
B	687	395
C	396	220
D	225	163
E	64	64
F	56	28
G	35	0
H	25	17
I	12	0
J	0	0
K	0	0
L	0	0
M	0	0
N	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>287</b>	<b>196</b>

Source : MADO, données extraites le 25 juin 2015.

### Villages à faible incidence

Depuis 1990, aucun cas de tuberculose n'a été déclaré dans deux des villages. Entre 1 et 3 cas ont été déclarés pour quatre autres villages. Ces villages auraient une faible charge historique de tuberculose, et donc un faible risque de réactivation et de transmission subséquente.

### Villages à incidence intermédiaire

Dans chacun de trois villages, de 7 à 11 cas ont été déclarés depuis 1990, soit isolément soit en agrégats de 2-3 cas, ce qui pourrait suggérer quelques cas de réactivations dont certains menant à une transmission limitée. Pour un quatrième village, l'incidence était plus élevée dans les années 90, mais un seul cas a été déclaré dans les cinq dernières années.

### Village à forte incidence

Quatre villages ont une incidence plus élevée de tuberculose.

Pour un des villages, on observe, depuis la fin des années 90, des années avec 4-5 cas déclarés de tuberculose, intercalées d'un nombre variable d'années sans cas. Ce portrait pourrait suggérer une transmission continue de la maladie, avec des cas secondaires identifiés lors de l'investigation d'un cas index, et d'autres cas secondaires identifiés seulement quelques années plus tard alors qu'ils développent la maladie.

Dans un second village avec une incidence élevée, des cas de tuberculose ont été déclarés à presque toutes les années depuis 1990, suggérant une transmission continue de la maladie. En 2009-2011, à la suite d'une éclosion, 21 cas ont été déclarés.

Un autre village a aussi connu ce qui ressemble à des années de transmission continue de la tuberculose, avec des cas à presque toutes les années. Par contre, des analyses génétiques faites sur les échantillons de 1990 à 2012 démontrent que 3 souches différentes ont circulé durant ces années[5]. Les souches I et II se sont éteintes en 1996 et 2004 respectivement. La souche III a été détectée pour la première fois en 2007, représentant probablement un cas de réactivation. Ce cas aurait mené à des cas secondaires et tertiaires, culminant en une éclosion en 2007-2008 (14 cas), puis en une éclosion majeure en 2011-2012 (69 cas). Une autre éclosion a fait 22 cas en 2013-2014.

Quant au quatrième village avec une incidence élevée, la tuberculose y était absente de 1985 à 2006. Par la suite, il y a eu transmission de deux souches distinctes. La transmission a culminé avec une éclosion faisant 23 cas en 2013 et se poursuivant en 2014 et 2015.

### Mobilité entre les villages

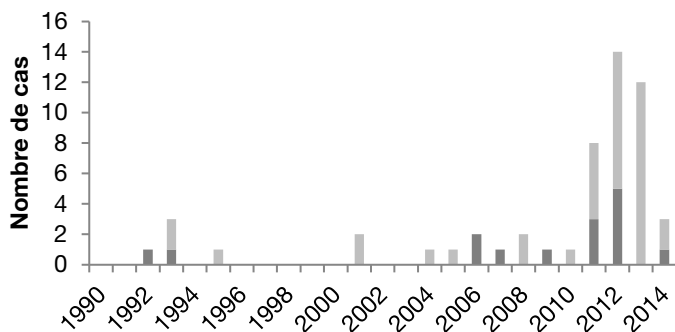
Il existe une mobilité importante entre les villages. Lors d'investigations d'éclosions, il arrive que des contacts vivent dans un village autre que celui du cas index. Par contre, les contacts étroits sont en général dans le même village que le cas index et la majorité de la transmission se fait à l'intérieur du village.

Des analyses génétiques récentes permettent de confirmer que la transmission se fait de façon nettement prédominante à l'intérieur même des communautés et beaucoup plus rarement d'une communauté à une autre[6].

## 2.2 Tuberculose chez les enfants

Parmi les 318 cas de tuberculose déclarés au Nunavik entre 1990 et 2014, 53 étaient chez des enfants de moins de 5 ans; parmi ceux-ci, 15 étaient des cas confirmés. Treize cas sont survenus chez des moins de 1 an, dont 1 cas confirmé.

**Figure 2 Cas de tuberculose chez les moins de 5 ans, Nunavik, 1990-2014**



Bâtonnets gris foncé : nombre de cas confirmés. Bâtonnets gris pâle : nombre de cas probables.

Source : MADO, données extraites le 25 juin 2015.

Parmi les cas confirmés chez les enfants, aucun n'a développé de méningite tuberculeuse<sup>2</sup> ou de tuberculose miliaire (disséminée) et aucun n'est décédé. Sauf deux cas de 1992 et 1993, aucun n'avait reçu le BCG.

<sup>2</sup> À la suite de la rédaction du présent avis, un cas de méningite tuberculeuse a été diagnostiqué en 2016 chez un enfant âgé de 5 ans.

### 3 Programmes et plans d'action du Nunavik sur la tuberculose

Le plus récent plan d'action du Nunavik sur la tuberculose, adopté en 2013, adhère à la vision de l'OMS sur la nature des déterminants, largement environnementaux et sociaux de la maladie, et adopte l'objectif d'élimination de cette dernière pour 2040[7]. Les objectifs intermédiaires d'incidence annuelle moyenne de 30/100 000 p.-a pour 2020 puis de 3,5 /100 000 p.-a pour 2030 sont énoncés. Le plan d'action préconise des interventions particulières dans les domaines de la promotion de la santé et du bien-être, de la prévention et de la protection, ainsi que de la surveillance, de l'évaluation et de la recherche. Enfin, le plan d'action énonce les conditions de mise en œuvre et de gestion du plan.

Le volet promotion mise sur l'action intersectorielle favorable à la santé et le soutien au développement des communautés. Les actions principalement engagées touchent les questions du surpeuplement des logements et la qualité de l'air intérieur (Institut national de santé publique du Québec, Société d'habitation du Québec, Office municipal d'habitation du Nunavik, Centre de recherche du CHU de Québec, Direction régionale de santé publique du Nunavik), la mobilisation des communautés prioritaires (celles à plus haut risque de transmission) autour de la prévention et du contrôle de la tuberculose ainsi que le soutien aux programmes de santé publique en cours sur les facteurs de risque liés à la maladie : VIH, diabète, tabagisme, usage de drogues inhalées, insécurité alimentaire.

Le volet prévention et protection du plan d'action comprend le soutien des pratiques cliniques et communautaires de première ligne, l'implantation de mesures spécifiques pour les communautés prioritaires et l'optimisation de la réponse régionale aux éclosions.

Largement inspiré des Guides québécois et canadiens de prévention et de contrôle de la tuberculose, le programme régional de soutien aux pratiques cliniques a comporté et comporte toujours des singularités en raison des contextes épidémiologiques, géographiques et organisationnels particuliers du Nunavik. Que ce soit autour de l'utilisation du BCG, des seuils d'interprétation des TCT, de la conduite des enquêtes épidémiologiques, du recours systématique à l'observation directe des prises antibiotiques pour les cas actifs (TOD) ou du suivi de la prophylaxie des personnes avec infection tuberculeuse latente (ITL), l'intervention régionale se caractérise par l'ampleur des mesures préconisées et suivies par la Direction de santé publique auprès de ses partenaires cliniques et communautaires.

Les objectifs du volet de contrôle de la maladie visent essentiellement à l'identification et au traitement précoce des cas incidents de même qu'à l'identification et l'antibioprophylaxie des personnes infectées (ITL). À ces fins, le plan d'action régional comprend les éléments suivants, lesquels font l'objet d'interventions systématiques, particulièrement dans les villages à plus haut risque :

- Soutien des compétences communautaires sur la tuberculose (vigilance et consultation précoce, suivis de traitement et d'ITL sous prophylaxie, mobilisation des réseaux sociaux);
- Mise à jour périodique des procédures et des protocoles de même que la formation des cliniciens sur le diagnostic et le management des cas suspects, probables ou confirmés;
- Optimisation des outils de diagnostic radiologique (présence d'appareils de radio pulmonaire dans la moitié des villages; corridor de télédiagnostic avec le RUIS-McGill);

- Optimisation des outils de diagnostic bactériologique (depuis 2012, TAA-GenoXpert en place dans les laboratoires des deux Centres hospitaliers de la région permettant l'identification en moins de 24 heures des cas contagieux; corridor d'expertise et de soutien par les laboratoires de mycobactériologie de l'Hôpital Royal Victoria et de l'INSPQ-LSPQ; caractérisation MIRU de base au LSPQ; séquençage du génome complet accessible à l'HRV);
- Hospitalisation en isolement respiratoire (chambres à pression négative) des cas suspects, probables ou confirmés dans l'un ou l'autre des deux CH de la région (Puvirnituaq et Kuujjuaq);
- Réseau d'expertise clinique et de référence en pneumologie pédiatrique (Hôpital de Montréal pour enfants) et adulte (Hôpital thoracique de Montréal);
- Coordination des enquêtes épidémiologiques, des suivis de traitement et de prophylaxie par l'équipe régionale en maladie infectieuse de la Direction de santé publique avec le soutien de personnel régulier, ou dédié à la TB, des cliniques (CLSC) locales;
- Soutien aux bureaux de santé du personnel des deux Centres de santé en vue de l'application d'un plan de santé au travail qui tient compte de la tuberculose.

Pour leur part, les objectifs de surveillance, d'évaluation et de recherche visent la consolidation des activités en cours et la bonification des outils de monitoring épidémiologique et programmatique ou encore l'acquisition de connaissances au bénéfice des divers usagers. Un ensemble de partenaires sont impliqués : Agence de la santé publique du Canada, Institut national de santé publique du Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, RUIS-McGill, DRSP et Centres de santé Inuulitsivik et Tulattavik de l'Ungava.

Les conditions de mise en œuvre et de gestion du plan d'action actuel requièrent l'implication concertée d'instances nationales (MSSS-INSPQ) et régionales (Établissements de santé, Direction de santé publique et Régie régionale du Nunavik) en vue de la réduction puis de l'élimination de la tuberculose au Nunavik. La demande d'avis sur le BCG et la présente production du CIQ s'inscrivent dans cette perspective.

Enfin, la production de bilans périodiques sur l'avancement des mesures du plan d'action est préconisée.

## 4 Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire

Le BCG est utilisé principalement pour prévenir les formes sévères de la tuberculose chez les jeunes enfants, soit la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire.

La méningite tuberculeuse est une urgence médicale et a souvent des conséquences dévastatrices : 25 % auront un déficit neurologique permanent et la mortalité est de 15 à 40 %. Au Canada en 2010, 1,4 % des cas déclarés de tuberculose (enfants et adultes) atteignaient le système nerveux central (SNC). En général, une méningite est présente chez 75 % des patients avec atteinte du SNC[8].

Les termes « tuberculose miliaire » et « tuberculose disséminée » sont utilisés de manière interchangeable. La mortalité de la tuberculose miliaire est élevée, pouvant atteindre 20 % malgré les traitements appropriés. Lorsque l'incidence est élevée, la tuberculose miliaire touche principalement des enfants, surtout de moins de 1 an. Par contre, lorsque l'incidence est faible, elle touche surtout des personnes âgées ou dont l'état est associé avec un déficit immunitaire. De 15 à 20 % des patients avec tuberculose miliaire ont une atteinte du SNC. Au Canada en 2010, 1,0 % des cas déclarés de tuberculose étaient des cas de tuberculose miliaire[8].

Selon une revue de la littérature sur l'évolution naturelle de la maladie[9] citée dans le chapitre sur la tuberculose de l'enfant des Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse[10], le risque de développer une tuberculose pulmonaire après une primo-infection non traitée va de 30-40 % chez les moins de 1 an à 5 % chez les 2-4 ans. Le risque de développer une méningite tuberculeuse ou une tuberculose miliaire après une primo-infection va de 10-20 % à 0,5 % respectivement (tableau 4); une moyenne pondérée sur 5 ans donne un risque de 4 % pour les < 5 ans. Il s'agit toutefois du risque pour une infection non traitée.

