

Introduction

In earlier numbers of the Bulletin several reports have been published showing that micro-organisms other than tubercle bacilli, and as yet unidentified, may be responsible for the low-grade tuberculin sensitivity observed in certain parts of the world. The first paper in this number, by Nyboe, gives a comprehensive analysis of the results of tuberculin testing carried out by WHO research and survey teams in a total of 33 countries during the last ten years. The data confirm that the low-grade tuberculin sensitivity is distributed according to a striking geographical pattern: in countries with a temperate or subtropical climate the reactions to a low dose of tuberculin are of two different kinds—clearly positive or clearly negative—whereas in tropical lowlands a large proportion of the reactions are of intermediate size. This distinct epidemiological pattern may provide a clue to the etiology of such reactions. The practical implication of this finding is that in tropical countries a clear-cut distinction between persons infected with tubercle bacilli and those not infected can hardly be made by means of the present tuberculin test. The selection of persons for BCG vaccination is therefore difficult in these countries and the diagnostic value of the tuberculin test is low.

Tuberculosis is supposed often to result from a household infection, and “contacts” of tuberculous patients are usually given special attention in tuberculosis control programmes. In the second paper in this issue, Andersen & Geser have made an examination of the tendency for infection in children to be accumulated within particular households, using data from a number of WHO tuberculosis prevalence surveys in Africa. Only persons with strong allergy were counted as positive reactors, so as to avoid the inclusion of too many persons with low-grade, “non-specific” sensitivity.

The results show that although there is a statistically significant tendency for positive reactors to accumulate in certain households, this tendency is surprisingly weak; only a modest proportion of all infected children seem to have acquired infection within their own households. The authors discuss the practical implications of their findings in detail and conclude that it would scarcely be justifiable in the countries and populations examined to concentrate tuberculosis control measures on households with many tuberculin-positive children, perhaps not even on households with known cases of infectious tuberculosis, because such households seem to represent only a small fraction of the total tuberculous infection and disease in the community.

WHO recommends that a tuberculosis programme in a less-developed country should include, at a certain stage, the establishment of a national pilot area project. Dr Frimodt-Møller's report on a community-wide tuberculosis study in Madanapalle, India, describes such a project covering a population of 60 000 with a high prevalence of low-grade tuberculin sensitivity and, as it turned out, with a rather low prevalence of tuberculosis. This population was followed between 1950 and 1955 with annual X-ray and tuberculin testing and the hospitalization of infectious cases. During this period the mortality from tuberculosis was reduced rather dramatically, presumably because of treatment with anti-tuberculosis drugs, but the prevalence of tuberculosis seemed unchanged. The author concludes that even with active and planned efforts quick results in controlling or eradicating tuberculosis can scarcely be expected in a community like the one described.

The paper also reports on a BCG trial that gave very disappointing results, in terms of both allergy and immunity in the vaccinated persons. Although the most obvious among the possible explanations of this is that a severely attenuated vaccine was used in the trial, the findings also raise once more the important question whether persons with low-grade (presumably "non-specific") tuberculin sensitivity already possess a certain degree of acquired immunity.

The transport of vaccine in tropical regions presents considerable difficulty owing to the vulnerability of liquid BCG vaccine to exposure to heat and to light. The fourth paper in this issue, by Geser & Azuma, deals with the effects of storage of Japanese freeze-dried glutamate BCG vaccine at high temperatures on its allergenic potency in human beings. Whereas liquid vaccine was seriously damaged after one month's storage at 30°C, the allergenic potency of the freeze-dried glutamate vaccine was not much altered after one month at 42°C. The duration of the allergy induced by such heat-treated vaccine and other problems concerning the use of freeze-dried BCG vaccine are still under study.

