

BCG vaccines: WHO position paper – February 2018

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale national immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers are reviewed by external experts and WHO staff, and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The GRADE methodology is used to systematically assess the quality of the available evidence. The SAGE decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation tables. A description of the processes followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media, and the general public.

This position paper replaces the 2004 WHO position paper on Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine¹ and the 2007 WHO

Vaccins BCG: Note de synthèse de l'OMS – Février 2018

Introduction

Conformément à son mandat qui est de donner aux États Membres des conseils sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes nationaux de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La méthodologie GRADE est utilisée pour évaluer de manière systématique la qualité des données disponibles. Le processus de décision du SAGE est reflété dans le tableau des données à l'appui des recommandations. Une description du processus suivi pour l'élaboration de ces notes est disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de synthèse de l'OMS s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Cette note de synthèse remplace celle publiée par l'OMS en 2004 sur le vaccin contenant le bacille de Calmette-Guérin (BCG)¹ et la Révi-

¹ See No. 4, 2004, pp. 27–38.

¹ Voir N° 4, 2004, pp. 27-38.

revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for human immunodeficiency virus (HIV) infection.² It incorporates recent developments in the field of tuberculosis, provides revised guidance on the immunization of children infected with HIV, and re-emphasizes the importance of the BCG birth dose. This position paper also includes recommendations on the use of BCG for the prevention of leprosy. Recommendations on the use of BCG vaccines were discussed by SAGE in October 2017; evidence presented at the meeting can be accessed at: www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

Background

Epidemiology

Tuberculosis

The causative agent of human tuberculosis (TB) is the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. Other members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex include the following species which can also cause disease in humans: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti*, and *M. pinnipedii*.

In children TB occurs most commonly in those aged <5 years. While pulmonary TB (PTB) is the predominant form of TB in children in most populations, extrapulmonary TB is also common (around 30–40% of cases). Extrapulmonary TB can present in a wide variety of anatomical sites. Children who develop TB disease usually do so within 1 year following infection; childhood TB is therefore an indicator of ongoing transmission of *M. tuberculosis* in the community.³

Infants and young children (especially those aged <2 years) are at risk of developing severe disseminated disease associated with a high rate of mortality. In infants, the time between infection and disease can be shorter than in older children and the presentation may be more acute, resembling severe recurrent or persistent pneumonia. TB should be suspected when there is a poor response to appropriate conventional antibiotics. In such situations, there is often an identifiable source case.³

There is an increased risk of TB among adolescents, in which the disease usually presents as adult-type pulmonary disease and is often sputum smear-positive. TB in adolescents is thus frequently infectious and a source of transmission.³

Globally, 1.7 billion people are estimated to be infected with *M. tuberculosis* and 5–15% of these individuals will develop active TB during their lifetime.^{4, 5} In 2016, an estimated 10.4 million people developed active TB

sion des lignes directrices relatives à la vaccination par le BCG des nourrissons exposés au risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) publiée en 2007.² Elle intègre les acquisitions récentes dans le domaine de la tuberculose, fournit des orientations révisées sur la vaccination des enfants infectés par le VIH et souligne à nouveau l'importance de la dose de vaccin BCG à la naissance. Cette note de synthèse comprend également des recommandations sur l'utilisation du vaccin BCG pour la prévention de la lèpre. Les recommandations sur l'utilisation du vaccin BCG ont été discutées au sein du SAGE en octobre 2017; les données factuelles présentées à cette réunion peuvent être consultées à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/presentations_background_docs/en/.

Généralités

Épidémiologie

Tuberculose

L'agent étiologique de la tuberculose humaine est la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. D'autres espèces appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis* peuvent aussi provoquer la maladie chez l'homme: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti* et *M. pinnipedii*.

