

# Weekly epidemiological record

## Relevé épidémiologique hebdomadaire

23 JANUARY 2004, 79th YEAR / 23 JANVIER 2004, 79<sup>e</sup> ANNÉE

No. 4, 2004, 79, 25–40

<http://www.who.int/wer>

### Contents

- 25 Outbreak News:  
Development of a vaccine effective against avian influenza H5N1 infection in humans
- 27 BCG Vaccine
- 39 Influenza
- 40 International Health Regulations

### Sommaire

- 25 Le point sur les épidémies:  
Elaboration d'un vaccin efficace contre le virus H5N1 de la grippe aviaire chez l'homme
- 27 Vaccin BCG
- 39 Grippe
- 40 Règlement sanitaire international

### ★ OUTBREAK NEWS

#### Development of a vaccine effective against avian influenza H5N1 infection in humans

The WHO influenza pandemic preparedness plan, issued in 1999, sets out a series of steps to be taken following confirmation of human infection with a new influenza virus subtype not yet spreading from person to person. One of these steps concerns the initiation of research needed for vaccine production.

As a precautionary measure, WHO is moving forward with the procedures needed to rapidly produce a new influenza vaccine capable of protecting humans against the H5N1 strain of avian influenza recently detected in Viet Nam. These procedures have been initiated following mounting concern over five laboratory-confirmed human cases of H5N1 avian influenza in Hanoi, Viet Nam, in recent weeks. All five cases were fatal.

The human deaths in Viet Nam coincide with historically unprecedented epidemics, in bird populations, of highly pathogenic H5N1 avian influenza in Japan, the Republic of Korea, and Viet Nam. The epidemic in birds is the first in Japan since 1925, and the first ever documented in the Republic of Korea and Viet Nam.

Prototype viruses for vaccine production are being prepared by laboratories in the WHO Global Influenza Network. Several laboratories in this network have the high-security (biosafety level 3) facilities needed to safely conduct work on a highly pathogenic virus such as H5N1. Prototype viruses are then supplied to manufacturers as the "seed stock" for vaccine production.

Laboratories in Hong Kong Special Administrative Region of China (SAR) and Japan

### ★ LE POINT SUR LES ÉPIDÉMIES

#### Elaboration d'un vaccin efficace contre le virus H5N1 de la grippe aviaire chez l'homme

Publié en 1999, le plan de l'OMS pour la préparation aux pandémies de grippe décrit une série de mesures à prendre après la confirmation d'infections chez l'homme par un nouveau sous-type du virus grippal qui ne se transmet pas encore dans l'espèce humaine. L'une de ces mesures consiste à entreprendre les travaux de recherche nécessaires pour la production d'un vaccin.

À titre de précaution, l'OMS lance ces études pour produire rapidement un nouveau vaccin antigrippal capable de protéger l'homme contre la souche H5N1 de la grippe aviaire que l'on a récemment détectée au Viet Nam. Devant les inquiétudes croissantes que suscitent les cinq cas (tous mortels) confirmés en laboratoire de grippe aviaire due à un virus H5N1 à Hanoi ces dernières semaines, ces travaux ont d'ores et déjà commencé.

Ces décès au Viet Nam surviennent en même temps que des épidémies de grippe aviaire H5N1 hautement pathogène et sans précédent dans les populations d'oiseaux, que ce soit au Japon, en République de Corée et au Viet Nam. Il n'y avait pas eu d'épidémies au Japon depuis 1925 et ce sont les premières qui sont documentées en République de Corée et au Viet Nam.

Les laboratoires du réseau mondial de l'OMS contre la grippe préparent des virus expérimentaux. Plusieurs d'entre eux bénéficient d'installations de haute sécurité (sécurité biologique de niveau 3), nécessaires pour mener à bien des travaux sur des virus hautement pathogènes comme le H5N1. Ces virus sont ensuite envoyés aux fabricants pour constituer un «stock de virus de semence» en vue de la production du vaccin.

Des laboratoires à Hong Kong Région administrative spéciale de la Chine (RAS) et au Japon ont

**WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ**  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel

Sw. fr. / Fr. s. 334.–

5.500 1.2004

ISSN 0049-8114

Printed in Switzerland

have isolated the virus from specimens obtained from two of the laboratory-confirmed fatal cases in Viet Nam. The virus is now being analysed at the molecular level to obtain information about its origin and its relationship to viruses currently circulating in birds and possibly other animals. These studies will also determine the antigenic and genetic characteristics of the virus that are needed to produce a candidate vaccine.

Using laboratories in the WHO influenza network, and following procedures established by WHO to detect and respond to a new influenza virus subtype, a prototype virus could be made available to vaccine manufacturing companies within about four weeks.

Candidate vaccines were developed last year, by network laboratories in London, England, and Memphis, Tennessee, for protection against the H5N1 virus strain that caused two cases and one death in Hong Kong SAR last February.

If the virus isolated from the fatal cases in Viet Nam proves sufficiently similar to the 2003 H5N1 strain in Hong Kong SAR, the existing candidate vaccines could expedite the availability of a new vaccine. The candidate prototype vaccines have already undergone basic tests to ensure safety and effectiveness, genetic stability, and antigenic homogeneity.

Several steps are needed before a new influenza vaccine can be ready for use in humans. Virus for use in influenza vaccines is grown in chicken eggs. However, because H5N1 is so deadly in chicken embryos, a new technique, known as "reverse genetics", is required to prepare the prototype H5N1 virus for vaccine production.

Reverse genetics merges selected genetic information of the virus taken from actual cases with a laboratory virus. The resulting virus is recognized by the human immune system and causes a protective immune response but no disease. The virus can also be genetically modified so that it is no longer lethal to chicken embryos. As a further advantage, use of the reverse genetics technique produces a prototype virus with predictable growth during vaccine production.

The prototype virus is then used by manufacturers to produce sample vaccines for clinical testing. WHO will offer support in the coordination of these clinical trials, which are needed to determine the amount of vaccine and number of doses required to confer protection in different age groups.

As part of its influenza pandemic preparedness plans, WHO also has in place procedures for making specific recommendations to vaccine manufacturing companies and licensing agencies for the composition and approval of a vaccine during an influenza pandemic.

The WHO Global Influenza Laboratory Network was established in 1947 to guide the yearly composition of influenza vaccines. The oldest disease surveillance network at WHO, it also operates as an early warning system for detecting conditions, including novel viruses, that could give rise to another influenza pandemic. Historically, influenza pandemics have spread rapidly around the world, causing high mortality and affecting all age groups, including young and healthy adults. The most severe pandemic in the previous century, in 1918–1919, killed an estimated 50 million persons. ■

isolé le virus à partir d'échantillons prélevés sur deux des cas mortels confirmés au Viet Nam. Les analyses moléculaires sont en cours pour obtenir des informations sur son origine et sa relation avec les virus circulant actuellement chez les oiseaux et d'autres animaux éventuels. Ces études détermineront également les caractéristiques antigéniques et génétiques nécessaires pour produire un vaccin candidat.

A l'aide des laboratoires du réseau de l'OMS et en suivant les procédures établies par l'Organisation pour déceler un nouveau sous-type de virus grippal et réagir, un virus expérimental pourrait être mis à la disposition des fabricants de vaccins dans les quatre prochaines semaines environ.

Des vaccins candidats ont été mis au point l'année dernière par des laboratoires du réseau à Londres (Angleterre) et à Memphis (Tennessee) pour se protéger de la souche virale H5N1 qui avait été à l'origine de deux cas et d'un décès en février dernier à Hong Kong RAS.

Si le virus isolé à partir des cas mortels au Viet Nam s'avérait suffisamment proche de la souche H5N1 de Hong Kong RAS en 2003, les vaccins candidats qui existent déjà permettraient d'accélérer la mise à disposition du nouveau vaccin. Ils ont déjà subi les tests de base pour vérifier leur innocuité, leur efficacité, leur stabilité génétique et l'homogénéité antigénique.

Il y a plusieurs étapes à franchir avant qu'un nouveau vaccin antigrippal ne soit prêt à être utilisé. Les virus destinés à la préparation des vaccins sont cultivés sur l'œuf de poule. Mais, compte tenu de la létalité du H5N1 pour les embryons de poulets, une nouvelle technique, la «génétique inverse», doit être appliquée pour préparer le H5N1 expérimental pour la production vaccinale.

La génétique inverse consiste à procéder à un réassortiment du matériel génétique sélectionné sur le virus provenant des cas humains avec celui d'un virus de laboratoire. Le virus qui en résulte est reconnu par le système immunitaire humain, provoque une réaction d'immunité mais n'est pas pathogène. On peut également procéder à une modification génétique du virus de façon à ce qu'il ne soit plus létal pour les embryons de poulets. L'avantage supplémentaire de cette technique est de produire un virus expérimental qui pousse de manière prévisible pendant la phase de production.

Les fabricants utilisent ensuite ce virus pour produire des vaccins expérimentaux destinés aux essais cliniques. L'OMS apportera son concours pour la coordination de ces essais, nécessaires pour déterminer la quantité de vaccin et le nombre de doses à administrer pour obtenir la protection désirée dans toutes les tranches d'âge.

Dans le cadre de son plan de préparation aux pandémies de grippe, l'OMS a mis en place des procédures afin de faire des recommandations spécifiques à l'intention des laboratoires produisant les vaccins et des organismes d'homologation à propos de la composition et de l'agrément des vaccins pendant une pandémie de grippe.

Le Réseau mondial de l'OMS pour la surveillance de la grippe a été créé en 1947 pour établir chaque année la composition des vaccins antigrippaux. C'est le plus ancien réseau de surveillance de l'OMS qui fonctionne aussi comme un système d'alerte précoce pour détecter les conditions susceptibles d'entraîner l'apparition d'une nouvelle pandémie, notamment l'émergence de nouveaux virus. Dans le passé, les pandémies de grippe se sont propagées rapidement dans le monde entier, affectant toutes les tranches d'âge, y compris les adultes jeunes et en bonne santé. Selon les estimations, la plus grave pandémie du vingtième siècle, en 1918–1919, aurait fait 50 millions de morts. ■

## BCG Vaccine

### WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO is issuing a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; limited vaccination, as executed mostly in the private sector, may be a valuable supplement to national programmes but is not emphasized in these policy documents. The position papers summarize essential background information on the respective diseases and vaccines and conclude with the current WHO position concerning their use in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO and are designed for use mainly by national public health officials and immunization programme managers. However, the position papers may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community and the scientific media.

### Summary and conclusions

*Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), the etiological agent of tuberculosis (TB), is a leading cause of human disease and death, particularly in developing countries. In the global context, TB is intimately linked to poverty, and control of TB is ultimately a question of justice and human rights. In some areas with a high burden of TB, existing strategies for TB control are currently overwhelmed by the rising number of cases of TB occurring in parallel with the HIV/AIDS pandemic. Emerging mycobacterial drug resistance is further complicating the situation. After decades of steady decline, the incidence of TB is also increasing in industrialized countries, mainly as the result of outbreaks in particularly vulnerable groups.

The bacille Calmette–Guérin (BCG) vaccine has existed for 80 years and is one of the most widely used of all current vaccines, reaching >80% of neonates and infants in countries where it is part of the national childhood immunization programme. BCG vaccine has a documented protective effect against meningitis and disseminated TB in children. It does not prevent primary infection and, more importantly, does not prevent reactivation of latent pulmonary infection, the principal source of bacillary spread in the community. The impact of BCG vaccination on transmission of *Mtb* is therefore limited.

The biological interaction between *Mtb* and the human host is complex and only partially understood. Recent advances in areas such as mycobacterial immunology and genomics have stimulated research on numerous new experimental vaccines, but it is unlikely that any of these urgently needed vaccines will be available for routine use within the next few years. In the meantime, optimal utilization of BCG is encouraged.

Although BCG vaccine is of proven efficacy in the control of leprosy and probably also protects against Buruli ulcer, these aspects are outside the scope of this policy paper. The same pertains to the use of BCG in the treatment of bladder cancer.

