

Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé

Les politiques de vaccination par le BCG

Rapport d'un
Groupe d'étude de l'OMS

Organisation mondiale de la Santé
Série de Rapports techniques
652



Organisation mondiale de la Santé,
Genève 1980

ISBN 92 4 220652 0

© Organisation mondiale de la Santé, 1980

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection du Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

IMPRIMÉ EN SUISSE
80/4782 - Schüler - 2800

TABLE DES MATIÈRES

| | Page |
|--|------|
| 1. Introduction | 5 |
| 2. Bilan des essais précédents | 6 |
| 3. Analyse des résultats de l'essai conduit en Inde du Sud | 7 |
| 4. Validité et signification des résultats des études | 10 |
| 5. Vaccination BCG des nouveau-nés et des nourrissons | 10 |
| 6. Bases des politiques vaccinales | 11 |
| 7. Politiques vaccinales actuelles | 14 |
| 8. Recherche | 15 |
| 9. Recommandations | 17 |
| Remerciements | 19 |
| Bibliographie | 19 |

**GROUPE D'ÉTUDE OMS SUR LES PRINCIPES DE LA
VACCINATION PAR LE BCG**

Genève, 24-27 juin 1980

*Membres**

- Dr B. N. M. Barua, Conseiller pour la tuberculose, Directorate General of Health Services, New Delhi, Inde
- Dr J. M. Borgoño, Chef de la Section d'épidémiologie, Service national de santé, Santiago, Chili
- Professeur A. G. Khomenko, Directeur de l'Institut Central de recherche sur la tuberculose, Moscou, URSS (*Vice-Président*)
- Professeur Walsh McDermott, Conseiller spécial du Président, Fondation Robert Wood Johnson, Princeton, NJ, Etats-Unis d'Amérique (*Président*)
- Dr R. Rashdan, Sous-Secrétaire d'Etat, Ministère de la Santé, Amman, Jordanie
- Dr A. Rouillon, Directeur exécutif, Union internationale contre la Tuberculose, Paris, France
- Dr N. C. Sen-Gupta, Directeur médical de l'Association antituberculeuse, Singapour (*Rapporteur*)

Représentants d'autres Organisations

Centre international de l'Enfance:

- Dr R. Lambert, Paris, France
- Professeur R. Mande, Paris, France

Union internationale contre la Tuberculose:

- Dr A. Lotte, Paris, France

Center for Disease Control, Public Health Service, Etats-Unis d'Amérique:

- Dr I. S. Farer, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique

Secrétariat

- Dr G. V. J. Baily, Directeur de l'essai de prévention tuberculeuse, Madras, Inde (*Conseiller temporaire*)
- Dr J. Guld, ancien médecin à l'Unité Tuberculose et Infections respiratoires, OMS, Genève, Suisse (*Consultant*)
- Dr K. L. Hitze, ancien médecin-chef à l'Unité Tuberculose et Infections respiratoires, OMS, Genève, Suisse (*Consultant*)
- Dr A. Pio, Médecin-chef de l'Unité Tuberculose et Infections respiratoires, OMS, Genève, Suisse (*Secrétaire*)

* N'a pu assister à la réunion: Professeur S. Sangare, Médecin-chef responsable de la lutte antituberculeuse au Mali, Hôpital Point G, Bamako, Mali.

LES PRINCIPES DE LA VACCINATION PAR LE BCG

Rapport d'un Groupe d'étude de l'OMS

Un Groupe d'étude OMS sur les principes de la vaccination par le BCG s'est réuni à Genève du 24 au 27 juin 1980. C'est le Dr A. Zahra, Directeur de la Division des Maladies transmissibles, qui a ouvert la réunion au nom du Directeur général.

Les participants avaient pour mission de voir s'il était nécessaire d'apporter des modifications aux politiques actuelles de vaccination par le BCG compte tenu des acquisitions récentes.

1. INTRODUCTION

La vaccination par le BCG a été largement utilisée dans les programmes de lutte antituberculeuse depuis le début des années 50 où la vaccination représentait, pour de nombreux pays, la seule mesure applicable à cet égard. A l'époque, on savait que la vaccination BCG n'assure pas une protection totale mais les renseignements quantitatifs à ce sujet étaient peu nombreux. On a donc entrepris plusieurs essais contrôlés sur le terrain. Ces essais ont fourni des résultats contradictoires puisque la protection conférée allait de 0 à 80%. Deux hypothèses principales ont été avancées pour expliquer d'aussi larges écarts: l'emploi, dans certains essais, d'un vaccin de faible activité et l'existence d'une certaine protection naturelle contre la tuberculose du fait d'une infection par des mycobactéries autres que *Mycobacterium tuberculosis*, masquant ainsi l'effet de la vaccination BCG.