Chez l'enfant, la tuberculose apparaît le plus souvent avant l'âge de 5 ans. Si la tuberculose pulmonaire est la forme qui prédomine chez l'enfant dans la plupart des populations, la tuberculose extrapulmonaire est également fréquente (environ 30 à 40% des cas). La forme extrapulmonaire peut toucher des sites anatomiques très variés. Les enfants qui développent une tuberculose maladie le font habituellement dans l'année qui suit l'infection; la tuberculose de l'enfant est donc un indicateur de l'existence d'une transmission en cours de *M. tuberculosis* dans la communauté.³

Les nourrissons et les jeunes enfants (en particulier avant l'âge de 2 ans) sont à risque de développer une maladie grave disséminée associée à un taux élevé de mortalité. Chez les nourrissons, le délai entre l'infection et la maladie peut être plus court que chez les enfants plus âgés et la présentation plus aiguë, ressemblant à une pneumonie grave récurrente ou persistante. La tuberculose devrait être suspectée en cas de réponse médiocre aux antibiotiques conventionnels appropriés. Dans de telles situations, il y a souvent un cas source identifiable.³

Le risque de tuberculose est plus élevé parmi les adolescents, chez qui la maladie se présente habituellement comme une maladie pulmonaire de type adulte et est souvent associée à un frottis d'expectoration positif. La tuberculose chez les adolescents est donc souvent contagieuse et source de transmission.³

À l'échelle mondiale, on estime que 1,7 milliard de personnes sont infectées par *M. tuberculosis* et que 5 à 15% d'entre elles développeront une tuberculose évolutive au cours de leur vie.^{4, 5} En 2016, on a estimé à 10,4 millions le nombre de personnes

² See No. 21, 2007, pp. 181–196.

³ WHO. Guidance for national TB programmes on the management of tuberculosis in children: second edition, 2014. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, accessed December 2017.

⁴ Houben RM et al. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.

⁵ WHO. Global TB Report 2017. Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed November 2017.

² Voir N° 21, 2007, pp. 181-196.

³ OMS. Guidance for national TB programmes on the management of tuberculosis in children: second edition, 2014. Disponible sur <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, consulté en décembre 2017.

⁴ Houben RM et al. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.

⁵ OMS. Global TB Report 2017. Disponible sur http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, consulté en novembre 2017.

disease, of which 6.2 million were men, 3.2 million were women and about 1 million were children (500 000 boys and 490 000 girls). People infected with HIV accounted for 10% of the total.⁵ In 2016, 1.7 million people died from TB, including 400 000 among people infected with HIV. Those who died included an estimated 253 000 children (201 000 HIV-negative children and 52 000 HIV-infected children).

The average global treatment success rate for people newly diagnosed with TB was 83% in 2015. TB treatment saved 53 million lives globally between 2000 and 2016, including >3 million in 2016. TB incidence is falling at a rate of about 2% per year and the mortality rate at about 3% per year. However, despite achievements, TB remained the world's top infectious cause of mortality in 2016.⁵ In 2016, the case fatality rate varied from <5% in a few countries to >20% in most countries in the WHO African Region, reflecting inequalities among countries in access to TB diagnosis and treatment.⁵

M. tuberculosis continues to spread mainly in poor, crowded and poorly ventilated settings. HIV infection, malnutrition, tobacco use, and diabetes are predisposing factors for TB. Of the 10.4 million incident cases of TB globally in 2016, an estimated 1.9 million were linked to undernourishment, 1 million to HIV infection, 0.8 million to smoking and 0.8 million to diabetes.⁵ Populations at higher risk of TB include children aged <5 years and people with HIV infection. Other vulnerable populations include refugees, migrants, urban poor and incarcerated individuals.⁵

TB is preventable and curable but the majority of cases are not diagnosed. In 2016 only 40% of the estimated 1 million children with TB were notified to national TB programmes. In children cough and sputum production is also less common and samples can be difficult to obtain.⁵ The risk of developing active TB following primary infection is greatest in very young children, with a risk of 40–60% during the first year of life.⁶ The risk for PTB in children aged 5–10 years is <0.5–2% and 10–20% in children aged >10 years. Very young children are at increased risk of severe disease, such as TB meningitis or miliary disseminated TB, which are the usual causes of childhood deaths from TB. Children who die from TB are often very young and/or have never received treatment.⁷ Children exposed to TB usually do not receive preventive therapy (due to policy-practice gap or unavailability of preventive therapy). In 2014 an estimated 67 million children were infected with *M. tuberculosis*.⁵ In 2016, only 161 740 children aged <5 years (i.e. 13% of the 1.3 million children eligible) were known to have been provided with TB preventive therapy.⁵

qui ont développé une tuberculose maladie évolutive, dont 6,2 millions d'hommes, 3,2 millions de femmes et environ 1 million d'enfants (550 000 garçons et 490 000 filles). Les personnes infectées par le VIH représentaient 10% du total.⁵ En 2016, 1,7 million de personnes sont décédées de la tuberculose, dont 400 000 étaient infectées par le VIH. Selon les estimations, 253 000 enfants sont décédés (201 000 enfants séronégatifs pour le VIH et 52 000 enfants infectés par le VIH).

