



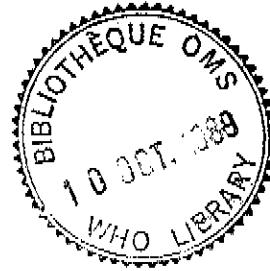
WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

DISTR. : GÉNÉRALIE)

WHO/EPI/GEN/89.3

ORIGINAL : ANGLAIS

26354



CONTROLE DE LA QUALITE DES VACCINS BCG PAR L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE :
ETUDE DES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'AGIR SUR L'EFFICACITE
ET LA SECURITE DES VACCINS

J. B. Milstien,¹ J. J. Gibson²

¹ Spécialiste scientifique, unité Produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

² Consultant, Programme élargi de vaccination, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced and translated, in part or in whole, but not for sale nor for use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, il ne saurait cependant l'être pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

1. INTRODUCTION

L'Organisation mondiale de la Santé exerce une surveillance sur le contrôle de la qualité du vaccin BCG par le truchement d'un système comportant la pratique régulière d'épreuves *in vitro* et d'essais cliniques. Les souches d'origine du BCG (Gloxo-1077, Tokyo-172 et Pasteur-1173P2) interviennent dans la production de plus de 90 % des vaccins présentement utilisés dans le monde. Le lecteur trouvera une récapitulation des caractéristiques des préparations de vaccin, de même qu'une indication des propriétés physico-chimiques connues de celles-ci. Dans les cas où il existe des critères stricts de diagnostic de la tuberculose, on ne constate aucune différence d'efficacité entre les préparations lorsque le vaccin est administré à des nouveau-nés; cependant, il existe une corrélation certaine entre la nature d'une préparation et la manifestation de réactions indésirables liées au BCG. Parmi d'autres facteurs, on peut citer la dose utilisée, la technique d'administration et les caractéristiques du receveur, qui jouent également un rôle important dans les réactions d'origine vaccinale.

2. HISTORIQUE DU CONTROLE INTERNATIONAL DE LA QUALITE DU VACCIN BCG SOUS L'EGIDE DE L'OMS

La participation de l'OMS au contrôle de la qualité du vaccin BCG a commencé après la deuxième guerre mondiale, lorsque l'OMS a pris en charge l'exécution de vastes programmes internationaux de vaccination par le BCG à l'aide de vaccin liquide. Depuis lors, le système de contrôle de la qualité du vaccin BCG a subi diverses transformations, de même que la production et l'essai des vaccins. Le présent document a pour objet de récapituler les informations provenant de diverses enquêtes sur l'efficacité, les réactions indésirables et les contrôles de la qualité, de manière à pouvoir offrir un matériel de référence pour de futurs travaux destinés à garantir et améliorer la qualité du vaccin.

En 1974, la Vingt-Septième Assemblée mondiale de la Santé (dans sa résolution WHA27.54) a réaffirmé l'utilité du contrôle de la qualité des vaccins BCG et a recommandé que tous les pays Membres produisant ou important ces vaccins se conforment au système international de contrôle de la qualité institué par l'OMS "jusqu'à ce qu'ils aient créé un service national de contrôle compétent".¹ Tous les producteurs de vaccins lyophilisés fournis par le FISE, ou par son intermédiaire, avaient déjà recours à ce système, qui prévoit une évaluation dans des centres et des laboratoires internationaux de référence à la fois sous la forme d'expériences de laboratoire et d'essais cliniques. On trouvera une description de ce système dans WHO/TB/Technical Guide/77.8, "Contrôle international de la qualité du vaccin BCG institué sous l'égide de l'OMS".

Ce système est fondé sur le maintien à un chiffre minimum du nombre de centres de production et de contrôle du BCG. Les épreuves de contrôle de la qualité sont coordonnées par la Section BCG du Département de Contrôle de la Qualité du Statens Seruminstitut, à Copenhague; la formation des personnels à la production et au contrôle du vaccin BCG a également lieu à Copenhague.

Ce système international a été institué à l'origine par l'unité Tuberculose de l'OMS, mais la responsabilité des épreuves *in vitro* a été transférée en 1976 à l'unité Produits biologiques et, en décembre 1982, c'est à cette dernière unité qu'a été confiée la responsabilité du contrôle international de la qualité du BCG. Le Statens Seruminstitut continue de coordonner le contrôle de la qualité du BCG avec l'aide de trois à quatre laboratoires collaborateurs d'Europe et d'Asie, ainsi que du Centre panaméricain des Zoonoses (CEPANZO) à Buenos Aires, qui sert de centre de référence pour la Région des Amériques et se charge des travaux de coordination, de conduite des épreuves et de formation professionnelle dans la Région, sur l'avis de Copenhague.

¹ Il est prévu qu'à l'avenir la responsabilité du contrôle de la qualité de chaque vaccin incombera presque exclusivement aux services nationaux compétents.

Le laboratoire chargé de la coordination accomplit les tâches suivantes : coordonner le système international de contrôle de la qualité; donner des avis techniques aux laboratoires nationaux en ce qui concerne le BCG, à la demande de l'OMS; assurer la formation professionnelle nécessaire à la production et au contrôle de la qualité du BCG, en consultation avec l'unité Tuberculose; diffuser le matériel de référence et les lots de semence du vaccin BCG; essayer les vaccins BCG proposés par les producteurs; et essayer des échantillons de lots de vaccins mis à la disposition des programmes nationaux de vaccination par le FISE ou par l'intermédiaire de cette organisation. Le système international de contrôle de la qualité consiste, pour chaque lot de vaccin BCG fourni au FISE, à étudier les protocoles récapitulatifs, essayer des échantillons prélevés au hasard et procéder à des essais cliniques des produits. La procédure OMS d'évaluation de l'acceptabilité des vaccins BCG lyophilisés, dont la vente est proposée au FISE dans le cadre du Programme élargi de vaccination (PEV), a déjà fait l'objet d'un exposé descriptif (1).

3. EPREUVE DE CONTROLE DE LA QUALITE

Des essais cliniques répétés confirment avec certitude que les lots de semence de BCG utilisés dans la production de vaccins qui protègent efficacement les animaux de laboratoire et provoquent une sensibilité à la tuberculine chez l'homme sont efficaces contre des maladies généralisées et contre la méningite dans le cas de la tuberculose chez l'enfant, et probablement dans une moindre mesure contre d'autres formes de tuberculose chez ces mêmes enfants (2-7). Pour l'instant, toutefois, il n'existe pas d'épreuve de laboratoire permettant d'établir une corrélation avec l'efficacité protectrice d'une préparation déterminée de vaccin BCG.

C'est la raison pour laquelle la stratégie utilisée consiste à évaluer l'efficacité protectrice de plusieurs préparations différentes de BCG par le truchement d'essais cliniques approfondis, en recourant à des vaccins dont la sécurité et les caractéristiques in vitro ont déjà été vérifiées. Une fois apportée la preuve de l'efficacité du vaccin chez l'homme, des mesures répétées de la sensibilité à la tuberculine et de la dimension des lésions, de même que divers essais in vitro sur les bactéries BCG en culture permettent de vérifier si les derniers lots de vaccin obtenus à partir de ces préparations sont reproduits dans les règles. Ainsi, les épreuves de laboratoire sont destinées à vérifier si les lots successifs sont vraiment uniformes, ou s'ils ne varient que dans des limites étroites. En outre, les Normes OMS pour le vaccin BCG desséché (8) suggèrent, à l'intention des autorités nationales de contrôle, qu'il peut s'avérer nécessaire de procéder à des essais chez les sujets humains à réaction tuberculinique négative afin de déterminer la dose optimale de micro-organismes BCG chaque fois que le procédé de fabrication est modifié. Il est indispensable, de toute manière, que les fabricants procèdent à des enquêtes de ce genre chez l'enfant, une fois par an au moins pour chaque lot.

Les épreuves in vitro

On trouvera une description des épreuves in vitro dans les documents WHO/TB/Technical Guide/77.9, "In vitro Assays of BCG Products" (anglais seulement) et BLG/UNDP/82.1 Rev.1, "Epreuves sur les vaccins utilisés dans le Programme élargi de vaccination". L'une de ces épreuves porte sur le nombre de particules cultivables, et c'est l'épreuve de viabilité la plus instructive. Elle est caractérisée par une variabilité élevée, dépendant du type de milieu utilisé, des composants de ce milieu et des méthodes mêmes d'épreuve. Il est donc indispensable que le laboratoire garantisse une pratique uniforme de ces épreuves et qu'il soit en mesure d'établir une relation entre le nombre de particules BCG obtenues pour un vaccin déterminé et les effets cliniques observés, tels que la dimension des cicatrices, l'hypersensibilité tuberculinique postvaccinale et l'incidence d'effets toxiques ordinaires, comme la lymphadénite régionale. Une épreuve rapide de viabilité a recours à la bioluminescence qui, lorsque les conditions de l'épreuve sont adaptées de manière à obtenir un effet proportionnel à la teneur en adénosine-triphosphate, constitue un marqueur fiable pour les cellules vivantes. Cette épreuve est utile lorsque la teneur moyenne en adénosine-triphosphate par particule cultivable a pu être estimée pour une souche déterminée de vaccin. L'observation de la morphologie des colonies constitue une autre épreuve valable.

Viabilité

La viabilité d'un vaccin (proportion de bacilles vivants et morts) est une déterminante importante des caractéristiques de ce vaccin. On verse le produit final dans des containers en respectant une masse bactérienne normalisée, dont l'estimation se fait sur la base du poids et/ou de l'opacité. On calcule alors le pourcentage de la totalité des particules bactériennes qui sont cultivables. Ce pourcentage diminue encore après la lyophilisation.

On sait que l'importance des réactions locales est proportionnelle à la masse bactérienne totale, alors que le degré de sensibilité tuberculinique est en rapport avec le nombre de particules cultivables (WHO/TB/Technical Guide/77.8). La souche Tokyo de BCG présente habituellement une haute viabilité ainsi qu'une résistance élevée à la lyophilisation (9). Gheorghiu et al. (10) ont observé qu'un vaccin de souche Pasteur préparé en culture dispersée offrait une viabilité considérable, comparée à la souche élevée selon la méthode classique.

Stabilité thermique

Le degré de stabilité thermique de chaque lot final est une autre caractéristique importante d'un vaccin et c'est là l'une des épreuves pour lesquelles l'OMS a établi une norme numérique : à savoir que le nombre de particules cultivables que renferme un vaccin après incubation de 28 jours à la température de 37°C ne doit pas être inférieur à 20 % de celui des échantillons du même vaccin conservé à la température de 4°C.

