

WORLD HEALTH
ORGANIZATIONORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTEDEUXIEME ASSEMBLEE MONDIALE
DE LA SANTEA2/56
13 juin 1949

ORIGINAL : ANGLAIS

✓ BUREAU DE RECHERCHES SUR LA TUBERCULOSE

Origine et programme de recherches du Bureau
Note du Dr Carroll E. Palmer, Chef du Bureau
(Point 8.6.3 de l'Ordre du jour provisoire)

Le Conseil Exécutif de l'Organisation Mondiale de la Santé a reconnu la nécessité de procéder à des recherches scientifiques, en liaison avec le programme de vaccination en série au BCG, entrepris par l'UNICEF et les organisations bénévoles scandinaves, et il s'est rendu compte de l'occasion unique que cette campagne offrait pour l'étude de la tuberculose sur le plan mondial. En novembre 1948, lors de sa deuxième session, il a donc créé un Bureau de recherches sur la tuberculose, auquel il a alloué pour 1949 un crédit de 100.000 dollars des Etats-Unis. En février dernier, le Bureau de recherches sur la tuberculose a été installé à Copenhague, afin de pouvoir travailler en étroite collaboration avec le siège central de la campagne de vaccination par le BCG.

Un programme possible de recherches que pourrait mener le Bureau a été esquissé dans un document précédemment soumis au Conseil Exécutif. Compte tenu de certaines modifications considérées comme nécessaires à la suite de l'expérience acquise au cours des derniers mois, le programme de recherches peut être actuellement présenté sous quatre titres principaux et résumé comme suit.

1. Réunion, analyse et évaluation des données relatives à la campagne de vaccination en série par le BCG. Le plan de campagne de vaccination par le BCG envisage de soumettre à la tuberculino-réaction 50 millions d'enfants et de jeunes adultes en Europe, et, d'après les estimations 15 millions de personnes seraient vaccinées au moyen du BCG. Le 1er mai, environ 9 millions de personnes avaient été soumises à la tuberculino-réaction et 4 millions vaccinées dans les pays suivants : Finlande, Pologne, Tchécoslovaquie, Yougoslavie, Hongrie, Grèce, Bulgarie, Autriche et Italie. La campagne a également été commencée dans l'Inde, à Ceylan et en Afrique du Nord; des plans ont été dressés pour les pays du Moyen-Orient. On s'attend à ce que, d'ici peu, la campagne soit étendue à l'Asie orientale, à l'Amérique centrale et à l'Amérique du sud. L'extension géographique de la campagne, le grand nombre de personnes qui doivent être soumises à la tuberculino-réaction et vaccinées, l'uniformité des méthodes et du matériel utilisés font de cette campagne une entreprise unique et sans précédent. Un nombre considérable d'observations sur la sensibilité à la tuberculine et sur les résultats de la vaccination ont déjà été recueillies.

La réunion et l'analyse de ces renseignements méritent d'être effectuées avec le plus grand soin et la plus grande attention. On devrait obtenir non seulement une documentation convenable sur la marche de la campagne, mais également un dossier permanent des constatations faites à propos des épreuves de tuberculino-réaction antérieures à la vaccination, pour divers pays et diverses régions,

et suivant l'âge et le sexe des intéressés. La mise en tableau des statistiques sur la vaccination présentera une grande utilité pour la suite de la campagne. On se propose également d'y inclure les résultats des tuberculino-réactions postérieures aux vaccinations.

Le Bureau de recherches a non seulement pour tâche d'analyser les renseignements recueillis, mais encore de présenter des propositions sur les systèmes appropriés à employer pour classer les relevés en vue d'une utilisation future et de comparaisons éventuelles.

2. Enquête sur les techniques et méthodes employées au cours de la campagne. Les avis diffèrent sur le degré de sensibilité à la tuberculine qu'il faudrait prendre comme base pour distinguer les personnes qui ont besoin d'être vaccinées de celles qui n'en ont pas besoin. Actuellement divers produits sont utilisés selon des méthodes et des combinaisons de méthodes différentes.