**Tableau 4 Risque de développer une tuberculose active à la suite d'une primo-infection non traitée chez des enfants immunocompétents**

Âge lors de la primo-infection	Pourcentage (%) qui développe, après une primo-infection :		
	Aucune maladie	Maladie pulmonaire	Méningite tuberculeuse ou tuberculose miliaire
< 1 an	50	30-40	10-20
1-2 ans	70-80	10-20	2-5
2-5 ans	95	5	0,5
5-10 ans	98	2	< 0,5
> 10 ans	80-90	10-20	< 0,5

Tableau adapté de Marais *et al.*[9]

D'autres auteurs utilisent un risque plus faible dans leurs analyses. Dans une méta-analyse évaluant le coût-efficacité du BCG, Trunz *et al.*[11] utilisent un risque de développer une méningite tuberculeuse de 0,7-1,0 % et un ratio de tuberculose miliaire : méningite tuberculeuse de 0,25-0,5, à la suite d'une primo-infection chez un enfant de moins de 5 ans. Similairement, dans une étude de modélisation de risques et bénéfices du BCG chez les populations autochtones du Canada, Clark *et al.*[12] utilisent un risque de développer une méningite tuberculeuse suivant une primo-infection chez un enfant de moins de 5 ans de 0,88 % et un risque de développer une tuberculose miliaire de 0,19 %. Ces estimés sont cohérents avec ce qui est rapporté ou utilisé dans d'autres études citées par les auteurs, rapportant un risque de méningite tuberculeuse de 0,5-1 % [13-16].



## 5 Efficacité du BCG

### 5.1 Protection contre la TB active

---

#### Selon les Normes canadiennes

Le BCG accroît la résistance au développement d'une TB primaire, mais ne prévient pas le développement d'une TB secondaire chez les personnes déjà infectées. L'efficacité du BCG pour protéger contre la TB active est variable selon les études, allant de 0-80 %, avec une efficacité globale de 50 % selon une méta-analyse[17], mais plus près de 80 % pour les études les plus rigoureuses. Une étude plus récente au Kazakhstan[18] suggère une efficacité de l'ordre de 50-90 %.

#### Études citées par les Normes canadiennes

- Colditz *et al.*[17] :
  - Méthode : Méta-analyse de 14 essais prospectifs et de 12 études cas-témoins. Parmi celles-ci, 13 essais prospectifs, dont 7 randomisés (1948-1980) et 10 études cas-témoins (1983-1991) évaluent l'efficacité du BCG pour protéger contre la TB active.
  - Résultats : L'efficacité du BCG rapportée est de 51 % (IC 95 % 30-60 %) selon les 13 essais prospectifs et 50 % (IC 95 % 36-61 %) selon les 10 études cas-témoins. Selon les 3 études cas-témoins avec vaccination chez les nourrissons et confirmation histologique ou par culture, l'efficacité était de 83 % (IC 95 % 58-93 %). Il y a une grande hétérogénéité entre les études, expliquée à 66 % par la distance de l'équateur (efficacité augmente avec la distance) et la qualité des études (efficacité augmente avec la qualité).
- Favorov *et al.*[18] :
  - Méthode : Étude de cohorte au Kazakhstan, où un arrêt temporaire de la vaccination a permis cette étude quasi expérimentale. Quatre cohortes de naissance ont été incluses : Cohorte A : pas de BCG, septembre 2004 – mars 2005, N = 161 000; Cohorte B : Microgen, Russie, septembre 2002 – mars 2003, N = 138 000; Cohorte C : Torlak, Serbie, septembre 2003 – mars 2004, N = 151 000; Cohorte D : BCG Laboratory, Japon, septembre 2005 – mars 2006, N = 169 000. Elles ont été suivies pendant 3 ans.
  - Résultats : L'efficacité pour prévenir la TB clinique variait entre 22 % (IC 95 % 7-35 %) pour le vaccin russe et 69 % (IC 95 % 61-75 %) pour le vaccin japonais. L'efficacité pour prévenir la TB confirmée par culture était de 51 % (NS) pour le vaccin russe et 92 % (IC 95 % 39-99 %) pour le vaccin japonais.

#### Autres méta-analyses plus récentes ou non citées dans les Normes canadiennes

- Colditz *et al.*[19] :
  - Méthode : Méta-analyse de 5 études randomisées contrôlées (ERC) (1946-1960) et de 11 études cas-témoins (1983-1993) évaluant la vaccination chez les moins de 1 an; parmi celles-ci, 4 ERC et 9 études cas-témoins évaluent la protection contre la TB.
  - Résultats : L'efficacité du BCG est de 74 % (IC 95 % 62-83 %) selon les 4 ERC et de 52 % (IC 95 % 38-64 %) selon les 9 études cas-témoins. L'efficacité pour prévenir les cas de TB confirmée est de 83 % (IC 95 % 58-93 %) selon 3 études cas-témoins.

- Mangtani *et al.*[20] :
  - Méthode : Méta-analyse de 21 ECR (ou quasi randomisés) dont 18 évaluant l'efficacité pour protéger contre la TB pulmonaire (1933-1988). Études incluses dans méta-analyse antérieure de Colditz plus 5 études additionnelles.
  - Résultat : L'efficacité pour prévenir la TB pulmonaire est évaluée à 50 % (IC 95 % 28-65 %). L'efficacité rapportée varie selon l'âge à la vaccination et la documentation du TCT, la latitude, et le risque de biais de détection de l'étude.
    - Âge : L'efficacité rapportée est plus élevée chez les enfants et lorsqu'il y a confirmation d'un TCT négatif prévacination : selon 5 études évaluant la vaccination néonatale, l'efficacité est de 59 % (IC 95 % 42-71 %) et selon 4 études évaluant la vaccination scolaire à la suite d'un TCT rigoureux, l'efficacité est de 74 % (IC 95 % 63-82 %). La vaccination scolaire sans TCT rigoureux, ou la vaccination chez d'autres groupes d'âge, apparaît moins efficace, avec des intervalles de confiance qui chevauchent le 0.
    - Latitude : L'efficacité est plus élevée pour les études se déroulant au-dessus du 40° parallèle (68 %, IC 95 % 54-78 %) comparativement à celles se déroulant entre le 20° et 40° parallèle (32 %, IC 95 % 5-52 %) et celles se déroulant sous le 20° parallèle (22 %, non significatif).
    - Risque de biais de détection de la TB : Les études avec le plus faible risque de biais de détection rapportent une efficacité de 60 % (IC 95 % 36-75 %) tandis que celles avec un risque plus élevé rapportent une efficacité de 22 % (IC 95 % 5-37 %).

#### **Autres études plus récentes non incluses dans les méta-analyses**

- Peireira *et al.*[21] :
  - Méthode : Étude randomisée contrôlée (cluster randomized) d'enfants de 7-14 ans sans vaccination antérieure (sans cicatrice), Salvador, Brésil (octobre 1996-décembre 1997; suivi ad 2006) et Manaus, Brésil (septembre-décembre 1998; suivi ad 2007). Le groupe BCG comprend 385 écoles et 20 622 enfants, le groupe contrôle comprend 365 écoles et 18 507 enfants.
  - Résultat : L'efficacité pour prévenir la TB est évaluée à 25 % (IC 95 % 3-43 %) au total, 34 % à Salvador (IC 95 % 8-53 %) et 8 % à Manaus (non significatif).
- Michelsen *et al.*[22] :
  - Méthode : Étude de cohorte. Suivi jusqu'en décembre 2012 des cohortes de naissance 1982-2006 au Groenland, où le vaccin BCG avait été cessé entre 1991 et 1997, mais donné à la naissance pour les autres cohortes.
  - Résultats : L'efficacité pour prévenir la TB est évaluée à 50 % (IC 95 % 5-74 %).

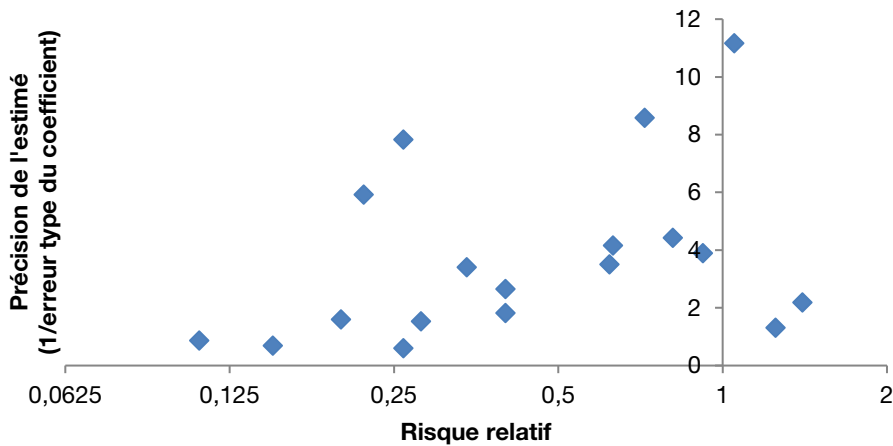
#### **Analyse de la littérature et conclusion**

L'efficacité du BCG pour protéger contre la TB (pulmonaire ou tous sièges confondus) est généralement évaluée à 50 % dans les diverses méta-analyses, mais avec un intervalle de confiance assez large allant de 28 % à 65 % dans la méta-analyse la plus récente[20]. Cet estimé apparaît cohérent entre les différentes méta-analyses : méta-analyse d'études contrôlées[17, 20] et méta-analyse d'études cas-témoins[17].

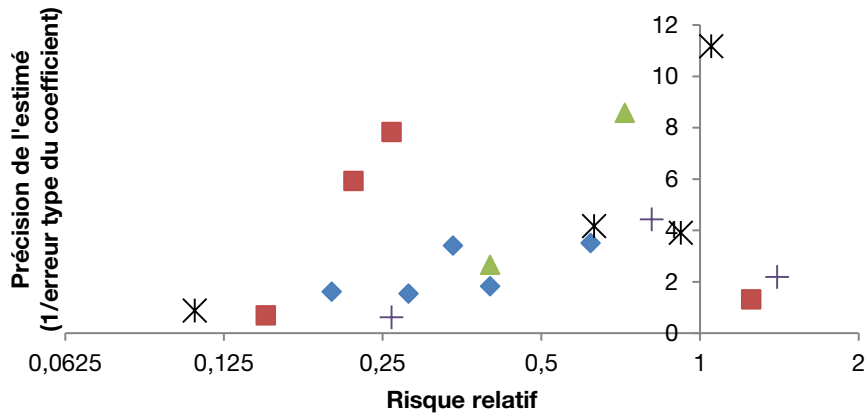
La majorité des études sont anciennes (pour la plupart, années 40 à 70 pour les essais randomisés, années 80 pour les études cas-témoins). On peut se questionner sur les standards de qualité des études à cette époque, surtout pour les plus anciennes, et sur le risque de biais de publication. Deux graphiques en entonnoir ou « funnel plots » basés sur les études de la méta-analyse de Mangtani *et al.*[20] sont présentés ci-dessous. L'analyse de l'ensemble des études pourrait suggérer un biais de publication (figure 3a). Toutefois, une hétérogénéité entre les études, où l'ampleur de l'effet réel pourrait être corrélée à la taille de l'échantillon, pourrait mener à une fausse impression de biais de publication (figure 3b). De plus, les études plus récentes[18, 21-22] semblent aller dans le même sens que les études antérieures, suggérant une protection modérée contre la TB (pulmonaire ou tous sièges confondus).

**Figure 3** Précision des résultats de l'étude en fonction de l'effet observé – études provenant de la méta-analyse de Mangtani *et al.*, 2014 évaluant l'efficacité du BCG contre la TB pulmonaire

a) Ensemble des études



b) Études classées selon l'âge à la vaccination et selon la présence ou non d'un TCT rigoureux avant la vaccination : vaccination néonatale (losanges), scolaire avec TCT (carrés), scolaire sans TCT (triangles), autres groupes d'âge avec TCT (+) et autres groupes sans TCT (étoiles)



Par ailleurs, la très grande hétérogénéité dans les résultats des études suggère que l'estimé de 50 % a peu de signification dans un contexte réel. Ainsi, le BCG semble plus efficace s'il est donné à des nourrissons (autour de 60 %) ou des enfants d'âge scolaire avec un TCT négatif (autour de 75 %) que s'il est donné à des enfants avec TCT inconnu ou à des adultes[20]. Il semble aussi plus efficace si la latitude est plus élevée, possiblement lié à une plus faible incidence des mycobactéries non tuberculeuses qui pourraient interférer avec l'efficacité du vaccin[20]. Finalement, les études de plus haute qualité et les études qui comportent un plus faible risque de biais de détection de la TB, par exemple celles qui utilisent une confirmation microbiologique, estiment une efficacité du vaccin plus élevée[17-18, 20], ce qui suggérerait une efficacité supérieure à 50 %.

Pour le contexte qui nous intéresse (la possible réintroduction du BCG chez les nouveau-nés de certaines communautés du Nunavik), l'étude de Michelsen *et al.*[22] est particulièrement intéressante, puisqu'elle est conduite au Groenland chez une population et dans un contexte qui se rapproche de ceux du Nunavik. L'efficacité pour prévenir la TB y est évaluée à 50 %. Bien que l'intervalle de confiance soit très large (5-74 %), les résultats demeurent cohérents avec ceux des méta-analyses antérieures.