One of the several methods in common use for assessing the biological activity of BCG vaccines is the vaccination and subsequent tuberculin testing of guinea-pigs. The last two papers in this issue, by Tolderlund, Bunch-Christensen & Waaler, give a detailed account of the allergic response in guinea-pigs to BCG vaccine—an account intended to provide a basis for the future use of this method. One paper is concerned with the duration of allergy after vaccination with standard strength vaccine and more particularly with the effect of the tuberculin test itself on the animal's ability to react to subsequent tuberculin tests. The authors demonstrate that allergy is apparent after as little as one week, reaches a maximum after 1-2 months, remains stable for about one month, then begins to decrease steadily, and has practically disappeared after 12 months. This, however, is true only if each animal is tested not more than once after vaccination; with repeated tests in the same animal there is practically no waning of allergy, even one year after vaccination. This has been demonstrated in the present studies by giving one half of the animals an extra tuberculin test two weeks before the test for the final evaluation of allergy. Thus the tuberculin test has a "boosting" effect on waning allergy though not on the allergy at its maximum strength.

In the last paper, the development and course of allergy are examined not only for standard strength vaccine, but also for tenfold dilutions thereof, down to dilutions so thin that they contain on average less than one viable unit per dose. To avoid the "boosting" effect of tuberculin, each animal was tested only once.

It was seen that diluted vaccine (down to 1/10 000 of standard strength) gives an allergy that develops late, yet becomes nearly as strong as that after standard strength vaccine 10-12 weeks after vaccination. With greater dilution of the vaccine, few or no animals became allergic. But even with the very weak doses of vaccine, the guinea-pig either becomes allergic and then ultimately rather strongly allergic, or else remains quite anergic. This is in striking contrast to the response to BCG in human beings, in whom the strength of allergy depends on the size of the dose of BCG.

These findings no doubt necessitate a reconsideration of the use of allergy in guinea-pig for assays of BCG. An assay method should allow of differentiation between strong and weak vaccines; more particularly, the measurement of allergy in animals should make it possible to predict the allergenic potency in man. Apparently, a tuberculin test in a vaccinated guinea-pig does neither.

Introduction

Divers travaux, publiés dans de précédents numéros du Bulletin de l'OMS, ont montré que la faible sensibilité à la tuberculine observée dans diverses parties du monde pourrait être due à des micro-organismes autres que le bacille tuberculeux, et non encore identifiés. Dans le premier article de ce numéro, Nyboe analyse les résultats des épreuves tuberculiniques effectuées par des équipes de recherche et d'enquête de l'OMS dans trente-trois pays au cours des dix dernières années. Il ressort clairement de cette analyse que la faible sensibilité à la tuberculine a une composante géographique: dans les pays à climat tempéré ou subtropical, les réactions à de faibles doses de tuberculine sont de deux sortes — nettement positives ou nettement négatives. Dans les basses terres tropicales au contraire, une forte proportion des réactions est de type intermédiaire. Cette répartition épidémiologique pourrait donner une des clés de leur origine. En conséquence, dans les régions tropicales, les épreuves tuberculiniques pratiquées actuellement ne permettent pas de distinguer les sujets infectés de tuberculose de ceux qui ne le sont pas. Le choix des personnes à vacciner est donc difficile par ce moyen-là, et ce test n'a guère de valeur diagnostique.

On admet souvent que le foyer domestique est une importante source d'infection, aussi les « contacts » des malades sont-ils l'objet d'une attention particulière dans les campagnes antituberculeuses. Andersen & Geser ont étudié, d'après les données d'enquêtes sur la tuberculose en Afrique, la tendance qu'aurait l'infection des enfants à se concentrer dans certains foyers. Afin d'éliminer la cause d'erreur due à la présence de nombreuses réactions non spécifiques, seules ont été définies comme positives les personnes fortement allergiques. Il est vrai qu'il y a une certaine tendance, statistiquement significative, à l'accumulation dans certains foyers, des sujets positifs, mais elle est très faible. Seule une proportion restreinte des enfants infectés semble avoir contracté la tuberculose au foyer familial. Il s'ensuit que, de l'avis des auteurs de cet article, il serait irrationnel, dans les pays considérés, de concentrer la lutte sur les foyers comportant de nombreux sujets positifs, ou même quelques-uns seulement, car ces foyers-là ne représentent qu'une petite fraction du potentiel d'infection de la communauté.