L'expérimentation animale et les observations réalisées chez l'homme ont confirmé que le vaccin BCG présente des caractéristiques très variables selon la souche vaccinale utilisée et, dans une certaine mesure, selon la dose employée. De plus, il a été confirmé que l'infection par des mycobactéries autres que *M. tuberculosis* confère parfois une certaine protection contre la tuberculose. Cependant, si l'on considère le faible niveau de cette protection et les résultats des analyses quantitatives des essais qui se sont accompagnés

d'une faible protection, il paraît peu probable que ce phénomène ait beaucoup contribué aux résultats contradictoires notés. Par suite, on a continué de préconiser la vaccination BCG comme mesure de lutte contre la tuberculose en insistant particulièrement sur une préparation et une administration judicieuses du vaccin. Toutefois, on ne se dissimulait pas que, à l'exception d'une étude réalisée à Porto Rico (1), aucun essai pratique n'avait été effectué dans les conditions qui caractérisent le plus souvent les pays en développement.

C'est pourquoi le Conseil indien de la recherche médicale a entrepris, en 1968, un essai contrôlé en Inde du Sud, avec la coopération de l'OMS et du Service de santé publique des Etats-Unis d'Amérique. Les deux vaccins utilisés avaient fourni des résultats particulièrement satisfaisants dans les modèles expérimentaux; lors de ce nouvel essai, conduit dans une région où l'infection par des mycobactéries autres que *M. Tuberculosis* était fréquente, différentes doses ont été utilisées. A l'issue d'une période de surveillance post-vaccinale de 7¹/₂ ans, la distribution des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire n'a fait apparaître aucun signe témoignant d'un effet protecteur de la vaccination BCG (2).

Le présent Groupe d'étude a été réuni pour examiner s'il convenait, au vu de ces observations, d'apporter des modifications aux politiques actuelles en matière de vaccination BCG.

A la suite de l'analyse rapportée ci-après, le Groupe d'étude a jugé qu'aucune modification substantielle n'avait besoin d'être apportée aux politiques actuelles.

2. BILAN DES ESSAIS PRÉCÉDENTS

Procédant à l'analyse des éléments d'appréciation dont il disposait, le Groupe d'étude a rappelé une observation ancienne faite en Europe, à savoir que les étudiants à tuberculino-réaction négative contractent fréquemment la tuberculose peu après être entrés en contact avec des patients, contrairement aux étudiants à anti-réaction positive. Cette observation n'a jamais été contestée. Malgré son caractère assez simpliste, le raisonnement selon lequel en rendant les étudiants positifs au moyen de la vaccination BCG, on les protège contre la tuberculose, a été confirmé de façon tout à fait probante (3). En outre, lors d'une épidémie qui a frappé des écolières exposées à une infection massive, celles d'entre elles qui avaient été vaccinées ont été entièrement protégées contre la tuberculose pri-

naire (4). De plus, lors d'autres poussées épidémiques de moindre ampleur en milieu scolaire, on a observé chez les enfants vaccinés une réduction sensible des cas de tuberculose.

En 1935, un essai à l'aveugle du BCG, soigneusement contrôlé, a été entrepris chez des Indiens d'Amérique du Nord qui ont été suivis pendant 18 ans (5). Le taux d'infection a été élevé avec 7% par an. Cependant, ce taux n'était guère supérieur à celui qu'on a constaté lors de l'essai effectué en Inde du Sud, dont il a déjà été question. L'incidence de la tuberculose et la mortalité ont toutes deux été très élevées. Dans les deux cas, le recours au BCG a entraîné une réduction de 80%.

Un résultat similaire, à savoir une protection de 80%, a été obtenue par la suite en Angleterre, avec chute rapide d'un taux d'infection initialement élevé (6). Dans ce dernier cas, il n'a pas été possible de suivre plus longtemps le cours naturel de la maladie car on a bientôt disposé d'un traitement efficace.

La divergence des résultats obtenus ressort particulièrement bien des essais effectués vers la même époque aux Etats-Unis d'Amérique (dans plusieurs Etats du Sud), à Porto Rico et en Angleterre où l'on a obtenu une protection pratiquement nulle, faible et élevée, respectivement. Les résultats ont été analysés et présentés à maintes reprises (voir, par exemple, la référence bibliographique n° 7). Malheureusement, les essais considérés n'avaient pas été planifiés dans le cadre d'un projet de recherche coordonné, de sorte que, sans compter l'action possible de divers facteurs environnementaux, il existait des différences d'un essai à l'autre (mais non à l'intérieur du même essai) en ce qui concerne, par exemple, les vaccins (souches) et les méthodes d'administration. Dans ces conditions, même pris dans leur ensemble, les essais ne permettaient pas de mettre en évidence les facteurs ou les variables responsables des résultats contradictoires observés. L'explication de ces divergences restait donc toute spéculative.

3. ANALYSE DES RÉSULTATS DE L'ESSAI CONDUIT EN INDE DU SUD

Au sujet de l'essai effectué en Inde méridionale, le Groupe d'étude a retenu deux résultats importants:

- 1) L'absence de protection conférée par la vaccination BCG;

2) Un schéma pathologique inhabituel dans la région couverte par l'essai.