Dans la campagne de vaccination en série au BCG, l'épreuve de More ("patch test") a été employée sur les enfants de moins de 12 ans et l'épreuve de Mantoux sur les personnes plus âgées. Récemment, on a changé de méthode; on utilise, dans l'épreuve finale de Mantoux, 10 unités de tuberculine au lieu de 33 ou de 100 unités. En outre, l'on ignore si le critère d'après lequel sont choisies les personnes à vacciner doit varier suivant l'âge, la tuberculinisation de la population du pays ou du groupe national, etc. Pour ces raisons, il importe d'entreprendre d'urgence certaines études, dont il y a lieu d'espérer qu'elles fourniront des méthodes plus précises et, en même temps, plus pratiques pour l'épreuve de tuberculino-réaction qui précède la vaccination.

On admet que le vaccin le meilleur et la vaccination qui donne les résultats les plus heureux sont ceux qui produisent le plus haut degré d'allergie pour la période la plus longue. Ce point de vue, qui se fonde sur le principe que l'immunité contre la tuberculose et la sensibilité à la tuberculine sont intimement liées, peut être ou non justifié. Une autre question qui se pose est celle de la revaccination, dont on connaît assez peu l'effet et la valeur. Tous ces problèmes doivent être examinés à la lumière de vastes plans d'études à long terme; poursuivies dans des lieux appropriés et dans des régions différentes.

3. Enquête sur l'efficacité de la vaccination par le BCG du point de vue de la prévention de la tuberculose. De nombreux renseignements recueillis pendant ces dernières années amènent à penser que la vaccination au BCG assure une certaine protection contre le développement de la tuberculose, mais l'on n'en possède pas la preuve formelle et l'on ignore le degré exact de protection. Le seul moyen de répondre à cette question est d'établir une expérience contrôlée dans laquelle une partie de la population serait vaccinée et l'autre ne le serait pas, les deux groupes étant choisis entièrement au hasard. Il faudrait effectuer cette étude sur une échelle suffisamment vaste pour qu'il soit possible d'en suivre les résultats en ayant recours aux services existants d'enregistrement des statistiques démographiques. On pourrait y parvenir si l'on effectue l'enquête sur l'ensemble d'une région, c'est-à-dire, soit une unité géographique telle qu'une île, soit un petit pays. En

faisant porter l'enquête sur l'ensemble d'une région, on pourrait identifier les individus, au dénominateur aussi bien qu'au numérateur, et l'on ouvrirait des possibilités considérables pour d'autres études à long terme.

Il est reconnu qu'une telle étude peut ne pas être facile à organiser ou à mener à bien, mais le devoir du corps médical - notamment des médecins qui occupent des postes gouvernementaux élevés - n'en reste pas moins de chercher à fournir une réponse à cette importante question.

4. Etudes sur l'épidémiologie de la tuberculose, à l'échelle mondiale. La campagne actuelle de vaccination par le BCG a fourni une possibilité sans précédent d'étudier l'épidémiologie de la tuberculose. La première et la plus importante étude qu'il conviendrait d'entreprendre est d'examiner les taux d'infection par la tuberculose dans différents pays et dans de nombreux territoires très éloignés les uns des autres. Il est évident que les observations concernant la sensibilité à la tuberculino-réaction pré-vaccinale, surtout chez les écoliers âgés de 6 à 14 ans, peuvent être utilisées d'une manière très profitable. Les chiffres moyens annuels chez les écoliers sont peut-être le meilleur indice isolé qui, à l'heure actuelle, puisse être obtenu, au sujet de la tuberculose, dans de nombreux pays, étant donné que les statistiques relatives à la morbidité et à la mortalité sont, soit inexistantes, soit inexactes. Il serait très précieux, tant en ce qui concerne l'avenir immédiat que les années à venir, d'avoir, pour ces pays et ces régions particulières, des taux annuels exacts d'infection; ces taux pourraient servir de base à l'élaboration des programmes pratiques de lutte contre la tuberculose.

De même, cette campagne ouvre la voie aux enquêtes, par voie de sondages, sur la morbidité et la mortalité tuberculeuse. Il est d'une haute importance d'entreprendre ces enquêtes le plus tôt possible, en ayant recours aux techniques bactériologiques et radiologiques, ainsi qu'à des méthodes plus uniformes de diagnostic et de dépistage. Tôt ou tard, la plupart des pays qui prennent part à la campagne du BCG, voudront se rendre compte des effets de la vaccination d'après les modifications des taux de morbidité et de mortalité dues à la tuberculose.