Le taux moyen de succès thérapeutique à l'échelle mondiale pour les personnes nouvellement diagnostiquées était de 83% en 2015. Le traitement antituberculeux a sauvé 53 millions de vies dans le monde entre 2000 et 2016, dont plus de 3 millions en 2016. L'incidence de la tuberculose diminue d'environ 2% par an et le taux de mortalité d'environ 3% par an. Toutefois, en dépit des progrès réalisés, la tuberculose est restée la principale cause infectieuse de mortalité dans le monde en 2016.⁵ Cette même année, le taux de létalité variait de <5% dans quelques pays à >20% dans la plupart des pays de la Région africaine de l'OMS, reflétant les inégalités entre pays en matière d'accès au diagnostic et au traitement de la tuberculose.⁵

M. tuberculosis continue de se propager principalement dans les milieux pauvres, surpeuplés et mal ventilés. L'infection à VIH, la malnutrition, le tabagisme et le diabète sont des facteurs prédisposant à la tuberculose. Sur les 10,4 millions de cas de tuberculose recensés dans le monde en 2016, on estime que 1,9 million étaient liés à la sous-alimentation, 1 million à l'infection par le VIH, 0,8 million au tabagisme et 0,8 million au diabète.⁵ Les populations à plus haut risque de tuberculose sont les enfants de <5 ans et les personnes infectées par le VIH. Les autres populations vulnérables comprennent les réfugiés, les migrants, les citoyens pauvres et les personnes incarcérées.⁵

La tuberculose est évitable et guérissable, mais la majorité des cas ne sont pas diagnostiqués. En 2016, seulement 40% des enfants tuberculeux dont le nombre est estimé à 1 million ont été notifiés aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Chez l'enfant, la toux et les expectorations sont également moins fréquentes et il peut s'avérer difficile d'obtenir des échantillons.⁵ Le risque de développer une tuberculose évolutive à la suite d'une primo-infection est plus élevé chez le très jeune enfant, avec un risque de 40 à 60% pendant la première année de vie.⁶ Le risque de tuberculose pulmonaire chez l'enfant âgé de 5 à 10 ans est <0,5 à 2% et de 10 à 20% chez l'enfant de >10 ans. Le très jeune enfant court un risque accru de contracter une forme grave de la maladie, telle que la méningite tuberculeuse ou la tuberculose miliaire disséminée, qui sont les causes habituelles des décès par tuberculose chez l'enfant. Les enfants qui meurent de la tuberculose sont souvent très jeunes et/ou n'ont jamais reçu de traitement.⁷ Les enfants exposés à la tuberculose ne reçoivent généralement pas de traitement préventif (en raison de lacunes dans les politiques et les pratiques ou parce que le traitement préventif n'est pas disponible). En 2014, on a estimé à 67 millions le nombre d'enfants infectés par *M. tuberculosis*.⁵ En 2016, seuls 161 740 enfants âgés de <5 ans (soit 13% des 1,3 million d'enfants concernés) auraient reçu un traitement préventif contre la tuberculose.⁵

⁶ Marais BJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278–285.

⁷ Jenkins HE et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.

⁶ Marais BJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278–285.

⁷ Jenkins HE et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.

WHO estimates that globally in 2016 there were 600 000 new cases with resistance to rifampicin – the most effective first-line drug – of which 490 000 had multidrug resistant TB (MDR-TB). Only 22% of those eligible for MDR-TB treatment were enrolled and started on MDR-TB treatment in 2016. Globally, data show an average cure rate of only 54% for treated MDR-TB patients. In 2016, an estimated 6.2% of those with MDR-TB had extensively drug resistant TB (XDR-TB). XDR-TB patients had a treatment success rate of 30% in 2014.