Ce schéma jusqu'ici sans précédent pour la tuberculose s'accompagnait d'autres caractéristiques épidémiologiques remarquables, notamment d'un très faible rapport entre les cas de maladie et les cas d'infection (alors qu'on escomptait à l'origine plus de 1000 cas de tuberculose, le nombre réel n'a pas atteint 200); une différence d'incidence selon le sexe, les victimes étant quatre fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes; un allongement considérable de la période séparant l'infection (ou, plus précisément, l'apparition d'une sensibilité cutanée à la tuberculine PPD-S) et l'installation de la maladie pulmonaire; enfin, une allergie cutanée à la tuberculine PPD-B pratiquement universelle chez les cohortes d'âge moyen.

De plus, le Groupe d'étude a noté que, par sa conception, cet essai pratique ne permettait pas de déterminer l'effet du BCG chez les nourrissons ou les enfants.

Les renseignements sur l'efficacité de la vaccination BCG chez les enfants sont donc fragmentaires. Certes, un manque d'efficacité comparable et une évolution ultérieure analogue de la maladie ont été observés chez les adultes qui ont participé à l'essai conduit en Inde du Sud. Cependant, les raisons opérationnelles n'ont pas permis de rassembler des données au sujet de certaines des manifestations les plus graves de la maladie chez l'enfant – notamment la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire.

Le Groupe d'étude s'est longuement attardé sur ces résultats. L'examen a porté, outre les comptes rendus concernant l'essai réalisé en Inde du Sud, sur d'autres rapports relatifs à d'importants essais sur le terrain, sur des expériences critiques réalisées sur des animaux de laboratoire et sur diverses études du BCG chez les enfants, notamment des études importantes effectuées en France et en URSS sur la possibilité pratique d'employer le BCG dans le cadre du Programme élargi de vaccination de l'OMS.

Lors de l'examen des résultats qui découlent de l'essai conduit en Inde du Sud, le Groupe d'étude a pris note de la discussion qu'avait consacrée à ce même essai le Groupe scientifique sur la vaccination antituberculeuse (8), notamment de l'étude de certaines hypothèses susceptibles d'expliquer l'absence de protection conférée dans cet essai. Comme il portait sur une seule région, il n'était évidemment pas possible d'étudier l'importance de facteurs locaux (tels que la virulence du microorganisme infectant, la fréquence des mycobactéries dans l'environnement et la réponse immunitaire de l'hôte). La con-

ception de l'essai prévoyait deux variables, la souche vaccinale et la dose appliquée, mais, comme aucune protection n'a été observée, il n'a guère été possible de se prononcer sur l'importance de ces variables. A cet égard, la portée de l'essai était d'ailleurs limitée puisqu'il comportait seulement deux souches de caractéristiques d'ailleurs assez semblables dans les modèles expérimentaux.

Pour apprécier la signification de l'essai conduit en Inde du Sud, il faut se souvenir qu'il était destiné à confirmer une hypothèse suggérée par des essais antérieurs, à savoir que l'efficacité du vaccin dépend de sa qualité. Pendant de longues années, les recherches ont été presque exclusivement consacrées à l'amélioration de la qualité du vaccin BCG. Si ces recherches n'ont pas donné les résultats escomptés comme le montre les résultats décevants de cet essai, cela peut être tout simplement parce que les vaccins employés n'avaient pas un pouvoir immunisant suffisant. Mais cela supposerait que les modèles expérimentaux employés pour le choix des souches vaccinales sont tous dénués de validité. Il est donc probable que les résultats négatifs obtenus ont une autre explication.

Si l'on admet que les vaccins employés avaient une activité convenable, la valeur de la seconde principale hypothèse avancée – à savoir que l'effet de la vaccination par le BCG peut être masqué chez les sujets qui bénéficient d'une protection naturelle à la suite d'une infection par des mycobactéries autres que *M. tuberculosis* – semble renforcée. Pourtant, l'état des connaissances en ce domaine et diverses considérations épidémiologiques font qu'il est tout à fait improbable qu'une protection naturelle puisse avoir entièrement masqué l'effet de la vaccination par le simple mécanisme direct qui est suggéré comme explication. Certes, il faut s'attendre, en cas d'activité réduite du vaccin utilisé ou d'une protection conférée par le contact avec des mycobactéries non pathogènes, à une perte d'efficacité de la vaccination BCG, mais la protection ne devrait pas entièrement faire défaut.

Devant ces lacunes dans la connaissance de l'immunologie et de l'épidémiologie de la maladie et compte tenu des recherches proposées par le Groupe scientifique sur la vaccination antituberculeuse (8), le Groupe d'étude a estimé que les observations faites lors du dernier essai avaient sans doute d'autres explications.

4. VALIDITÉ ET SIGNIFICATION DES RÉSULTATS DES ÉTUDES

L'histoire de la recherche sur la vaccination par le BCG abonde en controverses; de nouveaux affrontements sont à prévoir si la signification des dernières observations n'est pas dûment appréciée.

A strictement parler, les résultats d'un essai, quel qu'il soit, sont valables pour les conditions précises dans lesquelles l'essai a été exécuté. En incluant certains facteurs (par exemple la souche vaccinale et la dose) dans la conception de l'essai et en effectuant plusieurs essais dans des conditions différentes, il est possible de déterminer l'importance de ces facteurs, des facteurs environnementaux et de leur interaction. Qu'ils soient encourageants ou décevants, les résultats d'un essai isolé ne devraient jamais être considérés comme ayant une valeur générale. Il faut seulement y voir une contribution au fonds des connaissances.