Si l'on veut parvenir à une épidémiologie bien nette de la tuberculose, il est nécessaire de procéder à des recherches permettant de déterminer la nature des maladies qui sont à l'origine des troubles pathologiques semblables à la tuberculose.

En raison des difficultés inhérentes au diagnostic spécifique de la tuberculose, il est de la plus haute importance pour chaque pays de connaître exactement les manifestations, qui peuvent simuler la maladie, ainsi que la fréquence de ces manifestations. Dans certaines parties des Etats-Unis, l'infection, au stade pré-clinique, par Histoplasma capsulatum est très commune et, pendant de longues années, le fait que cette infection n'était pas diagnostiquée a été la grande difficulté qui a empêché de comprendre les manifestations tant épidémiologiques que cliniques de la tuberculose. Il est très probable que, dans d'autres régions, il existe d'autres maladies qui compliquent et obscurcissent le problème de la tuberculose.

TRAVAUX

1. Organisation du Bureau et visites sur place.

Au milieu de février, le Dr Carrol E. Palmer, Directeur du Bureau, se rendit à Copenhague, où le Dr J.C. Yuan, Directeur-adjoint et le Dr Lydia B. Edwards, Directeur des opérations sur place, ne tardèrent pas à le rejoindre. Grâce à l'obligeance de "l'Entreprise commune", des locaux furent immédiatement mis à la disposition des intéressés pour servir de bureaux. Il fut donc possible de commencer sur le champ les travaux.

Il fut convenu avec "l'Entreprise commune" que le Bureau de recherches prendrait la responsabilité de diriger et de surveiller la mise en tableaux et l'analyse du matériel statistique rassemblé en divers pays au cours de la campagne du BCG, - ce travail devant effectivement être exécuté par le personnel de statisticiens et d'employés au service de "l'Entreprise".

Au début de mars, se tint, à titre officieux, une brève conférence réunissant un certain nombre de spécialistes, de fonctionnaires de "l'Entreprise commune" et de membres du Bureau de recherches, en vue d'étudier le programme des travaux.

Afin d'examiner les possibilités de recherches et d'obtenir des renseignements de première main relatifs aux opérations sur place de la campagne du BCG, le Dr Yuan, accompagné du Dr J. Holm, Directeur technique de "l'Entreprise commune", visita, en mars, plusieurs pays de la Méditerranée orientale. Le Dr Yuan n'eut pas seulement l'occasion de se mettre au courant des problèmes posés par la tuberculose dans ces pays, il put encore étudier, avec des spécialistes et des fonctionnaires de la Santé à Athènes, à Beyrouth, à Tel Aviv et au Caire, les recherches sur la tuberculose.

En avril, le Dr Edwards fit une brève visite à Oslo, pour étudier certaines techniques d'épreuve et de vaccination et pour discuter des problèmes relatifs aux recherches avec des expérimentateurs norvégiens travaillant à titre indépendant.

Au milieu de mai, les Drs Palmer et Edwards se rendirent à Helsinki pour examiner comment la campagne du BCG se déroulait en Finlande et pour étudier avec les médecins finlandais responsables le rapport sur les travaux exécutés en ce pays, ainsi que la façon de traiter et d'utiliser les relevés de vaccination.

2. Préparation d'un rapport statistique-type établi d'après les résultats d'un pays donné, en utilisant le matériel provenant de la Pologne.

Sur un total de 247 powiatus (Comitats), 23 districts urbains et deux grandes villes, le Bureau des recherches a, jusqu'à présent, reçu de 94 powiatus, de 10 districts urbains, ainsi que des villes de Varsovie et de Lodz, où la campagne du BCG a été achevée, des données sur les épreuves à la tuberculine et sur la vaccination par le BCG.