## Vaccin BCG

### Note de synthèse: position de l'OMS

Conformément à son mandat, qui est de conseiller les Etats Membres en matière de politiques de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse, régulièrement mises à jour, sur les vaccins et les associations vaccinales utilisées contre des maladies ayant des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle; le recours limité à la vaccination, telle qu'elle est pratiquée essentiellement dans le secteur privé, peut constituer un complément précieux pour les programmes nationaux, mais ne relève pas de ces documents d'orientation. Les notes de synthèse résument les informations générales essentielles sur les maladies et vaccins correspondants, et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant leur utilisation dans le cadre mondial. Elles ont été examinées par un certain nombre d'experts à l'OMS et à l'extérieur, et sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, ces notes peuvent également être utiles aux organismes internationaux de financement, aux fabricants de vaccins, aux professions de santé et aux médias scientifiques.

### Résumé et conclusions

*Mycobacterium tuberculosis*, agent étiologique de la tuberculose, est une des principales causes de maladie et de décès chez l'homme, en particulier dans les pays en développement. Au niveau mondial, la tuberculose est intimement liée à la pauvreté et la lutte contre cette maladie relève en dernier ressort de l'équité et des droits de l'homme. Dans certaines régions lourdement touchées par la tuberculose, les stratégies de lutte existantes sont actuellement submergées par le nombre croissant de cas de tuberculose survenant en parallèle à la pandémie de VIH/SIDA. L'apparition d'une pharmacorésistance des mycobactéries vient encore compliquer la situation. Après des décennies de diminution régulière, l'incidence de la tuberculose augmente aussi dans les pays industrialisés, principalement à cause des flambées survenues dans des groupes particulièrement vulnérables.

Le vaccin préparé à partir du bacille de Calmette–Guérin (BCG) existe depuis 80 ans et est l'un des vaccins les plus largement utilisés actuellement, avec plus de 80% des nouveau-nés et des nourrissons vaccinés dans les pays où il fait partie du programme national de vaccination infantile. Le vaccin BCG a un effet protecteur attesté contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée chez l'enfant. Il ne permet pas de prévenir la primo-infection et, surtout, n'empêche pas la réactivation d'une infection pulmonaire latente, qui constitue la principale source de propagation du bacille dans la communauté. L'impact de la vaccination par le BCG sur la transmission de *M. tuberculosis* est par conséquent limité.

L'interaction biologique entre *M. tuberculosis* et son hôte humain est complexe et n'est que partiellement élucidée. Les progrès récents enregistrés dans des domaines comme l'immunologie et la génomique des mycobactéries ont stimulé la recherche de nombreux nouveaux vaccins expérimentaux, mais il est peu probable que n'importe lequel de ces vaccins, dont il est urgent de se doter, soit disponible pour un usage systématique dans les quelques années à venir. Dans l'intervalle, il faut inciter à ce que le BCG soit utilisé de façon optimale.

Bien que ce vaccin ait une efficacité avérée dans la lutte contre la lèpre et qu'il protège probablement également contre l'ulcère de Buruli, ce sont là des aspects qui sortent du cadre de ce document d'orientation. La même chose vaut pour l'utilisation du BCG dans le traitement du cancer de la vessie.

In countries with a high burden of TB, a single dose of BCG vaccine should be given to all infants as soon as possible after birth. Since severe adverse effects of BCG vaccination are extremely rare even in asymptomatic, HIV-positive infants, all healthy neonates should be BCG-vaccinated, even in areas endemic for HIV. However, where resources permit, long-term follow-up of BCG-vaccinated infants of known HIV-positive mothers is desirable for early treatment, should disseminated BCG disease occur in children with rapid development of immunodeficiency.

Infants and children with symptomatic human immunodeficiency virus (HIV) or those known to have other immunodeficiency states should not be BCG-vaccinated. In cases where infants have been exposed to smear-positive pulmonary TB shortly after birth, BCG vaccination should be delayed until completion of 6 months of prophylactic isoniazid treatment.

Countries with a low burden of TB may choose to limit BCG vaccination to neonates and infants of recognized high-risk groups for the disease or to skin-test-negative older children. In some low-burden populations, BCG vaccination has been largely replaced by intensified case detection and supervised early treatment.

BCG vaccination of adults is not normally recommended but may be considered for tuberculin-negative persons in unavoidable and close contact with cases of multidrug-resistant *Mtb*. There is no proven benefit of repeated BCG vaccination against TB. The BCG vaccine should be manufactured according to the current recommendations published in the report of the WHO Expert Committee on Biological Standardization.

Until an improved TB vaccine becomes available, efforts to control the spread of TB will continue to rely on currently available tools, namely early diagnosis, directly observed therapy and appropriate preventive treatment, as well as on public health and infection control measures.

Improved TB vaccines are widely seen as a key element for successful TB control, and the development of efficient, safe and affordable vaccines against TB must remain a global priority.

Dans les pays dans lesquels la charge de morbidité de la tuberculose est élevée, une dose unique de BCG doit être administrée à tous les nourrissons dès que possible après la naissance. Du fait que les effets indésirables graves de la vaccination par le BCG sont extrêmement rares même chez les nourrissons VIH-positifs asymptomatiques, tous les nouveau-nés en bonne santé doivent être vaccinés, même dans les régions d'endémie de l'infection à VIH. Toutefois, lorsque les ressources le permettent, il est souhaitable d'effectuer un suivi à long terme des nourrissons vaccinés par le BCG dont les mères sont connues pour être VIH-positives, afin de pouvoir les traiter précocement, au cas où une tuberculose disséminée se déclarerait chez ceux développant rapidement une immunodéficience.

Les nourrissons et les enfants présentant une infection symptomatique par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou ceux connus pour être atteints d'une autre forme d'immunodéficience, ne doivent pas être vaccinés par le BCG. Dans les cas où des nourrissons ont été exposés à une tuberculose pulmonaire à frottis positif peu après leur naissance, on retardera la vaccination par le BCG jusqu'à ce qu'ils aient reçu un traitement prophylactique par l'isoniazide durant 6 mois.

Les pays dans lesquels la charge de morbidité de la tuberculose est peu élevée peuvent choisir de limiter la vaccination par le BCG aux nouveau-nés et aux nourrissons appartenant à des groupes à haut risque, ou aux enfants plus âgés dont la cuti-réaction est négative. Dans certaines populations faiblement touchées par cette maladie, la vaccination par le BCG a été en grande partie remplacée par un dépistage des cas plus poussé et par leur traitement précoce sous supervision.

La vaccination des adultes par le BCG n'est pas normalement recommandée, mais peut être envisagée chez les sujets présentant une cuti-réaction négative et qui ont un contact rapproché avec des cas de tuberculose multirésistante sans possibilité de l'éviter. Le renouvellement de la vaccination par le BCG n'a aucune efficacité prouvée. Ce dernier doit être fabriqué conformément aux recommandations en vigueur publiées dans le rapport du Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique.

En attendant de pouvoir disposer d'un vaccin amélioré contre la tuberculose, les efforts visant à lutter contre la propagation de cette maladie devront continuer à reposer sur les instruments actuellement disponibles, à savoir le diagnostic précoce, le traitement sous observation directe et le traitement préventif approprié, ainsi que sur des mesures de santé publique et de lutte contre l'infection.

Les vaccins anti-tuberculeux améliorés sont largement considérés comme un élément essentiel du succès de la lutte contre la tuberculose et la mise au point de vaccins efficaces, sûrs et d'un prix abordable contre cette maladie doit rester une priorité mondiale.

## Background

### Public health aspects

Human TB has existed for thousands of years. No country is TB-free, and the disease is endemic in most poor countries of the world. It is estimated that about one-third of the current global population is infected asymptotically with *Mtb*, of whom 5–10% will develop clinical disease during their lifetime. According to WHO estimates for 2001, there are 16–20 million cases of TB worldwide, with more than 8 million new cases and over 1.8 million deaths each year. Most new cases and deaths occur in developing countries,

## Considérations générales

### Aspects liés à la santé publique

La tuberculose humaine existe depuis des milliers d'années. Aucun pays n'en est exempt et elle est endémique dans la plupart des pays pauvres du monde. On estime que près d'un tiers de la population mondiale est infecté par *M. tuberculosis*, de manière asymptomatique; 5 à 10% des sujets infectés présenteront une maladie clinique au cours de leur existence. D'après les estimations de l'OMS pour 2001, il y a 16 à 20 millions de cas de tuberculose dans le monde, avec plus de 8 millions de nouveaux cas et plus de 1,8 million de décès par an. La plupart des nouveaux cas et des décès se produi-

where infection is often acquired in childhood. The annual risk of TB infection in children in high-burden countries is estimated to be 0.5–2%. Childhood deaths from TB are usually caused by meningitis or disseminated disease.

Co-infection with *Mtb* and HIV has been shown to be a lethal combination. In areas of sub-Saharan Africa where HIV is most prevalent, the annual incidence of TB has risen to more than 300 cases per 100 000 inhabitants. In some of these places, nearly 50% of the HIV-infected population is co-infected with TB and more than two-thirds of TB patients are infected with HIV. For HIV-infected persons, the lifetime risk of developing TB disease is as high as 30–50%. In some parts of south-east Asia, an estimated 20–25% of TB cases will be directly attributable to HIV within the next few years. In most industrialized countries, decades of declining TB incidence halted towards the end of the 20th century when increasing annual numbers of TB cases were recorded. In several regions of the former Soviet Union, the recent rise in TB incidence has been dramatic. In industrialized settings, new cases of TB usually occur in the elderly. In recent years, however, TB has also been found increasingly in immigrants from endemic countries, in HIV-positive individuals and in socially deprived groups including drug-dependent individuals and prisoners.

Control of TB is traditionally based on early diagnosis and adequate treatment of pulmonary cases, contact tracing and BCG vaccination. The BCG vaccine provides protection against meningitis and disseminated TB disease in children. Where implemented, the WHO-initiated DOTS strategy<sup>1</sup> has contributed significantly to the quality of national control programmes and has slowed the development and spread of drug-resistant *Mtb*. However, the target rate of case detection under DOTS appears to have stagnated at around 45%. Furthermore, during the past two decades the development of microbial resistance to several first-line antimycobacterial drugs has complicated TB control in many areas. Where multidrug resistance is prevalent, the high costs of second-line drugs are likely to exclude poor segments of the affected populations from adequate treatment.

Reactivation of dormant TB frequently results in cavitary pulmonary disease, the predominant source of bacillary spread in the population. Chronic cough is a characteristic feature of this condition and facilitates shedding of enormous numbers of *Mtb* in airborne droplets. Inhalation of minute (<10 micron) aerosol nuclei containing viable bacilli is the principal mode of person-to-person transmission. Although prolonged or repeated contact is normally required for infection, a single, brief exposure and small numbers of bacilli may suffice in highly susceptible individuals. An estimated annual average of 10–15 persons will contract the infection from one case of infectious pulmonary TB. Resistance to desiccation makes the organism viable in the environment for a long time.

sent dans les pays en développement, où l'infection est souvent contractée durant l'enfance. Dans les pays dans lesquels la maladie pèse lourdement, le risque annuel estimé d'infection par le bacille tuberculeux chez l'enfant est compris entre 0,5 et 2%. Les décès durant l'enfance sont généralement dus à une tuberculose disséminée ou à une méningite tuberculeuse.