Plusieurs études ont été faites sur la stabilité thermique des vaccins lyophilisés (voir les références 9 et 11 pour des exemples à ce sujet). Les différences observées à ce propos peuvent être attribuées aux caractéristiques de croissance du vaccin (9); d'autres différences sont manifestement en rapport avec la préparation et le conditionnement du vaccin lyophilisé (11). Ladefoged (communication personnelle, 1989) a récemment comparé les caractéristiques du vaccin lyophilisé Copenhague en ampoules et en flacons. Les vaccins ont été préparés et obtenus à l'aide du même appareil, avant d'être lyophilisés, la seule différence entre les produits étant que les ampoules ont été scellées sous vide, alors que les flacons l'ont été après avoir été remplis d'azote. Ladefoged n'a observé aucune différence de viabilité immédiatement après la lyophilisation, et il en a été de même pour la stabilité thermique. Après trois mois de conservation à 4°C, la stabilité du vaccin en ampoules était légèrement supérieure à celle des flacons, mais seulement pour quelques lots. Les observations ont été étendues à 12 mois, ce qui a permis de conclure que pendant cette période le vaccin BCG lyophilisé en flacons offrait une stabilité satisfaisante. Cette stabilité dépend en grande partie de la qualité des flacons et des bouchons, ainsi que du conditionnement.

Hypersensibilité retardée chez l'animal

Une analyse de l'activité du BCG chez l'animal n'entre pas dans le cadre du présent document. Plusieurs études ont été faites à ce sujet sur la base de comparaisons par les méthodes in vivo entre un certain nombre de préparations (12,13). Des expériences sur les animaux montrent que les réponses immunitaires cellulaires induites sous contrôle expérimental sont plus élevées avec les préparations traditionnellement "fortes", c'est-à-dire Pasteur, Copenhague (9). Ce sont également ces préparations qui provoquent une incidence plus élevée de réactions indésirables, telles que la lymphadénite suppurative.

4. CARACTERISTIQUES DES PREPARATIONS DE BCG EN USAGE

Afin de savoir quelles sont les préparations de BCG présentement utilisées et de déterminer leurs caractéristiques, 15 fabricants figurant sur la liste OMS (1984) des vaccins et sérums disponibles, et qui avaient transmis les renseignements nécessaires à la révision de 1989, ont été invités à fournir des informations à ce sujet. Tous ont répondu. Le tableau 1 contient une récapitulation de certains de ces renseignements.

Le tableau 1 montre comment, pour savoir dans quelles limites varie le nombre de particules cultivables par dose, on a totalisé les chiffres communiqués par tous les producteurs d'un même vaccin préparé à partir de telle ou telle souche d'origine. C'est la raison pour laquelle une grande variation du nombre de particules cultivables par dose n'implique pas nécessairement une variabilité importante du produit lui-même. Cependant, étant donné que la sensibilité à la tuberculine et la réactogénicité induites dépendent toutes deux de la dose reçue, il est évident que l'une des caractéristiques importantes d'un vaccin est son homogénéité, exprimée en termes de numération des particules cultivables. Les normes OMS laissent à l'autorité nationale de contrôle le soin de fixer les limites acceptables d'un manque d'homogénéité. Ceux des vaccins figurant au tableau 1 qui présentent un nombre de particules cultivables par doses relativement faible (Pasteur, Copenhague) engendrent des réactions plus fortes que ceux pour lesquels ce nombre est plus élevé (Tokyo, par exemple).

Le stabilisant a son importance, car il facilite la reconstitution et aide à acquérir une stabilité. Un vaccin stabilisé au glutamate monosodique pourra s'avérer plus difficile à reconstituer, tandis que la présence d'albumine, bien que cette substance soit facilement soluble, risque de provoquer la formation de mousse dans le produit pendant la reconstitution.

Il est admis que, dans leur grande majorité, les vaccins BCG utilisés dans le monde entier se limitent à trois préparations, Pasteur, Glaxo et Tokyo. C'est pourquoi le présent rapport traitera essentiellement des caractéristiques de ces préparations, bien que d'autres préparations puissent également être prises en considération. Osborn (14) a fait, sous forme de récapitulatif, l'historique de quatre des souches les plus communément utilisées, Pasteur-1173P2, Tokyo-172, Copenhague-1331 et Glaxo-1077, tandis que Gheorghiu et al. (15) résument en détail l'historique de la souche Pasteur.

Propriétés physiques et chimiques des préparations BCG

Un certain nombre d'études différentes ont été faites de manière à pouvoir comparer diverses préparations de vaccin BCG; il s'est agi notamment d'analyses biochimiques et immunologiques des protéines sécrétées ainsi que d'analyses chromatographiques de la production de lipides, comme l'indique le tableau 2. Il convient de remarquer que les préparations de vaccins, mentionnées comme provenant de l'une ou l'autre souche, sont en réalité des mélanges complexes de plusieurs mycobactéries BCG. Les méthodes de production peuvent influencer sur la composition de ces mélanges, et c'est pourquoi des "souches" de BCG risquent de comporter des différences d'une unité de production à l'autre.

Le MPB70 est un antigène unique spécifique du BCG qui produit une réaction cutanée chez le cobaye sensibilisé à l'aide de cellules viables de BCG. Les cobayes sensibilisés à l'aide de BCG tué à la chaleur ne manifestent pas d'hypersensibilité retardée à l'égard du MPB70 (16). On a observé que le MPB70 possédait une masse moléculaire relative de 15 100, ne renfermait pas de sucre et constituait jusqu'à 10 % de la teneur totale en protéines du milieu de culture de la souche Tokyo de BCG, alors qu'il n'existe qu'à l'état de traces dans d'autres souches (17). Le tableau 2 montre que les souches de BCG peuvent être classées en deux groupes, selon la quantité de cette protéine qu'elles renferment, la souche Glaxo se distinguant par le fait qu'elle en contient une quantité intermédiaire. L'appartenance à l'un de ces groupes peut également être établie par l'analyse du dimère de masse moléculaire 46 000 (18) ou de l'antigène 15 (19), et par la sécrétion de métoxymycolate (20-22). On ne sait pas exactement si l'ensemble de ces phénomènes sont en relation avec l'expressivité d'une seule protéine, présente sous différentes formes en raison du processus de dégradation. Il est intéressant de noter que la souche suédoise donne lieu à une production de métoxymycolate, que la préparation soit faite à Copenhague ou à Göteborg (20), ce qui suggère que cette caractéristique subsiste dans au moins deux conditions différentes de production.

D'un autre côté, il semble y avoir un lien entre la production de mycoside B ("glycosylphénolpthiocérol dimycosérates") et la morphologie des colonies (21), et l'on a pu observer, d'après des études portant sur quatre préparations, que ces caractéristiques

variaient toutes deux en fonction de la méthode de production utilisée. On ignore quel est le degré de corrélation entre ces caractéristiques de laboratoire d'une part, et, d'autre part, l'efficacité protectrice et les réactions indésirables du vaccin BCG.

L'efficacité des préparations de BCG pour induire une sensibilité tuberculínique lors de l'administration aux nouveau-nés

L'un des moyens utilisés pour mesurer l'activité d'un vaccin BCG consiste à mesurer la sensibilité postvaccinale retardée à la tuberculine que le vaccin provoque chez les enfants tuberculino-négatifs avant la vaccination. Vallishayee et al. (23) ont étudié 11 préparations différentes de BCG obtenues dans des conditions uniformes et soumises à l'épreuve de sensibilité postvaccinale sur la base de deux unités de tuberculine administrées entre 9 et 11 semaines après la vaccination. A l'exception de la souche Prague, il n'a guère été observé de différence entre ces diverses préparations, pour ce qui est de la valeur moyenne de la sensibilité induite.

Cette sensibilité à la tuberculine dépendra bien entendu de la méthode de mesure utilisée; la sensibilité de l'épreuve sera affectée tant par la dose de tuberculine que par le délai écoulé entre la vaccination et le moment choisi pour l'épreuve. Un certain nombre d'enquêtes ont été menées auprès de nouveau-nés afin de mesurer l'aptitude de différents vaccins à produire cette sensibilité. Les souches qui produisent une proportion élevée de conversions chez le nouveau-né sont les suivantes : Glaxo (24,25), Tokyo (25), Pasteur (26) et Copenhague (26,27). Une enquête faite au Nigéria avec la souche Glaxo a permis de constater qu'une sensibilité tuberculínique satisfaisante était obtenue, même chez des prématurés (28). Toutefois, certaines études ont laissé apparaître des résultats nettement moins bons chez des enfants d'Asie (29,31), même si ces populations peuvent cependant continuer d'être protégées contre la tuberculose. Une expérience de Fillastre et al. (32) a montré qu'un vaccin lyophilisé Pasteur provoquait une plus faible hypersensibilité tuberculínique chez des enfants indonésiens (64 %) que chez des enfants français (88 %), ce qui tendrait à démontrer l'importance que pourraient présenter, à l'égard de l'immunogénicité du BCG, le mode de vie, les précédentes infections mycobactériennes atypiques et les caractéristiques génétiques.

On a pu mettre en évidence le rôle de la relation dose-effet du vaccin dans l'ampleur de la sensibilité postvaccinale (33,34); cependant, l'augmentation des doses ne provoque qu'un faible accroissement de la zone indurée lorsque l'on utilise des doses supérieures à la dose la plus faible engendrant cette sensibilité chez la plupart des vaccinés. Autrement dit, la courbe dose-effet présente une faible pente et, en fait, celle-ci peut varier selon la préparation vaccinale utilisée.

Bien qu'il soit généralement admis que la présence d'une hypersensibilité tuberculínique retardée consécutive à une infection naturelle est associée à une protection partielle contre une réinfection tuberculeuse, la relation qui existe entre le BCG et cette sensibilité postvaccinale d'une part, et, d'autre part, l'effet protecteur du BCG n'a pas encore été pleinement explorée.

L'efficacité de différentes préparations de BCG dans la prévention de la tuberculose lorsqu'elles sont administrées à des nouveau-nés

Le moyen d'évaluer avec le plus de netteté l'efficacité protectrice d'un vaccin consiste à pratiquer des essais aléatoires, en double aveugle, avec contrôle à l'aide de placebo. Clemens et al. (35) ont analysé huit essais pratiqués au hasard parmi des collectivités. L'efficacité vaccinale observée était comprise entre 0 et 80 %. Parmi les explications données à ces écarts, on peut citer la prévalence de l'infection à mycobactéries non tuberculeuses, la variabilité de l'intensité de l'exposition à la tuberculose, l'activité douteuse de certaines préparations de BCG essayées, ainsi que des variations dans la résistance intrinsèque de l'hôte à la maladie. Cependant, seules trois études communautaires prospectives ont été faites en vue d'évaluer l'efficacité du BCG administré à la naissance (voir référence 36 pour plus de détails), bien que ce soit précisément le moment recommandé par le schéma standard du Programme élargi de vaccination.