## 5.2 Protection contre la méningite tuberculeuse et la TB miliaire

---

### Selon les Normes canadiennes 2014

Le BCG préviendrait jusqu'à 85 % des méningites tuberculeuses et TB miliaires (ou disséminées) selon une méta-analyse[23], ou de 70 à 90 % des méningites tuberculeuses selon une étude plus récente au Kazakhstan[18].

### Études citées par les Normes canadiennes

- Colditz *et al.*[17] :
  - Méthode : Méta-analyse décrite plus haut. Cinq études cas-témoins évaluent la protection contre la méningite tuberculeuse et 3 études cas-témoins évaluent la protection contre la TB disséminée.
  - Résultats : L'efficacité du BCG est évaluée à 64 % (IC 95 % 30-82 %) pour protéger contre la méningite tuberculeuse et à 78 % (IC 95 % 58-88 %) pour prévenir la TB disséminée.
- Rodrigues *et al.*[23] (seulement le résumé a été consulté) :
  - Méthode : Méta-analyse d'ERC et d'études cas-témoins.
  - Résultats : L'efficacité pour prévenir la méningite tuberculeuse ou la TB miliaire est de 86 % (IC 95 % 65-95 %) selon les ERC et de 75 % (IC 95 % 61-84 %) selon les études cas-témoins.
- Favorov *et al.*[18] :
  - Méthode : Étude de cohorte décrite plus haut. Suivi de 21 mois pour la méningite tuberculeuse.
  - Résultats : L'efficacité pour prévenir la méningite tuberculeuse variait entre 71 % pour le vaccin japonais et 89 % pour le vaccin serbe, mais les intervalles de confiance sont très larges et chevauchent le 0, sauf pour le vaccin serbe (IC 95 % 14-99 %).

### Autres méta-analyses plus récentes ou non citées dans les Normes canadiennes

- Colditz *et al.*[19] : idem à 1994 pour les études sur la méningite tuberculeuse et la TB disséminée.
- Trunz *et al.*[11] :
  - Méthode : Méta-analyse de 14 études cas-témoins évaluant l'efficacité pour prévenir la méningite tuberculeuse (1987-1996) et de 4 études cas-témoins évaluant l'efficacité pour prévenir la TB disséminée (1980-1988) (études incluses dans les méta-analyses antérieures de Colditz et de Rodriguez plus 7 études additionnelles).
  - Résultats : L'efficacité du BCG est évaluée à 73 % (IC % 67-79 %, variation entre les études 47 %-98 %) pour prévenir la méningite tuberculeuse, et à 77 % (IC % 58-87 %, variation entre les études 70 %-80 %) pour prévenir la TB miliaire.
- Mangtani *et al.*[20] :
  - Méthode : Méta-analyse décrite plus haut. Six ERC évaluant l'efficacité contre la méningite tuberculeuse et/ou TB miliaire (1933-1950).
  - Résultats : L'efficacité pour prévenir la méningite tuberculeuse et/ou TB miliaire évaluée à 85 % (IC 95 % 69-92 %).

### Analyse de la littérature et conclusion

L'efficacité rapportée du BCG pour prévenir la méningite tuberculeuse et la TB miliaire (disséminée) est plus homogène entre les études. Bien que les études individuelles rapportent une efficacité qui puisse aller de 45 à 98 %[11], les méta-analyses d'ERC [20, 23] et d'études cas-témoins [11, 17, 19, 23] rapportent des estimés allant de 64 % à 85 %; les deux plus récentes méta-analyses rapportent une efficacité allant de 73 % à 85 %, avec des intervalles de confiance dont la limite inférieure dépasse le 50 %. Il y a consensus pour dire que le BCG offre une protection importante, bien que imparfaite, contre la méningite tuberculeuse et la TB disséminée.

## 5.3 Protection contre les décès secondaires à la TB

---

Les Normes canadiennes ne spécifient pas l'efficacité du BCG pour prévenir les décès secondaires à la TB. La méta-analyse de Colditz *et al.*[17], basée sur 7 essais prospectifs publiés entre 1948 et 1974, rapporte une efficacité de 71 % (IC 95 % 47-84 %).

## 5.4 Protection contre l'infection tuberculeuse

---

Les Normes canadiennes mentionnent que, bien que l'opinion générale basée sur des études épidémiologiques et des résultats d'autopsie soit que le BCG ne prévient pas l'infection tuberculeuse, les nouvelles études basées sur les tests de libération de l'interféron gamma remettent en doute cette opinion.

Une récente méta-analyse de 14 études (3 855 participants) utilisant les tests de libération de l'interféron gamma estime que le BCG offre une protection de 19 % contre l'infection tuberculeuse (ratio de risque 0,81, IC 95 % 0,71-0,92)[24]. Plus récemment, l'étude de Michelsen *et al.*[22], conduite au Groenland dans un contexte semblable à celui qui nous intéresse, estime l'efficacité du vaccin pour prévenir l'infection tuberculeuse latente à 20 %, basée sur un ratio de cote de 0,52 (IC 95 % 0,32-0,85).

## 5.5 Durée de la protection

---

Les Normes canadiennes mentionnent que la durée de la protection offerte par le BCG n'est pas clairement établie. Selon une méta-analyse de 10 études randomisées contrôlées[25], l'efficacité diminuait avec le temps dans 7 études (statistiquement significatif pour une étude seulement) et augmentait dans 3 études (non significatif). Il y avait hétérogénéité de l'efficacité lorsqu'évaluée à  $\leq 2$  ans,  $> 2$  ans et  $\leq 10$  ans. À  $> 10$  ans, l'efficacité a été évaluée à 14 % (IC 95 % 9-32 %). Les auteurs concluent que le vaccin est probablement peu efficace après 10 ans. Un essai contrôlé non randomisé chez des Autochtones américains suggère une efficacité qui irait jusqu'à 60 ans, durée maximale du suivi[26]. Par contre, les nombres de cas de tuberculose observés à la fin de la période de suivi sont petits et les intervalles de confiances ne sont pas présentés. Finalement, notons que l'efficacité observée par Favorov *et al.*[18] dans l'étude récente au Kazakhstan était à l'intérieur d'une période de suivi de 3 ans suivant la naissance.

En somme, beaucoup d'incertitudes demeurent quant à la durée de la protection.

## 6 Effets indésirables liés au BCG

Les réactions indésirables à la suite du BCG peuvent être locales (ulcération cutanée, adénite suppurante ou abcès localisé persistant) ou généralisées, dont l'ostéite et l'infection disséminée par le BCG[1]. L'infection disséminée par le BCG (BCGite disséminée) est la réaction la plus grave; elle survient habituellement chez des nourrissons immunodéprimés et est généralement mortelle.

Deeks *et al.*[27] ont recensé les événements indésirables sévères reliés au BCG chez des enfants canadiens, rapportés dans le système canadien de surveillance active entre 1993 et avril 2002. Ils ont ensuite évalué la probabilité que chacun de ces événements soit effectivement associé au BCG. Vingt et un cas ont été identifiés : 6 cas de BCGite, 2 cas d'ostéomyélite, 8 cas d'abcès, 4 cas de lymphadénites/adénites et 1 cas de cellulite. Ils ont déterminé que 14 des cas (dont les 6 BCGite) étaient très probablement associés au BCG, et 5 des cas y étaient probablement associés.

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR), citée par les Normes canadiennes, aurait dans une étude de 1988 estimé le risque de BCGite disséminée à 3 par million de doses. D'autres ont estimé un risque de 0,19 à 1,56 par million de doses, tel que rapporté par le Comité consultatif national en immunisation[2].

Les cas de BCGite survenus chez des nourrissons des populations autochtones au Canada suggèrent toutefois que le risque pourrait être plus élevé que ce qui a été rapporté dans la littérature internationale. Entre 1992 et 2003, 7 cas de BCGite disséminée ont été rapportés dans le système canadien de surveillance passive des effets indésirables liés à la vaccination, dont 6 étaient chez des enfants autochtones (tableau 5). Deux cas additionnels survenus dans les années 80 ont été recensés dans la littérature. Tous sauf 1 sont survenus chez des enfants des Premières Nations ou des enfants inuits, et tous avaient une immunodéficiences sous-jacente. Tous sauf 1 en sont décédés. Il est difficile d'estimer la mortalité attribuable au BCG puisque ces enfants avaient une immunodéficiences sous-jacente et des infections concomitantes; le BCG a toutefois contribué à une morbidité sévère et possiblement au décès[27].

Parmi les cas de BCGite disséminée recensés au Canada depuis 1982, un est survenu dans les Territoires du Nord-Ouest. Par contre, il est incertain s'il s'agit d'un enfant d'origine inuite ou du peuple Dene (Menzies, D, communication personnelle).

**Tableau 5 Cas d'infection invasive au BCG recensés au Canada, 1982-2003**

Source	Diagnostic	Enfant	Vaccination	Évolution	Immunodéficience
Fitzgerald, 2000	1982	PNI, Colombie-Britannique		Décès, cause non documentée	Immunodéficience congénitale non diagnostiquée
Houde, 1988	Années 80	PNI		Décès secondaire à infections multiples, incluant BCGite disséminée	VIH
SCSESSI	1993	PNI, Manitoba	3 jours	Décès secondaire à BCGite disséminée	DICS (SCID)
SCSESSI	1996	PNI, Alberta	3 semaines	Décès secondaire à infections multiples	Déficience du récepteur de l'interféron gamma
SCSESSI	1996	PNI, Manitoba	3 jours	Décès secondaire à infections multiples	VIH
SCSESSI	1997	PNI, Manitoba	1 jour	Décès secondaire à infections multiples	DICS (SCID)
SCSESSI	1998	PNI, TNO	Naissance	Décès à la suite d'une transplantation de la moelle	DICS (SCID)
SCSESSI	1999	Iran	Naissance	BCGite disséminée à 6,5 ans, survie	DICS (SCID)
SCSESSI	2003	PNI, Manitoba	Naissance	Décès secondaire à infections multiples	DICS (SCID)

Adapté de Dawar *et al.*[28].

SCSESSI : Système canadien de surveillance des effets secondaires suivant l'immunisation.

DICS : Déficit immunitaire combiné sévère (*Severe combined immunodeficiency, SCID*).

PNI : Premières Nations et Inuits.

TNO : Territoires du Nord-Ouest.

À partir de l'ensemble de ces cas, on ne peut pas calculer le risque de développer une BCGite disséminée à la suite du vaccin puisque le nombre total de doses administrées est inconnu. Par contre, Dawar *et al.*[28] ont estimé le risque en se basant sur les doses administrées entre 1996 et 2000 chez les communautés autochtones de la Colombie-Britannique, de l'Alberta, de la Saskatchewan, du Manitoba et du Nord-Ouest de l'Ontario. Chez cette population et dans cette période, 14 622 doses ont été administrées et 3 cas de BCGite disséminée ont été recensés, pour un risque de 205 par million de doses (IC 95 % 62-678). L'estimation des risques d'effets secondaires chez les enfants des Premières Nations, comparée aux estimés mondiaux, a été rapportée par le CCNI[2] (tableau 6).

**Tableau 6 Risque d'effets secondaires associés au vaccin BCG, estimé chez des enfants des Premières Nations, 1996-2000, et estimés rapportés dans le monde**

		Adénite	Ostéite	Infection disséminée
Estimé chez des enfants canadiens des Premières Nations vivant dans des réserves, à la suite de l'administration de 14 622 doses	Nombre absolu d'effets secondaires	11	1	3
	Risque (/million de doses de BCG (IC à 95 %))	752 (375 - 1,346)	68 (1,7 - 381)	205 (62 - 678) <sup>1</sup>
Estimations mondiales	Risque (/million de doses de BCG)	387	1,7 - 72,9	0,19 - 1,56 <sup>2</sup>

Adapté de CCNI 2004.

<sup>1</sup> Intervalle de confiance tiré de Dawar *et al.*[28], publié subséquemment.

<sup>2</sup> Risque de 3 par million de doses selon l'UICMR, citée dans les Normes canadiennes.

### Déficit immunitaire combiné sévère

Une plus haute prévalence de déficits immunitaires, dont le déficit immunitaire combiné sévère (DICS), pourrait expliquer un risque plus élevé de complications sévères à la suite du BCG. Le DICS représente un groupe de pathologies qui se différencient par l'anomalie génétique sous-jacente et le mécanisme pathogénique. La plupart des cas résultent d'une transmission mendélienne récessive ou par le chromosome X. La prévalence du DICS chez les enfants canadiens a été évaluée via le Programme de surveillance pédiatrique canadien de 2004 à 2010. Quarante cas ont été identifiés, dont 7 chez des enfants des Premières Nations, Métis ou Inuits (PNMI). Chez les enfants non autochtones, la prévalence a été estimée à 1,4/100 000 naissances (IC 95 % 1-1,9/100 000); chez les enfants des PNMI, elle a été estimée à 4,4/100 000 naissances (IC 95 % 2,1-9,2/100 000). Aucun de ces enfants n'avait reçu le BCG[29].