On a montré que la co-infection par *M. tuberculosis* et par le VIH était mortelle. Dans les régions d'Afrique subsaharienne dans lesquelles le VIH a une forte prévalence, l'incidence annuelle des cas de tuberculose a progressé, passant à plus de 300 cas pour 100 000 habitants. Dans certains de ces endroits, près de 50% de la population infectée par le VIH est co-infectée par le bacille tuberculeux et plus des deux tiers des sujets atteints de tuberculose sont infectés par le VIH. Chez les personnes infectées par le VIH, le risque de contracter une tuberculose au cours de la vie est élevé, atteignant 30 à 50%. Dans certaines régions d'Asie du Sud-Est, on estime que 20 à 25% des cas de tuberculose seront directement imputables au VIH dans les quelques années à venir. Dans la plupart des pays industrialisés, des décennies de baisse de l'incidence de la tuberculose ont marqué le pas vers la fin du XX<sup>e</sup> siècle, lorsqu'un nombre annuel croissant de cas a été enregistré. Dans plusieurs régions de l'ancienne Union soviétique, la progression récente de l'incidence de la tuberculose a été spectaculaire. Dans les zones industrialisées, ces nouveaux cas apparaissent en général chez les personnes âgées. Cependant, ces dernières années, on a également retrouvé de plus en plus de cas de tuberculose chez les immigrants provenant des pays d'endémie, chez les sujets VIH-positifs et dans les groupes marginalisés, notamment chez les toxicomanes et les prisonniers.

La lutte contre la tuberculose est traditionnellement basée sur le diagnostic précoce et le traitement approprié des cas de tuberculose pulmonaire, la recherche des contacts et la vaccination par le BCG. Ce dernier confère une protection contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminées chez l'enfant. Lorsqu'elle est mise en œuvre, la stratégie DOTS<sup>1</sup> lancée par l'OMS contribue de façon non négligeable à la qualité des programmes nationaux de lutte et a permis de ralentir le développement et la propagation des souches de *M. tuberculosis* pharmacorésistantes. Toutefois, le taux de dépistage des cas dans le cadre de cette stratégie semble avoir stagné autour de 45%. En outre, au cours des deux dernières décennies, l'apparition d'une résistance microbienne à plusieurs antimycobactériens de première intention a compliqué la lutte contre la tuberculose dans de nombreuses régions. Lorsque la multirésistance est répandue, le prix élevé des médicaments de seconde intention risquent d'empêcher les segments pauvres des populations touchées d'avoir accès à un traitement approprié.

La réactivation d'une tuberculose quiescente entraîne fréquemment une pathologie pulmonaire cavitaires, principale source de propagation des bacilles dans la population. La toux chronique est une des caractéristiques de cette affection et facilite l'excrétion d'un nombre considérable de bacilles dans les gouttelettes respiratoires en suspension dans l'air. L'inhalation de ces particules d'aérosol minuscules (<10 microns) contenant des bacilles viables est le principal mode de transmission interhumaine. Alors qu'un contact prolongé ou répété est normalement nécessaire pour contracter l'infection, une seule exposition brève à un petit nombre de bacilles peut suffire chez les sujets extrêmement sensibles. On estime en moyenne à 10 à 15 par an le nombre de personnes qui vont être contaminées à partir d'un seul cas de tuberculose pulmonaire infectieuse. La résistance à la dessiccation permet une viabilité prolongée du bacille dans l'environnement.

<sup>1</sup> Framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO/TB/94.179). An expanded framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).

<sup>1</sup> Framework for effective tuberculosis control. Genève. Organisation mondiale de la Santé, 1994 (WHO/TB/94.179). Stratégie DOTS: un cadre élargi pour lutter efficacement contre la tuberculose. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).

Genetic differences in human susceptibility to *Mtb* are well documented, and some of the complex molecular mechanisms responsible are gradually being deciphered. As the DNA sequence of new strains of *Mtb* becomes known, genetic markers of virulence and transmissibility are likely also to confirm considerable intra-species differences.

*M. tuberculosis* accounts for 98–99% of all pulmonary and for 80–90% of all TB. Human disease caused by *M. bovis* is increasingly reported. In many developing countries, *M. bovis* is a common pathogen of cattle. Transmission to humans of bovine bacilli occurs mainly through infectious milk, and organs other than the lungs are normally affected (extrapulmonary TB). Pasteurization of milk ensures heat inactivation of *M. bovis* (and *Mtb*) and thereby interruption of alimentary transmission. Tuberculosis attributable to wild-type *M. bovis* is unlikely to spread from person to person. Cutaneous tuberculosis is also re-emerging, mostly as part of a systemic infection by *Mtb*, *M. bovis* or BCG in patients co-infected with HIV.

Its waxy cell wall makes *Mtb* highly resistant to drying and to strong acids or alkalis and is impervious to many chemical disinfectants. However, the bacillus is sensitive to heat and ultraviolet light.

### The pathogen

The genus *Mycobacterium* is characterized by slender, non-motile rods with complex, lipid-rich cell walls resisting destaining by acid alcohol (hence “acid fast”). Mycobacteria are strictly aerobic and grow on fairly simple solid or fluid media. The many members of this genus are conventionally differentiated by rate and optimal temperature of growth, production of pigments and biochemical tests. Some mycobacterial species such as *Mtb*, *M. africanum*, *M. ulcerans* and *M. bovis* share growth characteristics and biochemical reactions and are classified together within the *M. tuberculosis* complex. The BCG vaccine is derived from *M. bovis*. More than 55 species of environmental mycobacteria are known, half of which may cause disease in humans. The prevalence of environmental mycobacteria is higher in hot than in cold climates. The *M. avium-intracellulare* complex is the most ubiquitous of the environmental mycobacteria.

*M. tuberculosis* has a long generation time (8–24 hours), and growth on solid media such as the Lowenstein-Jensen medium is detectable only after 2–6 weeks. With fluid media and automated detection systems, growth may be detected within 1–2 weeks. Under field conditions, the diagnosis of TB is usually based on microscopy, demonstrating acid-fast bacilli in sputa or other clinical specimens using the Ziehl-Neelsen staining technique or a fluorescent acid-fast dye such as auramine. Isolation of the organism is required for a definitive species diagnosis and determination of antibiotic sensitivity. Modern molecular techniques based on nucleic acid amplification and genetic probes may provide rapid species information directly on clinical material and are now routinely used in modern laboratory settings as supplements to more conventional diagnostic methods. In recent years, DNA probes have become available that allow detailed

Chez l’homme, l’origine génétique des différences de sensibilité à *M. tuberculosis* est bien documentée et certains des mécanismes moléculaires complexes qui interviennent sont progressivement décryptés. Au fur et à mesure qu’on séquencera l’ADN des nouvelles souches de *M. tuberculosis*, les marqueurs génétiques de la virulence et de la transmissibilité vont probablement aussi confirmer l’existence de différences intraspécifiques considérables.

*M. tuberculosis* est responsable de 98 à 99% de toutes les tuberculoses pulmonaires et de 80 à 90% de l’ensemble des tuberculoses. Chez l’homme, on signale de plus en plus de cas de maladies provoquées par *M. bovis*. Dans bon nombre de pays en développement, *M. bovis* est un germe pathogène commun du bétail. La transmission à l’homme de bacilles bovins s’opère principalement par le lait qui est infectieux, et d’autres organes que les poumons sont habituellement touchés (tuberculose extrapulmonaire). La pasteurisation du lait assure l’inactivation à la chaleur de *M. bovis* (et de *M. tuberculosis*) et permet donc d’interrompre la transmission alimentaire. La tuberculose imputable à *M. bovis* de type sauvage a peu de chances de se propager d’une personne à l’autre. On observe également une réémergence de la tuberculose cutanée, principalement dans le cadre d’une infection généralisée par *M. tuberculosis*, *M. bovis*, ou à cause du BCG chez des sujets co-infectés par le VIH.

Ses parois cellulaires cireuses font que *M. tuberculosis* est extrêmement résistant à la dessiccation et aux acides et bases forts et insensible à de nombreux désinfectants chimiques. Toutefois, le bacille est sensible à la chaleur et au rayonnement ultraviolet.

### Le germe pathogène

Le genre *Mycobacterium* est caractérisé par une forme en bâtonnets fins, non mobiles caractéristiques, ayant des parois cellulaires complexes, riches en lipides, résistant à la décoloration par des mélanges acide-alcool (d’où l’appellation «acido-alcoolrésistant»). Les mycobactéries sont strictement aérobies et se cultivent sur des milieux solides ou liquides assez simples. On distingue classiquement les nombreuses espèces de ce genre par leur vitesse et leur température optimale de croissance, la production de pigments et par des tests biochimiques. Certaines espèces de mycobactéries comme *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. ulcerans* et *M. bovis* présentent des caractéristiques de croissance et réactions biochimiques analogues et sont rangées ensemble dans le complexe *M. tuberculosis*. Le vaccin BCG est tiré de *M. bovis*. On connaît plus de 55 espèces de mycobactéries présentes dans l’environnement, dont la moitié peuvent provoquer une maladie chez l’homme. La prévalence des mycobactéries environnementales est plus élevée dans les climats chauds que dans les climats froids. Parmi les mycobactéries environnementales, le complexe *M. avium-intracellulare* est le plus ubiquitaire.

Le temps de génération de *M. tuberculosis* est long (8-24 heures), et sa croissance sur des milieux solides comme le milieu de Lowenstein-Jensen n’est décelable qu’au bout de 2 à 6 semaines. Avec les milieux liquides et les systèmes de détection automatisés, la croissance peut être décelée au bout d’une à deux semaines. Sur le terrain, le diagnostic de la tuberculose est habituellement basé sur l’examen microscopique, montrant la présence de bacilles acidorésistants dans les crachats ou autres spécimens cliniques à l’aide de la coloration de Ziehl-Neelsen ou d’un colorant acidorésistant fluorescent comme l’auramine. L’isolement du bacille est nécessaire pour pouvoir poser de manière certaine un diagnostic quant à l’espèce et effectuer un antibiogramme. Les techniques moléculaires modernes basées sur l’amplification de l’acide nucléique et les sondes génétiques permettent de déterminer rapidement l’espèce directement sur du matériel clinique et sont désormais systématiquement utilisées dans les laboratoires modernes en complément des méthodes diagnostiques plus classiques. Ces dernières années,

epidemiological studies using DNA fingerprint techniques.

By 1998, the complete genome of *Mtb* (H37Rv strain) had been sequenced. More recently, the sequences of additional mycobacterial genomes have been deciphered. Comparative genomics have uncovered interesting polymorphisms among species of the *M. tuberculosis* complex, including BCG. These developments are of obvious relevance for TB diagnostics and molecular epidemiology and also for the development of new or improved vaccines against *Mtb*.

No *Mtb* toxins are known, and the virulence of any given strain of *Mtb* rests largely with its ability to grow within host cells. Recent research has revealed a subset of *Mtb* genes that are specifically expressed during intracellular infection and encoding products required for survival and progressive infection within the host. Mycobacterial mechanisms to block host-cell immune responses have also been uncovered.

Since the end of the 1980s, an increase in mycobacterial drug resistance has been reported from several countries. "Hot spots" for multidrug-resistant *Mtb* have been the Baltic region, parts of the Russian Federation and some provinces of China. Mathematical modelling suggests that, in 2000, 3.2% of the world's estimated new cases of TB were multidrug resistant, meaning resistant to at least rifampicin and isoniazid. Fortunately, in both cases resistance involves mutation of chromosomal genes and cannot be transmitted between isolates of *Mtb*. Tests for genetic markers of resistance are now available.

### Immune responses

*M. tuberculosis* is an atoxic, intracellular pathogen that stimulates both cellular and humoral immune responses. These responses may be protective or pathogenic depending on the specificity and function of the activated T-cells. Protection against disease is associated with a Th1 T-cell response involving interferon (IFN)-gamma-producing CD4+ T-cells. IFN-gamma has a key role in protective immunity through activation of macrophages. In fact, *Mtb*-stimulated whole-blood production of IFN-gamma is currently the assay most closely associated with protection. Major histocompatibility complex Class I-restricted CD8+ T-cells also appear to have an important role in the protective immune response. In addition, antibodies appear to influence outcome following infection, although their role needs to be more clearly defined.

Progressive TB is associated with a Th2 or a mixed Th1-Th2 T-cell response. Typically, a strong T-cell mediated delayed-type hypersensitivity kills infected macrophages and also induces extensive necrosis in the host tissue. The production of anti-inflammatory cytokines in response to *Mtb* antigens may down-regulate the immune response and limit the Th2-driven tissue injury.