La tabulation et les calculs fondamentaux sont maintenant pratiquement terminés, et l'on obtient les statistiques ci-dessous pour chaque voïvodie (province) et powiat :

- a. Nombre de personnes de chaque sexe ayant subi l'épreuve de la tuberculine et ayant été vaccinées par le BCG.
- b. Pourcentage des réactions positives à la tuberculine, par sexe et par âge.
- c. Nombre de personnes de chaque sexe vaccinées, par année de naissance.

Ces statistiques se présentent sous forme de tableaux, de graphiques et de cartes, et sont analysées en corrélation avec les données démographiques polonaises pertinentes. L'achèvement de tous ces travaux permettra d'obtenir, pour chaque powiat et pour chaque voïvodie, comme pour l'ensemble du pays, l'étendue de la vaccination au BCG et le degré de sensibilité à la tuberculine préalable à la vaccination par sexe et par âge, ou par année de naissance. La tabulation par année de naissance des sujets vaccinés facilitera l'étude ultérieure de la mortalité par tuberculose parmi ces sujets, mortalité exprimée relativement aux catégories d'individus nés à la même époque.

Il est également prévu de comprendre dans ces tableaux les résultats de la réaction à la tuberculine consécutive à la vaccination. Les documents de ce genre manquent jusqu'ici. Il y a lieu d'espérer que la Pologne fournira sur cet important sujet des renseignements suffisants et peut-être sera-t-il possible d'obtenir un tableau général de l'étendue du virage de la réaction à la tuberculine qui suit la vaccination par le BCG.

La tabulation et l'analyse des renseignements obtenus en Pologne sont entreprises à titre d'opération-témoin, destinées à constituer un guide en vue d'un rapport sur la campagne du BCG, pour chacun des pays participants. Selon le plan envisagé, ces rapports ne constitueront pas seulement un relevé des résultats obtenus par la campagne du BCG, mais fourniront ainsi des données statistiques en vue d'études futures de la tuberculose.

3. Projet tendant à procéder en Finlande à un recensement national type des sujets vaccinés, en vue de l'étude ultérieure de la morbidité et de la mortalité causée par la tuberculose.

La campagne du BCG en Finlande présente certains aspects de caractère unique. Ce sont des médecins et des infirmières finlandais qui, à eux seuls, ont assuré les épreuves à la tuberculine et les vaccinations, en employant invariablement le vaccin suédois. Lorsqu'il s'est agi du choix des sujets à vacciner, ils ont eu recours à la réaction de Moro, pour les jeunes enfants, et à la réaction de Trambusti pour les groupes d'âge plus avancé. La vaccination qui semble être relativement complète s'étend à une ample fraction de la population qui va des nouveau-nés aux individus de 25 ans. Presque tout ce travail a été effectué en un temps très court, 1 an 1/2 environ. De plus, il existe dans le pays une organisation fortement centralisée pour la

lutte anti-tuberculeuse, et les fonctionnaires des services d'hygiène chargés de ces travaux s'intéressent aux recherches et collaborent avec les organisations internationales.

On a l'intention de tenter, immédiatement, la préparation d'un rapport complet sur la campagne du BCG en Finlande et de dresser un programme à longue portée en vue d'évaluer les effets de la vaccination de manière aussi satisfaisante qu'il est possible de le faire, étant donné qu'il n'existe pas de groupe-témoin de sujets non vaccinés choisis au hasard. Ce projet se présente brièvement comme suit :

Les dossiers de tous les vaccinés seront envoyés à Helsinki. Des fiches perforées seront établies et les fiches originales seront retournées aux fonctionnaires locaux. En premier lieu, il sera procédé à une analyse des fiches perforées, en vue de réunir des données détaillées concernant les sujets vaccinés, classés selon le sexe, l'année de naissance et le lieu de résidence. L'analyse faite, les fiches perforées seront classées de manière à former un registre national des sujets vaccinés par le BCG permettant de confronter de manière courante les cas de tuberculose et de décès, pendant un certain nombre d'années. Le plan comporte, en outre, une analyse détaillée de la mortalité due à la tuberculose pendant les dernières 50 à 100 années, par "cohortes" ou "générations" et la préparation d'un pronostic de tendance en matière de taux de mortalité par "cohortes" (dans d'hypothèse où la vaccination n'aurait pas été faite ou n'aurait pas eu d'effet) - pronostic auquel il serait possible, à l'avenir, de rapporter les taux de mortalité constatés. En outre, une tentative sera faite pour examiner les caractéristiques cliniques de la tuberculose telles qu'elles apparaissent chez les vaccinés, par rapport aux non-vaccinés.