Leprosy

Leprosy is caused by *Mycobacterium leprae* and mainly affects the skin and peripheral nerves. Leprosy, especially if it presents with deformities, is a stigmatizing condition. Cases of leprosy tend to occur in clusters. Leprosy mainly affects adults but also occurs in children. In children, leprosy is usually seen after 5 years of age but can occur earlier. In all regions leprosy is more commonly reported in males; the reason for this gender difference is unclear. Leprosy is rarely the principal cause of death; however it is associated with disabilities that can develop as a result of neuritis at any time during the course of the disease, including months or years after completion of antibiotic treatment. The indirect effects of the disease may be responsible for the higher mortality rate in individuals with leprosy compared with the general population.⁸

The elimination of leprosy as a public health problem (prevalence <1 per 10 000 population) was achieved at the global level in 2000 and subsequently at the national level in 2005 in most endemic countries, by implementation of early detection and combination antibiotic therapy (multidrug therapy [MDT]). However, >200 000 cases were reported in 2016, including 12 819 new cases with visible deformities termed grade 2 disabilities (G2Ds). The incidence of new cases is declining at a rate of approximately 3% per year.^{9,10} The WHO South-East Asia Region has the highest burden of leprosy but cases have been reported by 114 countries worldwide. In 2016, WHO launched a 5-year global leprosy strategy to reduce the burden of disease, setting 3 main targets for 2020: (1) zero G2D among paediatric leprosy patients, (2) reduction of new leprosy cases with G2D to <1 case per million population, and (3) zero countries with legislation allowing discrimination on the basis of leprosy.⁸

The mode of transmission of *M. leprae* is uncertain.¹¹ It probably takes place by inhalation of droplets containing *M. leprae* but transmission via skin contact and other means cannot be excluded. *M. leprae* has an animal reservoir in armadillos.

L'OMS estime qu'en 2016, il y a eu 600 000 nouveaux cas de résistance à la rifampicine – le médicament de première intention le plus efficace – dans le monde, dont 490 000 cas de tuberculose multirésistante. Seuls 22% des personnes pouvant bénéficier d'un traitement contre la tuberculose multirésistante ont été recrutées et ont démarré le traitement en 2016. Au niveau mondial, les données montrent un taux de guérison moyen de 54% seulement chez les patients traités contre la tuberculose multirésistante. En 2016, on a estimé qu'environ 6,2% des personnes atteintes de tuberculose multirésistante présentaient une forme ultrarésistante. Le taux de succès thérapeutique chez ces patients était de 30% en 2014.

Lèpre

La lèpre est causée par *Mycobacterium leprae* et touche principalement la peau et les nerfs périphériques. La lèpre, surtout si elle s'accompagne de difformités, est une maladie stigmatisante. Les cas de lèpre ont tendance à apparaître en grappes. Cette maladie touche principalement les adultes mais aussi les enfants. Chez l'enfant, la lèpre est habituellement observée après l'âge de 5 ans, mais elle peut survenir plus tôt. Dans toutes les régions, la lèpre est plus souvent signalée chez les hommes; la raison de cette différence entre les sexes n'est pas clairement établie. La lèpre est rarement la principale cause de décès; toutefois, elle est associée à des incapacités qui peuvent se développer à la suite d'une névrite à tout moment au cours de la maladie, y compris des mois ou des années après l'achèvement du traitement antibiotique. Les effets indirects de la maladie peuvent expliquer le taux de mortalité plus élevé chez les lépreux que dans la population générale.⁸