Les résultats de l'essai conduit en Inde du Sud ont jeté le doute sur la valeur de la vaccination BCG en général. Pourtant, l'essai n'a donné aucune preuve directe que la vaccination BCG était dénuée d'efficacité contre la tuberculose du nourrisson. Alors que les nourrissons avaient été vaccinés, on a organisé le dépistage en vue de déceler les cas de tuberculose pulmonaire à expectorations positives, extrêmement rares chez les enfants. La recherche, lors de l'essai, de cas de tuberculoses extra-pulmonaires, notamment de lymphadénite cervicale, a donné des résultats qui incitent à penser que ces formes étaient également rares dans la région de l'essai. Les rares données obtenues ne permettaient pas de déterminer si la vaccination BCG avait éventuellement une influence en pareil cas. En revanche, les résultats ont bel et bien confirmé que, dans certaines circonstances, la vaccination par le BCG ne confère aucune protection et que les connaissances actuelles en la matière sont insuffisantes. Par ailleurs, l'essai a contribué à la détermination des variables qui influent sur l'efficacité du BCG.

5. VACCINATION BCG DES NOUVEAU-NÉS ET DES NOURRISSONS

Dans les pays en développement, les programmes de vaccination par le BCG débutent souvent par une campagne de vaccination de masse. Une fois atteinte une couverture suffisante de la population

sensible, il s'avère généralement plus efficace de changer de méthode en conduisant la vaccination dans le cadre d'un programme intégré en vue d'atteindre la totalité des nouveau-nés. C'est ainsi que, dans de nombreux programmes, on a adopté comme politique la vaccination des nouveau-nés et des nourrissons, tendance qui s'est accentuée depuis l'introduction par l'OMS du Programme élargi de vaccination.

Cette stratégie a plusieurs avantages: les enfants sont vaccinés peu après leur naissance, à un moment où le risque d'infection est encore faible, et ils bénéficient d'une protection contre les formes les plus graves de la tuberculose de l'enfance, la miliaire et la méningite tuberculeuses, qui sont souvent mortelles, malgré la chimiothérapie.

Etant donné que les formes cliniques de la tuberculose sont différentes chez les jeunes enfants d'une part et chez les adolescents et les adultes d'autre part et que la réponse immunitaire peut varier dans ces divers groupes, comme le montre la tuberculino-réaction pratiquée après la vaccination, le Groupe d'étude a estimé douteux qu'on puisse extrapoler au nourrisson la plupart des observations faites chez des sujets plus âgés. Cependant, il a jugé que les informations dont on dispose au sujet de l'efficacité du BCG chez les enfants sont très encourageantes. Les essais contrôlés effectués au cours des années 30 semblent montrer que la protection conférée est élevée. Plus récemment, des enquêtes rétrospectives ont confirmé que la vaccination du nouveau-né par le BCG a conféré une protection extrêmement élevée (9). De plus, il semble que les hypothèses avancées pour expliquer l'absence de protection dans certains essais ne s'appliquent pas à la tuberculose du nourrisson. Cependant, étant donné l'importance de la question, le Groupe d'étude estime éminemment souhaitable de consacrer de nouvelles recherches à l'efficacité de la vaccination BCG chez le jeune enfant. Comme il peut être difficile de reconnaître certaines formes de tuberculose infantile, l'évaluation de l'efficacité prophylactique du BCG à cet âge risque d'être difficile.

6. BASES DES POLITIQUES VACCINALES

Sur la base de considérations d'avantages pour la santé et de coûts comparés, les politiques de vaccinations BCG devraient être formulées en tenant compte 1) de la situation épidémiologique (appréciée d'après l'incidence de l'infection et ses tendances, l'incidence des

divers types d'affections tuberculeuses chez les divers groupes d'âge et l'incidence de la maladie chez les personnes récemment infectées (par exemple au cours des cinq années précédentes); et 2) des possibilités opérationnelles et des contraintes au moment et à l'endroit considérés. Il va donc de soi que les politiques vaccinales diffèrent selon les pays.

Le Groupe d'étude a examiné la politique actuelle de l'OMS en matière de vaccination BCG et l'évolution suivie pour y parvenir entre les deux réunions successives du Comité OMS d'experts de la tuberculose (10, 11). L'élaboration de cette politique reflète clairement l'expérience pratique acquise en ce domaine un peu partout dans le monde ainsi que les résultats de la recherche et des essais sur le terrain.

Le Groupe d'étude a insisté sur le fait que la décision de recourir ou non à la vaccination BCG doit être fondée sur la totalité des informations disponibles. Vu qu'on a fait état de résultats à la fois favorables et médiocres, il serait peu avisé d'établir des plans en s'appuyant sur ces cas extrêmes. Puisque l'effet protecteur du BCG s'est révélé extrêmement variable dans les différents essais contrôlés, il convient de rechercher une efficacité accrue en identifiant les circonstances dans lesquelles on obtient la protection la plus élevée. Une solution à ce problème pourrait être trouvée si l'on parvenait à formuler et à mettre à l'épreuve dans une expérience décisive une hypothèse plausible pour expliquer les divergences observées.