Avec une prévalence du DICS de 4,4/100 000, si on présume que chaque enfant avec DICS vacciné développera une BCGite disséminée, le risque global de BCGite disséminée serait de 44 par million de doses. Toutefois, dans une étude de Stephan *et al.*[30], 10 enfants vaccinés avec DICS sur 28 (36 %) ont développé une infection à BCG. De plus, une prévalence de DICS 3 fois supérieure dans les populations autochtones par rapport à d'autres populations ne permet pas d'expliquer un risque de BCGite 100 fois plus élevé. On ne peut pas exclure l'hypothèse d'un agrégat accidentel dans les cas de BCGite rapportés au Canada.

On ne peut pas non plus conclure que la prévalence élevée du DICS observée chez les enfants des PNMI du Canada est indicatrice de la prévalence chez les Inuits du Nunavik. Pour des raisons historiques liées aux migrations en provenance d'Asie et aux naissances d'enfants issus de couples Inuits-Caucasiens, le pool génétique de la population inuite du Nunavik pourrait être différent de celui d'autres nations autochtones du Canada. Les professionnels de la santé qui œuvrent au Nunavik n'ont pas rapporté de cas de DICS dans les quelques décennies antérieures et n'ont pas connaissance de cas rapportés par le passé.

Il est envisageable de faire un dépistage néonatal du DICS et de vacciner les enfants qu'en cas de résultat négatif. Un programme de dépistage du DICS a été mis en œuvre en Ontario[31]. À notre connaissance, l'efficacité et le coût-efficacité de ce programme de dépistage n'ont pas été évalués de manière ex-post au Canada. Une évaluation faite aux États-Unis confirme l'efficacité du test à identifier les cas de DICS, mais ne permet pas d'avoir une bonne idée de l'utilité populationnelle du programme de dépistage et son coût-efficacité[32]. Le test de dépistage qui est proposé ne permet pas d'identifier toutes les formes d'immunodéficience congénitale. Il ne s'agit pas d'une pratique

clinique recommandée au Québec. La mise en œuvre d'un tel dépistage exigerait des ressources considérables pour un rendement excessivement faible vu le petit nombre de naissances dans chaque village et la faible prévalence attendue du DICS.

## **VIH**

Parmi les cas de BCGite rapportés au Canada, deux étaient chez des enfants atteints du VIH. Au Nunavik, le dépistage du VIH durant la grossesse est offert de manière systématique et les refus sont très peu fréquents. Dans le village où la vaccination au BCG a été réintroduite en 2012, le vaccin n'est donné que s'il y a un résultat de dépistage maternel du VIH négatif, tel qu'indiqué au Protocole d'immunisation du Québec.

## 7 Effet du BCG sur la réactivité au TCT

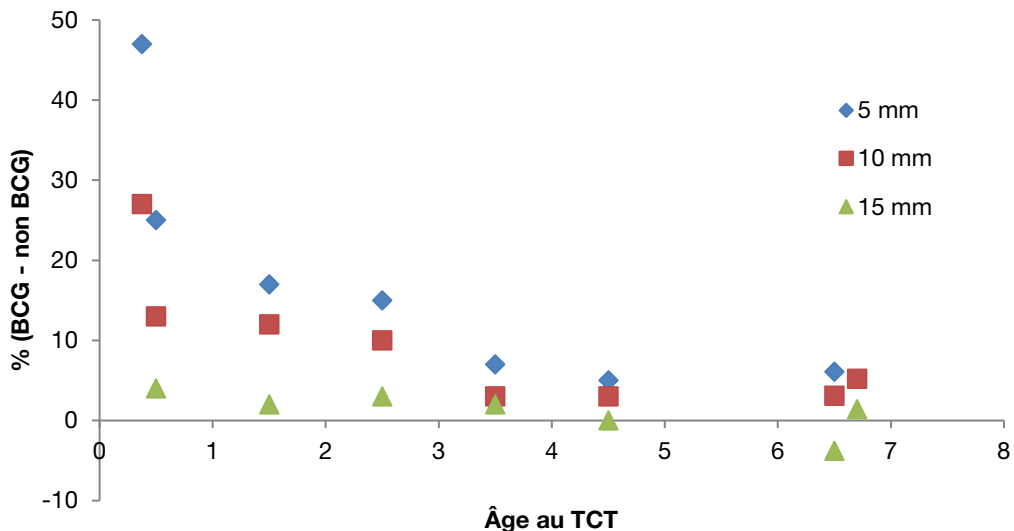
Il est admis que l'effet de la vaccination par le BCG sur le résultat du TCT (c'est-à-dire, le risque que le BCG induise une réaction faussement positive au TCT) est négligeable si cette vaccination a eu lieu avant l'âge de 1 an. Le risque de résultat faussement positif dépend toutefois de l'âge auquel on effectue le TCT. Une méta-analyse de 24 études impliquant des sujets vaccinés avant l'âge de un an a révélé que 8,5 % d'entre eux avaient un TCT positif (à 10 mm ou plus) secondaire au BCG. Toutefois, seulement 1 % avaient un TCT positif 10 ans ou plus après la vaccination. En guise de comparaison, dans 12 études impliquant des sujets vaccinés après l'âge de un an, 41,8 % avaient un TCT positif secondaire au BCG; lorsque testés après 10 ans, 21,2 % avaient un TCT positif[33].

L'effet du BCG donné à la naissance sur le résultat du TCT serait plus important dans les quelques mois et années suivant la vaccination. Une étude où 103 nouveau-nés ont été randomisés pour recevoir le BCG soit à la naissance, soit à 4½ mois, documente la réponse au TCT à 4½ mois et à 20-28 mois[34]. Parmi les nourrissons vaccinés à la naissance, 24/51 (47 %) avaient une réaction  $\geq 5$  mm à 4½ mois, et 14 d'entre eux avaient une réaction  $\geq 10$  mm. Chez les nourrissons du second groupe, lesquels n'avaient pas encore reçu le BCG, aucun n'avait de réaction positive. À 20-28 mois, 10/85 (11,8 %) des enfants avaient un TCT  $\geq 5$  mm et 4 avaient un TCT  $\geq 10$  mm, la proportion étant semblable dans les deux groupes. Dans une étude rétrospective de cohorte de 5 057 enfants autochtones de 0-4 ans vivant dans une réserve en Saskatchewan, l'association entre le statut vaccinal et le résultat du TCT dépendait de l'âge au TCT et du seuil utilisé. Avec un seuil de 5 mm, le BCG était associé à une plus grande proportion de TCT positifs à tous les âges; avec un seuil de 10 mm, l'association était présente seulement chez les moins de 3 ans[35]. Dans une étude d'enfants adoptés à l'international, 9,9 % des enfants de  $\leq 3$  ans ayant une cicatrice indiquant la vaccination avaient un TCT  $\geq 10$  mm, contre 2,4 % de ceux n'ayant pas de cicatrice[36]. Une méta-analyse récente identifie une prévalence d'un TCT positif chez les enfants de moins de 2 ans beaucoup plus élevée chez les vaccinés que chez les non-vaccinés (5 études, ratio de prévalence : 16-infini) et suggère que le TCT est peu performant pour confirmer une infection chez les enfants vaccinés de moins de 2 ans. Les résultats sont très variables pour les enfants vaccinés de 2 à 14 ans[37].

Le tableau 7 présente des études qui ont évalué l'effet du BCG reçu à la naissance ou durant la petite enfance sur le résultat du TCT. Seules les études se basant sur une vaccination documentée (pas seulement une cicatrice) sont présentées. Les études citées dans la méta-analyse de Farhat *et al.*[33] ainsi que des études plus récentes ont été sélectionnées. Il semble y avoir consensus que le BCG ait un effet sur le résultat du TCT dans les quelques années suivant la vaccination, surtout lorsqu'un seuil de 5 mm est utilisé. Les études mesurant le TCT chez les moins de 10 ans sont aussi représentées à la figure 4.

Il est aussi possible d'observer un effet *booster* au résultat d'un TCT secondaire à la vaccination au BCG. L'effet *booster* est défini comme une augmentation de la réaction au TCT lorsqu'un deuxième test est administré entre 1 semaine et 1 an après un premier test non réactif. Cet effet est plus commun chez les individus vaccinés après l'âge de 1 an, mais est aussi observé chez des individus vaccinés avant cet âge[38].

**Figure 4** Différence du pourcentage d'enfants avec TCT positif, entre les enfants vaccinés au BCG et les non-vaccinés, selon l'âge au TCT et le seuil utilisé



Seuils : 5 mm (losanges), 10 mm (carrés), 15 mm (triangles).

Données provenant de Raharimanga *et al.*[39], Jacobs *et al.*[40], Burl *et al.*[34], Reid *et al.*[35].

#### Tests de libération de l'interféron gamma

Plus récemment, des tests de libération de l'interféron gamma (TLIG) ont été mis au point. Ces tests ont une spécificité de > 95 % pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL). Cette spécificité n'est pas influencée par la vaccination antérieure avec le BCG. Ainsi, les TLIG peuvent être utiles pour évaluer l'ITL chez les personnes vaccinées avec le BCG, particulièrement lorsque le vaccin a été reçu après l'âge de un an ou reçu plus d'une fois. La sensibilité des TLIG est semblable à celle du TCT[41].

Le Nunavik n'a pas la capacité laboratoire d'effectuer les TLIG. De plus, comme les TLIG s'effectuent sur des échantillons de sang frais, les délais de transports vers d'autres laboratoires seraient prohibitifs. Ainsi, le seul test pour diagnostiquer l'ITL au Nunavik demeure le TCT, un test qui a généralement une bonne valeur prédictive chez cette population.

**Tableau 7 Études évaluant l'effet du BCG donné à la naissance ou durant la petite enfance sur le résultat du TCT**

Étude	Âge à la vaccination	Vérification du statut vaccinal	Devis	Âge au TCT	Excès de TCT positifs chez le groupe vacciné selon le seuil utilisé en mm			Conclusions
					≥ 5	≥ 10	≥ 15	
Raharimanga <i>et al.</i> [39]	Naissance ou les jours suivants	Dossiers + cicatrice	Étude transversale, 376 élèves de première année de Madagascar	6-7 ans	6,1 %	3,1 %	-3,8 %	BCG non associé au résultat du TCT
Jacobs <i>et al.</i> [40]	Naissance	Dossiers	Étude transversale, 3 996 enfants de Premières Nations en Alberta à faible risque d'infection, 2 063 vaccinés, 1 933 non vaccinés, TCT en 1 <sup>re</sup> année (âge moyen 6,7 ans, N = 2 311) ou 6 <sup>e</sup> année (âge moyen 12,0 ans, N = 1 685)	Total 6,7 ans (moyenne) 12,0 ans (moyenne)		5,5 % 5,2 %	1,9 % 1,4 %	BCG associé au résultat du TCT; TCT non fiable chez les enfants vaccinés
Burl <i>et al.</i> [34]	Naissance	Intervention	Étude randomisée contrôlée : BCG donné à 0 ou 4,5 mois N = 103, 90 avec suivi à 4,5 mois, 85 avec suivi à 20-28 mois	4,5 mois	47 %	27 %		Réactivité au TCT induite par le BCG
Reid <i>et al.</i> [35]	Néonatal	Dossiers	Étude rétrospective de cohorte, 5 057 enfants autochtones de 0-4 ans vivant dans une réserve en Saskatchewan, 1 068 vaccinés et 1 867 non vaccinés, 1 <sup>er</sup> résultat de TCT au dossier	< 1 an	25 %	13 %	4 %	BCG associé à la réactivité au TCT chez les 0-4 ans utilisant un seuil de 5 mm et chez les < 3 ans utilisant un seuil de 10 mm
				1 an	17 %	12 %	2 %	
				2 ans	15 %	10 %	3 %	
				3 ans	7 %	3 %	2 %	
				4 ans	5 %	3 %	0 %	
					(Pourcentages approximatifs, tirés de la figure 4 de l'article)			
Jochem <i>et al.</i> [42]	< 2 ans	Dossiers	Étude transversale, travailleurs dans une prison nés au Québec, 52 non vaccinés, 11 avec BCG avant l'âge de 2 ans	39 ans (moyenne)		4 %		Effet statistiquement non significatif

**Tableau 7 Études évaluant l'effet du BCG donné à la naissance ou durant la petite enfance sur le résultat du TCT (suite)**

Étude	Âge à la vaccination	Vérification du statut vaccinal	Devis	Âge au TCT	Excès de TCT positifs chez le groupe vacciné selon le seuil utilisé en mm			Conclusions
					≥ 5	≥ 10	≥ 15	
Schwartzman <i>et al.</i> [43]	< 2 ans	Dossiers	Étude transversale, TCT en deux étapes chez des travailleurs de la santé nés au Québec, 133 non vaccinés, 76 vaccinés avant l'âge de 2 ans	36 ans (moyenne)		16 %		BCG associé au résultat du TCT
Menzies et Vissandjee[44]	Petite enfance ( <i>infancy</i> )	Dossiers	Étude transversale basée dans la communauté, personnes nées au Québec, 3 119 non vaccinées, 1 041 vaccinées dans l'enfance, TCT en 6 <sup>e</sup> année, 10 <sup>e</sup> année ou chez de jeunes adultes (étudiants ou travailleurs, 18-25 ans)	11,1 ans (moyenne) 16,2 ans (moyenne) 22,5 ans (moyenne)		3,4 % 4,8 % 6,2 %		BCG non associé au résultat du TCT après ajustement pour l'âge et le statut socioéconomique

## 8 Recommandations existantes

Les plus récentes recommandations canadiennes concernant le BCG sont formulées dans le chapitre sur le BCG des Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse[1] (encadré 1). Les seuils recommandés demeurent les mêmes que ceux recommandés dans l'avis du CCNI de 2004.