On est parvenu à éliminer la lèpre en tant que problème de santé publique (prévalence <1 pour 10 000 habitants) au niveau mondial en 2000, puis à l'échelon national en 2005 dans la plupart des pays d'endémie, grâce à la mise en œuvre d'un dépistage précoce et d'un traitement par association d'antibiotiques (polychimiothérapie). Cependant, plus de 200 000 cas ont été signalés en 2016, dont 12 819 nouveaux cas présentant des difformités visibles, appelées incapacité de degré 2 (ID2). L'incidence des nouveaux cas diminue d'environ 3% par an.^{9,10} La région OMS de l'Asie du Sud-Est est celle où la charge de morbidité de la lèpre est la plus lourde, mais 114 pays dans le monde ont notifié des cas de lèpre. En 2016, l'OMS a lancé une stratégie mondiale de lutte contre la lèpre sur 5 ans pour réduire la charge de morbidité, en fixant 3 objectifs principaux pour 2020: 1) zéro cas d'ID2 chez les enfants lépreux, 2) réduction du nombre de nouveaux cas de lèpre avec ID2 à <1 cas pour un million d'habitants, et 3) zéro pays dont la législation permet une discrimination basée sur la lèpre.⁸

Le mode de transmission de *M. leprae* est incertain.¹¹ Le germe se transmet probablement par inhalation de gouttelettes contenant *M. leprae*, mais une transmission par contact cutané ou autre ne peut être exclue. Le réservoir animal de *M. leprae* est le tatou.

⁸ WHO. Global Leprosy Strategy 2016-2020-Accelerating towards a leprosy free world. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/14/9789290225096_en.pdf, accessed October 2017.

⁹ See No 35, 2017, pp. 501-520.

¹⁰ Cambeau E et al. Results of the global antimicrobial resistance surveillance network for leprosy 2009-2015: a call for vigilance for all communicable diseases, 2018. [In press]

¹¹ Walker SL et al. The clinical immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006;77/78:103-121.

⁸ OMS. Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016-2020 – Parvenir plus rapidement à un monde exempt de lèpre. Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/15/9789290225102_fr.pdf, consulté en octobre 2017.

⁹ Voir N° 35, 2017, pp. 501-520.

¹⁰ Cambeau E et al. Results of the global antimicrobial resistance surveillance network for leprosy 2009-2015: a call for vigilance for all communicable diseases, 2018. [Sous presse]

¹¹ Walker SL et al. The clinical immunological features of leprosy. Br Med Bull. 2006;77/78:103-121.

Buruli ulcer and other non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections

Buruli ulcer, caused by *Mycobacterium ulcerans*, is a chronic debilitating disease which affects the skin and sometimes bone, and can lead to permanent disfigurement and long-term disability.¹² In the WHO African Region the incidence of Buruli ulcer is estimated to be between 21 and 320 cases per 100 000 population, although reported rates are lower. In 2016, 1864 new cases of Buruli ulcer were reported from 11 countries¹³ and in the period 2006–2016 >42 000 cases were reported from Africa, South America and the WHO Western Pacific Region.^{12, 14} Highly endemic countries with >100 reported cases in 2016 include Australia, Benin, Cameroon, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Ghana, and Nigeria. Children aged <15 years and adults aged >49 years are at greatest risk of infection.¹⁵ Early detection and antibiotic treatment is the cornerstone of the Buruli ulcer control strategy. The mode of transmission is not yet fully understood.¹⁴

Other non-tuberculous mycobacterial infections can cause a wide spectrum of diseases, including pulmonary disease, lymphadenitis and skin lesions, especially in immunocompromised individuals.¹⁶ Most of the pulmonary infections are caused by the *M. avium* complex (MAC), *M. kansasii*, and *M. abscessus*.¹⁷ As the diagnosis of NTM infections is complicated, the epidemiology of pathogenic NTM has not been fully elucidated. NTM are generally acquired from the environment rather than by human-to-human transmission.¹⁸

Pathogen

Mycobacterium spp

Bacteria of the genus *Mycobacterium* are slender, non-motile rods with complex, lipid-rich cell walls; they are identified by acid-fast Ziehl Neelsen staining. Mycobacteria are strictly aerobic. The species within this genus are conventionally differentiated by rate and optimal temperature of growth, production of pigments and biological tests. Bacteria belonging to the *M. tuberculosis* complex share slow growth characteristics which explains the long incubation periods following infection with these organisms.