Parmi les recommandations de l'OMS aux pays en voie de développement, concernant la lutte antituberculeuse, figure l'établissement d'une zone pilote. Le D^r Frimodt-Møller décrit un de ces projets, à Madanapalle, Inde, s'étendant à 60 000 personnes, parmi lesquelles une forte proportion de sujets à faible sensibilité tuberculinique, et dans l'ensemble peu atteintes de tuberculose. Cette population a été suivie de 1950 à 1955, au moyen d'examen radiographiques et de tests tuberculiniques; les cas infectieux ont été hospitalisés. Durant cette période, la mortalité par tuberculose a baissé de façon frappante, sans doute grâce aux médicaments antituberculeux, mais la fréquence globale est restée à peu près la même. L'auteur conclut que des efforts intenses, même concertés et bien organisés, ne peuvent aboutir à des résultats rapides, en vue de supprimer ou de limiter l'infection tuberculeuse, dans les communautés telles que celles dont il est question.

Un essai décevant avec le BCG, que l'on considère l'allergie ou l'immunité des sujets vaccinés, est également discuté dans cet article. Bien qu'il soit sans doute partiellement explicable par l'emploi d'un vaccin très atténué, cet échec soulève tout de même

à nouveau la question suivante: les sujets réagissant faiblement à la tuberculine — réacteurs « non spécifiques » — possèdent-ils une certaine immunité acquise?

Le transport du vaccin dans les régions tropicales présente de grandes difficultés, dues à la détérioration du BCG liquide par la lumière et la chaleur. Geser & Azuma étudient les effets de la conservation à température élevée du BCG lyophilisé, au glutamate, sur son pouvoir allergène chez l'homme. Tandis que le vaccin liquide est sérieusement altéré par un séjour d'un mois à 30° C, le pouvoir allergène du vaccin lyophilisé n'est guère modifié après un mois à 42° C. La durée de l'allergie provoquée par le vaccin traité par la chaleur, et d'autres problèmes relatifs à l'emploi du vaccin lyophilisé sont encore à l'étude.

L'une des méthodes courantes d'évaluation de l'activité des vaccins BCG consiste à vacciner des cobayes et à les soumettre à une épreuve tuberculitique postvaccinale. Dans deux articles destinés à servir de fondement à des études ultérieures de cette méthode, Tolderlund, Bunch-Christensen & Waaler, décrivent de façon détaillée la réaction allergique des cobayes au BCG. L'un des articles traite de la durée de l'allergie consécutive à l'injection de vaccin d'activité standard, et plus spécialement de l'effet du test tuberculitique lui-même sur les réactions ultérieures de l'animal à la tuberculine. L'allergie apparaît une semaine déjà après la vaccination et atteint un maximum au bout de 1-2 mois. Elle se stabilise durant un mois, et décroît pour disparaître au bout de 12 mois. Cela n'est vrai, toutefois, que si chaque animal ne subit qu'une seule épreuve postvaccinale. Chez un animal qui subit plusieurs épreuves, les injections successives de tuberculine agissent comme rappel sur l'allergie déclinante, effet qui ne se manifeste pas sur l'allergie à son maximum.

Dans le dernier article, le développement et le cours de l'allergie sont suivis, telle que la provoque l'injection de vaccin standard, de sa dilution à 1/10 et de dilutions décroissant jusqu'à atteindre l'équivalent d'une unité viable de BCG par dose. Chaque animal n'a subi qu'une épreuve, afin d'éviter les effets de rappel. On a vu alors que le vaccin dilué (jusqu'à 1/10 000 de l'activité standard) suscite une allergie qui se développe tard, mais égale cependant, après 10-12 semaines, celle que provoque le vaccin standard. Avec des dilutions plus poussées, l'allergie n'apparaît que chez quelques animaux, souvent chez aucun. Mais même avec de très faibles doses de vaccin, le cobaye ou devient allergique — et parfois fortement — ou ne réagit pas du tout. Ce fait s'oppose nettement à ce qui se produit chez l'homme, chez qui l'intensité de l'allergie dépend de la dose de BCG. Ces observations mettent en question l'opportunité d'employer le cobaye pour évaluer l'activité du BCG. Une méthode acceptable doit permettre de distinguer les vaccins puissants des vaccins faibles, et de prédire, d'après la réaction sur l'animal, quelle sera celle de l'homme. L'essai sur le cobaye vacciné ne semble satisfaire à aucune de ces exigences.