Le Groupe d'étude a noté avec intérêt l'une des explications avancées, à savoir que l'efficacité de la vaccination BCG dépend peut-être de la pathogenèse de la tuberculose dans la population étudiée (12). Des travaux expérimentaux ont montré que le mécanisme protecteur du BCG consiste en une réduction de la dissémination hématogène des bacilles à partir du foyer de primo-infection (13). Rien ne prouve que le risque d'infection soit réduit par le BCG. Les observations cliniques ont confirmé qu'il y avait prévention des formes primaires et post-primaires précoces qui reposent sur la dissémination hématogène (3, 4). Il est extrêmement probable que l'inhibition de cette dissémination diminue le risque de maladie immédiate et de maladie à la suite d'une réactivation.

De façon analogue, on pense que la primo-infection tuberculeuse, en conférant une immunité, empêche que les infections ultérieures aboutissent à une forme pathologique. Cependant, quand le risque de nouvelles infections est élevé, par exemple à l'occasion de contacts, une infection ultérieure (et peut-être plus massive) pourrait être la

cause effective de la maladie. En pareil cas, on ne peut attendre de la vaccination BCG qu'un effet protecteur: au moment de l'infection secondaire, les sujets vaccinés comme les autres ont un niveau d'immunité qui correspond à celui résultant d'une première infection et ils courent par conséquent le même risque de contracter la maladie à la suite d'une réinfection exogène.

Le tableau épidémiologique particulier observé en Inde du Sud donne à penser que l'absence de protection dans cet essai est en rapport avec la pathogénie de la tuberculose (2). Alors que le risque d'infection dans la population relevant de l'essai était élevé, l'incidence des nouveaux cas chez les sujets non infectés au début de l'essai a été étonnamment faible. Par contre, chez les sujets déjà infectés, l'incidence a été élevée. Ce phénomène pourrait lui-même tenir au fait que le variant local de *M. tuberculosis* possède une virulence atténuée, comme on l'a constaté sur des souches isolées chez des patients du Centre de chimiothérapie de Madras (14). Cette virulence réduite serait directement en rapport avec la pathogénie puisqu'il va de soi que la réinfection ne peut jouer un rôle que si le premier contact avec *M. tuberculosis* n'a pas provoqué la maladie.

Le Groupe d'étude a noté qu'on avait avancé d'autres hypothèses pour tenter d'expliquer les résultats de l'essai effectué en Inde du Sud (8). Des discussions ont été consacrées à la possibilité d'un rôle important joué par la nutrition et d'un effet délétère de la lyophilisation sur le vaccin ou la souche vaccinale. Aucun signe de malnutrition n'a été relevé dans les divers essais, encore que certains sujets aient pu être considérés comme souffrant de malnutrition d'après les normes d'Europe occidentale. Les avantages pratiques de l'emploi de vaccins desséchés sont évidents. A l'origine, ces vaccins ont donné des résultats moins satisfaisants, dans les conditions expérimentales, que les vaccins liquides, mais grâce aux améliorations apportées par la technique de la lyophilisation, en particulier l'emploi de cultures plus jeunes, cet inconvénient a été éliminé. Les vaccins desséchés les plus récents ont donné pour les mêmes lots de production des résultats comparables à ceux fournis par les vaccins liquides qu'il s'agisse de la sensibilité à la tuberculine, des dimensions de la lésion ou de la fréquence des complications. Ainsi, les données disponibles, qu'elles proviennent d'études expérimentales ou d'observations sur l'homme, rendent ces hypothèses à peu près indéfendables. De plus, une étude rétrospective (15) a montré que le vaccin desséché conférait la même protection que le vaccin liquide. Si, dans l'essai conduit en Inde du Sud, la réaction tuberculique post-vac-

cinale a semblé s'atténuer plus rapidement que dans d'autres études, c'est peut-être parce que des groupes ethniques différents ne présentent pas la même réponse immunitaire. Cette hypothèse pourrait être étudiée. Le Groupe d'étude a insisté sur le fait que l'absence totale de protection constatée lors de l'essai pourrait fort bien résulter d'une combinaison de plusieurs facteurs.

Aussi longtemps qu'aucune explication convaincante n'aura pas été trouvée, une approche strictement empirique s'impose: il convient d'accorder la préférence à la vaccination quand les circonstances se rapprochent de celles des essais où le BCG a été efficace et, dans le cas contraire, de faire preuve de prudence. A cet égard, le Groupe d'étude s'est refusé à voir une simple coïncidence dans le fait que la protection est invariablement réduite quand l'infection par d'autres mycobactéries que *M. tuberculosis* est fréquente, alors qu'elle est élevée quand ces infections sont rares (12). Il se peut que la fréquence élevée de ces infections n'explique pas directement la réduction considérable de l'efficacité du BCG; cependant, le Groupe a noté qu'elle pourrait avoir une action sur le caractère pathogène de la tuberculose en augmentant la proportion des cas de maladie à la suite d'une réinfection exogène.