M. tuberculosis and *M. leprae* are both intracellular pathogenic bacteria while *M. ulcerans* has the ability to reside in the extracellular matrix of the subcutaneous tissues where it causes chronic necrotizing infec-

Ulcère de Buruli et autres infections mycobactériennes non tuberculeuses

L'ulcère de Buruli, causé par *Mycobacterium ulcerans*, est une maladie chronique débilitante qui affecte la peau et parfois les os, et qui peut entraîner des préjudices esthétiques permanents et une incapacité de longue durée.¹² Dans la région africaine de l'OMS, l'incidence de l'ulcère de Buruli est estimée entre 21 et 320 cas pour 100 000 habitants, bien que les taux rapportés soient plus faibles. En 2016, 1864 nouveaux cas d'ulcère de Buruli ont été notifiés dans 11 pays¹³ et au cours de la période 2006–2016, plus de 42 000 cas ont été signalés en Afrique, en Amérique du Sud et dans la région OMS du Pacifique occidental.^{12, 14} Parmi les pays de forte endémie, avec plus de 100 cas rapportés en 2016, figurent l'Australie, le Bénin, le Cameroun, la Côte d'Ivoire, le Ghana, le Nigéria et la République démocratique du Congo. Les enfants de <15 ans et les adultes de >49 ans courent le plus grand risque d'infection.¹⁵ La détection précoce et l'antibiothérapie sont la pierre angulaire de la stratégie de lutte contre l'ulcère de Buruli. Le mode de transmission n'est pas encore bien compris.¹⁴

D'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses peuvent causer un large éventail de maladies, notamment des maladies pulmonaires, une lymphadénite et des lésions cutanées, en particulier chez les personnes immunodéprimées.¹⁶ La plupart des infections pulmonaires sont causées par le complexe *M. avium* (MAC), *M. kansasii* et *M. abscessus*.¹⁷ Comme le diagnostic des infections mycobactériennes non tuberculeuses est compliqué, l'épidémiologie de ces infections n'est pas encore entièrement élucidée. On sait néanmoins qu'elles sont généralement contractées dans l'environnement plutôt que par transmission interhumaine.¹⁸

Agent pathogène

Mycobacterium spp

Les bactéries du genre *Mycobacterium* ont la forme de bâtonnets minces, non motiles, dotés de parois cellulaires complexes et riches en lipides; elles sont identifiées par coloration de Ziehl Neelsen acido-alcoolorésistante. Les mycobactéries sont strictement aérobies. On distingue classiquement les différentes espèces appartenant à ce genre par la vitesse et la température optimale de croissance, la production de pigments et des tests biologiques. Les bactéries appartenant au complexe *M. tuberculosis* partagent des caractéristiques de croissance lente, ce qui explique les longues périodes d'incubation après l'infection par ces organismes.

M. tuberculosis et *M. leprae* sont toutes deux des bactéries pathogènes intracellulaires, tandis que *M. ulcerans* a la capacité de demeurer dans la matrice extracellulaire des tissus sous-cutanés où il provoque des infections nécrosantes chroniques.

¹² WHO. Fact Sheet Buruli ulcer. Available at <http://www.who.int/buruli/en/>, accessed October 2017.

¹³ Australia, Benin, Cameroon, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Gabon, Ghana, Japan, Nigeria, Togo, Papua New Guinea.

¹⁴ Röltgen K and Pluschke G. Epidemiology and disease burden of Buruli ulcer: a review. Research and Reports in Tropical Medicine, November 2015.

¹⁵ Debacker M et al. Risk factors for Buruli ulcer, Benin. Emerg Infect Dis. 2006;12(9):1325–1331.

¹⁶ van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(1):103–109.

¹⁷ Johnson M and Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis. 2014; 6(3): 210–220.

¹⁸ Kendall BA and Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(1):87–94.

¹² OMS. Fact Sheet Buruli ulcer. Disponible sur <http://www.who.int/buruli/en/>, consulté en octobre 2017.

¹³ Australia, Benin, Cameroon, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Gabon, Ghana, Japan, Nigeria, Togo, Papua New Guinea.

¹⁴ Röltgen K and Pluschke G. Epidemiology and disease burden of Buruli ulcer: a review. Research and Reports in Tropical Medicine, November 2015.

¹⁵ Debacker M et al. Risk factors for Buruli ulcer, Benin. Emerg Infect Dis. 2006;12(9):1325–1331.

¹⁶ van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(1):103–109.

¹⁷ Johnson M and Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis. 2014; 6(3): 210–220.