Selon les prévisions, le programme sera appliqué en collaboration par le Gouvernement finlandais, l'Entreprise commune et le Bureau de recherches sur la tuberculose.

4. Projet visant à étudier les relations entre la sensibilité à la tuberculine et l'immunité à la tuberculose.

La question primordiale de savoir qui sera protégé par la vaccination et quel type de réaction à la tuberculine peut être considéré comme preuve du succès de la vaccination, ne pourra être résolue que par des études prolongées et l'observation suivie d'individus, pour lesquels les résultats pré et post-vaccinatoires de la réaction à la tuberculine, sont connus. Il existe déjà dans certaines collectivités des programmes déterminés d'épreuves à la tuberculine et de vaccination dont quelques-uns pourraient se trouver suffisamment étendus et complets, pour offrir aux investigations de ce genre des facilités en quelque sorte toutes prêtes. Des négociations sont en cours en divers endroits pour déterminer, parmi les programmes établis, ceux qui offrent les conditions les plus favorables à des observations suivies et concluantes, et pour choisir les points où des études en commun pourraient être entreprises.

5. Opérations sur place.

Des plans détaillés en vue d'étudier sur place un certain nombre de problèmes spéciaux sont en cours d'élaboration. Les travaux relatifs à quelques-unes de ces études seront effectués sur le terrain par des équipes régulières de la campagne du BCG, en corrélation avec leurs travaux normaux de vaccination et d'épreuve à la tuberculine. Toutefois, les autres études seront poursuivies par des équipes spéciales de recherches, dont l'activité sera intégrée à celle qu'exige la campagne, mais qui opéreront sous le contrôle direct du Bureau des recherches sur la tuberculose. La désignation du personnel chargé de cette tâche se poursuit rapidement et des instructions d'ordre technique sont élaborées à l'adresse du personnel intéressé ; des formulaires pour le rassemblement et la classification des données sont établis et l'on réunit les fournitures nécessaires à l'exécution de ces recherches.

a. Une de ces enquêtes est déjà en cours. Il s'agit de la comparaison entre la réaction Moro et la réaction Mantoux portant sur 1 à 10 unités, en vue de déterminer, pour chaque groupe d'âge, les réactions ou les combinaisons de réaction qui, dans les différents pays, pourraient se montrer les plus pratiques et les plus efficaces dans le choix des sujets à vacciner. Des équipes de l'Entreprise commune, déjà sur place, vont se livrer à des observations dans plusieurs régions très éloignées les unes des autres, et le Bureau des recherches sur la tuberculose a pris des mesures en vue d'analyser les résultats.

b. A ce jour, la campagne de vaccination en masse a consisté principalement en épreuves et en vaccination. Dans les divers pays où s'est poursuivie la campagne, on attache actuellement une importance spéciale aux épreuves post-vaccinatoires, afin d'établir les niveaux d'allergie atteints après vaccination. D'accord avec le Siège et les équipes de l'Entreprise commune, opérant sur place, des mesures ont été adoptées en vue d'accélérer ces travaux. A présent, on vise surtout à déterminer dans les différentes régions les variations éventuelles de l'allergie post-vaccinoire ainsi que la durée de l'allergie et à étudier les problèmes de la revaccination.

c. Des instructions détaillées concernant l'étude de la répartition géographique de la sensibilité à l'histoplasmine ont été élaborées, dans plusieurs pays des plans ont été établis en vue d'études de ce genre. Dans une région, la Crète, l'épreuve simultanée à la tuberculine et à l'histoplasmine a déjà été menée à bien sur un millier d'enfants. L'analyse préliminaire des résultats de ces opérations est près d'être terminée et semble devoir aboutir à la conclusion que l'infection à H. capsilatum est entièrement inexistante dans l'île. Ces résultats permettent d'étudier le type de réactions non spécifiques qui se produisent, non seulement avec l'histoplasmine, mais avec tout autre produit de réaction cutanée.