Le Groupe d'étude a noté que la vaccination BCG ne confère apparemment aucune ou presque aucune protection dans les cas où, de toute façon, elle ne pourrait guère avoir d'effet, c'est-à-dire lorsque la plupart des cas de tuberculose sont des sujets qui étaient déjà positifs à la tuberculino-réaction au début de l'essai.

7. POLITIQUES VACCINALES ACTUELLES

Le Groupe d'étude avait à sa disposition des informations communiquées par l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (France) concernant la législation et les recommandations officielles actuellement en vigueur. Il a noté que la vaccination BCG est obligatoire dans 64 pays et officiellement recommandée dans 118 pays et territoires. Elle est appliquée dans environ les trois quarts de la totalité des pays et territoires des cinq continents, parmi lesquels la quasi-totalité des pays en développement.

La vaccination la plus largement pratiquée est celle des nouveau-nés. De nombreux pays prévoient en outre la vaccination chez les enfants d'âge scolaire et certains l'exigent de nouveau à un âge plus avancé. Les campagnes de vaccination de masse visant de larges sec-

teurs de la population ont été abandonnées et, dans presque tous les programmes, la vaccination incombe désormais aux services de santé de base.

Dans les programmes de routine, la vaccination primaire, également lorsqu'elle est pratiquée pendant la scolarité, est en général effectuée directement, sans épreuve tuberculique préalable. Par contre, la revaccination est souvent pratiquée cas par cas, au vu des résultats de la tuberculino-réaction. La vaccination BCG peut être associée à d'autres vaccinations quand cette méthode présente des avantages opérationnels. C'est ainsi que, chez les nourrissons, le BCG est souvent administré en même temps que la vaccination antidiph-térique, antitétanique-anticoquelucheuse (DTC) et antipoliomyélitique. Il semble qu'on n'ait pas introduit de vaccin associé renfermant du BCG.

Le Groupe a noté qu'on avait récemment observé que la vaccination des enfants par le BCG ne contribue pas sensiblement à la lutte antituberculeuse (16). Sans rejeter cette conclusion, il a estimé que c'était peut-être une erreur que de donner aux considérations épidémiologiques la première place dans le problème de la tuberculose. L'objectif social essentiel consiste à éviter des souffrances et à prévenir des décès, deux résultats que la vaccination BCG peut précisément contribuer à atteindre chez les plus jeunes.

Dans certains pays, on a émis l'idée que, pour une maladie désormais aussi peu fréquente que la tuberculose et qui est encore appelée à reculer, l'avantage potentiel de la vaccination ne justifiait peut-être plus son coût (coût financier et désagrément provoqué par la vaccination). Le Groupe d'étude a reconnu que si les inconvénients et les risques associés à la vaccination venaient effectivement à l'emporter sur ceux de la tuberculose, on pourrait cesser de pratiquer le BCG dans la population générale, mais qu'il conviendrait encore d'envisager la vaccination de groupes et individus à risque spécialement choisis.

8. RECHERCHE

La technique des essais sur le terrain reste la méthode la plus probante d'évaluation des programmes, ainsi que la méthode de choix pour l'étude des facteurs susceptibles d'influer sur l'efficacité de la vaccination BCG. Le Groupe d'étude a constaté toutefois qu'il

serait extrêmement difficile aujourd'hui de clarifier la situation au moyen d'une série d'essais pratiques contrôlés et coordonnés. D'un autre côté, il a estimé qu'il était primordial d'obtenir des raisons qui permettent au moins de conclure qu'un vaccin actuellement disponible confère effectivement une protection contre la tuberculose, tout particulièrement dans le cas des jeunes enfants, principal groupe visé par la vaccination. On ne peut d'emblée réfuter la possibilité que les vaccins employés dans l'essai conduit en Inde du Sud soient dépourvus de pouvoir immunisant chez l'homme. Par ailleurs, les études non contrôlées ou les enquêtes rétrospectives constituent la meilleure méthode pour étudier certains facteurs (par exemple les souches vaccinales utilisées) et des hypothèses d'intérêt secondaire (par exemple celles d'un effet délétère de la lyophilisation sur les vaccins et les souches vaccinales ou celles de variations ethniques dans la réponse immunitaire).

Par ordre de priorité, doivent ensuite venir des recherches visant à trouver une autre explication à la divergence des résultats obtenus dans les divers essais. La poursuite à l'échelle mondiale de la vaccination BCG exige que cette question soit examinée sans délai. Un domaine où les recherches semblent prometteuses est apparemment celui du rôle de la réinfection exogène qu'étudie actuellement le Conseil indien de la recherche médicale. Dans cette étude, on compare l'incidence de la tuberculose chez les participants à l'essai qui étaient sensibles à la tuberculine au moment de leur admission, selon qu'ils sont ou non devenus des contacts par la suite. Le Groupe a exprimé l'espoir qu'on parviendrait à formuler d'autres hypothèses plausibles. A son avis, on n'a guère envisagé jusqu'ici l'application des techniques modernes de l'immunologie à la résolution de certaines des questions qui restent pendantes. L'apport possible de ces techniques devrait être étudié le plus tôt possible.