¹⁸ Kendall BA and Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med. 2013;34(1):87–94.

tions. Environmental mycobacteria may be more prevalent in hot humid settings than in temperate environments. The MAC species are the most ubiquitous of the environmental mycobacteria. Evidence suggests that exposure to NTM such as MAC in the environment can induce cross-reactivity and may modulate the course of *M. tuberculosis* infection. Species of mycobacteria can be differentiated by genetic testing and by high pressure liquid chromatography (HPLC) of their mycolic acids.¹⁷⁻¹⁹

Disease

Tuberculosis

M. tuberculosis spreads via airborne droplets when individuals who have active PTB cough and expel the bacteria into the air. TB typically affects the lungs although it may also affect other sites (extrapulmonary TB, particularly in children). Symptoms and signs of TB vary significantly with age, immune status, infected site, and severity of disease.

Following inhalation, *M. tuberculosis* reaches the lungs where bacterial growth in the alveolar and bone marrow-derived local macrophages initiates a local inflammatory response. However, *M. tuberculosis* may spread from the site of primary infection in the 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. When *M. tuberculosis* is contained within macrophages, it can remain latent in the host tissue. Reactivation of latent TB infection (LTBI) is often associated with immunodeficiency, such as in patients co-infected with HIV, who are at higher risk, but the mechanisms that result in reactivation are still unclear.²⁰ In the general population, 5–15% of latent infections on average will progress to active TB months or even decades later.⁵ In immunocompetent individuals, reactivation of PTB may originate from granulomas (macrophage-rich masses containing the bacilli) usually located in the lung apices. Classic clinical symptoms of TB include chronic cough, moderate fever, night sweats, fatigue, reduced appetite and weight loss.²¹

The immune response to *M. tuberculosis* infection involves a complex cellular process which is not fully understood, and therefore presents challenges for the design of new TB vaccines. Protection from disseminated disease in children is associated with a Th1-type response involving CD4+ T cells which produce interferon-gamma (IFN- γ). The immune system is not able to completely control and clear the infection which progresses to the latent state.¹⁹

Les mycobactéries environnementales peuvent être plus répandues dans les milieux chauds et humides que dans les milieux tempérés. Parmi les mycobactéries environnementales, les espèces MAC sont les plus ubiquitaires. Des données probantes suggèrent que l'exposition à des mycobactéries non tuberculeuses comme les MAC dans l'environnement peut induire une réactivité croisée et moduler l'évolution de l'infection par *M. tuberculosis*. Les espèces de mycobactéries peuvent être différenciées par des tests génétiques et par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) de leurs acides mycoliques.¹⁷⁻¹⁹

Maladie

Tuberculose

M. tuberculosis se propage par le biais de gouttelettes en suspension dans l'air lorsque des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire évolutive toussent et expulsent les bactéries dans l'air. La tuberculose touche généralement les poumons, mais elle peut aussi intéresser d'autres sites (tuberculose extrapulmonaire, en particulier chez l'enfant). Les signes et symptômes de la tuberculose varient considérablement selon l'âge, l'état immunitaire, le site infecté et la gravité de la maladie.

Après inhalation, *M. tuberculosis* atteint les poumons où la croissance bactérienne dans les macrophages locaux d'origine alvéolaire et dérivés de la moelle osseuse provoque une réponse inflammatoire locale. Toutefois, *M. tuberculosis* peut se propager à partir du site de la primo-infection dans la circulation lymphatique et sanguine pour atteindre d'autres parties de l'organisme. Dans certains cas, surtout chez le jeune enfant, sa propagation hémotogène peut entraîner une pathologie primaire grave, notamment une tuberculose miliaire ou une méningite tuberculeuse. Lorsque *M. tuberculosis* est confiné dans les macrophages, il peut rester quiescent dans le tissu hôte. La réactivation de l'infection tuberculeuse latente est souvent associée à une immunodéficiency, comme chez les personnes co-infectées par le VIH, qui sont à plus haut risque, mais les mécanismes qui conduisent à la réactivation sont encore mal connus.²⁰ Dans la population générale, 5 à 15% des infections latentes en moyenne progresseront vers une tuberculose évolutive des mois ou même des décennies plus tard.⁵ Chez les personnes immunocompétentes, la réactivation de la tuberculose pulmonaire peut trouver son origine dans les granulomes (masses riches en macrophages contenant les bacilles) habituellement situés au sommet des poumons. Les symptômes cliniques classiques de la tuberculose sont une toux chronique, une fièvre modérée, des sueurs nocturnes, de la fatigue, une diminution de l'appétit et une perte de poids.²¹