Une enquête aléatoire exécutée à Hong Kong¹ chez des nouveau-nés a permis de comparer l'efficacité des souches Glaxo et Pasteur, en utilisant 0,3 mg/ml de vaccin Glaxo et 0,1 mg/ml de vaccin Pasteur-1173P2 - tous deux produits par un laboratoire japonais. Sur 162 953 nouveau-nés vaccinés par voie intradermique, 3,43/10 000 de ceux qui avaient reçu le vaccin Pasteur ont fait une tuberculose dans un intervalle de quatre années, contre 4,55/10 000 de ceux auxquels avait été administré le vaccin Glaxo, ce qui représente une différence mineure, significative toutefois sur le plan statistique. Il n'a pas été possible de procéder à une mesure de l'efficacité absolue, étant donné l'absence de groupe non vacciné. Le rapport ne donne pas de détail sur la vérification des cas.

Plusieurs études rétrospectives (par exemple Curtis et al. (6) ont laissé apparaître une efficacité satisfaisante de la vaccination par le BCG. Récemment, des enquêtes ont été exécutées sous l'égide de l'OMS pour évaluer les effets protecteurs de la vaccination par le BCG chez le nourrisson et l'enfant en recourant à des méthodes peu coûteuses : études de cas-témoins (3,37) et études des contacts (38).

Il importe, lors de l'évaluation de ces enquêtes, de prendre en considération les éléments suivants : rigueur avec laquelle est formulée et appliquée la définition des cas, couverture vaccinale obtenue, appréciation de l'état vaccinal et comparativité des groupes vaccinés et des groupes non vaccinés sur le plan de l'exposition à la tuberculose et de l'infection, aptitude à préparer une réponse immunitaire à médiation cellulaire et possibilités d'utiliser des méthodes précises de diagnostic de la tuberculose. Il convient donc que les cas et les témoins soient comparables, tant en ce qui concerne l'âge que le sexe, la race ou l'environnement ethnique et le niveau socio-économique. L'ensemble de ces facteurs n'ont été pris en considération pour évaluer l'efficacité de la vaccination par le BCG chez le nouveau-né que dans quelques rares enquêtes publiées. Dans deux cas, il s'agit de rapports d'enquêtes faites par Tidjani et al. (39) à Lomé, Togo, et par Miceli et al. (40) - voir également Smith (37) à Buenos Aires, Argentine; ces deux enquêtes font ressortir l'effet protecteur élevé du BCG (60-70 %) et même une efficacité encore accrue contre des formes plus graves de tuberculose pour lesquelles les critères de diagnostic sont plus rigoureux.

Malheureusement, seule l'une de ces deux études fournit des renseignements sur le type de vaccin utilisé pendant la durée de l'enquête. Quelques-unes des autres enquêtes donnent également cette information, de sorte que l'on peut se faire une certaine idée de l'efficacité spécifique de la souche. Le tableau 3 offre un récapitulatif des données provenant de ces enquêtes (41-44). Deux autres études, auxquelles Smith fait allusion (37), mentionnent une efficacité protectrice de 74 % et 89 % contre la méningite tuberculeuse au Brésil, où la souche Moreau est utilisée depuis de nombreuses années; une autre enquête, également mentionnée par Smith (37), fait état d'une efficacité de 40 % contre toutes les formes de la maladie et de 75 % contre la méningite tuberculeuse en Indonésie, où c'est le vaccin Pasteur-1173P2 de production locale qui est utilisé.

Il a été procédé récemment à une nouvelle analyse des données de deux études de cas-témoins sur l'efficacité du BCG chez les enfants, effectuées en Indonésie et en Colombie (69). Cette nouvelle analyse avait pour but d'éliminer le biais de sélection (exposition) dans chaque étude en comparant l'efficacité de deux vaccins différents utilisés l'un après l'autre, afin de déterminer l'efficacité relative des paires de vaccins utilisées dans chaque étude. La souche japonaise s'est révélée plus efficace que les préparations fabriquées à partir des souches Pasteur ou danoise (Copenhague) dans tous les cas. Le degré de signification n'a pas été déterminé.

Ces diverses études aboutissent à la conclusion générale que, quand un vaccin est administré à des nouveau-nés, rien ne montre qu'il existe une différence d'efficacité entre les préparations documentées lorsque des critères rigoureux de diagnostic sont utilisés.

¹ Chan, S. L. et al., XXXVI Conf. IUAT, Singapour, 4-7 novembre 1986.

Réactions indésirables dans le cas de la vaccination de nouveau-nés à l'aide de différentes préparations de BCG

Il est certain que l'emploi du vaccin BCG peut donner lieu à un certain nombre de réactions indésirables. Cependant, l'incidence de ces réactions est généralement faible dans les pays en développement en comparaison du risque de contracter une infection tuberculeuse et la réaction la plus fréquente, la lymphadénite suppurative, se guérit habituellement elle-même et ne nécessite pas de traitement. C'est ainsi que, dans ces pays, la relation risques/avantages de la vaccination par le BCG penche largement en faveur des avantages. Cependant, l'administration du BCG aux nouveau-nés augmente probablement le risque de réactions indésirables. Un certain nombre d'autres facteurs agissent également sur la fréquence de ces réactions. On n'a que très peu étudié l'une des sérieuses conséquences potentielles de ces effets secondaires, à savoir l'interruption de la série d'injections chez les enfants dont les mères ont été témoins, ou ont entendu parler d'inconvénients de ce genre.

Lotte et al. (45) ont mis au point un système de classification des complications dues au BCG, assortie d'une estimation de leur fréquence. Deux de ces complications, l'adénite suppurative régionale (catégorie 1.2) et l'ostéite (catégorie 2.6), seront examinées plus loin, car ces complications sont toutes deux relativement plus fréquentes que d'autres (0,1-38 pour mille et 0,01-330 pour un million respectivement); on possède en outre une documentation relativement sérieuse fournie sur ces cas par un certain nombre de pays.

Adénite suppurative régionale. L'incidence de cette complication dépend de nombreux facteurs, notamment le type et la concentration du vaccin, l'âge du sujet vacciné et le recours à une technique appropriée d'injection intradermique (46). C'est ainsi qu'un rapport en provenance d'Egypte (47) mentionne une incidence de 10 % des cas d'adénite nécessitant un traitement parmi les malades vaccinés dans des dispensaires de santé publique, contre un pourcentage de 0,02 % chez ceux auxquels le BCG a été administré dans un dispensaire pour maladies pulmonaires, sous un contrôle médical très strict; il s'agissait dans ce dernier cas d'un groupe de population plus âgée. Lotte et al. (45) citent une incidence de 0,1 pour mille de cette même complication à Hong Kong où une légère dose de vaccin Glaxo a été administrée à des nourrissons, alors que, par comparaison, cette proportion atteignait 38 pour mille dans le cadre d'une campagne de vaccination de masse par le BCG en Algérie, où une dose élevée (0,1 ml) de vaccin Glaxo avait été administrée à des nourrissons également. A la même époque, selon les rapports, l'utilisation d'une quantité identique de vaccin préparé à l'aide de la souche Pasteur 1173P2 dans des maternités d'Algérie a abouti à une incidence de 5 pour mille seulement.

A la suite d'une étude rétrospective sur les complications dues au BCG, effectuée dans six pays d'Europe par Lotte et al. (48), leur conclusion a été que le nombre d'unités viables injectées exerçait une influence considérable sur le risque de complications régionales. Quast et al. (49) ont observé, dans le cas de la souche Copenhague-1331 utilisée en République fédérale d'Allemagne, une relation dose-effet entre le nombre de particules cultivables et l'incidence des cas de lymphadénite suppurative. Un résultat identique a été noté avec la souche Pasteur en Hongrie (50). D'un autre côté, des études sur l'utilisation en Inde du vaccin préparé par le Laboratoire BCG de Madras à partir de la souche Copenhague-1331 (34) ont montré que l'incidence des complications ne variait guère entre les enfants qui avaient reçu des demi-doses et ceux auxquels des doses complètes avaient été administrées.

En supposant l'utilisation dans un pays d'une même formule standard de vaccin et d'une même technique de vaccination, un certain nombre de rapports montrent que l'incidence de la lymphadénite suppurative change chaque fois que la préparation est modifiée. En Arabie saoudite (51), l'incidence de la lymphadénite régionale consécutive à la vaccination par le BCG de nouveau-nés a augmenté, alors que le seul changement a été l'introduction de la souche Tokyo de BCG. De même, lorsque la souche Göteborg a été remplacée en 1975 par la souche Copenhague-1331 en République fédérale d'Allemagne (52), il est apparu une augmentation immédiate de l'incidence de la lymphadénite suppurative inguinale après la vaccination de nouveau-nés, le taux ayant atteint jusqu'à 1,5 % dans une seule région. Cette

incidence est tombée à 0,02 % à la suite de recherches sur la relation dose-effet et d'une diminution consécutive de la dose utilisée (53). Une étude plus récente faite au Zaïre (54) sur une poussée d'abcès axillaires et tubérotaires a mis en évidence, comme cause sous-jacente, une infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et la conclusion a été que ce phénomène était dû à un changement de vaccin BCG et à l'adoption du produit Pasteur-1173P2.

Il ressort également d'études comparées au cours desquelles différents vaccins ont été utilisés simultanément parmi une même population que le nombre de complications varie en fonction du fabricant et de la préparation du vaccin. Bleiker (55), dans une enquête faite à Cakovec (Yougoslavie), a observé une incidence de la tuméfaction des ganglions axillaires qui atteignait 5,05 % chez 1601 nouveau-nés vaccinés à l'aide du vaccin BCG hollandais (souche Pasteur 1173P2), alors que cette incidence n'était que de 0,3 % chez 1871 nourrissons vaccinés à l'aide du Copenhague-1331, et de 3,15 % chez 1594 autres sujets vaccinés avec le produit yougoslave préparé à partir de la souche Pasteur-1173P2.

Gheorghiu et al. (56) font état de résultats observés au Togo, où l'incidence de l'adénite non suppurative atteignait 4,3 % chez des nouveau-nés auxquels était administré le vaccin Pasteur-1173P2, alors que cette complication était rarement observée chez les nourrissons vaccinés à l'aide de la souche Londres F10. Grâce à l'adoption d'une technique satisfaisante de vaccination au Togo, l'incidence de l'adénite associée à la souche Pasteur est tombée à 0,44 % (M. Gheorghiu, communication personnelle, 1989). En Turquie (45), la souche Tokyo était associée à un risque de 0,3 cas d'adénite suppurative régionale pour 1000 nourrissons, contre 1,3 pour 1000 lors de l'utilisation d'un vaccin local préparé à partir de la souche Pasteur.

A Hong Kong,¹ le risque de complications, notamment sous forme d'une tuméfaction du ganglion lymphatique périphéral et la formation d'abcès, atteignait 0,514/10 000 nourrissons vaccinés à l'aide de la souche Pasteur, alors que le risque était nul chez les 81 304 nourrissons pour lesquels on avait utilisé la souche Glaxo.