### **Encadré 1 : Recommandations canadiennes en matière de vaccination par le BCG (Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse 2014)**

« (Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

La vaccination est recommandée pour les nourrissons des communautés des Premières Nations et inuites et les groupes de personnes dont le taux annuel moyen de TB pulmonaire à frottis positif a été supérieur à 15 pour 100 000 habitants ou dont le taux annuel de TB pulmonaire à culture positive a été supérieur à 30 pour 100 000 au cours des 3 années précédentes ou dont le risque annuel d'infection tuberculeuse est > 0,1 % ou qui n'ont pas accès à des services de détection précoce et de traitement de l'ITL. Le dépistage du VIH chez la mère de l'enfant devrait avoir donné un résultat négatif et il ne devrait y avoir aucun signe ni facteur de risque connu d'immunodéficience chez l'enfant qui doit être vacciné.

Habituellement, le BCG est donné à la naissance, mais si la vaccination est retardée, un TCT est recommandé chez les enfants de plus de 6 mois pour s'assurer que le vaccin n'est donné qu'à ceux dont le TCT est négatif. Dans le cas des nourrissons de 2 à 6 mois, il est indiqué de procéder à une évaluation individuelle des risques et des avantages du TCT avant l'administration du BCG. »

Il est difficile d'appliquer ces recommandations en se basant sur des taux au niveau d'une petite communauté. Sauf pour les quatre plus gros villages, 1 seul cas est suffisant pour faire monter l'incidence annuelle moyenne, sur 3 ans, au-dessus du seuil de 30/100 000 habitants. L'application stricte de ce critère mènerait à une offre intermittente du BCG qui ne suivrait pas nécessairement le risque propre à chaque communauté. Même si l'on calcule l'incidence moyenne sur 5 ans ou sur 10 ans, le problème reste le même pour les plus petits villages, où 1 seul cas ferait dépasser le seuil. Il en va de même pour l'application du critère de 15 cas à frottis positif par 100 000 personnes. La taille des villages et les intervalles de confiance devront être pris en compte (voir la section Stratégies envisageables et recommandations). Quant au risque annuel d'infection tuberculeuse, il n'est pas connu en l'absence de programme systématique de dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL), mais l'on sait qu'il dépasse de loin 0,1 % lors des années d'éclosion. Notamment, on sait que dans les villages à plus forte incidence, même l'incidence de la tuberculose active dépasse 0,1 % (100/100 000).

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de l'Union internationale contre la tuberculose et la maladies respiratoires (UICTMR) sont aussi difficilement applicables au niveau d'une petite communauté, recommandant de cesser la vaccination par le BCG si, en présence d'un système efficace de déclaration, l'incidence annuelle de tuberculose pulmonaire à frottis positif est inférieure à 5/100 000, l'incidence annuelle de méningite tuberculeuse chez les moins de 5 ans est inférieure à 1 pour 10 millions de population pendant les 5 années précédentes et le risque annuel d'infection tuberculeuse est inférieur à 0,1 %[45].



## 9 Utilisation du BCG au Canada

L'utilisation du BCG au Canada est variable d'une province ou territoire à l'autre. Ailleurs qu'au Québec et à Terre-Neuve, le BCG n'a jamais été offert de manière systématique aux populations non autochtones (Menzies, D, communication personnelle). Selon le site de l'Agence de la santé publique du Canada, le BCG serait offert à tous les nouveau-nés au Nunavut, aux nourrissons inuits des Territoires du Nord-Ouest (TNO) vivant dans des communautés où la tuberculose est endémique, ainsi qu'à certaines communautés des Premières Nations au Manitoba, en Alberta, en Ontario et aux TNO[3].



## 10 Quantification des risques et bénéfices de la réintroduction du BCG

### 10.1 Modèle quantifiant les risques et bénéfices

---

L'importance des bénéfices comparativement aux risques dépend de l'incidence de la tuberculose. Clark et Cameron[12] ont modélisé les bénéfices de la vaccination par rapport aux risques d'infection disséminée à BCG en raison d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS). Ils estiment que les bénéfices de la vaccination sont clairs lorsque l'incidence de l'infection tuberculeuse est de 1 % par année. Par contre, les bénéfices sont moins clairs lorsque l'incidence est de 0,1 %. Plus spécifiquement, il y aurait un avantage pour la vaccination si le taux d'infection est de 1 % et si la prévalence du DICS est de moins de 41/100 000; l'avantage est statistiquement significatif avec une prévalence de DICS de moins de 5/100 000. Avec une incidence d'infection à 0,1 %, il y aurait un avantage pour le BCG seulement si la prévalence du DICS est de moins de 4,2/100 000; l'avantage est statistiquement significatif seulement avec une prévalence de 0.

Par contre, il s'agit d'une étude de modélisation qui se base nécessairement sur plusieurs suppositions, notamment dans le choix des paramètres (voir, par exemple, la discussion sur le risque de développer une forme sévère de la maladie ci-dessous). De plus, les résultats de l'analyse dépendent des valeurs d'utilité (années de vies ajustées pour la qualité, ou QALY) attribuées aux issues de santé en cause.

### 10.2 Estimation des risques et bénéfices pour le Nunavik, avec analyse de sensibilité

---

Pour l'évaluation des bénéfices et des risques liés à la vaccination, nous considérerons la situation hypothétique où l'on utiliserait le BCG pendant 5 ans dans les 4 villages où l'incidence est la plus élevée, en supposant une démographie et une incidence de la tuberculose à peu près stable par rapport aux 5 dernières années. Bien qu'il soit peu probable que l'incidence demeure la même, il est difficile de prévoir l'évolution de la situation avec précision. Basé sur la population des 0-4 ans en 2011, on estime environ 110 naissances par année dans ces quatre villages, soit 550 naissances en cinq ans. Les estimés de nombre absolu de cas prévenus et d'effets secondaires causés seront donc faits sur une base de 500 doses administrées. Par contre, le ratio des risques et bénéfices ne dépend pas du nombre de doses administrées.

Plusieurs paramètres doivent être choisis pour évaluer le ratio risques et bénéfices. Parmi les plus importants pour influencer la décision de vacciner ou non, on retrouve :

- l'incidence de l'infection,
- le risque de développer une forme sévère de la maladie à la suite d'une infection,
- l'efficacité du BCG,
- le risque de complications sévères, notamment la BCGite disséminée.

### 10.2.1 INCIDENCE ANNUELLE DE L'INFECTION

L'incidence annuelle de l'infection tuberculeuse pour chacun des villages est inconnue, mais elle peut être estimée en se basant sur les ratios d'infection : cas de tuberculose active (total, confirmée, ou frottis positif) observés lors de l'éclosion de 2011-2012 dans un des villages (tableau 8). Durant cette éclosion, on a documenté 51 cas confirmés dont 13 avec frottis positif, 18 cas probables, 50 personnes avec une ITL récente et 77 avec une infection de date indéterminée pour un total de 191 personnes infectées ou probablement infectées. Les dernières analyses génomiques établissent à 6 le nombre de souches distinctes, quoique étroitement apparentées, qui ont circulé simultanément lors de l'éclosion de 2011-2012[5]. Si on exclut 6 cas index, on peut estimer entre 108 et 185 nouvelles infections. On obtient des ratios de 1,6-2,7 infections par cas actif, 2,1-3,6 infections par cas confirmé et 8,3-14,2 infections par cas à frottis positif. Ces estimés sont cohérents avec ce qui a été observé ailleurs : 3,8-13,2 infections par cas à frottis positif[11].

Plutôt que d'utiliser une seule valeur d'incidence, nous effectuerons des analyses de sensibilité avec des valeurs crédibles se rapprochant des valeurs estimées.

**Tableau 8 Épidémiologie de la tuberculose dans les quatre villages à plus haut risque, 2010-2014**

	Tuberculose active, incidence annuelle moyenne (/100 000)			Infection tuberculeuse, incidence annuelle, estimée*
	Total (confirmée + probable)	Confirmée	Frottis positif	
A	2 107	1 597	421	3,3-6,0 %
B	687	395	88	0,7-1,8 %
C	396	220	132	0,5-1,9 %
D	225	163	50	0,3-0,7 %
<b>TOTAL</b>	<b>782</b>	<b>541</b>	<b>148</b>	<b>1,2-2,1 %</b>

\* Incidence estimée basée sur les ratios d'infection : cas de tuberculose active (total, confirmée, ou frottis positif) observés lors de l'éclosion du village A de 2011-2012.

Sources : MAD0, données extraites le 25 juin 2015; données d'éclosion, Direction de santé publique du Nunavik.

### 10.2.2 RISQUE DE DÉVELOPPER UNE FORME SÉVÈRE DE LA MALADIE

Le risque de développer une forme sévère de la maladie est discuté dans la section sur la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire. En résumé, selon la méta-analyse de Marais *et al.*[9], le risque de développer une méningite tuberculeuse ou une tuberculose miliaire après une primo-infection est estimé à 10-20 % pour les enfants de < 1 an, à 2-5 % pour les enfants de 1-2 ans et à 0,5 % pour les enfants de 2-5 ans, donnant une moyenne pondérée de 4 % pour les < 5 ans. Par contre, il s'agit du risque pour une primo-infection non traitée. D'autres auteurs utilisent un risque d'environ 1-1,5 %[11-12].

Au Nunavik, aucun cas de méningite tuberculeuse ou de tuberculose miliaire chez des enfants n'a été rapporté depuis 1990<sup>3</sup>. Par contre, le faible nombre de cas de tuberculose ne permet pas de déterminer si le risque est différent de ce qui est rapporté dans la littérature.

<sup>3</sup> À la suite de la rédaction du présent avis, un cas de méningite tuberculeuse a été diagnostiqué en 2016 chez un enfant âgé de 5 ans.

Pour les fins d'analyse, nous utiliserons un risque allant de 1 % à 4 %, recoupant ainsi ce qui est rapporté dans la littérature.

### **10.2.3 EFFICACITÉ DU BCG**

Les études sur l'efficacité du BCG sont révisées en détail dans la section à ce sujet. Nous utiliserons des valeurs d'efficacité vaccinale de 80 % (60-90 %) contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire, de 60 % (40-70 %) contre la tuberculose active, toutes formes confondues, et de 20 % (10-30 %) contre l'infection tuberculeuse.

### **10.2.4 RISQUE DE COMPLICATIONS SÉVÈRES**

Un paramètre clé est la prévalence du DICS chez les enfants inuits, afin d'estimer le risque de BCGite disséminée. La prévalence de DICS a été estimée à 4,4/100 000 (IC 2,1-9,2) chez les populations autochtones canadiennes (Premières Nations, Métis et Inuits)[29]. Par contre, les populations autochtones canadiennes sont un groupe génétiquement hétérogène et le risque n'a pas été décrit spécifiquement pour les Inuits. Les caractéristiques génétiques de la population inuite peuvent être différentes de celles d'autres nations autochtones du Canada et il n'y a pas d'évidence que la prévalence de DICS soit la même.

Les cliniciens qui œuvrent dans la région du Nunavik n'ont pas connaissance de cas de BCGite disséminée dans cette population et l'analyse des cas de BCGite recensés au Canada depuis 1982 ne met pas non plus en évidence de cas chez des Inuits. Un cas a été recensé dans les Territoires du Nord-Ouest, mais il est incertain si cet enfant était d'origine inuite ou du peuple Dene. Les chercheurs et professionnels de santé publique contactés n'ont pas connaissance d'un cas de DICS ou de BCGite disséminée au Nunavut, dans les Territoires du Nord-Ouest ou au Groenland parmi la population inuite (Menzies, D, communication personnelle).