Where infection is brought under control, *Mtb* usually remains in the host tissue for life in a dormant state. Reactivation of dormant bacilli is often associated with immunodeficiency, such as in patients co-infected with HIV, but the exact mechanisms that result in reactivation are still ob-

on a pu disposer de sondes d'ADN qui permettent des études épidémiologiques précises faisant appel aux techniques d'empreinte génétique.

En 1998, l'ensemble du génome de *M. tuberculosis* (souche H37Rv) avait été séquencé. Plus récemment, on a décrypté les séquences d'autres génomes mycobactériens. La génomique comparative a révélé des polymorphismes intéressants dans les différentes espèces du complexe *M. tuberculosis*, y compris le BCG. Ces développements sont bien évidemment utiles sur le plan du diagnostic et de l'épidémiologie moléculaire de la tuberculose, ainsi que pour l'élaboration de nouveaux vaccins ou de vaccins améliorés contre *M. tuberculosis*.

On ne connaît aucune toxine de *M. tuberculosis* et la virulence d'une souche quelconque de cette espèce repose en grande partie sur sa capacité à se développer dans les cellules hôtes. Des recherches récentes ont révélé la présence d'un petit groupe de gènes de *M. tuberculosis* spécifiquement exprimés au cours de l'infection intracellulaire et codant pour des produits nécessaires à sa survie et à l'infection progressive de l'hôte. On a également découvert des mécanismes mycobactériens permettant de bloquer les réponses immunitaires cellulaires de l'hôte.

Depuis la fin des années 80, plusieurs pays ont rapporté une pharmacorésistance croissante chez les mycobactéries. Les «points chauds» de la multirésistance de *M. tuberculosis* ont été la région baltique, certaines parties de la Fédération de Russie et certaines provinces de Chine. Les modèles mathématiques laissent à penser qu'en 2000, 3,2% du nombre estimé de nouveaux cas de tuberculose dans le monde étaient multirésistants, c'est-à-dire résistants à la rifampicine et à l'isoniazide au minimum. Heureusement, dans les deux cas la résistance suppose une mutation des gènes chromosomiques et ne peut être transmise d'un isolement à l'autre. On dispose aujourd'hui de tests d'identification des marqueurs génétiques de la résistance.

### Réponses immunitaires

*M. tuberculosis* est un germe pathogène intracellulaire, atoxique, qui stimule les réponses immunitaires cellulaires et humorales. Ces réponses peuvent être protectrices ou pathogènes, en fonction de la spécificité et de la fonction des lymphocytes activées. La protection contre la maladie est associée à une réponse lymphocytaire Th1 mettant en jeu les lymphocytes CD4+ producteurs d'interféron (IFN)-gamma. L'INF-gamma joue un rôle important dans l'immunité protectrice en activant les macrophages. En fait, la production d'interféron gamma dans le sang total déclenchée par *M. tuberculosis* est actuellement la mesure la plus étroitement associée à la protection. Les lymphocytes CD8+ qui ne reconnaissent que les antigènes des molécules de la classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) semblent également avoir un rôle important dans la réponse immunitaire protectrice. En outre, les anticorps paraissent influencer sur l'issue de l'infection, bien que leur rôle doivent encore être précisé.

La tuberculose évolutive est associée à une réponse des lymphocytes Th2 ou Th1 et Th2. Ceux-ci sont les médiateurs d'une forte réaction d'hypersensibilité retardée qui tue les macrophages infectés et provoque aussi une nécrose extensive des tissus de l'hôte. La production de cytokines anti-inflammatoires en réponse aux antigènes de *M. tuberculosis* peut réguler à la baisse la réponse immunitaire et limiter les lésions tissulaires dues aux Th2.

Lorsque l'infection est maîtrisée, *M. tuberculosis* reste en général dans les tissus de l'hôte à l'état quiescent sa vie durant. La réactivation des bacilles quiescents est souvent associée à un immunodéficiency, comme chez les sujets co-infectés par le VIH, mais les mécanismes exacts qui font qu'elle s'opère sont encore mal connus.

scure. Advances in the immunology of reactivation are of vital importance for rational design of future therapeutic TB vaccines.

Skin-test positivity based on the tuberculin test is a marker of delayed hypersensitivity directed towards antigens of *Mtb* and other mycobacteria but does not necessarily indicate immunity to re-infection. The recommended procedure for skin testing is the intradermal injection of purified protein derivative (PPD) using needle and syringe (Mantoux test). Tuberculin-testing has been used for decades in the diagnosis of TB. Applying established cut-off values for the diameter of the resulting inflammatory reaction, the sensitivity of this skin test is high but decreases with impaired cellular immunity and old age. The specificity of the test depends on the extent of previous exposure to BCG, the skin-test reagents used, e.g. PPD, and environmental mycobacteria. Tuberculin positivity following BCG vaccination decreases with time depending on age at vaccination. The tuberculin reaction can be boosted by repeated tuberculin tests and BCG vaccination and by infection with environmental mycobacteria. Interpretation of the tuberculin test depends on the epidemiological situation as well as on the age and general health of the skin-tested individuals and may be difficult. The diagnostic role of the tuberculin test is limited, at least in TB-endemic areas. Neonates aged <6 weeks are regularly skin-test negative.

### Clinical aspects

The symptoms and signs of TB vary significantly with the age and immune status of the patient and with the stage of the disease. Pulmonary disease predominates, but *Mtb* may affect any organ. Following inhalation of *Mtb* via the respiratory tract, bacterial growth in the alveoli and local macrophages initiates a local inflammatory response. In most cases, this asymptomatic primary infection is halted, usually leaving the infected person unaware of the event. However, *Mtb* may be spread from the site of the primary infection by lymph and blood to other parts of the body. In some instances, especially in young children, haematogenous spread may result in severe primary disease, including miliary TB and TB meningitis. More often (90–95%), *Mtb* remains latent for months or years.

Although most people with latent TB never experience clinical disease, approximately 5–10% of this group will, months to decades later, develop the secondary or reactivation form of TB. In immunocompetent individuals, reactivation pulmonary TB may originate from histologically characteristic granulomas (tubercles), usually located in the lung apices where high oxygen tension favours mycobacterial growth. Classic clinical symptoms of TB include chronic cough, moderate fever and night sweat, fatigue, reduced appetite and weight loss. These symptoms occur as the involved tubercles expand and form caseous centres that may subsequently undergo liquefaction and become cavities. Cavities that rupture into the bronchi disseminate large numbers of bacilli throughout the respiratory system and to the surroundings.

*M. bovis* is a mycobacterial species that mainly infects cattle, but is also capable of causing clinical TB also in hu-

Des progrès dans l'immunologie de cette réactivation revêtent une importance capitale pour pouvoir concevoir de manière rationnelle les futurs vaccins thérapeutiques contre la tuberculose.

La positivité du test cutané à la tuberculine est un marqueur de la réaction d'hypersensibilité retardée dirigée contre les antigènes de *M. tuberculosis* et d'autres mycobactéries, mais n'indique pas nécessairement une immunité contre une réinfection. La méthode recommandée pour ce test cutané est l'injection intradermique d'une tuberculine purifiée au moyen d'une aiguille et d'une seringue (test de Mantoux). La réaction à la tuberculine a été utilisée pendant des décennies pour le diagnostic de la tuberculose. En utilisant des valeurs seuils fixées pour le diamètre de la réaction inflammatoire qui en résulte, la sensibilité de ce test cutané est élevée, mais diminue lorsqu'il y a altération de l'immunité cellulaire et dans le grand âge. La spécificité de ce test dépend de l'importance de l'exposition antérieure au BCG, des réactifs utilisés, par ex. de la tuberculine purifiée, et des mycobactéries présentes dans l'environnement. Après vaccination par le BCG, la positivité de la cuti-réaction diminue avec le temps et est fonction de l'âge auquel le sujet a été vacciné. La réaction à la tuberculine peut être réactivée par la répétition des tests à la tuberculine, la vaccination par le BCG et par l'infection par des mycobactéries environnementales. L'interprétation de ce test dépend de la situation épidémiologique, de l'âge et de l'état de santé général du sujet testé et peut être difficile. Le rôle diagnostique de ce test est limité, du moins dans les régions où la tuberculose est endémique. Les nouveau-nés âgés de moins de 6 semaines présentent régulièrement des tests négatifs.

### Aspects cliniques

Les signes et symptômes de la tuberculose montrent des variations importantes en fonction de l'âge et de l'état immunitaire du patient et en fonction du stade de la maladie. La tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente, mais *M. tuberculosis* peut infecter n'importe quel autre organe. Après inhalation de *M. tuberculosis* par les voies aériennes, la croissance bactérienne dans les alvéoles pulmonaires et les macrophages présents localement déclenchent une réponse inflammatoire locale. Dans la plupart des cas, cette primo-infection asymptomatique est enrayée, la personne infectée ne s'étant en général aperçu de rien. Toutefois, à partir du site de la primo-infection, *M. tuberculosis* peut être diffusé par la circulation lymphatique et sanguine dans d'autres parties de l'organisme. Dans certains cas, surtout chez le jeune enfant, sa propagation hématogène peut entraîner d'emblée une pathologie primaire grave, notamment une tuberculose miliaire ou une méningite tuberculeuse. Le plus souvent (90 à 95% des cas), *M. tuberculosis* reste quiescent pendant des mois ou des années.

Si la plupart des gens atteints de tuberculose latente ne présenteront jamais la maladie clinique, près de 5 à 10% d'entre eux déclareront dans les mois ou les décennies qui suivent une forme de tuberculose secondaire ou réactivée. Chez les sujets immunocompétents, la réactivation d'une tuberculose pulmonaire peut trouver son origine dans les granulomes (tubercules) caractéristiques sur le plan histologique, habituellement situés au sommet des poumons où la tension en oxygène élevée favorise la croissance mycobactérienne. Les symptômes cliniques classiques de la tuberculose sont les suivants: toux chronique, fièvre modérée et sueurs nocturnes, fatigue, perte de l'appétit et perte de poids. Ces symptômes apparaissent au fur et à mesure que les tubercules se développent et forment en leur centre une matière caséuse qui peut par la suite se liquéfier et se transformer en cavernes. Les cavernes tuberculeuses qui éclatent dans les bronches disséminent de grandes quantités de bacilles dans tout l'appareil respiratoire et les tissus avoisinants.

*M. bovis* est une espèce de mycobactérie qui infecte principalement le bétail, mais qui peut aussi provoquer une tuberculose clinique

mans. Unpasteurized milk is the most common vehicle of transmission, and the primary lesion is in cervical or intestinal lymph nodes rather than the lung.

Generally, the diagnosis of TB hinges on possible exposure, a typical disease history, suggestive clinical findings, typical radiological changes and positive bacteriological tests. Tuberculin-test conversion from negative (<5 mm) to positive (>10–15 mm) is sometimes helpful, particularly in non-BCG vaccinated citizens of low-endemic countries. However, tuberculin-test results are of low specificity because exposure to environmental mycobacteria as well as previous BCG vaccination may produce a response similar to that induced by *Mtb*. Furthermore, in areas with high endemicity, where exposure to *Mtb* is common, a positive skin test does not differentiate between prior exposure and active TB disease.

WHO produces regularly updated recommendations for treatment of TB, including those for multidrug-resistant TB.

### Justification for vaccine control

*M. tuberculosis* kills or debilitates more adults aged between 15 and 59 years than any other disease in the world. Of all preventable deaths, TB is directly accountable for 26%. In the developing world, more women of childbearing age die from TB than from any other causes directly associated with pregnancy and childbirth. TB is on the rise, particularly in the poorest countries and those where immunodeficiency attributable to HIV infection is prevalent. In recent years, the emergence of drug-resistant *Mtb* has further complicated the already demanding treatment regimens, and in most poor countries few can afford treatment for multidrug-resistant bacilli. Ultimately, bacterial resistance to future antimycobacterial drugs will also develop. Although TB is a poverty-driven disease, and improved socioeconomic conditions regularly result in reduced transmission, the transition from poverty to affluence often requires several generations.