Il est généralement admis que certaines préparations sont plus étroitement associées que d'autres à des manifestations de lymphadénite. La souche Tokyo (45) et la souche Moreau au Brésil (57) ne provoquent que rarement ce genre de complications, alors que la souche Pasteur donne lieu à une incidence plus élevée de celles-ci (45,56). On dit également que la souche Copenhague entraîne une fréquence relativement plus élevée des cas de lymphadénite. On ignore la signification exacte du fait que cette classification des préparations BCG en fonction de leur réactogénicité soit en relation approximativement inverse avec la sécrétion de protéines et de méthoxymycolate, comme l'indique le tableau 2.

Un récent rapport établi par Stuckey (Stuckey, J. La prévalence de l'adénite associée au BCG chez des enfants sains à Maputo, Mozambique, document du FISE, octobre 1988) à propos d'une récente flambée de lymphadénite associée au BCG et survenue dans une région, où il existe des services de santé d'une qualité relativement élevée et facilement accessibles, met en évidence les principaux facteurs déterminants de l'apparition de cette affection. Les nourrissons ont été vaccinés à la naissance ou pendant les deux premières semaines de l'existence, en cas de poids à la naissance inférieur à 2500 g; on a utilisé 0,05 ml de vaccin préparé à l'aide de la souche Pasteur-1173P2 (dans une nouvelle présentation destinée à limiter les possibilités de confusion lors de la reconstitution du produit), ou encore de vaccin préparé à partir de la souche Glaxo ou de la souche Tokyo, selon le mois de l'année 1988 au cours duquel les vaccinations ont été pratiquées. On a eu recours à la surveillance active pour déceler les cas d'adénite, bien que la plupart d'entre eux aient été diagnostiqués rétrospectivement. Un écart significatif sur le plan statistique a été observé entre l'incidence de la lymphadénite consécutive à l'utilisation du vaccin Pasteur (9,9 % chez 531 enfants) d'une part, et d'autre part un vaccin préparé à partir de la souche Glaxo/Tokyo (0 % chez 221 enfants). D'autres facteurs paraissaient comparables, étant donné que les mêmes centres de vaccination ont utilisé successivement chacun de ces trois vaccins pendant la période de 1988 au cours de laquelle ils étaient disponibles.

1

Chan, S. L. et al., XXXVI Conf. IUAT, Singapour, 4-7 novembre 1986.

On a observé une variation frappante des taux d'adénite entre différents centres (de 0 % à 17,6 %), ce qui s'expliquait en partie par le fait que le centre pour lequel l'incidence était la plus faible n'avait pas administré de BCG à des enfants âgés de moins de 2 semaines. On disposait de données sur le poids à la naissance pour 500 enfants et ce poids n'avait aucun effet sur l'incidence de l'adénite (Chi^2 0,02). Il est toutefois possible que la technique de vaccination utilisée ait joué un rôle.

Dans une enquête très complète, Lotte et al. (45) se sont efforcés de recueillir, évaluer et présenter sous forme de tableaux des données concernant tous les cas notifiés en 1983, démontrant ainsi que l'incidence de la lymphadénite suppurative régionale variait considérablement d'un pays à l'autre, et en fonction de la préparation utilisée. Une enquête effectuée dans six pays européens (48) a de nouveau mis en évidence une large différenciation du risque de complication selon le pays, allant d'un risque très faible en Roumanie à un risque de 0,6 % en Hongrie et de 1,7 % en Yougoslavie; tous ces pays avaient utilisé des préparations nationales dérivées de la souche Pasteur 1173P2. Une incidence élevée de l'adénite suppurative et régionale a été observée avec des préparations Pasteur-1173P2 provenant de France (58); des incidences tout particulièrement élevées ont été signalées à la suite de l'utilisation de ce vaccin en Afrique (56).

Bien qu'il soit évident qu'une amélioration des techniques d'injection intradermique et une adaptation appropriée de la dose minimiseront cette réaction, que l'on observe particulièrement avec la souche Pasteur, des données récemment recueillies à Paris après l'administration de BCG souche Pasteur cultivé en milieu dispersé à des nouveau-nés dans des conditions techniques soumises à un contrôle strict ont fait ressortir une incidence des cas d'adénite fistuleuse comprise entre 0 et 10 %, selon le lot de vaccin utilisé (N. Guérin, communication personnelle, 1989). Avec un lot de vaccin dont la concentration ($8,8 \times 10^6$ particules/ml) a été diminuée de moitié par l'administration d'une dose de 0,05 mg au lieu de 0,1 mg, l'incidence de cette complication est tombée de 10 % à 0 %. Il existait donc une corrélation assez étroite entre la concentration du nombre de particules cultivables et l'incidence des complications; de plus, ce sont les lots plus réactogènes qui ont accusé la plus faible stabilité thermique.

Il convient, dans l'évaluation de la plupart des rapports mentionnés plus haut sur la lymphadénite associée au BCG, de rappeler qu'il est très rare d'obtenir une définition précise des cas d'adénite imputable au BCG, ou alors celle-ci ne s'applique pas aux cas examinés, et que la plupart du temps seule la surveillance passive a été utilisée dans la recherche de ces complications. Il est courant de constater à la palpation, après la vaccination par le BCG, la présence de petits ganglions lymphatiques axillaires, ayant au maximum la dimension d'un pois et qui échappent généralement à l'attention de la mère, à moins qu'elle ne se livre à des investigations précises dans ce sens.

En résumé, les différences constatées dans l'incidence de la lymphadénite associée au BCG sont fonction de la dose utilisée pour une préparation donnée de vaccin, de l'âge du receveur et de la qualité technique de l'injection intradermique. Parmi d'autres déterminants, on citera la méthode de préparation du vaccin et les caractéristiques de la population receveuse, qui peuvent également jouer un rôle important.

Ostéite. Le risque moyen d'ostéite provoqué par le BCG varie considérablement d'un pays à l'autre, certains d'entre eux signalant une incidence extrêmement faible (par exemple 0,01 pour un million au Japon) et d'autres une incidence élevée (par exemple plus de 300 pour un million de nouveau-nés en Finlande) (45). Une incidence accrue de l'ostéite a été observée dans des pays où il a été procédé à un changement de vaccin ou de fabricant de celui-ci. C'est ainsi que l'augmentation de l'incidence de l'ostéite en Tchécoslovaquie a coïncidé avec le remplacement de la souche Prague par la souche russe de BCG (59), et il en a été de même en Finlande et en Suède à la suite de modifications apportées à la préparation de la souche Gøteborg (60).

L'utilisation de la souche Prague pour la vaccination généralisée des nouveau-nés en Tchécoslovaquie à partir de 1951 a coïncidé avec la disparition de la méningite tuberculeuse chez les enfants, ainsi que l'élimination à peu près totale en 1982 de la tuberculose

infantile (61). En 1980, cependant, la souche russe a été substituée à la précédente. On a pensé que cette souche avait un pouvoir immunogène plus grand (23), bien que Sula et al. (61) n'aient pas réussi à mettre en évidence des différences substantielles entre l'immunogénicité de la souche tchécoslovaque et celle de la souche russe, en procédant à des expériences sur le cobaye. Pendant la période 1982-1985, en Tchécoslovaquie, le risque d'ostéite a augmenté pour atteindre 35 pour un million (48), et de nombreux cas ont été confirmés sur le plan bactériologique (62). Par contraste, aucun cas n'a été signalé en URSS, où la même souche a été utilisée (48).

L'augmentation très considérable de l'incidence de l'ostéite en Suède et en Finlande a coïncidé avec le remplacement en 1971 du vaccin BCG produit par le laboratoire suédois spécialisé dans ce produit, par un vaccin préparé par le Statens Seruminstitut de Copenhague, qui utilisait également la souche Göteborg. Une vérification permanente de la virulence du produit chez l'animal en cours de fabrication, puis une étude comparée de l'effet sur le cobaye des deux produits fabriqués en Suède et au Danemark n'ont pas confirmé l'hypothèse selon laquelle c'était le processus de fabrication qui était responsable des réactions observées (63).

Une étude rétrospective remontant jusqu'en 1948 (60) montre que des cas d'ostéite ont été observés en Suède à partir de 1949. L'incidence enregistrée était de 1/40 000, en ce qui concerne les enfants nés entre 1960 et 1969, puis elle a augmenté jusqu'à atteindre entre 1/3000 et 1/4000 chez les sujets vaccinés à la naissance pendant la période 1972-1975. Il convient de noter que c'est à ce moment qu'a été rendue obligatoire la notification des réactions au BCG à la Commission suédoise des réactions indésirables aux médicaments, et une large publicité a été faite à ce sujet. Toutefois, une récente enquête rétrospective menée en Europe (48) n'a pas permis de trouver trace de la notification de cas d'ostéite imputables au BCG dans six pays européens, alors que des cas continuaient d'être signalés en Finlande (à un taux plus faible cependant), où c'est le vaccin Glaxo qui est utilisé. Aucun cas d'ostéite n'a été notifié en Grande-Bretagne, où ce même vaccin est également employé (48).

Ces cas d'ostéite demeurent un mystère. L'incidence de différents facteurs - dépistage actif, souche vaccinale, technique de fabrication, site de la vaccination - est sans aucun doute importante, mais les moyens de preuve dont on dispose ne fournissent aucune explication logique.

Relation entre les caractéristiques biologiques de la préparation BCG et l'efficacité ainsi que la réactogénicité du vaccin

Si l'efficacité du vaccin, telle qu'elle est mesurée par la sensibilité tuberculinique provoquée, ainsi que sa sécurité déterminée par l'incidence de réaction indésirable comme la lymphadénite associée au BCG, laissent toutes deux apparaître une relation dose-effet, les courbes obtenues varient en fonction des différentes préparations. L'acceptabilité d'une préparation de vaccin BCG dépendra de l'inclinaison relative de ces deux courbes. En ce qui concerne les souches qui ont un pouvoir réactogène plus élevé, il peut s'avérer plus difficile de déterminer quelle dose confère une efficacité satisfaisante, avec une faible réactogénicité.

Bien que les conjectures soient nombreuses quant aux incidences cliniques d'un changement des méthodes de production du vaccin BCG, les données fiables sur ce sujet sont rares. Osborn (14) a démontré que si la souche Pasteur 1173P2 paraît homogène sur le plan de la morphologie des colonies, les souches Tokyo et Copenhague renferment toutes deux une population minoritaire qui peut devenir majoritaire lors de certaines modifications des techniques de production, ce qui leur confère, morphologiquement, une absence d'étalement semblable à celle que l'on observe avec la souche Glaxo. Abou-Zeid et al. (21) ont confirmé cette observation lors de la préparation de quatre souches distinctes dans quatre laboratoires différents de production et ils ont établi une corrélation entre la morphologie des colonies et la présence ou l'absence de mycoside B.