Vu la contribution potentielle des Caucasiens au pool génétique de la population inuite du Nunavik, il conviendrait de faire l'analyse risque/bénéfice en supposant un risque de DICS semblable à celui de la population canadienne (1,4/100 000 naissances, IC 1,0-1,9) et une analyse de sensibilité avec le risque estimé pour l'ensemble des populations autochtones du Canada (4,4/100 000, IC 2,1-9,2)[29].

### **10.2.5 RÉSULTATS DES ANALYSES**

Les nombres attendus de cas prévenus et d'effets secondaires engendrés sont présentés aux tableaux 9 à 14, avec analyses de sensibilité. Le choix des paramètres est documenté au tableau 15 et les formules utilisées au tableau 16.

En somme, pour chaque 500 doses administrées, si on considère :

- une incidence de l'infection tuberculeuse de 1 à 2 %;
- une prévalence du DICS de 1,4/100 000 (IC 1,0-1,9), semblable à celle de la population canadienne[29], et un risque de développer une BCGite disséminée chez ces enfants avec DICS de 36 % (IC 19-56 %)[12, 30];
- une incidence de la tuberculose correspondant à 50 à 150 cas en 5 ans et une moyenne de 2 contacts de moins de 5 ans par cas;

On pourrait s'attendre à :

1) Prévenir

- 0,2 à 1,8 cas de méningite tuberculeuse ou de tuberculose miliaire chez des enfants de moins de 5 ans;
- 1 à 18 cas de tuberculose active (tout siège confondu) chez des enfants de moins de 5 ans;
- 2,5 à 15 cas d'infection tuberculeuse chez des enfants de moins de 5 ans.

2) Engendrer

- 0,001 à 0,005 cas de BCGite disséminée (au plus 0,01 cas si le risque pour les enfants vaccinés atteints de DICS est de 100 %);
- 3 à 40 cas de TCT faux-positifs dus au BCG identifiés lors de recherche de contacts (et probablement traités comme une ITL).

Somme toute, les analyses de sensibilité (tableau 17) suggèrent qu'avec une incidence d'infection de 1 % et une prévalence du DICS semblable à celle de la population canadienne, le profil de risques et bénéfices est favorable à la réintroduction du BCG, avec un ratio de cas de méningite tuberculeuse ou tuberculose miliaire prévenus : cas de BCGite causés d'au mieux 950:1 et d'au pire 16:1. Le ratio demeure favorable au BCG avec une incidence de l'infection de 0,1 %, ce qui est cohérent avec les recommandations canadiennes de vacciner si l'incidence est supérieure à 0,1 %.

Si on utilise les estimés de prévalence de DICS chez les populations autochtones canadiennes (scénario qui semble toutefois peu probable), la balance demeure favorable à la réintroduction du BCG lorsque l'incidence de l'infection est de 1 %, avec un ratio d'au mieux 450:1 et d'au pire 3:1. Si l'incidence de l'infection est de 0,1 %, l'avantage du BCG est moins certain. Ces résultats sont aussi cohérents avec ceux de Clark et Cameron[12].

D'autre part, on peut aussi s'attendre à ce que la réintroduction de la vaccination avec le BCG engendre un nombre relativement limité de surtraitements dus à des TCT faux-positifs, qui seraient en partie compensés par une réduction du nombre de vrais positifs.

**Tableaux 9 à 14 : Nombre attendu de cas prévenus et d'effets indésirables pour 500 doses de BCG administrées : analyses de sensibilité**

**Tableau 9** Nombre attendu de cas de méningite tuberculeuse ou TB miliaire prévenus chez les 0-4 ans, en fonction de l'incidence de l'infection et du risque de méningite tuberculeuse ou TB miliaire suivant l'infection

Incidence de l'infection	Risque d'une méningite tuberculeuse ou TB miliaire suivant l'infection chez un enfant non vacciné		
	1 %	2 %	4 %
$\lambda = 2$ %	0,4 (0,3-0,5)	0,8 (0,6-0,9)	1,6 (1,2-1,8)
$\lambda = 1$ %	0,2 (0,2-0,2)	0,4 (0,3-0,5)	0,8 (0,6-0,9)
$\lambda = 0,5$ %	0,1 (0,1-0,1)	0,2 (0,2-0,2)	0,4 (0,3-0,5)

Présument une efficacité vaccinale de 80 % (60-90 %).

**Tableau 10** Nombre attendu de cas de tuberculose active prévenus chez les 0-4 ans, en fonction de l'incidence de l'infection et du risque de TB active suivant l'infection

Incidence de l'infection	Risque d'une TB active suivant l'infection chez un enfant non vacciné		
	10 %	20 %	50 %
$\lambda = 2$ %	3,0 (2,0-3,5)	6,0 (4,0-7,0)	15 (10-18)
$\lambda = 1$ %	1,5 (1,0-1,8)	3,0 (2,0-3,5)	7,5 (5,0-8,8)
$\lambda = 0,5$ %	0,8 (0,5-0,9)	1,5 (1,0-1,8)	3,8 (2,5-4,4)

Présument une efficacité vaccinale de 60 % (40-70 %).

**Tableau 11** Nombre attendu de cas d'infection tuberculeuse prévenus chez les 0-4 ans, en fonction de l'incidence de l'infection

Incidence de l'infection	Nombre de cas prévenus
$\lambda = 2$ %	10 (5,0-15)
$\lambda = 1$ %	5,0 (2,5-7,5)
$\lambda = 0,5$ %	1,3 (2,5-3,8)

Présument une efficacité vaccinale de 20 % (10-30 %).

**Tableau 12** Nombre attendu d'effets secondaires sévères, en fonction des estimations mondiales et canadiennes

Effets secondaires	Estimations mondiales (CCNI)	Estimations chez les autochtones canadiens (CCNI)	Estimations selon prévalence DICS
Adénite	0,2	0,4 (0,2-0,7)	-
Ostéomyélite	0,001-0,04	0,03 (0,001-0,2)	-
Infection disséminée à BCG	0,0001-0,001	0,1 (0,03-0,3)	Voir tableau ci-dessous

**Tableau 13** Nombre attendu de cas de BCGite disséminée, en fonction de la prévalence du DICS et du risque de BCGite disséminée chez un enfant avec DICS vacciné par le BCG

Prévalence DICS /100 000 naissances	Risque de BCGite chez un enfant avec DICS vacciné par le BCG	
	36 % (19-56 %)	100 %
1,0	0,002 (0,001-0,003)	0,005
1,4	0,003 (0,001-0,004)	0,007
1,9	0,003 (0,002-0,005)	0,01
2,1	0,004 (0,002-0,006)	0,01
4,4	0,008 (0,004-0,01)	0,02
9,2	0,02 (0,01-0,03)	0,05

**Tableau 14** Nombre attendu de TCT faux-positifs dus au BCG chez les 0-4 ans lors d'investigation de contacts, en fonction du nombre d'enfants évalués comme contacts et de la proportion non infectée

Nombre de cas de tuberculose active dans la population	Nombre de contacts de 0-4 ans par cas	Proportion des enfants investigués non infectés (infection ancienne ou nouvelle)		
		60 %	75 %	90 %
150	1	9 (4-13)	11 (6-17)	14 (7-20)
	2	18 (9-27)	22 (11-33)	27 (14-40)
	3	27 (14-40)	34 (17-51)	40 (20-61)
100	1	6 (3-9)	8 (4-11)	9 (4-14)
	2	12 (6-18)	15 (8-23)	18 (9-27)
	3	18 (9-27)	22 (11-34)	27 (14-40)
50	1	3 (2-4)	4 (2-6)	4 (2-7)
	2	6 (3-9)	8 (4-11)	9 (4-14)
	3	9 (4-14)	11 (6-17)	13 (7-20)

Présumant une proportion de faux-positifs chez les non-infectés de 10 % (5-15 %).

**Tableau 15 Choix des paramètres pour l'analyse de sensibilité**

Notation	Paramètre	Valeurs choisies	Source
$B$	Nombre de doses de vaccin	500	Nombre de naissances en 5 ans, 4 villages à haute incidence, recensement 2011 : 550
$\lambda$	Incidence de l'infection	0,5-2 %	Incidence estimée de l'infection, 4 villages à haute incidence, 2010-2014 : 1,2-2,1 %
$\rho_{\text{mil+men}}$	Risque d'une méningite tuberculeuse ou TB miliaire suivant l'infection, enfants de 0-4 ans	1 %-4 %	Trunz <i>et al.</i> [11] : - Méningite : 0,7-1,0 % - Miliaire : 0,2-0,5 % Clark et Cameron[12] : 1 % Marais <i>et al.</i> [9] : 4 % (moyenne pondérée)
$\varepsilon_{\text{mil+men}}$	Efficacité vaccinale pour prévenir la méningite tuberculeuse ou TB miliaire	80 % (60-90 %)	Mangtani <i>et al.</i> [20] : 85 % (69-92 %) Trunz <i>et al.</i> [11] : - Méningite 73 % (67-79 %) - Miliaire 77 % (58-87 %)
$\rho_B$	Risque d'une TB active suivant l'infection, enfants de 0-4 ans	10 %-50 %	Marais <i>et al.</i> [9] : 18 % (moyenne pondérée) Clark et Cameron[12] : 22 % Éclosion de 2011-2012 : sur 21 infections chez les moins de 5 ans : - 4 cas confirmés (19 %) - 12 cas confirmés + probables (57 %)
$\varepsilon_B$	Efficacité vaccinale pour prévenir la TB active	60 % (40-70 %)	Mangtani <i>et al.</i> [20] : 59 % (42-71 %)
$\varepsilon_{TL}$	Efficacité vaccinale pour prévenir l'infection tuberculeuse	20 % (10-30 %)	Roy <i>et al.</i> [24] : 19 % (8-29 %)
$P_{DICS}$	Prévalence de la DICS	1,0-9,2/100 000	Rozmus <i>et al.</i> [29] : Population canadienne : 1,4/100 000 (1,0-1,9) Premières Nations/Métis/Inuits : 4,4/100 000 (2,1-9,2)
$\rho_{\text{BCGite}}$	Risque de BCGite disséminée chez un enfant avec DICS	36 % (19-56 %) 100 %	Clark et Cameron[12] : 36 % (19-56 %) - citant Stephan <i>et al.</i> [30]
$N_{TB}$	Nombre de cas de tuberculose active dans la population	50-150	2010-2014 : 169 cas (incluant l'éclosion de 69 cas de 2011-2012) dans les 4 villages
$N_C$	Nombre de contacts de moins de 0-4 ans par cas	1-3	Éclosion de 2011-2012 dans un des villages : 67 cas : 101 enfants investigués Éclosion de 2013-2014 dans un des villages : 22 cas : 40 enfants investigués
$P_{\text{non infectés}}$	Proportion des enfants investigués non infectés (infection ancienne ou nouvelle)	60-90 %	Éclosion de 2011-2012 : 77/99 (78 %) Éclosion de 2013-2014 : 6/12 (50 %) Total : 83/111 (75 %)
$P_{FP}$	Proportion de TCT faux-positifs dus au BCG chez les non-infectés	10 % (5-15 %)	Reid <i>et al.</i> [35] : 5 % (4 ans) - 25 % (< 1 an)

**Tableau 16 Formules utilisées**

Nombre attendu de cas de méningite tuberculeuse ou TB miliaire prévenus chez les 0-4 ans	$5B \lambda_{\text{mil}+\text{men}} \epsilon_{\text{mil}+\text{men}}$
Nombre attendu de cas de tuberculose active prévenus chez les 0-4 ans	$5B \lambda_{\text{TB}} \epsilon_{\text{TB}}$
Nombre attendu de cas d'infection tuberculeuse prévenus chez les 0-4 ans	$5B \lambda_{\text{TL}}$
Nombre attendu de cas de BCGite disséminée	$BP_{\text{DICS}} \rho_{\text{BCGite}}$
Nombre attendu de TCT faux-positifs dû au BCG chez les 0-4 ans lors d'investigation de contacts	$N_{\text{TB}} N_{\text{C}} P_{\text{non infectés}} P_{\text{FP}}$

**Tableau 17 Ratio de cas de méningite tuberculeuse ou tuberculose miliaire prévenus : cas de BCGite causés en fonction de l'incidence de l'infection et de la prévalence du DICS**

Taux d'incidence de l'infection	Prévalence du DICS canadienne : 1,4/100 000 (1,0-1,9)		Prévalence du DICS PNMI : 4,4/100 000 (2,1-9,2)	
	Meilleur scénario	Pire scénario	Meilleur scénario	Pire scénario
2 %	1 900:1	32:1	900:1	7:1
1 %	950:1	16:1	450:1	3:1
0,5 %	475:1	8:1	225:1	1,6:1
0,1 %	95:1	1,6:1	45:1	0,3:1

## 11 Stratégies envisageables et recommandations

Le risque de réactivation d'infections latentes et d'éclosions est essentiellement lié à la proportion encore élevée de personnes ayant été infectées dans le passé et non traitées, ainsi qu'à la prévalence importante de facteurs de risque (notamment : surpeuplement des logements et autres lieux de rassemblement, tabagisme, consommation de drogues par inhalation, insécurité alimentaire, consultations tardives et diagnostic retardé dans un contexte où la prévalence de conditions respiratoires est élevée)[7]. Le plan d'action du Nunavik inclut des interventions de promotion de la santé en lien avec ces facteurs de risque. Quant aux objectifs du volet de contrôle de la maladie, ils visent essentiellement l'identification et le traitement précoces des cas incidents de même que l'identification et l'antibioprophylaxie des personnes infectées (ITL)[7]. La vaccination avec le BCG doit être considérée comme une mesure complémentaire pouvant diminuer le risque de complications en cas d'exposition et d'infection chez les jeunes enfants.