BCG, which is currently the only available TB vaccine, provides protection against TB meningitis and the disseminated form of the disease in infants and young children. However, it does not prevent the establishment of primary infection or reactivation of latent TB, the latter condition being the main source of mycobacterial spread in the community. If untreated, both these conditions are normally fatal. Thousands of lives have thus been saved through BCG vaccination over the years. The vaccine is relatively safe, inexpensive and requires only one injection. Despite its shortcomings, BCG vaccination is considered a life-saving and important part of standard TB control measures in most endemic countries.

Successful TB control in the long term can be achieved only by the combined efforts of case detection, directly observed treatment and contact tracing or by the introduction of vaccines that prevent both primary infection and secondary reactivation of latent infection.

### BCG vaccine

The BCG vaccine was first used to immunize humans in 1921. Following its introduction into the WHO Expanded Programme on Immunization in 1974, the vaccine soon

chez l'homme. Le véhicule le plus fréquent de cette transmission est le lait non pasteurisé, et la lésion primaire se produit alors dans les ganglions du cou ou de l'intestin et non dans les poumons.

En général, le diagnostic de tuberculose repose sur une exposition possible, une histoire de la maladie typique, des résultats cliniques évocateurs, des modifications radiologiques typiques et des tests bactériologiques positifs. Un test cutané à la tuberculine qui passe du négatif (<5 mm) au positif (>10–15 mm) est parfois utile, en particulier chez les sujets non vaccinés par le BCG dans les pays de faible endémie. Toutefois, les résultats du test à la tuberculine sont en général peu spécifiques du fait que l'exposition à des mycobactéries environnementales et une vaccination antérieure par le BCG peuvent produire une réponse analogue à celle induite par *M. tuberculosis*. En outre, dans les régions de forte endémie, où l'exposition à *M. tuberculosis* est fréquente, un test cutané positif ne permet pas de distinguer une exposition antérieure d'une tuberculose évolutive.

L'OMS formule des recommandations régulièrement actualisées concernant le traitement de la tuberculose, y compris celui de la tuberculose multirésistante.

### Justification du contrôle des vaccins

*M. tuberculosis* provoque plus de décès ou d'incapacités chez les adultes âgés de 15 à 59 ans que n'importe quelle autre maladie au monde. La tuberculose est directement responsable de 26% de l'ensemble des décès évitables. Dans le monde en développement, elle tue plus de femmes en âge de procréer que n'importe quelle autre pathologie directement associée à la grossesse ou à l'accouchement. La tuberculose progresse, en particulier dans les pays les plus pauvres et dans ceux où l'immunodéficience imputable à l'infection à VIH est répandue. Ces dernières années, l'émergence de souches de *M. tuberculosis* pharmacorésistantes est encore venue compliquer les schémas thérapeutiques déjà lourds et, dans la plupart des pays pauvres, peu nombreux sont ceux qui peuvent s'offrir le traitement d'une tuberculose multirésistante. Au bout du compte, une résistance bactérienne contre les futurs antimycobactériens apparaîtra également. Même si la tuberculose est une maladie de la pauvreté, et si l'amélioration de la situation socio-économique entraîne régulièrement une diminution de sa transmission, la transition entre l'état de pauvreté et celui d'abondance s'opère souvent sur plusieurs générations.

Le BCG, qui constitue actuellement le seul vaccin disponible, confère une protection contre la méningite tuberculeuse et les formes disséminées de la maladie chez le nourrisson et le jeune enfant. Toutefois, il ne permet pas de prévenir une primo-infection ni la réactivation d'une tuberculose latente, cette dernière étant la principale source de propagation mycobactérienne dans la communauté. Si elles ne sont pas traitées, ces deux affections sont normalement mortelles. Des milliers de vies ont ainsi été sauvées grâce à la vaccination par le BCG au cours des ans. Il s'agit d'un vaccin relativement sûr, peu coûteux et qui ne demande qu'une seule injection. Malgré ses inconvénients, la vaccination par le BCG est considérée, dans la plupart des pays d'endémie, comme un volet important et vital des mesures de lutte contre la tuberculose.

A long terme, le succès de la lutte antituberculeuse ne pourra être obtenu que par des efforts combinés visant à dépister les cas, à appliquer le traitement et rechercher les contacts sous observation directe, ou par l'introduction de vaccins permettant de prévenir aussi bien les primo-infections que la réactivation secondaire d'infections latentes.

### Le vaccin BCG

Le vaccin BCG a été utilisé pour la première fois pour immuniser l'homme en 1921. Suite à son introduction dans le Programme élargi de vaccination de l'OMS en 1974, ce vaccin a rapidement

reached global coverage rates exceeding 80% in countries endemic for TB. At present, about 100 million children receive BCG vaccine each year. Although the oldest of currently used vaccines, BCG is still controversial in that there are conflicting data on its protective efficacy.

Most high-burden countries practise BCG vaccination of infants as part of the national childhood immunization programme, but in industrialized countries, where the disease has become rare, vaccination of defined high-risk groups is increasingly becoming the preferred strategy. The interaction between TB and HIV infection and the emergence of multidrug-resistant *Mtb* have stirred new interest in the BCG vaccine.

The current vaccine strains are all descendants of the original *M. bovis* isolate that Calmette and Guérin passaged through numerous cycles during the 13-year period 1909–1921. Subsequent passages under different laboratory conditions resulted in a variety of new BCG strains showing phenotypic as well as genotypic differences.

In order to prevent further deviation from the original BCG, lyophilized seed lots of the vaccine strains have been kept by WHO since 1956. New batches of vaccine are prepared from seed-lot material by growing the bacilli in an artificial medium. After 6–9 days, the culture is harvested, filtered, concentrated and then homogenized and diluted before lyophilization of the final product. Reconstituted vaccine contains both living and dead bacilli. The number of cultivable bacilli per dose and the biochemical composition of the vaccine vary considerably depending upon the strain and production method of the vaccine. A number of BCG vaccine strains are available, although the French Pasteur strain 1173 P2, the Danish strain 1331, the Glaxo strain 1077 and the Tokyo strain 172 account for about 90% of BCG vaccinations worldwide. In terms of efficacy, no BCG strain is demonstrably better than another, and there is no global consensus as to which strain of BCG is optimal for general use.

#### Administration of the vaccine

WHO recommends intradermal application of the vaccine, preferably on the deltoid region of the arm using syringe and needle, although other application methods such as the multiple puncture technique are practised in some countries. The number of bacilli per dose is vaccine-strain-dependent, varying with bacillary virulence and the number of live bacilli. Newborn vaccinees normally receive half the dose given to older children. BCG vaccine can be given simultaneously with other childhood vaccines.

Correct intradermal BCG vaccination almost invariably results in minor local reactions (erythema, induration, tenderness) often followed by a small ulceration at the site of the injection. The age and immune status of the vaccinee, the skills of the vaccinator, as well as the strain and dose of the BCG vaccine, may influence the extent of these responses. Within a few months, the local reaction is followed by a small scar. Presence of a typical scar is used as a marker of previous BCG vaccination but is not a marker of protection against TB. In the absence of a scar in children in high-burden countries, BCG vaccination is indicated.

Different countries apply different vaccination schedules based on their respective epidemiological situation. For

atteint des taux de couverture dépassant 80% dans les pays d'endémie de la tuberculose. A l'heure actuelle, près de 100 millions d'enfants reçoivent le BCG chaque année. Bien qu'il soit le plus ancien des vaccins utilisés actuellement, le BCG suscite encore des controverses du fait des données contradictoires obtenues concernant son efficacité protectrice.

La plupart des pays ayant une forte charge de morbidité pratiquent la vaccination des nourrissons par le BCG dans le cadre des programmes nationaux de vaccination infantile, mais, dans les pays industrialisés, où la maladie est devenue rare, on privilégie la stratégie qui consiste à vacciner des groupes à haut risque bien précis. L'interaction entre la tuberculose et l'infection à VIH et l'émergence de souches de *M. tuberculosis* multirésistantes ont éveillé un nouvel intérêt pour le BCG.

Les souches vaccinales actuelles sont toutes des descendantes de l'isolement original de *M. bovis* auquel Calmette et Guérin ont fait subir des passages en série pendant 13 ans, entre 1909 et 1921. Les passages ultérieurs effectués dans différentes conditions de laboratoire ont abouti à la diversité des nouvelles souches de BCG qui montrent des différences phénotypiques aussi bien que génotypiques.

Pour éviter de s'écarter davantage du BCG original, des lots de semence lyophilisés des souches vaccinales ont été conservés par l'OMS depuis 1956. De nouveaux lots de vaccins sont préparés à partir de ce matériel de semence en cultivant le bacille sur un milieu artificiel. Au bout de 6 à 9 jours, la culture est récoltée, filtrée, concentrée puis homogénéisée et diluée avant lyophilisation du produit final. Le vaccin reconstitué contient des bacilles vivants et morts. Le nombre de bacilles cultivables par dose et la composition biochimique du vaccin varient considérablement en fonction de la souche et de la méthode de production du vaccin. On dispose d'un certain nombre de souches vaccinales de BCG, même si la souche française Pasteur 1173 P2, la souche danoise 1331, la souche Glaxo 1077 et la souche Tokyo 172 représentent près de 90% des vaccinations dans le monde. Sur le plan de l'efficacité, aucune souche de BCG n'est manifestement meilleure qu'une autre, et il n'y a aucun consensus global concernant la souche optimale pour l'usage général.

#### Administration du vaccin

L'OMS recommande l'administration intradermique du vaccin, de préférence dans la région du deltoïde, au moyen d'une seringue et d'une aiguille, bien que d'autres méthodes d'application comme la multiponction soient employées dans certains pays. Le nombre de bacilles par dose est fonction de la souche vaccinale, et varie en fonction de la virulence bacillaire et du nombre de bacilles vivants. Les nouveau-nés reçoivent normalement la moitié de la dose administrée à des enfants plus âgés. Le BCG peut être administré en même temps que d'autres vaccins infantiles.

La vaccination intradermique correcte par le BCG entraîne presque invariablement des réactions locales mineures (érythème, induration, douleur au toucher) souvent suivies par une petite ulcération au point d'injection. L'âge et l'état immunitaire de la personne vaccinée, le savoir-faire du vaccinateur, de même que la souche et la dose de BCG administrées, peuvent influencer sur l'ampleur de ces réactions. Dans les quelques mois qui suivent, la réaction locale est suivie par la formation d'une petite cicatrice. La présence de cette cicatrice typique est utilisée comme marqueur d'une vaccination antérieure par le BCG, mais ne constitue pas un marqueur de protection contre la tuberculose. Dans les pays où le poids de la tuberculose est important, l'absence d'une cicatrice chez l'enfant constitue une indication de la vaccination par le BCG.

Les différents pays appliquent différents calendriers de vaccination en fonction de leur situation épidémiologique respective. Pour des

high-burden countries, WHO recommends vaccination as soon as possible after birth. Subsequent booster inoculations of BCG are practised in some countries, but this strategy is of no documented value. This also applies to revaccination of BCG-vaccinated individuals who remain negative by subsequent tuberculin testing.

#### Vaccine efficacy

During the period 1935–1975, extensive trials to assess the protective efficacy of BCG against pulmonary TB provided conflicting results. Generally, the highest rates of protection (60–80%) were achieved in north America and northern Europe, whereas in tropical regions trials usually showed low or no protection. For example, the Tice BCG strain that was formerly widely used in the United States induced protection among vaccinees ranging from 0–75%. Likewise, the Copenhagen vaccine strain showed 77% protection following vaccination of schoolchildren in England and 0% protection when used in the general population of southern India.

Several explanations have been offered for these conflicting results, including differences in trial design, different immunogenicity of the vaccine strains or genetic inconsistency of individual strains. However, the most plausible explanation seems to be differences in exposure to environmental mycobacteria between individuals living in hot climates versus those living in cold climates. Exposure to environmental bacilli may induce protection against TB comparable to that of BCG, and subsequent BCG vaccination will not improve that level of protection. An alternative explanation is that pre-existing immunity to environmental mycobacteria interferes with BCG vaccine viability in the host, thereby reducing the immune response to the vaccine.