Les travaux d'Osborn et de ses collaborateurs (14,21,64) suggèrent que, même dans les enquêtes qui ont permis d'établir une comparaison entre un certain nombre de souches après la préparation du vaccin dans un seul laboratoire, les caractéristiques des souches ne sont pas nécessairement conservées et les produits ne sont pas nécessairement comparables. C'est ainsi que le vaccin BCG japonais présente des colonies étalées, mais en cas de préparation par la méthode Pasteur ou Glaxo, aucun étalement n'est observé (21). La souche Glaxo préparée à Copenhague (12,13) ou à Paris (9) a une faible croissance, ce qui rend difficile les comparaisons de ses caractéristiques in vitro avec d'autres préparations.

Bien que l'on observe une corrélation entre la morphologie des colonies et l'excrétion de mycoside B (21), il n'existe pas de corrélation précise entre cette morphologie et plusieurs autres propriétés. Gheorghiu et Lagrange (9) signalent que les souches Glaxo et Tokyo élevées dans leur laboratoire, et dont la morphologie des colonies est caractérisée par une absence d'étalement, se situent aux extrémités opposées du spectre sur le plan de la viabilité et de la stabilité. En outre, bien que les mesures faites sur le cobaye révèlent une activité immunologique, telles que la sensibilité tuberculique, plus élevée dans les souches étalées (9), ces chercheurs ont observé que la préparation de la souche Glaxo, caractérisée par un non-étalement, ainsi que la préparation à partir de la souche Pasteur, caractérisée par son étalement, confèrent une meilleure protection chez la souris.

Cependant, en opposition avec ces résultats hétérogènes, une récente publication de Gheorghiu et al. (10) indique que la préparation d'un vaccin BCG cultivé en milieu dispersé offre une immunogénicité, une viabilité et une stabilité thermique plus élevées qu'avec la culture classique en surface du BCG Pasteur. La proportion de colonies non étalées atteignait au moins 10 %, alors que l'étalement était de 100 % avec la souche classique. Dans la population enquêtée, l'augmentation de l'immunogénicité et de la dose n'était pas accompagnée d'un accroissement des effets secondaires. D'autres études de ce produit sont en cours.

Des données préliminaires provenant d'un essai de ce nouveau vaccin Pasteur cultivé en milieu dispersé - essai effectué sur 1588 nouveau-nés du Togo, en utilisant des doses intradermiques différentes - faisaient ressortir une incidence de la lymphadénite suppurative comprise entre 0,8 % pour les plus faibles doses et 8,8 %. Lors de l'administration d'une dose légèrement plus forte du même vaccin à des enfants d'âge scolaire en Europe, on a pu observer une incidence nulle de la lymphadénite chez 528 sujets (rapport adressé à l'unité Tuberculose de l'OMS, mai 1987).

La présence ou l'absence de certains antigènes et lipides, comme l'indique le tableau 2, permet, semble-t-il, de répartir les souches BCG en différentes catégories. Une fois encore, il n'existe pas de corrélation stricte avec l'immunogénicité ou l'efficacité du produit, bien que certaines des souches plus atténuées (Tokyo, Moreau) font apparaître une production d'antigène MPB70 et de méthoxymycolates, contrairement à ce qui se passe pour les souches reconnues comme étant plus actives (Copenhague, Pasteur). Il est intéressant de noter que la souche suédoise renferme du méthoxymycolate, qu'elle soit cultivée à Copenhague ou à Göteborg (20), ce qui suggère que ce marqueur ne varie pas, quel que soit le laboratoire de production. En outre, cette production caractéristique de lipides était sans corrélation avec une modification de la morphologie des colonies (21).

En établissant, lors d'une étude récente, la cartographie de restriction de l'ADN des préparations de BCG (70), on a retrouvé la même répartition des souches que celle figurant au tableau 2 pour l'expression de l'antigène MPB70, les souches suédoise, russe, Tokyo et Moreau entrant dans une catégorie et les souches Copenhague et Pasteur dans une autre. Ces auteurs suggèrent que le premier groupe est plus proche de la première souche de BCG utilisée comme souche vaccinale avirulente depuis 1921.

De récents travaux (65) sur Mycobacterium leprae ont suggéré que cette protéine de la paroi cellulaire apporte une large contribution à l'immunoréactivité à médiation cellulaire, et que la suppression des mycolates est sans effet sur cette activité. Il est évident que d'autres travaux sont nécessaires pour définir les corrélatifs biochimiques qui permettent de prévoir l'efficacité et la réactogénicité du produit chez l'homme.

5. RELATION ENTRE LES CARACTERISTIQUES DE L'HOTE ET LES REACTIONS INDESIRABLES

Dans l'enquête de Lotte et al. (45), de même qu'au cours de dizaines d'années d'activités du programme, on a pu noter que la principale caractéristique des hôtes immunologiquement normaux qui soit associée à un risque accru de lymphadénite, c'est l'âge auquel la vaccination est pratiquée, lorsqu'il est inférieur à un mois. Alors que l'incidence de la lymphadénite chez ces enfants est approximativement deux fois supérieure à celle des enfants âgés de plus de trois mois, rien ne prouve qu'il existe chez le nouveau-né un risque accru de réactions susceptibles de mettre sa vie en danger. C'est pourquoi, le PEV recommande la vaccination par le BCG à la naissance.

Bien qu'il semble qu'un poids à la naissance inférieur à 2500 g constitue une contre-indication, à en croire certaines publications de portée générale, il n'est aucunement prouvé avec certitude que les enfants normaux sous les autres rapports, qui sont nés légèrement avant terme ou accusant un faible poids à la naissance, mais qui peuvent quitter la maternité, courent un risque plus grand du fait de leur vaccination, sur le plan toxique, au moment où ils regagnent leur domicile. L'expérience faite au Mozambique n'apporte aucune preuve d'une incidence plus élevée des complications chez les nourrissons de poids inférieur à 2500 g (Stuckey, J. Prévalence de l'adénite associée au BCG chez des enfants sains, Maputo, Mozambique, rapport du FISE, octobre 1988).

On a observé que la présence d'une déficience immunitaire congénitale grave était associée à un risque d'infection au BCG à la fois locale et généralisée, lors de vaccinations faites dans un certain nombre de circonstances particulières, mais cette question fait ailleurs l'objet d'études approfondies et ne sera donc pas étudiée ici. Cependant, aucune réponse n'a encore été donnée sur un point important, à savoir l'incidence d'une infection symptomatique et asymptomatique dans le cas de complications liées au VIH ou au BCG.

L'OMS recommande actuellement de ne pas administrer de BCG aux nourrissons atteints d'un SIDA symptomatique (66). Cette recommandation se fonde sur la constatation de cinq cas d'infection généralisée par le BCG consécutive à la vaccination d'enfants de cette catégorie; s'il n'est pas possible de mesurer l'incidence de ce type de complication, il paraît raisonnable de supposer qu'il existe un risque notablement accru chez des enfants atteints d'un SIDA symptomatique. La situation est encore moins claire en ce qui concerne les enfants qui font une infection asymptomatique à VIH, ce qui est le cas pour la plupart des nouveau-nés infectés dans les pays d'endémicité du VIH, où la vaccination par le BCG est envisagée.

Un rapport en provenance du Zaïre (Dr Medi Mvula, communication à la réunion sur la recherche-développement dans le cadre du PEV d'Abidjan (Côte d'Ivoire) tenue en octobre 1988) fait mention d'une cohorte de nourrissons séropositifs (VIH) ayant fait l'objet d'une enquête approfondie, en même temps que des témoins. Une cohorte de 470 enfants de mères séropositives et 600 enfants de mères séronégatives (appariés selon l'âge et la parité de la mère) ont été suivis pendant une période d'au moins un an après avoir reçu tous les vaccins du PEV, BCG compris, pendant la période néonatale. Aucun cas d'infection généralisée par le BCG n'a été observée dans l'un ou l'autre groupe, et il n'a pas été constaté de différence sensible en ce qui concerne des complications mineures telles que l'adénite et la formation de fistules. Il n'y avait pas non plus de différences entre les deux groupes quant au taux de sensibilité tuberculinique, tel qu'il a été déterminé par des épreuves pratiquées à l'âge de douze mois. Lors d'une deuxième étude de cas d'adénite associée au BCG, faite au Rwanda, et malgré l'impossibilité de mesurer l'incidence de l'adénite, aucune preuve n'a été apportée d'un risque plus élevé chez les nourrissons séropositifs pour le VIH, par comparaison avec le pourcentage de cette séropositivité chez les femmes en âge de procréer et appartenant à la même population (Mercier, communication personnelle, 1989).

Les facteurs déterminants de l'apparition d'une ostéite associée au BCG ont déjà été étudiés plus haut. Compte tenu des données limitées fournies par les observations, il semble que des sujets d'origine suédoise et finlandaise présentent un risque nettement plus élevé à cet égard, même si l'on tient compte de certaines différences dans l'utilisation des préparations de vaccins BCG. Il semble que l'apparition d'une ostéite ne puisse être associée à aucune autre variable liée au sujet lui-même.

Les observations montrent clairement l'existence d'un risque associé important de réactions cutanées (chéloïdes) chez ce groupe racial (45).

En résumé, les principales caractéristiques de l'hôte susceptible d'entrer en ligne de compte dans les réactions indésirables au BCG observées dans les programmes de PEV se traduisent par une incidence pratiquement doublée de l'adénite chez les nouveau-nés, par rapport aux nourrissons plus âgés et aux enfants, et par un risque accru de réactions généralisées (et éventuellement locales) chez les nourrissons présentant une sérieuse déficience immunitaire où est impliqué le système de cellules-T. Dans la pratique, le risque essentiel qu'il convient de retenir est un fonctionnement anormal des cellules-T consécutif à une infection à VIH - risque que l'on rencontre rarement au cours d'une période de plusieurs mois après la naissance chez les nourrissons infectés au moment de celle-ci. Ainsi, la présence d'une infection endémique à VIH doit inciter vivement les directeurs des programmes PEV à administrer le vaccin BCG à la naissance ou immédiatement après celle-ci, lorsque les indices dont ils disposent ne suggèrent aucun accroissement du risque de réactions indésirables.

6. RAPPORTS RÉCENTS FAISANT ÉTAT D'UNE INCIDENCE ACCRUE DE LYMPHADÉNITE ASSOCIÉE AU BCG

Comme indiqué plus haut, l'incidence variable de l'adénite suppurative régionale (0,1-38/1000), qui a été signalée dans des contextes différents, est fonction de la technique d'administration du vaccin (et par conséquent de la formation du personnel), de la dose reçue et de la préparation du produit utilisé, ainsi que des caractéristiques de la population receveuse. D'une manière générale, un programme de vaccination subira un contre-coup fâcheux si l'incidence de la lymphadénite régionale consécutive à une vaccination, selon la notification qui en a été faite, dépasse approximativement 1 %.