En somme, la vaccination avec le BCG comporte davantage de bénéfices que de risque si l'incidence de la tuberculose est suffisamment élevée. Les Normes canadiennes recommandent d'utiliser un seuil d'incidence annuelle de TB pulmonaire à frottis positif supérieur à 15 pour 100 000, de TB pulmonaire à culture positive supérieur à 30 pour 100 000, ou de risque annuel d'infection tuberculeuse de > 0,1 %. En considérant un risque de déficit immunitaire combiné sévère (DICS) chez les enfants autochtones canadiens trois fois plus grand que pour la population générale canadienne, Clark et Cameron[12] suggèrent que les bénéfices du BCG sont clairs lorsque l'incidence de l'infection tuberculeuse est de 1 % ou plus, mais moins clairs lorsque l'incidence est de l'ordre de 0,1 %. Par contre, le risque de DICS chez les autochtones canadiens n'est pas nécessairement représentatif du risque chez les Inuits. Selon nos analyses, avec une incidence d'infection de 1 % et une prévalence du DICS semblable à celle de la population canadienne, le ratio de cas de méningite tuberculeuse ou tuberculose miliaire prévenus : cas de BCGite causés serait d'au mieux 950:1 et d'au pire 16:1.

L'incidence de tuberculose respiratoire à culture positive et de tuberculose à frottis positif dépasse ces seuils pour quatre villages. Ces quatre villages ont eu au moins 1 cas de tuberculose en moyenne par année au cours des 5 dernières années. En l'absence de dépistage systématique, l'incidence de l'infection n'est pas connue dans chacun des villages. Par contre, les estimations faites basées sur l'incidence de la maladie active suggèrent que l'incidence de l'infection en 2010-2014 dépassait largement 1 % pour l'un de ces villages (estimé 3,3-6,0 %) et se situait entre 0,3 % et 1,9 % pour les trois autres.

Les options suivantes sont explorées ci-dessous :

- Approche universelle versus approche par village;
- Pour chacun des villages :
  - Vaccination d'emblée (décision basée sur les données déjà connues);
  - Vaccination selon l'incidence de l'infection (données à recueillir);
  - Pas de vaccination.

Les recommandations sont basées sur la situation épidémiologique actuelle. Idéalement, on souhaiterait évaluer le niveau de risque à venir. Toutefois, il est difficile de prévoir l'évolution de l'incidence de la maladie sachant que les mesures de contrôle sont mises en place à la suite de la survenue d'éclosion, mesures qui pourraient avoir un impact non négligeable.

**Tableau 18 Avantages et inconvénients d'une approche universelle versus une approche par village**

Option	Avantages/Raisons en faveur	Inconvénients/Raisons en défaveur
Approche universelle	Il existe des recommandations canadiennes pour des seuils au-dessus desquels la vaccination devrait être offerte; pris dans son ensemble, le Nunavik dépasse amplement ces seuils. Une approche universelle est celle utilisée ailleurs (par ex. : Nunavut, Groenland).	L'épidémiologie de la tuberculose diffère grandement d'un village à l'autre. Il n'y aurait pas d'avantage à offrir le vaccin dans une communauté où il n'y a pas de transmission de tuberculose.
Approche par village	Permettrait de maximiser le ratio des bénéfiques : risques en offrant le vaccin seulement aux villages ayant une incidence élevée de tuberculose.	Les recommandations canadiennes pour les seuils à utiliser afin d'initier la vaccination s'appliquent mal à l'échelle d'un village. Il faudra développer des critères pour initier et cesser la vaccination.

Compte tenu de la capacité de tenir compte de l'épidémiologie variable de la maladie entre les villages et considérant que la transmission se fait principalement à l'intérieur même des villages, une approche par village nous semble plus appropriée.

**Tableau 19 Avantages et inconvénients des options de vaccination**

Option	Avantages/Raisons en faveur	Inconvénients/Raisons en défaveur	Application
Vaccination d'emblée (décision basée sur les données déjà connues)	Minimise les délais d'implantation.	Si l'incidence de l'infection est inconnue, ne permet pas d'évaluer le ratio bénéfiques : risques.	Approche à privilégier pour un village où l'incidence de la TB active est très élevée et où l'on estime l'incidence de l'infection à > 1 %.
Vaccination selon l'incidence de l'infection et le contexte local (données à recueillir)	Approche qui permettrait de maximiser le ratio bénéfiques : risques en offrant le vaccin seulement dans les villages où l'incidence de l'infection documentée est élevée.  Possibilité d'utiliser les données d'investigation des cas et contacts pour estimer l'incidence de l'infection.	Difficulté d'obtenir des estimés stables de l'incidence vu les petits nombres d'enfants par village.  Coût et difficultés opérationnelles d'un programme de dépistage.  Délai dans la prise de décision.	Approche à considérer pour un village où l'incidence de la TB active est élevée mais où l'incidence de l'infection pourrait se situer entre 0,1 et 1 %.
Pas de vaccination	Élimine complètement le risque d'effets secondaires liés au BCG.	Aucun effet de protection. Si l'incidence de la tuberculose dépasse les seuils recommandés, irait à l'encontre des recommandations actuelles.	Approche à privilégier pour un village où il n'y a pas de tuberculose. Approche à considérer pour un village où il n'y a que des cas sporadiques et pas ou peu de transmission de tuberculose et où les contacts sont rapidement et complètement pris en charge.

## 11.1 Critères pour initier la vaccination

---

Le risque que de nouveaux cas de tuberculose surviennent dépend, en plus des facteurs de risque mentionnés plus haut :

- De l'épidémiologie récente de la tuberculose (cas contagieux récents qui pourraient mener à des cas secondaires à court terme).
- De la prévalence d'infections latentes qui pourraient mener à des réactivations.

Ainsi, les critères pour initier la vaccination devraient tenir compte autant que possible du risque posé par l'épidémiologie récente de la tuberculose (par exemple, sur un horizon de 5 ans) et du potentiel de réactivation d'infections anciennes (qui pourrait être évalué sur un horizon de 10 ans).

À la suite de l'écllosion majeure de tuberculose de 2011-2012 dans un des villages, les cliniciens consultants ont suggéré de poursuivre la vaccination BCG dans ce village pour au moins 5 ans, et de débiter la vaccination dans toutes les communautés qui ont eu, en moyenne, 1 cas de tuberculose par année durant les 5 dernières années ou plus. En se basant sur la population de 2011, un cas par année correspond à une incidence annuelle allant de 59/100 000 à 513/100 000, selon la taille du village.

Une offre du BCG basée sur le critère d'un cas par année serait plus stable dans le temps qu'une offre basée sur l'incidence à court terme. En 2015, quatre villages ont eu, au cours des 5 années précédentes, une moyenne d'au moins un cas déclaré (confirmé ou probable) par année. Si l'on considère seulement les cas confirmés, les mêmes villages seraient identifiés en 2015. Si on considère seulement les cas de tuberculose respiratoire à culture positive, l'un d'eux n'est plus identifié.

Le risque de réactivation d'infections latentes anciennes pourrait être évalué sur un horizon plus long, par exemple en se basant sur l'incidence moyenne de tuberculose active sur 10 ans. Si l'on s'aligne avec les recommandations canadiennes et utilise un seuil d'incidence de 30/100 000 personnes-années, on devra tenir compte de la très petite taille de certains villages et des intervalles de confiance des estimés. Le tableau 20 indique combien de cas seraient nécessaires, sur 10 ans, pour faire passer la limite inférieure de l'intervalle de confiance en haut du seuil de 30/100 000 personnes-années, en fonction de la taille du village. Ce nombre va de 3 cas en 10 ans pour les plus petits villages à 14 cas pour les plus grands villages. Avec cette approche, les mêmes quatre villages seraient aussi identifiés en 2015.

Les cas de tuberculose respiratoire à culture positive sont ceux qui posent le plus grand risque de transmission. Par contre, tenir compte de l'ensemble des cas déclarés permettrait une plus grande sensibilité dans l'identification des villages qui pourraient bénéficier de l'offre du BCG.

Le tableau 21 résume quels villages seraient identifiés en 2015 en fonction de chacun des critères potentiels.

En plus d'un critère quantitatif, certains facteurs pourraient aussi faire pencher la balance vers la vaccination (par exemple un cas très contagieux, évidence de transmission vers les enfants, difficultés lors de l'identification et de la prise en charge des contacts) et d'autres vers la non-vaccination (par exemple seulement des cas de réactivation de tuberculose ancienne, cas peu contagieux, petit cercle de contacts facilement pris en charge). Ces critères qualitatifs seraient

d'autant plus pertinents si le critère quantitatif choisi est plus sensible (par exemple, en considérant l'ensemble des cas déclarés).

**Tableau 20** Nombre de cas nécessaires en 10 ans pour faire monter la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du taux d'incidence au-dessus de 30/100 000 personnes-années, en fonction de la population du village

Population	Nombre de cas
200	3
...	...
207-363	4
364-541	5
542-733	6
734-938	7
...	...
1 000	8
1 500	10
2 000	12
2 500	14

Formule pour le calcul tirée de Ulm[46].

## 11.2 Critères pour cesser la vaccination

Lorsqu'on débute la vaccination, on pourrait décider d'un nombre minimal d'années où on la poursuivrait avant de considérer la cesser. L'objectif serait de poursuivre la vaccination si l'on estime qu'il y a un risque élevé qu'un cas de tuberculose contagieuse survienne et d'éviter une offre intermittente de la vaccination.

Considérant que le risque de développer la maladie dans les 18-24 mois suivant l'infection est d'environ 5 %, contre un autre 5 % cumulatif par la suite[47], une personne infectée aujourd'hui, si elle développe la maladie, aura une probabilité de 50 % de la développer dans les deux années (et potentiellement de poursuivre la transmission de la maladie). Vynnucky et Fine[48] ont estimé que la période d'incubation est inférieure à 5 ans pour plus de 50 % des enfants infectés et pour plus de 80 % des adultes. L'intervalle de série (intervalle entre deux cas) est aussi de moins de 5 ans pour plus de 75 % des adultes; il est par contre plus long pour les enfants. Ainsi, on pourrait considérer poursuivre la vaccination au moins 5 ans suivant l'initiation.

Finalement, l'épidémiologie locale devrait être constamment revue, afin de réévaluer la pertinence de la vaccination.

## 11.3 Rattrapage vaccinal

Si l'on décide de réintroduire la vaccination à la naissance, on devrait considérer un rattrapage vaccinal pour les jeunes enfants déjà nés qui sont aussi à risque de développer des complications. Un rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 23 mois a été fait dans un des villages à la suite de l'éclosion de 2011-2012 et a été initié dans un second village en août 2015.

**Tableau 21 Identification des villages selon des critères sur un horizon de 5 ou 10 ans**

Village	Nombre annuel moyen de cas en 2010-2014 (période de 5 ans)			Incidence en 2005-2014 (période de 10 ans) (/100 000 personnes-année)					
	Cas déclarés (confirmés + probables)	Cas confirmés	Cas respiratoires à culture positive	Cas déclarés (confirmés + probables)		Cas confirmés		Cas respiratoires à culture positive	
				Moyenne	Borne inférieure de l'IC 95 %	Moyenne	Borne inférieure de l'IC 95 %	Moyenne	Borne inférieure de l'IC 95 %
A	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30
B	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30
C	≥ 1	≥ 1	< 1	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30
D	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30	≥ 30
E	< 1	< 1	< 1	≥ 30	< 30	≥ 30	< 30	≥ 30	< 30
F	< 1	< 1	0	< 30	< 30	< 30	< 30	0	0
G	< 1	0	0	< 30	< 30	0	0	0	0
H	< 1	< 1	< 1	≥ 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
I	< 1	0	0	≥ 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
J	0	0	0	≥ 30	< 30	≥ 30	< 30	≥ 30	< 30
K	0	0	0	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30
L	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N	0	0	0	0	0	0	0	0	0

En gris : atteint un des critères suivants : nombre annuel moyen de cas égal ou supérieur à 1, incidence annuelle moyenne sur 10 ans supérieure à 30/100 000, borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'incidence annuelle moyenne sur 10 ans supérieure à 30/100 000.