Meta-analysis of 10 randomized and controlled studies showed that the average protection against TB meningitis and disseminated disease was 86%; the corresponding result of case-control studies was 75%. In another analysis that included 15 prospective and 12 case-control studies, the BCG-induced protection against TB disease was 51% and 50%, respectively. However, this meta-analysis included populations who varied considerably in terms of age at vaccination. In order to assess whether young age at vaccination modifies vaccine efficacy, a subsequent analysis of this material was limited to trials in children who had been vaccinated as neonates or infants. With observation periods up to 12.5 years, the average protection against TB disease in the prospective studies was 51% (RR 0.49, CI 95%: 0.34–0.70) and in the case-control studies 50% (OR 0.50, CI 95%: 0.39–0.64). The protection against TB-related death was 65%, against TB meningitis 64% and against disseminated TB 78%. In general, the highest rates of protection are achieved against laboratory-confirmed cases, which provide the most accurate estimates of BCG efficacy.

Few reports show high protective efficacy following BCG vaccination of adults. However, in the late 1920s BCG vaccination of tuberculin-negative Norwegian nursing students before entering TB wards reduced the development of tuberculous disease by >80% during a 3-year observation period. By contrast, about 30% of non-vaccinated, skin-test-negative nurses developed tuberculous disease, including pulmonary TB, pleuritis, erythema nodosum or hilar adenitis, during this period of observation. It is possi-

pays de forte endémie, l'OMS recommande de vacciner dès que possible après la naissance. Des rappels ultérieurs du BCG sont pratiqués dans certains pays, et l'intérêt d'une telle stratégie n'est pas documenté. La même chose est applicable à la revaccination des sujets ayant déjà reçu le BCG et dont les tests à la tuberculine ultérieurs restent négatifs.

#### Efficacité du vaccin

Entre 1935 et 1975, les nombreux essais visant à évaluer l'efficacité protectrice du BCG contre la tuberculose pulmonaire ont donné des résultats contradictoires. En général, les taux de protection les plus élevés (60–80%) ont été obtenus en Amérique du nord et en Europe du nord, tandis que dans les régions tropicales les essais ont généralement montré une protection faible ou inexistante. Par exemple, la souche de BCG Tice, qui était auparavant largement employée aux Etats-Unis d'Amérique, conférait une protection comprise entre 0 et 75% chez les vaccinés. De même, la souche vaccinale Copenhague montrait après vaccination une protection de 77% chez les écoliers anglais et de 0% dans la population générale du sud de l'Inde.

Au vu de ces résultats contradictoires, plusieurs explications ont été avancées, notamment des différences dans la conception des essais, des différences dans l'immunogénicité des souches vaccinales ou une hétérogénéité génétique des souches. Cependant, l'explication la plus plausible semble être qu'il existe des différences dans l'exposition aux mycobactéries environnementales entre les sujets vivant dans des climats chauds et ceux vivant dans des climats froids. L'exposition à des bacilles environnementaux peut induire une protection contre la tuberculose comparable à celle du BCG, et la vaccination ultérieure par ce dernier n'améliorera pas le degré de protection. Une autre explication consiste à penser qu'une immunité préexistante vis à vis des mycobactéries environnementales interfère avec la viabilité du BCG chez l'hôte, réduisant ainsi la réponse immunitaire au vaccin.

Une méta-analyse de 10 études randomisées et contrôlées a montré que la protection moyenne contre la méningite tuberculeuse et contre la tuberculose disséminée était de 86%; le résultat correspondant dans les études cas-témoins est de 75%. Dans une autre analyse portant sur 15 études prospectives et 12 études cas-témoins, la protection contre la tuberculose-maladie conférée par le BCG était respectivement de 51 et 50%. Toutefois, cette méta-analyse portait sur des populations dans lesquelles l'âge au moment de la vaccination présentait des variations considérables. Pour déterminer si le jeune âge au moment de la vaccination modifiait l'efficacité du vaccin, une analyse ultérieure de ce matériel s'est limitée aux essais concernant des enfants ayant été vaccinés à la naissance ou avant 2 ans. Avec des périodes d'observation pouvant atteindre 12 ans et demi, la protection moyenne contre la tuberculose-maladie a été de 51% dans les études prospectives (RR 0,49, IC 95%: 0,34–0,70) et de 50% dans les études cas-témoins (OR 0,50, IC 95%: 0,39 0,64). La protection contre un décès lié à la tuberculose a été de 65 %, contre la méningite tuberculeuse de 64%, et contre la méningite disséminée de 78%. En général, c'est avec des cas confirmés au laboratoire que l'on obtient les taux de protection les plus élevés, ce qui donne les estimations les plus exactes de l'efficacité du BCG.

Peu de rapports font état d'une efficacité protectrice importante suite à la vaccination par le BCG d'adultes. Toutefois, à la fin des années 20, la vaccination par le BCG d'élèves infirmiers norvégiens présentant des cuti-réactions négatives avant leur entrée dans les services de traitement de la tuberculose, a réduit de plus de 80% le nombre de tuberculose-maladies déclarées pendant une période d'observation de 3 ans. En revanche, près de 30% du personnel infirmier non vacciné dont la cuti-réaction était négative ont présenté une tuberculose-maladie, notamment une tuberculose pulmonaire, une pleurésie, un

ble that low previous exposure to environmental mycobacteria may explain the apparently high protective effect of BCG in this age group.

#### Duration of protection

The duration of protection after neonatal BCG vaccination is not well known but commonly believed to decline gradually to non-significant levels after 10–20 years. In Saudi Arabia, the protective efficacy of neonatal BCG vaccination against pulmonary, meningeal or disseminated TB was followed over a 20-year period and shown to be 82% in children younger than 15 years, 67% in the 15–24 age group, and 20% in persons aged 25–34 years.

Numerous efficacy studies conclude that BCG vaccination of infants does not prevent infection with *Mtb* but does provide considerable protection against TB meningitis and disseminated TB disease among infants and young children. In low-burden countries, good protection against primary TB may also be achieved following vaccination of skin-test-negative adults. BCG vaccination of skin-test-positive individuals, whether induced by environmental mycobacteria, *Mtb* or BCG does not improve immunity to TB. Vaccine-induced protection wanes with time and is likely to be lost after 10–20 years. BCG vaccination does not prevent reactivation of latent TB, the main source of bacillary dissemination in the community. Hence, BCG vaccination has essentially no impact on TB transmission.

#### Adverse events

Complications following BCG vaccination are rare: the incidence of fatal dissemination of BCG is estimated to be 0.19–1.56 per million vaccinees and has almost exclusively occurred in inadvertently immunized persons with severely compromised cellular immunity. Significant local reactions, such as extensive local ulceration and regional lymphadenitis occur in <1:1000 and in most cases (>99%) in immunodeficient persons. Since neonates have a higher risk of vaccine-induced suppurative lymphadenitis than older children, infants aged <30 days should receive a reduced dose of the vaccine. Osteitis has been reported in connection with certain vaccine batches but now occurs very rarely.

#### BCG vaccination is indicated

- for all infants living in areas where TB is highly endemic (concerning HIV, see below);
- for infants and children at particular risk of TB exposure in otherwise low-endemic areas;
- for persons exposed to multidrug-resistant *Mtb* (impact not established.)

#### BCG vaccination is contraindicated

- for persons with impaired immunity (symptomatic HIV infection,<sup>2</sup> known or suspected congenital immunodeficiency)

<sup>2</sup> HIV-positive infants may receive BCG vaccine only when asymptomatic and living in areas where TB is highly endemic. Long-term follow-up of such children following vaccination is desirable. HIV-positive, asymptomatic infants in low-burden areas should not be BCG-vaccinated. Indications for vaccination of groups likely to contract HIV should always be considered carefully. The efficacy of BCG vaccination in HIV-infected infants is not known.

érythème noueux ou une maladie du hile, au cours de cette période d'observation. Il est possible que la faible exposition antérieure à des mycobactéries environnementales puisse expliquer l'effet apparemment hautement protecteur du BCG dans cette classe d'âge.

#### Durée de la protection

Après vaccination néonatale par le BCG, on ne sait pas très bien quelle est la durée de la protection conférée, mais on pense communément qu'elle diminue progressivement jusqu'à atteindre des niveaux non significatifs au bout de 10 à 20 ans. En Arabie saoudite, l'efficacité protectrice de la vaccination néonatale par le BCG contre la tuberculose pulmonaire, méningée ou disséminée a été suivie sur une période de 20 ans et a montré qu'elle était de 82% chez les enfants de moins de 15 ans, de 67% chez les 15–24 ans et de 20% chez les 25–34 ans.

De nombreuses études d'efficacité concluent que la vaccination des nourrissons par le BCG n'empêche pas l'infection par *M. tuberculosis*, mais confère en revanche une protection importante contre la méningite tuberculeuse et la tuberculose disséminée chez les nourrissons et les jeunes enfants. Dans les pays où le poids de la maladie est peu important, une bonne protection contre la primo-infection tuberculeuse peut également être obtenue après vaccination des adultes présentant une cuti-réaction négative. La vaccination par le BCG de sujets présentant une cuti-réaction positive, qu'elle ait été provoquée par des mycobactéries environnementales, par *M. tuberculosis*, ou par le BCG, ne renforce pas l'immunité contre la tuberculose. La protection conférée par le vaccin diminue avec le temps et disparaît probablement au bout de 10 à 20 ans. La vaccination par le BCG ne prévient pas la réactivation d'une tuberculose latente, principale source de dissémination du bacille dans la communauté. En conséquence, la vaccination par le BCG n'a pratiquement aucun effet sur la transmission de la tuberculose.

#### Événements indésirables

Les complications faisant suite à la vaccination par le BCG sont rares: on estime que l'incidence d'une dissémination mortelle du BCG est comprise entre 0,19 et 1,56 par million de personnes vaccinées et cette dernière s'est presque exclusivement produite chez des personnes présentant une immunité cellulaire gravement altérée vaccinées par erreur. Des réactions locales importantes, par exemple une ulcération locale étendue et une lymphadénopathie régionale, se produisent dans moins de 1 cas sur 1000, et la plupart du temps (>99%) chez des personnes atteintes d'immunodéficience. Comme les nouveau-nés ont un risque plus élevé de lymphadénite suppurative due au vaccin que les enfants plus âgés, les nourrissons de moins de 30 jours doivent recevoir une dose réduite de vaccin. Des cas d'ostéite ont été signalés en relation avec certains lots de vaccin, mais ils sont aujourd'hui très rares.

#### La vaccination par le BCG est indiquée

- chez tous les nourrissons vivant dans des régions où la tuberculose est fortement endémique (concernant le VIH, voir plus bas);
- chez les nourrissons et les enfants présentant un risque d'exposition particulier à la tuberculose dans des régions par ailleurs de faible endémie;
- chez les personnes exposées à *M. tuberculosis* multirésistant (effet non établi).

#### La vaccination par le BCG est contre-indiquée

- chez les personnes présentant une altération de l'immunité (infection à VIH symptomatique,<sup>2</sup> immunodéficience congénitale)

<sup>2</sup> Les nourrissons VIH-positifs ne peuvent recevoir le BCG que lorsqu'ils sont asymptomatiques et vivent dans des régions où la tuberculose est fortement endémique. Le suivi à long terme de ces enfants après vaccination est souhaitable. Les nourrissons VIH positifs asymptomatiques des régions de faible endémie de la tuberculose ne doivent pas être vaccinés par le BCG. Les indications de la vaccination pour les groupes susceptibles de contracter le VIH doivent toujours être soigneusement évaluées. On ignore quelle est l'efficacité de la vaccination par le BCG chez les nourrissons infectés par le VIH.

- ciency, leukaemia, lymphoma or generalized malignant disease);
- for patients under immunosuppressive treatment (corticosteroids, alkylating agents, antimetabolites, radiation);
- in pregnancy.