Mozambique

Le Mozambique a signalé un accroissement présumé de la lymphadénite néonatale à Maputo, en mars 1987. Une recherche des cas a révélé la présence d'une tuméfaction suppurative des ganglions axillaires (67). L'incidence de la lymphadénite régionale atteignait 1,3 % en l'absence de dépistage actif, mais s'élevait à 7,4 % lorsque cette méthode était utilisée. Au cours de l'année précédente, le type de vaccin BCG utilisé à Maputo a changé à cinq reprises et il a été fait appel à des produits provenant aussi bien du laboratoire japonais pour le BCG, que de Connaught et de Pasteur. Une flambée de lymphadénite signalée dans la province d'Imbahane au milieu de l'année 1987, époque à laquelle seul le vaccin Pasteur était utilisé, a été associée au fait que l'on avait administré le double de la dose recommandée (F. Cutts, communication personnelle, 1988).

Par la suite, une nouvelle poussée de lymphadénite a eu lieu au Mozambique (Stuckey, J., Prévalence de l'adénite associée au BCG chez des enfants sains, Maputo, Mozambique, rapport du FISE, octobre 1988). Étant donné que cette poussée était indéniablement liée à l'utilisation du vaccin BCG Pasteur, il est peu probable que le phénomène puisse être attribué à des erreurs de dosage.

Zimbabwe

L'un des rapports les mieux documentés provient du Zimbabwe; il concerne la recherche des complications consécutives à la vaccination par le BCG au Zimbabwe, en 1987, et il a été établi conjointement par le Ministère de la Santé et l'OMS, avec la collaboration de consultants des vaccins Pasteur, à Paris. À partir de la seconde moitié de 1986, des

rapports sporadiques faisaient état d'un nombre croissant d'enfants atteints de lymphadénite régionale après une vaccination par le BCG. Une équipe a été constituée afin d'explorer l'ampleur du problème et ses causes éventuelles. Les données disponibles ont montré qu'à Harare, environ 5 % des vaccinés faisaient une lymphadénite associée au BCG, suppurative dans plus de la moitié des cas. Une définition des cas a été élaborée, énumérant les caractéristiques des réactions anormales; des données ont été recueillies sur les cas notifiés; des dossiers ont été examinés et les techniques de vaccination analysées.

On a noté un changement du vaccin BCG utilisé dans les centres de vaccination, le produit Mérieux (dérivé de la souche Glaxo) ayant été remplacé par le vaccin Pasteur (Paris) au cours des deuxième et troisième trimestres de 1986. Une recrudescence identique des complications avait été observée en 1983 lorsque les vaccins Pasteur avaient également été utilisés pendant une brève période. Il était prévu d'utiliser à nouveau le vaccin Mérieux en janvier 1988 et une récente communication du Zimbabwe indique que l'incidence de la lymphadénite a diminué depuis l'automne 1988.

Une enquête sur les techniques de vaccination utilisées a fait ressortir un certain nombre d'erreurs commises dans l'administration du vaccin. Seules quatre des 17 (24 %) reconstitutions étaient correctes et quatre injections seulement sur 28 (14 %) étaient faites dans les règles; de même, dans un cas seulement sur 14 (7 %), la reconstitution du vaccin et l'injection intradermique étaient toutes deux accomplies dans les formes prescrites. Les chercheurs en ont conclu que la poussée de complications dues au BCG pouvait être provoquée par des erreurs techniques associées à l'utilisation d'un type déterminé de vaccin d'une plus grande réactogénicité que celui utilisé auparavant.

Le système de surveillance du Zimbabwe a recueilli les informations suivantes sur tous les cas de complications : date, date de naissance, date de présentation, date et lieu de la vaccination, site de la vaccination, type de complications et poids à la naissance.

Zaire

Dans la seconde moitié de 1986, une augmentation du nombre de cas d'adénite associée au BCG a également été observée à Kinshasa, Zaire (54). Une enquête a eu lieu pour déterminer les causes possibles de cette flambée : mauvaise technique d'injection, dose incorrecte, immunodéficience des receveurs, mode de préparation du vaccin utilisé. Il était possible que des techniques et des doses incorrectes aient été utilisées, mais les enquêteurs ont estimé qu'il était peu vraisemblable que les 158 personnes chargées d'administrer le vaccin BCG aient toutes ensemble modifié leur comportement. En outre, comme il est indiqué plus haut, 19 nourrissons atteints d'adénite associée au BCG ont été examinés et reconnus séronégatifs à l'égard du VIH.

Une enquête du dépôt central de vaccin a révélé qu'en automne 1985 le vaccin Glaxo a été remplacé par le vaccin Pasteur, pour les nouvelles livraisons. Le vaccin Pasteur aurait ainsi été distribué à partir de la fin de 1985, puis largement utilisé en 1986. Les enquêteurs ont conclu que la flambée de complications était imputable à la préparation du vaccin utilisé.

Les Caraïbes

A la fin de 1982 et au début de 1983, des cas sérieux de lymphadénite associée au BCG ont été observés à Sainte-Lucie. Une enquête de surveillance passive (68) a permis de découvrir 37 cas. Le schéma de vaccination utilisé à Sainte-Lucie consistait à administrer le BCG à l'âge de deux ou trois mois. Le taux d'atteinte moyen était de 3,4 %, mais il était plus élevé dans quelques dispensaires; les techniques de vaccination avaient été satisfaisantes et les écarts observés entre les différents dispensaires ont été attribués en grande partie au hasard et peut-être à d'autres facteurs, tels qu'un mélange insuffisant des vaccins lyophilisés. La flambée de complications s'est produite après un passage au vaccin Pasteur.

En outre, des poussées de lymphadénite associée au BCG ont été signalées à l'OMS par le Rwanda, la Jamaïque, la Dominique et le Kampuchea. Etant donné que le système de notification de l'OMS ne prévoit rien pour ce genre de réactions indésirables, il est probable qu'un certain nombre d'autres programmes nationaux ont également connu les mêmes difficultés au cours des trois dernières années.

Conclusions relatives à de récentes poussées

Toutes les poussées d'adénite associée au BCG qui ont été signalées se sont produites après un changement de la souche de vaccin, dans la plupart des cas avec passage au vaccin Pasteur-Paris. D'après la publication OMS (WHO/TB/86.147, "Vaccination du nouveau-né par le BCG. Raison d'être et directives pour les programmes par pays"), toutes les poussées d'adénite suppurative observées dans ce genre de programmes, tout au moins pendant les deux dernières décennies, sont liées à une modification du vaccin.

De nouvelles enquêtes sur de récentes poussées sont nécessaires pour déterminer la part d'éventuelles confusions dans l'observation des instructions relatives à la reconstitution et au dosage du vaccin Pasteur. Jusqu'en janvier 1988, les utilisateurs du vaccin Pasteur avaient pour instructions de reconstituer le vaccin à différentes concentrations, selon qu'il devait être utilisé chez le nouveau-né ou chez des enfants plus âgés; il est possible que certains agents de santé aient fait une confusion et continué d'administrer aux nouveau-nés une dose entière de 0,1 ml du vaccin reconstitué à concentration normale, selon les nouvelles instructions.

En outre, les enquêtes menées au Zimbabwe ont suggéré que l'insuffisance des techniques adoptées tant pour la reconstitution que pour l'administration du vaccin pouvait avoir sa part dans les difficultés rencontrées. Cette hypothèse est confirmée par des observations répétées faites sur le terrain en Afrique, révélant l'utilisation de seringues à tuberculine de 1,0 cc pour les injections de BCG aux nouveau-nés. Il n'est pas rare non plus de constater que les mêmes seringues sont utilisées pour des injections à un grand nombre d'enfants, moyennant le remplacement de l'aiguille entre l'administration de chaque dose, ce qui contribue à répandre la pratique d'un dosage inapproprié. Des enquêtes de suivi sont donc nécessaires pour évaluer les incidences de la formation du personnel et des changements dans le conditionnement du vaccin sur ces poussées d'adénite.

Cependant, l'analyse des rapports mentionnés plus haut suggère que, indépendamment des effets d'une mauvaise technique d'administration du vaccin, la préparation du BCG a joué un rôle important, à titre de facteur indépendant, dans les récentes poussées en grappes de lymphadénite associée au BCG.

Il convient toutefois de souligner que la conformité de tous ces vaccins, y compris le produit Pasteur-Paris, avec les normes de l'OMS n'est pas mise en question. Il est évident, d'autre part, que les normes OMS doivent être révisées de manière à prendre en considération le problème de la réactogénicité du vaccin BCG.

7. RECOMMANDATIONS

Sur la base des renseignements étudiés dans le présent document, il est possible de formuler un certain nombre de recommandations destinées à maximiser l'efficacité des programmes de vaccination par le BCG et d'empêcher l'apparition de nouvelles poussées de lymphadénite associée au BCG.

L'efficacité de la vaccination par le BCG

Il semble bien que l'efficacité des vaccins BCG modernes soit de l'ordre de 60 à 90 % dans les cas de tuberculose généralisée ou de méningite chez les jeunes enfants, mais elle est parfois inférieure pour d'autres formes de primo-infection tuberculeuse.

Il n'est aucunement prouvé que l'une quelconque des préparations de BCG mises à l'essai soit plus efficace que d'autres dans les mêmes conditions et la plupart des préparations habituellement commercialisées ont fait, une fois au moins, l'objet d'essais cliniques approfondis. Rien ne montre donc qu'il faille appuyer le choix d'une préparation ou d'un fabricant de vaccin BCG, de préférence à d'autres, sur la base de l'efficacité protectrice du produit. Cependant, il est indispensable d'élaborer une seule épreuve in vitro permettant de prévoir quelle sera la résistance immunitaire provoquée chez l'homme à une infection ou à la dissémination de la tuberculose à Mycobacterium.