Au stade actuel, les études qui ne seraient pas nettement axées sur la vérification des hypothèses en cause n'ont qu'une importance secondaire. Il convient d'éviter une approche orientée vers la technique. Par exemple, le Groupe d'étude a estimé que les modèles expérimentaux classiques ont fait leur temps: dans leur ensemble, ils ont permis d'établir une classification des vaccins BCG mais leurs possibilités semblent limitées par ailleurs. En particulier, l'idée qu'il serait un jour possible de substituer un modèle expérimental aux études prospectives réalisées chez l'homme est tout à fait irréaliste, ne serait-ce que parce qu'il serait impossible d'effectuer sur l'homme les études nécessaires pour valider ce modèle.

Le Groupe d'étude a souligné l'importance de la coopération internationale et d'une coordination efficace des recherches futures consacrées à la vaccination BCG. L'insuffisance notoire des connaissances actuelles tient largement au fait que les essais contrôlés ont autrefois été conçus de façon indépendante, uniquement pour déterminer si le vaccin choisi conférait une protection dans les circonstances locales. Pour assurer une conduite efficace des recherches futures, il conviendrait de constituer un petit groupe d'orientation chargé de formuler des propositions de recherche, d'en dresser le protocole et d'en surveiller le déroulement.

9. RECOMMANDATIONS

1. A la suite d'une étude approfondie des résultats relatifs à la vaccination par le BCG, notamment des résultats de l'essai actuellement en cours en Inde du Sud, le Groupe d'étude recommande que le BCG continue d'être utilisé dans la lutte antituberculeuse. Par conséquent, le Groupe d'étude est pour l'essentiel d'accord avec les politiques actuelles de vaccination BCG.

L'absence d'effet protecteur du BCG et l'incidence étonnamment faible de la tuberculose chez les sujets récemment infectés de la région étudiée en Inde illustrent le fait – établi par les résultats divergents obtenus lors de précédents essais BCG de grande ampleur – qu'il y a des situations où l'efficacité du BCG est impossible à prévoir avec certitude. Il conviendrait de tout mettre en œuvre pour identifier les facteurs locaux qui peuvent apparemment modifier le résultat de la vaccination BCG. Dans l'attente de faits nouveaux à ce sujet et étant donné l'innocuité de la vaccination par le BCG – sans compter que lorsque les ressources sont peu abondantes cette méthode constitue parfois la seule arme utilisable contre la tuberculose au niveau communautaire –, le Groupe d'étude est convaincu qu'il serait sage de poursuivre l'application de cette méthode. C'est particulièrement vrai pour les nourrissons et les enfants puisque les données disponibles dans ce cas sont favorables et qu'elles ne sont pas contredites par l'essai effectué en Inde.

2. Le Groupe d'étude a noté que le problème mondial de la tuberculose présente des modalités différentes selon les pays, de sorte qu'il serait malvenu de formuler une recommandation unique pour toutes les situations. Il estime que le type de programme BCG choisi (en ce qui concerne, par exemple, le groupe d'âge pour la primovac-

cination) doit être dicté par la situation épidémiologique propre à chaque pays;

a) dans les pays où la tuberculose présente une prévalence élevée, la vaccination BCG devrait être pratiquée à un âge aussi précoce que possible, car il est démontré qu'elle peut jouer un rôle appréciable dans la prévention des formes graves de tuberculose infantile, par exemple la méningite tuberculeuse et la miliaire;

b) dans les pays où la prévalence est faible, les politiques actuelles en matière de BCG doivent continuer d'être adaptées à l'évolution de la situation, en tenant compte à la fois des tendances épidémiologiques locales et globales, y compris de certains facteurs tels que les migrations.

3. Dans la mesure du possible, la vaccination BCG ne doit pas être considérée comme un moyen isolé de lutte antituberculeuse mais s'insérer dans un programme général de lutte englobant le dépistage des cas et leur traitement.

4. Il convient de continuer à veiller soigneusement à la qualité du vaccin BCG, à sa manipulation, aux techniques d'administration, à la formation du personnel et à la couverture de la population concernée.

5. L'évaluation et la surveillance correctes du programme de vaccination revêtent une importance primordiale.

6. En plus des recherches dont certains exemples sont énumérés dans le rapport du Groupe scientifique (8), le Groupe d'étude recommande l'organisation de travaux de recherche opérationnelle destinés à fournir des informations utilisables pour améliorer l'efficacité des programmes BCG. Un objectif important pour ces recherches pourrait consister dans la mise au point de méthodes simples et semi-quantitatives, applicables à l'identification et à la définition des facteurs locaux susceptibles de présenter une importance épidémiologique dans des situations où une surveillance épidémiologique plus précise est rendue impossible par l'insuffisance des ressources.

7. Etant donné la haute tenue de l'essai de prévention tuberculeuse mené en Inde du Sud, sa conception soignée et l'analyse objective des données, et tout particulièrement l'importance à long terme de cette étude, le Groupe recommande instamment que toutes les données accumulées soient conservées à la fin de l'essai.