IC : intervalle de confiance à 95 % (distribution de Poisson).

Source : MADO, données extraites le 25 juin 2015.

## 11.4 Recommandations

---

En fonction des connaissances scientifiques et des éléments portés à sa connaissance, le Comité sur l'immunisation du Québec énonce de manière unanime les recommandations suivantes :

- 1) Opter pour une approche par village.
- 2) Évaluer le risque en fonction de l'épidémiologie récente (5 ans) et à plus long terme (10 ans).
- 3) Dans une première étape d'identification des villages pouvant faire l'objet d'une réintroduction du BCG, considérer l'ensemble des cas déclarés (confirmés ou probables).
- 4) Identifier les villages où :
  - a. au cours des 5 dernières années, il y a eu en moyenne au moins un cas par année de tuberculose active (confirmée ou probable);
  - ou
  - b. au cours des 10 dernières années, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'incidence annuelle moyenne de tuberculose active (confirmée ou probable) est supérieure à 30/100 000 personnes-années.
- 5) Pour les villages identifiés au point 4 :
  - Si l'on estime l'incidence de l'infection à  $> 1$  %, les bénéfices de la vaccination dépassent probablement les risques :
    - Considérer offrir la vaccination d'emblée.
  - Si l'on estime que l'incidence annuelle de l'infection pourrait se situer entre 0,1 et 1 % :
    - Obtenir, si possible, un meilleur estimé de l'incidence de l'infection en se basant sur les données existantes d'investigations de cas et contacts.
- 6) Dans tous les cas, considérer offrir la vaccination en tenant compte des éléments suivants :
  - L'incidence de l'infection;
  - L'incidence de cas actifs;
  - L'incidence de tuberculose respiratoire à culture positive et à frottis positif, en comparaison avec les seuils recommandés dans les Normes canadiennes;
  - Les intervalles de confiance autour des estimés;
  - Le statut de validation des cas (confirmés ou probables);
  - La contagiosité des cas;
  - L'épidémiologie locale, par exemple :
    - Évidence de transmission récente versus seulement des cas de réactivation de tuberculose ancienne;
    - Transmission dans la communauté versus dans un milieu familial;
    - Évidence ou non de transmission vers les enfants;
  - Les délais de diagnostic des cas;
  - Les capacités d'identification rapide et de la prise en charge des contacts.

- 7) Si la vaccination est réintroduite, considérer faire un rattrapage vaccinal pour les jeunes enfants jusqu'à l'âge de 23 mois, tel qu'effectué dans un des villages en 2012 et un second en 2015.
- 8) Lorsque la vaccination est initiée, la poursuivre pour une durée d'au moins 5 ans. Au terme de cette période, réévaluer la pertinence de la vaccination selon les critères ci-dessus, tout en tenant compte de l'effet du BCG sur le TCT si l'on souhaite faire un dépistage de l'ITL.

### **Autres considérations**

Dans tous les cas, le vaccin ne doit être offert qu'aux nouveau-nés qui ne présentent pas une des contre-indications mentionnées dans le Protocole d'immunisation du Québec. Ainsi, la preuve écrite d'un test de dépistage négatif du VIH durant la grossesse est requise. Les informations communiquées par la Direction de santé publique du Nunavik indiquent que le dépistage du VIH durant la grossesse est offert de manière systématique et que les refus sont rares. Si la prévalence du VIH venait à augmenter au Nunavik, il conviendrait de réévaluer les risques et les bénéfices liés au vaccin (en raison de l'incapacité de dépister le VIH durant la période fenêtre).

La méthode choisie mériterait d'être documentée, évaluée et partagée avec les autres régions circumpolaires où l'épidémiologie de la tuberculose ressemble à celle du Nunavik.

Finalement, le BCG n'est qu'un élément dans les efforts de contrôle et de prévention de la tuberculose au Nunavik. Une discussion de l'ensemble des stratégies de lutte à la tuberculose est au-delà de la portée de cet avis.



## Références

- 1 Behr, M., Elwood, K. La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) au Canada. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse (7e édition): Agence de la santé publique du Canada, 2014, p. 441-453.
- 2 Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Déclaration concernant le vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG). Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2004;30:DCC-5.
- 3 Agence de la santé publique du Canada. Utilisation du vaccin BCG au Canada - passé et présent [En ligne] : [http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/bcgvac\\_1206-fra.php](http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/bcgvac_1206-fra.php) (Page consultée le 20 juillet 2014).
- 4 Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada 2012 [En ligne] : <http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbcan12pre/index-fra.php>
- 5 Lee, R. S., Radomski, N., Proulx, J. F., Manry, J., McIntosh, F., Desjardins, F., *et al.* Reemergence and amplification of tuberculosis in the Canadian arctic. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1905-14.
- 6 Lee, R. S., Radomski, N., Proulx, J. F., Levade, I., Shapiro, B. J., McIntosh, F., *et al.* Population genomics of *Mycobacterium tuberculosis* in the Inuit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(44):13609-14.
- 7 Direction de santé publique de la Régie régionale de santé et des services sociaux du Nunavik (DSP de la RRSSS du Nunavik). Plan d'action régional: prévention et contrôle de la tuberculose au Nunavik (2014).
- 8 Fisher, D., Elwood, K. La tuberculose non respiratoire. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7e édition: Agence de la santé publique du Canada, 2014, 163-196.
- 9 Marais, B. J., Gie, R. P., Schaaf, H. S., Hesselring, A. C., Obihara, C. C., Starke, J. J., *et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):392-402.
- 10 Kitai, I., Demers, A.-M. La tuberculose de l'enfant. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7e édition: Agence de la santé publique du Canada, 2014, 235-263.
- 11 Trunz, B. B., Fine, P., Dye, C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006;367(9517):1173-80.
- 12 Clark, M., Cameron, D. W. The benefits and risks of bacille Calmette-Guérin vaccination among infants at high risk for both tuberculosis and severe combined immunodeficiency: assessment by Markov model. *BMC Pediatr.* 2006;6:5.
- 13 Berman, S., Kibel, M. A., Fourie, P. B., Strebel, P. M. Childhood tuberculosis and tuberculous meningitis: high incidence rates in the Western Cape of South Africa. *Tuber Lung Dis.* 1992;73(6):349-55.
- 14 Sjogren, I., Sutherland, I. The risk of tuberculous infection in Sweden. *Tubercle.* 1975;56(2):97-112.
- 15 Styblo, K., Meijer, J., Sutherland, I. The transmission of tubercle bacilli: its trend in a human population. *Bull World Health Organ.* 1969;41(1):137-78.
- 16 Vynnycky, E., Fine, P. E. The annual risk of infection with *Mycobacterium tuberculosis* in England and Wales since 1901. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997;1(5):389-96.

- 17 Colditz, G. A., Brewer, T. F., Berkey, C. S., Wilson, M. E., Burdick, E., Fineberg, H. V., *et al.* Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271(9):698-702.
- 18 Favorov, M., Ali, M., Tursunbayeva, A., Aitmagambetova, I., Kilgore, P., Ismailov, S., *et al.* Comparative tuberculosis (TB) prevention effectiveness in children of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccines from different sources, Kazakhstan. *PloS One*. 2012;7(3):e32567.
- 19 Colditz, G. A., Berkey, C. S., Mosteller, F., Brewer, T. F., Wilson, M. E., Burdick, E., *et al.* The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995;96(1 Pt 1):29-35.
- 20 Mangtani, P., Abubakar, I., Ariti, C., Beynon, R., Pimpin, L., Fine, P. E., *et al.* Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):470-80.
- 21 Pereira, S. M., Barreto, M. L., Pilger, D., Cruz, A. A., Sant'Anna, C., Hijjar, M. A., *et al.* Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(4):300-6.
- 22 Michelsen, S. W., Soborg, B., Koch, A., Carstensen, L., Hoff, S. T., Agger, E. M., *et al.* The effectiveness of BCG vaccination in preventing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in Greenland. *Thorax*. 2014;69(9):851-6.
- 23 Rodrigues, L. C., Diwan, V. K., Wheeler, J. G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1154-8.
- 24 Roy, A., Eisenhut, M., Harris, R. J., Rodrigues, L. C., Sridhar, S., Habermann, S., *et al.* Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349:g4643.
- 25 Sterne, J. A., Rodrigues, L. C., Guedes, I. N. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(3):200-7.
- 26 Aronson, N. E., Santosham, M., Comstock, G. W., Howard, R. S., Moulton, L. H., Rhoades, E. R., *et al.* Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. *JAMA*. 2004;291(17):2086-91.
- 27 Deeks, S. L., Clark, M., Scheifele, D. W., Law, B. J., Dawar, M., Ahmadipour, N., *et al.* Serious adverse events associated with bacille Calmette-Guérin vaccine in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6):538-41.
- 28 Dawar, M., Clark, M., Deeks, S. L., Walop, W., Ahmadipour, N. A fresh look at an old vaccine: does BCG have a role in 21st century Canada? *Int J Circumpolar Health*. 2004;63 Suppl 2:230-6.
- 29 Rozmus, J., Junker, A., Thibodeau, M. L., Grenier, D., Turvey, S. E., Yacoub, W., *et al.* Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: a national surveillance study. *J Clin Immunol*. 2013;33(8):1310-6.
- 30 Stephan, J. L., Vlekova, V., Le Deist, F., Blanche, S., Donadiou, J., De Saint-Basile, G., *et al.* Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr*. 1993;123(4):564-72.
- 31 Newborn Screening Ontario. Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency (SCID) [On line] : [http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content\\_page.asp?cid=8-189-425&lang=1](http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content_page.asp?cid=8-189-425&lang=1) (Page accessed August 31, 2015).

- 32 Kwan, A., Abraham, R. S., Currier, R., Brower, A., Andruszewski, K., Abbott, J. K., *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729-38.
- 33 Farhat, M., Greenaway, C., Pai, M., Menzies, D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-204.
- 34 Burl, S., Adetifa, U. J., Cox, M., Touray, E., Whittle, H., McShane, H., *et al.* The tuberculin skin test (TST) is affected by recent BCG vaccination but not by exposure to non-tuberculosis mycobacteria (NTM) during early life. *PLoS One*. 2010;5(8):e12287.
- 35 Reid, J. K., Ward, H., Marciniuk, D., Hudson, S., Smith, P., Hoepfner, V. The effect of neonatal bacille Calmette-Guérin vaccination on purified protein derivative skin test results in Canadian aboriginal children. *Chest*. 2007;131(6):1806-10.
- 36 Pineiro, R., Mellado, M. J., Cilleruelo, M. J., Garcia-Ascaso, M., Medina-Claros, A., Garcia-Hortelano, M. Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? *Eur J Pediatr*. 2012;171(11):1625-32.
- 37 Joos, T. J., Miller, W. C., Murdoch, D. M. Tuberculin reactivity in bacille Calmette-Guérin vaccinated populations: a compilation of international data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(8):883-91.
- 38 Menzies, D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 3:S71-4.
- 39 Raharimanga, V., Ratovoson, R., Ratsitorahina, M., Ramarokoto, H., Rasolofo, V., Talarmin, A., *et al.* Tuberculin reactivity in first-year schoolchildren in Madagascar. *Trop Med Int Health*. 2012;17(7):871-6.
- 40 Jacobs, S., Warman, A., Richardson, R., Yacoub, W., Lau, A., Whittaker, D., *et al.* The tuberculin skin test is unreliable in school children BCG-vaccinated in infancy and at low risk of tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):754-8.
- 41 Pai, M., Kunimoto, D., Jamieson, F., Menzies, D. (2014). Le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse. 7<sup>e</sup> ed: Agence de la santé publique du Canada, p. 67-109.
- 42 Jochem, K., Tannenbaum, T. N., Menzies, D. Prevalence of tuberculin skin test reactions among prison workers. *Can J Public Health*. 1997;88(3):202-6.
- 43 Schwartzman, K., Loo, V., Pasztor, J., Menzies, D. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 Pt 1):1006-12.
- 44 Menzies, R., Vissandjee, B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):621-5.
- 45 Organisation mondiale de la Santé. Vaccin BCG. Note de synthèse : position de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2004;4(79):27-38.
- 46 Ulm, K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol*. 1990;131(2):373-5.
- 47 Long, R., Schwartzman, K. (2014). La pathogenèse et la transmission de la tuberculose. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse: Agence de la santé publique du Canada, p. 25-44.
- 48 Vynnycky, E., Fine, P. E. Lifetime risks, incubation period, and serial interval of tuberculosis. *Am J Epidemiol*. 2000;152(3):247-63.





Centre d'expertise  
et de référence

[www.inspq.qc.ca](http://www.inspq.qc.ca)