### New vaccines against TB

In recent years, there has been a dramatic increase in the number of candidate TB vaccines evaluated in research laboratories. Better understanding of the immunological deficits of BCG and impressive progress in knowledge of mycobacterial genomics have paved the way for promising new products. The main vaccine targets are prevention of infection in naïve individuals, prevention of reactivation of latent infection and therapeutic vaccines to prevent relapses in TB patients. Currently, the most favoured research strategies include recombinant modified BCG vaccines, attenuated strains of *Mtb*, subunit vaccines and DNA vaccines.

### General WHO position on vaccines

Vaccines for large-scale public health interventions should:

- meet the quality requirements as defined in the current WHO policy statement on vaccine quality;<sup>3</sup>
- be safe and have a significant impact against the actual disease in all target populations;
- if intended for infants or young children, be easily adapted to the schedules and timing of national childhood immunization programmes;
- not interfere significantly with the immune response to other vaccines given simultaneously;
- be formulated to meet common technical limitations, e.g. in terms of refrigeration and storage capacity;
- be appropriately priced for different markets.

### WHO position on BCG vaccination

The internationally available BCG vaccine is safe, easily adapted to national childhood immunization programmes, does not interfere with the efficacy of vaccines given simultaneously, is formulated to overcome technical limitations and is appropriately priced. Unfortunately, the vaccine does not fully meet the essential requirement of having a significant impact against the most common manifestation of TB, namely pulmonary disease.

The failure of BCG to affect disease incidence, the growing HIV/AIDS pandemic and the appearance of multidrug-resistant *Mtb* threaten to overwhelm current TB control strategies in many endemic areas. However, until an improved vaccine is available, efforts to control the spread of TB must rely on optimal use of the tools currently available: early diagnosis, directly observed therapy, appropriate preventive treatment and public health and infection control measures.

- tale, leucémie, lymphome ou cancer généralisé connus ou suspects);
- chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, agents alkylants, antimétabolites, rayonnements);
- pendant la grossesse.

### Nouveaux vaccins contre la tuberculose

Ces dernières années, on a assisté à une augmentation spectaculaire du nombre de vaccins antituberculeux expérimentaux évalués dans les laboratoires de recherche. Une meilleure compréhension des défauts de réaction immunologique au BCG et les progrès impressionnants réalisés dans la connaissance de la génomique des mycobactéries ont ouvert la voie à de nouveaux produits prometteurs. Les principales cibles vaccinales sont la prévention de l'infection chez les sujets neufs, la prévention de la réactivation d'une infection latente et des vaccins thérapeutiques permettant de prévenir les rechutes chez les tuberculeux. Actuellement, les stratégies de recherche privilégiées portent sur les vaccins BCG recombinés et modifiés, sur les souches atténuées de *M. tuberculosis*, sur les vaccins sous-unités et les vaccins à ADN.

### Position générale de l'OMS concernant les vaccins

Les vaccins destinés à des interventions de santé publique à grande échelle doivent:

- satisfaire aux normes de qualité définies dans l'énoncé de la politique relative à la qualité des vaccins actuellement adoptée par l'OMS;<sup>3</sup>
- être sans danger et efficaces contre la maladie en question dans toutes les populations cibles;
- s'ils sont destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers des programmes nationaux de vaccination infantile;
- ne pas interférer de manière marquée avec la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément;
- être formulés de manière à répondre aux contraintes techniques habituelles, par ex. concernant la réfrigération et la capacité de stockage;
- être vendus à un prix approprié aux différents marchés.

### Position de l'OMS concernant la vaccination par le BCG

Le BCG, disponible au plan international, est un vaccin sûr, facile à adapter aux programmes nationaux de vaccination infantile, qui ne porte pas atteinte à l'efficacité des vaccins administrés simultanément, qui est formulé de manière à venir à bout des contraintes techniques et qui est vendu à un prix approprié. Malheureusement, ce vaccin ne satisfait pas entièrement à l'exigence première, qui est d'avoir un effet contre la manifestation la plus courante de la tuberculose, à savoir la tuberculose pulmonaire.

L'impossibilité pour le BCG de modifier l'incidence de la maladie, la pandémie croissante de VIH/SIDA et l'apparition de souches *M. tuberculosis* multirésistantes menacent de submerger les stratégies de lutte actuelles contre la tuberculose dans beaucoup de pays d'endémie. Toutefois, en attendant de disposer d'un vaccin amélioré, les efforts visant à maîtriser la propagation de la tuberculose doivent reposer sur l'utilisation optimale des instruments actuellement disponibles: diagnostic précoce, traitement sous observation directe, traitement préventif approprié et mesures de santé publique et de lutte contre l'infection.

<sup>3</sup> Unpublished document WHO/VSQ/GEN/96.02, available from the V&B Documentation Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

<sup>3</sup> Document non publié WHO/VSQ/GEN/96.02, disponible auprès du Centre de documentation de V&B, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Despite the shortcomings of this vaccine, WHO continues to recommend that a single dose of BCG be given to neonates or as soon as possible after birth in countries with a high prevalence of TB. The rationale for this is the significant protection achieved against life-threatening TB in young children, the often early exposure to *Mtb* and the short incubation period for TB meningitis and miliary disease.

Given the high risk of acquiring TB and the low risk of serious adverse events following BCG vaccination of HIV-exposed neonates, WHO maintains that, in HIV-infected areas, all neonates be given BCG. Older infants or children suspected of being HIV-infected should not be vaccinated if they have symptomatic disease or other evidence of immunosuppression.

Low-burden countries may choose to limit BCG vaccination to neonates and infants of recognized high-risk groups for TB or to tuberculin-negative older children. In some countries with low TB prevalence, BCG vaccination is largely replaced by intensified case detection and supervised early treatment. Since an increasing number of industrialized countries are likely to reconsider their BCG vaccination policy during the coming years, the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease has developed criteria defining "low endemicity" that may be helpful in this decision process. To change from general to selective BCG vaccination, an efficient notification system must be in place in addition to the following criteria:

- an average annual notification rate of smear-positive pulmonary TB cases below 5 per 100 000; or
- an average annual notification rate of tuberculous meningitis in children aged under five years below 1 per 10 million population during the previous five years; or
- an average annual risk of tuberculous infection below 0.1%.

BCG vaccination of adolescents and adults has shown variation in protective efficacy with geographical region, possibly as a consequence of differences in previous exposure to environmental mycobacteria. However, given the serious consequences of contracting multidrug-resistant disease and the low reactogenicity of the vaccine, BCG vaccination should be offered to all unvaccinated, tuberculin-negative persons in non-endemic areas who are exposed to multi-resistant *Mtb*.

It is becoming abundantly clear that the failure to control TB is a direct consequence of the gross inequities in the distribution of wealth and health care both within and between countries. Control of TB is ultimately a question of justice and human rights. The development of efficient, safe and affordable vaccines against TB must remain a global priority and as such should attract generous technical and financial support from the international community. ■

Malgré les inconvénients de ce vaccin, l'OMS continue à recommander d'administrer une dose unique de BCG aux nouveau-nés ou dès que possible après la naissance dans les pays où la prévalence de la tuberculose est élevée. Cette recommandation repose sur la protection non négligeable qu'il confère contre les tuberculoses-maladies engageant le pronostic vital chez le jeune enfant, sur le fait que l'exposition à *M. tuberculosis* est souvent précoce et que la période d'incubation de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire est courte.

Etant donné le risque élevé qu'ils présentent de contracter la tuberculose et le faible risque d'événements indésirables graves faisant suite à une vaccination par le BCG de nouveau-nés exposés au VIH, l'OMS maintient que, dans les régions infectées par le VIH, tous les nouveau-nés doivent recevoir le BCG. Les nourrissons ou les enfants plus âgés chez qui l'on soupçonne une infection par le VIH ne doivent pas être vaccinés s'ils présentent une pathologie symptomatique ou d'autres signes d'immunodépression.

Les pays de faible endémie de tuberculose peuvent choisir de limiter la vaccination par le BCG aux nouveau-nés et aux nourrissons des groupes à haut risque reconnus, ou aux enfants plus âgés présentant une cuti-réaction négative. Dans certains pays où la prévalence de la tuberculose est faible, la vaccination par le BCG est en grande partie remplacée par l'intensification du dépistage des cas et de leur traitement précoce sous supervision. Puisqu'un nombre croissant de pays industrialisés vont probablement reconsidérer leur politique de vaccination par le BCG au cours des années à venir, l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires a élaboré des critères définissant la «faible endémie» qui pourront être utiles dans ce processus décisionnel. Pour passer d'une vaccination générale par le BCG à une vaccination sélective, il faut qu'un système efficace de notification soit en place en complément des critères suivants:

- un taux annuel moyen de notification des cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif situé au dessous de 5 pour 100 000; ou
- un taux annuel moyen de notification des cas de méningite tuberculeuse chez l'enfant de moins de cinq ans situé au-dessous de 1 pour 10 millions d'habitants au cours des cinq années précédentes; ou
- un risque annuel moyen d'infection tuberculeuse situé au-dessous de 0,1%.

La vaccination par le BCG des adolescents et des adultes a montré une efficacité protectrice variable en fonction des régions géographiques, peut-être à la suite de différences relevées au niveau de l'exposition antérieure à des mycobactéries environnementales. Toutefois, étant donné les conséquences graves de la tuberculose multirésistante et la faible réactogénicité du vaccin, dans les régions de non-endémie la vaccination par le BCG doit être offerte à toutes les personnes non vaccinées présentant une cuti-réaction négative et qui sont exposées à des souches de *M. tuberculosis* multirésistantes.

Il apparaît très clairement que le fait que nous soyons dans l'impossibilité de lutter contre la tuberculose est une conséquence directe des inégalités criantes observées dans la répartition des richesses et des soins de santé, non seulement dans les pays mais encore d'un pays à l'autre. La lutte contre la tuberculose est en fin de compte une question qui relève de l'équité et des droits de l'homme. La mise au point de vaccins antituberculeux efficaces, sans danger et d'un prix abordable doit rester une priorité mondiale et bénéficier à ce titre du soutien technique et financier généreux de la communauté internationale. ■

## Influenza

**Austria.**<sup>1</sup> An increase in influenza activity was observed in week 2, although the acute respiratory illness (ARI) consultation rate was still below the epidemic threshold.

**Belgium.**<sup>2</sup> Influenza A(H3N2) activity continued to decline in week 2, with a fall in both the number of viruses identified and the influenza-like illness (ILI) consultation rate. Regional influenza activity was reported for week 2.

**Canada.**<sup>2</sup> In week 2, widespread influenza activity continued in Newfoundland, Quebec and Ontario. The overall ILI consultation rate was 40 cases per 1000 consultations, which was within the expected range for the time of year. Of the 490 influenza viruses antigenically characterized by the National Microbiology Laboratory to date, 456 (93%) were A/Fujian/411/2002-like, 25 (5%) were A/Panama/2007/99-like, one was an A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus, one was A(H1N2) and 7 (1.4%) were influenza B viruses (1 B/Hong Kong/330/2001-like and 6 B/Sichuan/379/99-like).

**Croatia.**<sup>2</sup> Influenza A(H3N2) activity continued to increase significantly and was reported as widespread for week 2, with 10 influenza A(H3N2) and 11 A non-subtyped viruses identified.

**Denmark.**<sup>2</sup> Influenza activity declined in week 2, with the ILI consultation rate dropping below the epidemic threshold.

**France.**<sup>2</sup> Influenza activity continued to decline throughout France. Widespread influenza A(H3N2) activity was reported in one region for week 2.

**Germany.**<sup>2</sup> Localized influenza activity was reported for week 2, with 9 influenza A(H3N2) and 9 A non-subtyped viruses identified.

**Israel.**<sup>2</sup> Influenza activity remained at a low level in week 2, with 7 influenza viruses detected.

**Italy.**<sup>2</sup> Influenza activity was reported as sporadic, with a slight increase in influenza A(H3N2) activity in week 2.

**Japan.**<sup>2</sup> Influenza activity increased in week 2, with 37 influenza A(H3N2) viruses detected (compared with 6 in week 1).