REMERCIEMENTS

Le Groupe d'étude tient à remercier les fonctionnaires ci-après de l'OMS pour la contribution exceptionnelle qu'ils ont apportée à ses délibérations: M.H. ten Dam, Spécialiste scientifique, Tuberculose et Infections respiratoires, OMS, Genève, Suisse; Dr S. Endo, Conseiller régional, Maladies chroniques, Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille, Philippines; Dr L.J. Higy-Mandić, Spécialiste scientifique, Produits biologiques, OMS, Genève, Suisse; Dr J. Keja, Médecin, Programme élargi de vaccination, OMS, Genève, Suisse; Dr F. Luelmo, Conseiller régional, Tuberculose, Mycoses et Maladies respiratoires, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique; Dr G.I. Podoprigora, Médecin, Immunologie, OMS, Genève, Suisse; et Mme P. Wright, Infirmière de santé publique, Santé maternelle et infantile, OMS, Genève, Suisse.

BIBLIOGRAPHIE

1. PALMER, C.E. ET AL. *American review of tuberculosis and pulmonary diseases*, **77**: 877 (1968).
2. L'ESSAI DE PRÉVENTION TUBERCULEUSE. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **57**: 819 (1979).
3. HEIMBECK, J. *Annales de l'Institut Pasteur*, **43**: 1229 (1929).
4. HYGGE, T. *Acta tuberculosea sandinavica*, **21**: 1 (1947).
5. STEIN, S.C. ARONSON, J.O. *American review of tuberculosis*, **68**: 695 (1953).
6. GRANDE-BRETAGNE, CONSEIL DE LA RECHERCHE MÉDICALE. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **46**: 381 (1972).
7. TEN DAM, H.G. ET AL. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé*, **58**: 37 (1980).
8. OMS, Série de Rapports techniques, N° 651, 1980 (Rapport d'un Groupe scientifique OMS sur la vaccination antituberculeuse).
9. TEN DAM, H.G. & HITZE, K.I. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **58**: 37 (1980).
10. OMS, Série de Rapports techniques, N° 290, 1964 (Huitième rapport du Comité OMS d'experts de la Tuberculose).
11. OMS, Série de Rapports techniques, N° 552, 1974 (Neuvième rapport du Comité OMS d'experts de la Tuberculose).
12. TEN DAM, H.G. & PIO, Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination. Document de travail OMS inédit TRI/ScG/79.14 (disponible sur demande adressée à: TRI, OMS, 1211 Genève 27, Suisse).
13. SMITH, D.W. & HARDING, G.E. Are current strains of BCG protective in animals? Document de travail OMS inédit TRI/ScG/79.6 (disponible sur demande adressée à: TRI, OMS, 1211 Genève 27, Suisse).
14. MITCHISON, D.A. *Bulletin of the International Union against Tuberculosis*, **35**: 287 (1964).
15. SPRINGETT, V.H. & SUTHERLAND I. *British medical journal*, **4**: 672 (1970).
16. STYBLO, K. *Advances in tuberculosis research*, **20**: 1 (1980).

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES**

| <i>Rapports récents</i> | Fr. s. |
|---|--------|
| N° | |
| 624 (1978) La surveillance, moyen de prévenir et de réduire les risques pour la santé associés aux entérobactéries antibiorésistantes Rapport d'une réunion de l'OMS (60 pages) | 6.— |
| 625 (1978) Le financement des services de santé Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS (135 pages) | 11.— |
| 626 (1978) Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique Vingt-neuvième rapport (168 pages) | 14.— |
| 627 (1978) Recherche en reproduction humaine: Renforcement des ressources des pays en développement Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS (16 pages) | 4.— |
| 628 (1978) L'hypertension artérielle Rapport d'un comité OMS d'experts (62 pages) | 6.— |
| 629 (1978) L'application des progrès scientifiques de la neurologie à la lutte contre les troubles neurologiques Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS (98 pages) | 9.— |
| 630 (1978) Les déficits immunitaires Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (90 pages) | 7.— |
| 631 (1978) Evaluation de certains additifs alimentaires et contaminants Vingt-deuxième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (39 pages) | 5.— |
| 632 (1979) Les statistiques du cancer Rapport d'un comité d'experts OMS/CIRC (53 pages) | 5.— |
| 633 (1979) La formation et l'utilisation du personnel auxiliaire pour les équipes de santé rurales dans les pays en développement Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (40 pages) | 5.— |
| 634 (1979) Sécurité d'emploi des pesticides Troisième rapport du Comité OMS d'experts de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle (49 pages) | 5.— |
| 635 (1979) Les trypanosomiasis africaines Rapport de la réunion conjointe d'un comité d'experts de l'OMS et d'une consultation d'experts de la FAO (118 pages) | 7.— |
| 636 (1979) La lutte contre l'épidémie de tabagisme Rapport du Comité OMS d'experts de la lutte antitabac (93 pages) | 9.— |
| 637 (1979) Les zoonoses parasitaires Rapport d'un comité OMS d'experts avec la participation de la FAO (129 pages) | 10.— |
| 638 (1979) Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique trentième rapport (214 pages) | 20.— |
| 639 (1979) Les virus humains dans l'eau, les eaux usées et le sol Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (54 pages) | 4.— |
| 640 (1979) Comité OMS d'experts du Paludisme Dix-septième rapport (79 pages) | 5.— |