Prévention de la lymphadénite associée au BCG

- En raison de la recrudescence des poussées d'adénite associée au BCG au cours de ces quatre dernières années, il convient d'éviter de modifier la préparation des vaccins BCG livrés à un pays où aucune difficulté n'a été rencontrée jusqu'ici.
- Il est indispensable de développer la recherche sur le dosage exact nécessaire en vue d'obtenir une protection optimale avec le moins de réactions possible. En outre, il faut élaborer des épreuves permettant de mettre en évidence une réactogénicité plus élevée d'une souche déterminée.
- Les directeurs des programmes PEV doivent consigner le type de vaccin et le numéro du lot pour les produits utilisés dans les campagnes de vaccination et il convient de former le personnel local en ce sens.
- On insistera sur la nécessité d'actualiser les techniques de vaccination par le BCG, en mettant l'accent sur les points suivants : reconstitution d'un produit suffisamment homogène; technique appropriée d'administration intradermique; dosage correct; utilisation d'une nouvelle seringue pour chaque enfant; stockage approprié des vaccins; rotation des stocks afin d'éviter l'utilisation de vaccins après la date de péremption.
- En cas d'augmentation présumée des réactions enregistrées à la suite de l'administration de vaccin BCG, il convient d'organiser un dépistage actif sur la base d'une définition normalisée des cas. Les données recueillies doivent faire mention des éléments suivants : âge du vacciné, sexe, caractéristiques ethniques, moment de l'apparition des symptômes, fabricant du vaccin et numéro du lot, site de la vaccination et conditions de stockage du produit.
- Il est nécessaire aussi d'étudier l'effet de l'apparition de cas de lymphadénite associée au BCG sur les taux d'abandon de la vaccination des nourrissons ayant fait une adénite, ou qui vivent dans une collectivité où ce genre de complication a été signalée.

REMERCIEMENTS

Les auteurs ont le plaisir de remercier pour leur très précieuse collaboration Astrid Ladefoged (Statens Seruminstitut, Copenhague), Marina Gheorghiu (Institut Pasteur, Paris), et Nicole Guérin (Centre international de l'Enfance, Paris) qui ont apporté leur contribution à la matière du présent article et, mieux encore, au prestige de la vaccination par le BCG.

Références bibliographiques

1. OMS, Série de rapports techniques, N° 771 (Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique : trente-huitième rapport), 1988
2. Organisation mondiale de la Santé. Evaluation des programmes de vaccination par le BCG. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 16, 121-123, 1982
3. Smith, P. G. (1982) Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method. Tubercle, 62, 23-35
4. Putrali, J. et al. A case-control study of the effectiveness of BCG vaccination in children in Jakarta, Indonesia. In: Proc. Eastern Regional Tub. Conf., IUAT 1983, pp. 194-200
5. Mori, T. et al. (1984) Tuberculous meningitis in children in Japan. Bull. Int. Union Tuberc., 59, 201
6. Curtis, H. M. et al. (1984) Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. Lancet, January 21, 1984, 145-148
7. Shapiro, C. et al. (1985) A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. International journal of epidemiology, 14, 441-446
8. OMS, Série de rapports techniques, N° 745 (Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique : trente-septième rapport), 1987
9. Gheorghiu, M. & Lagrange, P. H. (1983) Viability, heat stability and immunogenicity of four BCG vaccines prepared from four different BCG strains. Ann. immunol. (Inst. Pasteur), 134C, 125-147
10. Gheorghiu, M. et al. (1988) The stability and immunogenicity of a dispersed-grown freeze-dried Pasteur BCG vaccine. Journal of biological standardization, 15, 15-26
11. Stainer, D. W. & Landi, S. (1986) Stability of BCG vaccines. Develop. biol. standard., 58, 119-125
12. Ladefoged, A. et al. (1970) Effets protecteurs de certaines souches de BCG chez le campagnol glaréole. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 43, 71-90 (résumé français, pp. 82-83).
13. Bunch-Christensen, K. et al. (1970) Virulence de certaines souches de BCG pour le hamster doré : nouvelles recherches. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 43, 65-70 (résumé français, p. 68).
14. Osborn, T. W. (1983) Changes in BCG strains. Tubercle, 64, 1-13
15. Gheorghiu, M. et al. (1983) Maintenance and control of the French BCG strain 1173P2 (primary and secondary seed lots). Bulletin de l'Institut Pasteur, 81, 281-288
16. Miura, K. et al. (1983) Comparative studies with various substrains of Mycobacterium Bovis BCG on the production of an antigenic protein MPB70. Infection and immunity, 39, 540-545
17. Harboe, M. & Nagai, S. (1984) MPB70, a unique antigen of Mycobacterium Bovis BCG. American review of respiratory disease, 129, 444-452
18. Abou-Zeid, C. et al. (1986) Subdivision of daughter strains of Bacille Calmette-Guerin (BCG) according to secreted protein patterns. Journal of general microbiology, 132, 3047-3053

19. Stavri, D. et al. (1981) Antigenic composition of different BCG substrains studied by rocket-line immunoelectrophoresis. Arch. Roum. path. exp. microbiol., 40, 113-116
20. Minnikin, D. E. et al. (1984) Mycolic acid patterns of representatives of Mycobacterium Bovis BCG. Journal of general microbiology, 130, 2733-2736
21. Abou-Zeid, C. et al. (1987) The effect of the method of preparation of Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine on the properties of four daughter strains. Journal of applied bacteriology, 63, 449-453
22. Daffe, M. et al. (1983) Intérêt taxonomique des acides gras des mycobactéries : proposition d'une méthode d'analyse. Ann. microbiol. (Inst. Pasteur), 134B, 241-256
23. Vallishayee, R. S. et al. (1974) Tuberculin sensitivity and skin lesions in children after vaccination with 11 different BCG strains. Tuberculosis, 51, 489-494
24. Mee, J. & Thwaites, M. (1977) BCG for neonates: a comparison of three methods. Journal of trop. med. hyg., 80, 43-44
25. Cartwright, J. D. (1978) BCG vaccination of the newborn. SA mediese tydskrif, 8 July 1978, 65-67
26. Gaisford, W. & Griffiths, M. (1951) BCG vaccination in the newborn. British medical journal, September 22, 1951, 702-705
27. Bijok, U. & Quast, U. (1986) Clinical trials with low dose BCG vaccine strain Copenhagen 1331. Develop. biol. standard., 58, 237-242
28. Dawadu, A. H. (1985) Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. Acta paediatr. scand., 74, 564-567
29. Grindulis, H. et al. (1984) Tuberculin response two years after BCG vaccination at birth. Archives of disease in childhood, 59, 614-619
30. Karalliedde, S. et al. (1987) Tuberculin response of Sri Lankan children after BCG vaccination at birth. Tubercle, 68, 33-38
31. Ungthavorn, P. & Lohsoonthorn, P. H. (1985) Tuberculin reaction in Thai infants after BCG vaccination at birth. Journal of the medical association of Thailand, 68, 201-203
32. Fillastre, C. et al. (1979) Etude comparative de deux vaccins BCG secs intradermiques. Ann. microbiol. (Inst. Pasteur), 130B, 467-475
33. Lehmann, H. G. et al. (1978) Investigations carried out to ascertain the dose-effect relationship of a BCG vaccine strain 1331 Copenhagen in neonates and young infants. Zbl. bact. hyg. i abt. orig., B166, 250-263
34. Narain, R. et al. (1978) Assessment of BCG vaccination in newborn babies. Indian journal of medical research, 68, 403-412
35. Clemens, J. D. (1983) The BCG controversy: a methodological and statistical reappraisal. JAMA, 249, 2362-2369
36. Tendam, H. G. & Hitze, K. L. (1980) La vaccination par le BCG protège-t-elle efficacement les nouveau-nés et les nourrissons ? Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 58, 399-403

37. Smith, P. G. Case-control studies of the efficacy of BCG against tuberculosis. In: Proc. XXXV Work Conf. Tub. Resp. Dis., Singapore, 1986. Tokyo, Prof. Postgrad Service, 1987, pp. 73-79
38. Tendam, H. G. Contact studies on the effectiveness of BCG vaccination in children. In: Proc. XXXV Work Conf. Tub. Resp. Dis., Singapore, 1986. Tokyo, Prof. Postgrad Service, 1987, pp. 80-86
39. Tidjani, O. et al. (1986) The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. Tubercle, 67, 269-281
40. Miceli, I. et al. (1983) Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case control method. Develop. biol. standard., 58, 293-296
41. Myint, T. T. et al. (1987) Case-control study on evaluation of BCG vaccination of newborns in Rangoon, Burma. Annals of tropical paediatrics, 7, 159-166
42. Zilber, N. et al. (1984) Effect of mass BCG vaccination at birth on the incidence of tuberculosis among Jewish children in Israel. Israel journal of medical sciences, 20, 1150-1157
43. Padungchan, S. et al. (1986) Efficacité de la vaccination des nouveau-nés par le BCG dans la lutte contre la tuberculose infantile à Bangkok. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 64, 247-258 (résumé français p. 257)
44. Young, T. K. & Hershfield, E. S. (1986) A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. American journal of public health, 76, 783-786
45. Lotte, A. et al. (1984) BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Advances in tuberculosis research, 21, 107-193; Lotte, A. et al. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction. ibid., 194-245
46. Rey, M. (1980) Les accidents des vaccinations obligatoires. Cah. med., 5, 1141-1146
47. Megahed, G. M. & Mahmoud, M. E. (1986) Axillary lymphadenitis after BCG vaccination. Develop. biol. standard., 58, 337
48. Lotte, A. et al. (1988) Second IUATLD study on complications induced by intraderma. BCG-vaccination. Bull. of the International Union against Tuberculosis, 63, 47-83
49. Quast, U. et al. (1986) Side effects of BCG vaccination with strain Copenhagen 1331. Develop. biol. standard., 58, 321-329
50. Nyerges, G. & Drinoczy, M. (1986) Significance of the number of viable units in BCG vaccines. Develop. biol. standard., 58, 331-336
51. Abdullah, M. A et al. (1985) BCG lymphadenitis: a report of eight cases. Annals of tropical paediatrics, 5, 77-81
52. Brehmer, W. et al. (1977) Regionale suppurative Lymphadenitis nach BCG-Impfung. Deutsche medizinische Wochenschrift, 35, 1251-1255
53. Lehmann, H. G. et al. (1979) BCG vaccination of neonates, infants, schoolchildren, and adolescents. Part. I: Dose finding studies with BCG strain 1331, Copenhagen. Develop. biol. standard., 43, 127-132