**Latvia.**<sup>2</sup> Influenza A(H3N2) activity increased significantly in week 2, with localized activity reported.

**Norway.**<sup>2</sup> Influenza activity has been declining gradually since week 51, although significant activity still remained in large parts of the country in week 2. Of 919 influenza A virus detected so far this season, 237 were subtyped as A(H3) and 27 as A(H1). All A(H3) strains antigenically characterized were A/Fujian/411/2002-like and all A(H1) strains were A/New Caledonia/20/99-like. The neuraminidase of recent A(H1N2) viruses was N2.

**Romania.**<sup>2</sup> Regional influenza activity was reported for week 2, with medium ARI morbidity.

**Russia Federation.**<sup>1</sup> Widespread influenza activity persisted. In 21 of 34 cities, ILI morbidity exceeded the epidemic threshold by 16.6–127.8% in week 2.

## Grippe

**Autriche.**<sup>1</sup> Une hausse de l'activité grippale a été constatée au cours de la semaine 2 bien que le taux de consultations pour infections respiratoires aiguës (IRA) soit resté en dessous du seuil épidémique.

**Belgique.**<sup>2</sup> L'activité grippale due à des virus A(H3N2) a continué de décliner au cours de la semaine 2, avec une baisse à la fois du nombre des virus dépistés et du taux de consultations pour syndromes grippaux. On a observé une activité régionale au cours de cette semaine.

**Canada.**<sup>2</sup> Au cours de la semaine 2, l'activité grippale généralisée s'est maintenue à Terre-Neuve, au Québec et en Ontario. Le taux de consultations pour syndromes grippaux était de 40 cas pour 1000 consultations et donc conforme à ce que l'on peut attendre à cette période de l'année. Sur les 490 virus grippaux antigéniquement caractérisés à ce jour par le Laboratoire national de microbiologie, 456 (93%) étaient des virus analogues à A/Fujian/411/2002, 25 (5%) à A/Panama/2007/99, un à A/New Caledonia/20/99 (H1N1), un était un virus A(H1N2) et 7 (1,4%) étaient des virus B (1 analogue à B/Hong Kong/330/2001 et 6 à B/Sichuan/379/99).

**Croatie.**<sup>2</sup> L'activité grippale due à des virus A(H3N2) a continué d'augmenter de manière importante et a été signalée comme étant généralisée pendant la semaine 2, avec le dépistage de 10 virus grippaux A(H3N2) et de 11 virus A qui n'ont pas été sous-typés.

**Danemark.**<sup>2</sup> L'activité grippale a baissé au cours de la semaine 2, le taux de consultations pour syndromes grippaux passant en dessous du seuil épidémique.

**France.**<sup>2</sup> L'activité grippale a continué de baisser dans toute la France. Une seule région a signalé une activité générale due à des virus A(H3N2) pendant la semaine 2.

**Allemagne.**<sup>2</sup> Ce pays signale une activité grippale localisée pour la semaine 2, avec le dépistage de 9 virus grippaux A(H3N2) et de 9 virus A qui n'ont pas été sous-typés.

**Israël.**<sup>2</sup> L'activité grippale est restée faible au cours de la semaine 2, avec le dépistage de 7 virus grippaux.

**Italie.**<sup>2</sup> Ce pays signale une activité sporadique, avec une légère augmentation de l'activité due à des virus grippaux A(H3N2) pendant la semaine 2.

**Japon.**<sup>2</sup> L'activité grippale a augmenté au cours de la semaine 2 avec le dépistage de 37 virus A(H3N2) (contre 6 la semaine précédente).

**Lettonie.**<sup>2</sup> L'activité grippale due à des virus A(H3N2) a connu une hausse marquée pendant la semaine 2 mais elle reste localisée.

**Norvège.**<sup>2</sup> L'activité grippale baisse progressivement depuis la semaine 51, bien qu'elle soit restée importante dans une grande partie du pays au cours de la semaine 2. Sur les 919 virus grippaux A dépistés à ce jour, 237 sont de sous-type A(H3) et 26 de sous-type A(H1). Toutes les souches A(H3) antigéniquement caractérisées étaient analogues à A/Fujian/411/2002 et tous les virus A(H1) analogues à A/New Caledonia/20/99. Les virus récents ont une neuraminidase N2 et sont donc de types A(H1N2).

**Roumanie.**<sup>2</sup> Activité grippale régionale pendant la semaine 2 avec morbidité moyenne due aux IRA.

**Fédération de Russie.**<sup>1</sup> L'activité grippale généralisée persiste. Dans 21 villes sur 34, la morbidité due aux syndromes grippaux a dépassé le seuil épidémique de 16,6 à 127,8% au cours de la semaine 2.

<sup>1</sup> See No. 1/2, 2004, p.12.

<sup>2</sup> See No. 3, 2004, pp. 22–24.

<sup>1</sup> Voir N° 1/2, 2004, p.12.

<sup>2</sup> Voir N° 3, 2004, pp. 22–24.

**Slovenia.**<sup>1</sup> Influenza activity increased significantly in week 2 and was reported as regional.

**Sweden.** The ILI consultation rate decreased in week 2, with 138 influenza viruses detected. Influenza activity was reported as regional.

**Switzerland.**<sup>2</sup> In week 2, the ILI consultation rate and the number of influenza viruses detected declined for the first time since the beginning of the recent epidemic phase, although activity remained widespread. All strains antigenically characterized were closely related to influenza A/Fujian/411/2002-like virus.

**Ukraine.**<sup>1</sup> In week 2, widespread influenza activity was reported in the north and east the country; an increase in activity was observed in the west.

**United Kingdom.**<sup>2</sup> During week 2 the ILI consultation rate changed little in England, Scotland and Wales but increased slightly in Northern Ireland. The number of specimens decreased following the overall decline in influenza activity. No influenza virus was detected during week 2. Of the viruses antigenically characterized, 172 (97%) have been confirmed as A/Fujian/411/2002-like, 3 as A/Panama/2007/99-like and 2 as B/Hong Kong/330/2001-like.

**United States.**<sup>2</sup> The overall ILI consultation rate, the number of states reporting widespread influenza activity and the percentage of specimens testing positive for influenza continued to decrease in week 2. However, pneumonia and influenza mortality (10.2%) continued to increase and exceeded the epidemic threshold (8.1%) for the time of year. Widespread influenza activity was reported in 20 states and in New York City, and regional activity was reported in 24 states during week 2. Of the specimens tested, 11.9% were positive for influenza, with 313 influenza A viruses and 6 B viruses identified. Since week 40, the Centers for Disease Control and Prevention in Atlanta have antigenically characterized 2 influenza A(H1) viruses, 511 A(H3N2) viruses and 5 B viruses from the USA. Of the 511 A(H3N2) viruses characterized, 98 (19.2%) were A/Panama/2007/99-like and 413 (80.8%) were A/Fujian/411/2002-like.

**Other reports.** Low influenza activity was reported in Greece,<sup>2</sup> Guyana,<sup>3</sup> Hong Kong Special Administrative Region of China,<sup>2</sup> Hungary,<sup>1</sup> Morocco<sup>4</sup> and Portugal.<sup>2</sup> Argentina,<sup>2</sup> Australia,<sup>5</sup> Madagascar,<sup>1</sup> Poland<sup>2</sup> and Spain<sup>1</sup> reported no influenza activity. ■

<sup>3</sup> See No. 49, 2003, p. 424.

<sup>4</sup> See No. 50, 2003, p. 431.

<sup>5</sup> See No. 51/52, 2003, p. 440.

**Slovénie.**<sup>1</sup> Il y a eu au cours de la semaine 2 une hausse marquée de l'activité grippale, signalée comme étant régionale.

**Suède.** Le taux de consultations pour syndromes grippaux a baissé au cours de la semaine 2 avec le dépistage de 138 virus grippaux. La Suède signale une activité régionale.

**Suisse.**<sup>2</sup> Au cours de la semaine 2, le taux de consultations pour syndromes grippaux et le nombre des virus dépistés ont baissé pour la première fois depuis le début de cette phase épidémique, bien que l'activité reste généralisée. Toutes les souches antigéniquement caractérisées sont étroitement apparentées au virus grippal analogue à A/Fujian/411/2002.

**Ukraine.**<sup>1</sup> Pendant la semaine 2, le nord et l'est du pays ont signalé une activité grippale générale, tandis que l'on a observé une hausse dans l'ouest.

**Royaume-Uni.**<sup>2</sup> Le taux de consultations pour syndromes grippaux a peu évolué en Angleterre, en Ecosse, au Pays de Galles, et a légèrement augmenté en Irlande du Nord. Le nombre des spécimens a baissé à la suite du déclin général de l'activité grippale. Aucun virus grippal n'a été dépisté au cours de la semaine 2. Parmi les virus antigéniquement caractérisés, 172 (97 %) ont été confirmés comme analogues à A/Fujian/411/2002, 3 à A/Panama/2007/99 et 2 à B/Hong Kong/330/2001.

**Etats-Unis.**<sup>2</sup> Le taux de consultations pour syndromes grippaux (6,2%) a continué de baisser au cours de la semaine 2, de même que le pourcentage d'échantillons positifs et le nombre d'états signalant une activité grippale généralisée. Néanmoins, la mortalité due à la pneumonie et à la grippe (10,2%) a continué d'augmenter et dépassait le seuil épidémique (8,1%) à cette époque de l'année. Au cours de la semaine 2, on a signalé une activité grippale généralisée dans 20 états, ainsi que dans la ville de New York, et une activité régionale dans 24 états. Parmi les spécimens testés, 11,9% se sont avérés positifs à la grippe et l'on a identifié 313 virus A et 6 virus B. Depuis la semaine 40, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) à Atlanta ont antigéniquement caractérisé 2 virus A(H1), 511 virus A(H3N2) – parmi lesquels 98 (19,2%) étaient analogues à A/Panama/2007/99 et 413 (80,8%) à A/Fujian/411/2002 – et 5 virus B.

**Autres rapports.** La Grèce,<sup>2</sup> la Guyane,<sup>3</sup> Hong Kong (région administrative spéciale de Chine),<sup>2</sup> la Hongrie,<sup>1</sup> le Maroc<sup>4</sup> et le Portugal<sup>2</sup> ont signalé une faible activité grippale. L'Argentine,<sup>2</sup> l'Australie,<sup>5</sup> l'Espagne,<sup>1</sup> Madagascar<sup>1</sup> et la Pologne<sup>2</sup> n'ont signalé aucune activité grippale. ■

<sup>3</sup> Voir N° 49, 2003, p. 424.

<sup>4</sup> Voir N° 50, 2003, p. 431.

<sup>5</sup> Voir N° 51/52, 2003, p. 440.

## INTERNATIONAL HEALTH REGULATIONS / RÈGLEMENT SANITAIRE INTERNATIONAL

### Notifications of diseases received from 16 to 22 January 2004 / Notifications de maladies reçues du 16 au 22 janvier 2004

| Cholera / Choléra |                       | Cases / Deaths<br>Cas / Décès | Cases / Deaths<br>Cas / Décès | Cases / Deaths<br>Cas / Décès |
|-------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Africa / Afrique  |                       |                               |                               |                               |
| Chad / Tchad      | 29.XII.2003-18.I.2004 | Mali                          | 5-10.I                        | Mozambique                    |
| .....             | 87 9                  | .....                         | 33 1                          | .....                         |
|                   |                       |                               |                               | 1-14.I                        |
|                   |                       |                               |                               | 1410 14                       |

WWW access • <http://www.who.int/wer>

E-mail • send message **subscribe wer-reh** to [majordomo@who.int](mailto:majordomo@who.int)

Fax: (+41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) / [wer@who.int](mailto:wer@who.int)

Accès WWW • <http://www.who.int/wer>

Courrier électronique • envoyer message **subscribe wer-reh** à [majordomo@who.int](mailto:majordomo@who.int)

Fax: (+41-(0)22 791 48 21/791 42 85

Contact: [wantzc@who.int](mailto:wantzc@who.int) / [wer@who.int](mailto:wer@who.int)