54. Colebunders, R. L. et al. (1988) BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection. JAMA, 259, 352
55. Bleiker, M. A. et al. (1986) Report of a study into skin sensitivity and into scar diameter after vaccination with BCG in 5000 newborns in Cakovec, Yugoslavia. Develop. biol. standard., 58, 725-730
56. Gheorghiu, M. et al. (1978) Potency and suppurative adenitis in BCG vaccination. Develop. biol. standard., 41, 79-84
57. Muzy De Souza, G. R. et al. (1983) Intradermal BCG vaccination complications - analysis of 51 cases. Tubercle, 64, 23-27
58. Fillastre, C. et al. (1973) Essai de vaccination BCG à l'aide de l'aiguille bifurquée. Rev. Fr. mal. respir., 1, 600-607
59. Vanicek, H. (1988) Complications after initial BCG vaccination in a 5-year-period in the East Bohemia region. Cesk. pediatr., 43, 23-26
60. Bottiger, M. et al. (1982) Osteitis and other complications caused by generalized BCGitis. Acta paediatr. scand., 71, 471-478
61. Sula, I. et al. (1984) Comparative experimental study of the Czechoslovak and soviet strain of M. Bovis (BCG). Czechoslovak medicine, 7, 49-60
62. Marik, I. et al. (1988) Osteitis caused by BCG vaccination. J. paediatr. orthop., 8, 333-337
63. Lind, A. (1983) The Swedish strain of BCG. Tubercle, 64, 233-234
64. Osborn, T. W. (1976) A study of some effects of subculture on two BCG strains. Tubercle, 57, 181-195
65. Melancon-Kaplan, J. et al. (1988) Immunological significance of Mycobacterium leprae cell walls. Proc. nat. acad. sci., 85, 1917-1921
66. Von Reyn, C. F. et al. (1987) Human Immunodeficiency Virus infection and routine childhood immunization. Lancet, September 19, 1987, 669-672
67. Organisation mondiale de la Santé. Lymphadénite liée à la vaccination par le BCG. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 63, 381-383, 1988
68. Goddard, N. & D'Souza, A. (1983) Severe BCG axillary adenitis in Saint Lucia, 1982-1983. CAREC surveillance report, 9, 1-6
69. Comstock, G. W. Identification of an effective vaccine against tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis., 1988, 138, 479-480
70. Collins, D. M. & De Lisle, G. W. (1987) BCG identification by DNA restriction fragment patterns. J. gen. microbiol., 133, 1431-1434

RESUME COMPLET

Pendant plus de quarante ans, c'est-à-dire depuis le moment où l'OMS a assumé la responsabilité de programmes internationaux à grande échelle de vaccination par le BCG, le contrôle de la qualité des vaccins utilisés a fait l'objet d'une surveillance. Le système international de contrôle prévoit la fourniture de lots de vaccins de référence et de lots de semence, une coordination des essais cliniques et de laboratoire portant sur les lots de vaccins utilisés dans les programmes de vaccination, de même qu'une formation professionnelle et des avis techniques sur la production et le contrôle des vaccins BCG.

Les épreuves de laboratoire sont destinées à garantir l'uniformité de la production dès qu'un produit a subi des épreuves techniques et qu'il est reconnu comme possédant les caractéristiques appropriées. Ces épreuves, pratiquées sur l'animal, portent sur la viabilité, la stabilité thermique et l'hypersensibilité retardée.

Dans leur grande majorité (plus de 90 %), tous les vaccins BCG utilisés dans le monde proviennent de trois souches : Pasteur-1173P2, Tokyo-172 et Glaxo-1077, mais il existe au moins 15 grands fabricants qui utilisent pour leurs produits des doses et des stabilisants différents. Les données dont on dispose sur les caractéristiques physiques et chimiques de ces souches n'autorisent aucune prédiction quant à l'efficacité ou la toxicité des vaccins BCG. La sensibilité postvaccinale retardée à la tuberculine chez l'enfant n'offre pas davantage de corrélation totalement satisfaisante.

Un certain nombre d'études ont été faites pour essayer de connaître l'efficacité des vaccins BCG. Dans le cas de l'administration du vaccin à des nouveau-nés, on a pu observer que celui-ci était très efficace contre des formes graves de tuberculose pour lesquelles les critères de diagnostic sont plus rigoureux. Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que l'efficacité peut varier en fonction de la préparation elle-même. Les enquêtes sur les réactions indésirables associées au BCG mettent en revanche clairement en relief le rôle de la préparation à cet égard, notamment pour ce qui est de l'adénite régionale suppurative. C'est ainsi que la souche Pasteur-1173P2 est associée à un risque supérieur d'adénite par rapport aux souches Tokyo-172 et Glaxo-1077. Cependant, de récents rapports ont suggéré que des facteurs caractérisant l'hôte, notamment l'âge du receveur et son état immunologique, peuvent jouer un rôle important dans l'incidence de ces réactions et le moment où elles apparaissent, et il en va de même pour la dose utilisée et la technique d'administration du vaccin. Il apparaît également qu'il peut exister une relation entre le mode de préparation du vaccin et l'ostéite associée au BCG et que, en outre, une forte dépendance se manifeste du fait du receveur.

Tous les rapports signalant une augmentation de l'incidence des réactions indésirables établissent un lien entre ces réactions et une modification de la préparation du vaccin utilisé dans le programme national de vaccination. En raison des inconvénients que peut présenter pour les programmes de vaccination l'apparition de réactions indésirables, il convient donc d'éviter de modifier le produit servant à préparer le vaccin BCG, sauf dans les cas où la préparation déjà utilisée a été à l'origine de difficultés.

Des recommandations visant à mieux former les directeurs des programmes de vaccination, améliorer les fichiers et utiliser le dépistage actif sont formulées afin d'aider les directeurs des programmes PEV à prévenir ou apprécier quantitativement les complications associées à la réactogénicité du BCG.

TABLEAU 1. REPONSES RECUES DES FABRICANTS DE VACCIN BCG

Souche d'origine	Nombre de fabricants	Indications fournies par les fabricants sur le nombre de particules cultivables/dose	Stabilisant	Production totale nombre approximatif doses/an
Pasteur 1173P2	6	37 500-500 000 ^a	glutamate de sodium ; dextran, glucose	59 000 000
Copenhague 1331	3	150 000-300 000 ^b	Haemacel, glucose ou glutamate monosodique	3 000 000
Glaxo 1077	2	200 000-1 000 000	dextran, dextrose ou albumine	40 000 000
New York	1	525 000-1 125 000 ^c	7,5 % lactose, sels	100 000
Tokyo-172	1	3 000 000	glutamate de sodium	54 000 000
Montréal	2	200 000-3 200 000 ^b	dextran, saccharose, ou glutamate monosodique	9 000 000

^a Quatre des six fabricants ont recommandé d'utiliser une demi-dose ou une dose plus faible pour les nourrissons.

^b Demi-dose recommandée pour les nourrissons.

^c Trois-quarts de dose recommandés pour les nourrissons.

TABLEAU 2. CARACTERISTIQUES DES SOUCHES BCG^a

Souche	MPB70 ^b	Dimère 46kD ^d	Méthoxymycolate ^e	Mycoside B ^f	Morphologie de la colonie ^g
Tokyo-172	++	+	+ ^f	+	Étalée
Moreau (Brésil)	++	+	+	ND	ND
Russe	++	+	+ ^g	ND	ND
Suédoise	++	ND	+	ND	ND
Glaxo-1077	+	±	-	-	Non étalée
Tice	-	-	ND	ND	ND
Copenhague 1331	-	-	-	+	Étalée
Pasteur 1173P2	-	-	-	+	Étalée
Beijing	- ^c	ND	-	ND	ND
Prague	ND	-	-	-	ND
Hollandaise	ND	-	ND	ND	ND
Indonésienne	ND	-	ND	ND	ND
Dakar	ND	-	ND	ND	ND

^a ND = non déterminé

^b ++ = 50-100 % de la quantité trouvée dans la souche Tokyo
 + = 1-10 % de la quantité trouvée dans la souche Tokyo
 - = <1 % de la quantité trouvée dans la souche Tokyo
 Données d'après la référence 17

^c Référence 16

^d Référence 18

^e Référence 20

^f Référence 21

^g Référence 22

TABEAU 3. RECAPITULATIF DE DIVERSES ENQUETES SUR L'EFFICACITE PROTECTRICE DU BCG

Date et lieu de l'enquête	Enquête de population	Vaccin utilisé	Type d'enquête	Critères de diagnostic	Recrutement des témoins	Vérification de la vaccination	Observations
Hôpital Boksburg-Benoni, Afrique du Sud, 1972-1976 ^a	Noirs 0-4 ans	Tokyo (après octobre 1972)	Cohorte-TB	Registres d'hôpitaux et de dispensaires, 538 cas	Non disponible	Registres d'hôpitaux	19 cas vaccinés, 0/8 avec méningite. Efficacité >60 % toutes formes, 100 % méningite-TB
Hôpital des enfants malades de Rangoon, Birmanie, juillet 1982 ^b	0-4 ans	Tokyo, demi-dose	Dépistage	Système de cotation OMS, 311 cas	Témoins dans les hôpitaux, 5/cas, appariés sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence	Cicatrice, documents, indications fournies par les parents	Efficacité 38 % toutes formes, 52 % méningite-TB, 80 % TB miliaire
Israël, 1956-1979 ^c	Juifs 0-12 ans	Glaxo (après la fin des années 1960)	Cohorte-TB	Notification par MCH, 299 cas	Non disponible	MCH ou registres d'hôpitaux, couverture après 1962	Efficacité corrigée selon âge et sexe, 24 % pour TB pulmonaire, 64 % pour TB extrapulmonaire

Tableau 3. Récapitulatif de diverses enquêtes sur l'efficacité protectrice du BCG (suite)

Date et lieu de l'enquête	Enquête de population	Vaccin utilisé	Type d'enquête	Critères de diagnostic	Recrutement des témoins	Vérification de la vaccination	Observations
Dispensaire central de Bangkok pour les maladies pulmonaires, sept. 1981-juin 1984	0-4 ans	Mérieux	Contact (enquête rétrospective)	Système OMS de cotation, 218 cas	1506 contacts de cas TB suivis; prise en considération de : âge, sexe, lieu de résidence, situation socio-économique	Cicatrice, documents	Efficacité 53 % toutes formes TB, 72 % cas bactériologiquement confirmés
Manitoba, Canada, 1979-1983	Indiens 0-14 ans	Connaught	Dépistage	Clinique, éval. lab., 71 cas	213 témoins de même âge et appartenant à la même communauté, mais non appariés, analyse stratifiée	Registres, 72 % couverture cas confirmés	Efficacité >60 % toutes formes de TB, 73 % cas bactériologiquement confirmés
Lomé, Togo, 1983-1985	0-6 ans	Glaxo	Contact	Système OMS de cotation	1421 enfants, contacts domestiques	Registres, cicatrices, 62 % couverture	Efficacité 61,5 %, plus élevée pour les cas de maladie plus graves et les enfants de moins de 6 ans

Tableau 3. Récapitulatif de diverses enquêtes sur l'efficacité protectrice du BCG (suite)

Date et lieu de l'enquête	Enquête de population	Vaccin utilisé	Type d'enquête	Critères de diagnostic	Recrutement des témoins	Vérification de la vaccination	Observations
Séoul, Corée, 1984-1985 ^a	<5 ans	Lot de semence Paris 1173P2, produit par LAB japonais BCG	Contact	Système OMS de cotation	1293 enfants, contacts domestiques	Cicatrices, certificat de vaccination	Efficacité 72 %, enquête non publiée

a Référence 25

b Référence 41

c Référence 42

" d Référence 43

" e Référence 44

" f Référence 39

g Jin et al., communication personnelle, 1989

¹ MCH (Maternal and Child Health), Santé maternelle et infantile.