La réponse immunitaire à l'infection par *M. tuberculosis* implique un processus cellulaire complexe qui n'est pas entièrement compris et pose donc des difficultés pour la conception de nouveaux vaccins antituberculeux. La protection contre la forme disséminée chez l'enfant est associée à une réponse de type Th1 impliquant des lymphocytes T CD4+ qui produisent de l'interféron gamma (IFN- γ). Le système immunitaire n'est pas en mesure de contrôler et d'éliminer complètement l'infection qui progresse vers l'état latent.¹⁹

¹⁹ Hanekom W et al. Tuberculosis (and Leprosy), in Plotkin; Vaccines 7th edition, 2017.

²⁰ Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). JAMA. 1995;274(2):143–148.

²¹ Guirado E and Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium Tuberculosis Granuloma- the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. Front Immunol. 2013;4:98.

¹⁹ Hanekom W et al. Tuberculosis (and Leprosy), in Plotkin; Vaccines 7th edition, 2017.

²⁰ Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). JAMA. 1995;274(2):143–148.

²¹ Guirado E and Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium Tuberculosis Granuloma- the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. Front Immunol. 2013;4:98.

Leprosy

Leprosy is a chronic infectious disease primarily affecting the skin and peripheral nerves, which may result in gross deformities. It is thought that the vast majority of individuals infected with *M. leprae* will not develop disease, suggesting that host immunity plays an important role in disease progression and control.²² Clinical symptoms of leprosy also vary according to the host immune response.²³

Leprosy cases are classified as (i) paucibacillary (PB) cases (5 or fewer skin lesions), and (ii) multibacillary (MB) cases (>5 skin lesions and/or involvement of at least one nerve trunk and/or smear-positive). The incubation period ranges from 2 to 20 years, or even longer. Sequelae include permanent deformities, sensory and visual impairments. Leprosy is rarely a fatal disease.

Buruli ulcer and other non-tuberculous mycobacterial (NTM) infections

Buruli ulcer disease is a necrotizing disease of the skin and tissues. It usually starts as a painless papule or subcutaneous nodule, which develops after weeks and months to form a necrotizing ulcer; this can lead to permanent disfigurement and long-term disability. *M. ulcerans* produces the toxin mycolactone which causes tissue damage and inhibits the immune response.¹² Other NTM infections can cause a wide spectrum of clinical manifestations, including pulmonary disease.

Diagnosis

Tuberculosis

Active TB:

Active PTB can be diagnosed by radiographic changes and bacteriological positivity, and often precedes the development of symptoms, suggesting that TB screening is useful and can be warranted in selected groups at higher risk.

Sputum smear microscopy remains the primary diagnostic technique used in many high TB burden settings, despite being a relatively insensitive test. The sensitivity of smear microscopy is further reduced in patients with extrapulmonary TB, in children, and in persons who are co-infected with HIV, as they do not produce sputum and other biological samples are less easily obtained. In patients with extrapulmonary TB, and in children, collection of samples for microscopy is often challenging. Microscopy for acid-fast bacilli cannot distinguish *M. tuberculosis* from nontuberculous mycobacteria, or between viable and nonviable organisms, and it cannot distinguish between drug-susceptible and drug-resistant strains. TB programmes should replace microscopy as the initial diagnostic test with WHO-recommended rapid diagnostics (e.g. Xpert MTB/RIF PCR-based testing or Ultra Assays) that allow for the simultaneous

Lèpre

La lèpre est une maladie infectieuse chronique touchant principalement la peau et les nerfs périphériques, qui peut entraîner d'importantes difformités. On pense que la grande majorité des personnes infectées par *M. leprae* ne développeront pas la maladie, ce qui suggère que l'immunité de l'hôte joue un rôle important dans la progression et le contrôle de la maladie.²² Les symptômes cliniques de la lèpre varient également selon la réponse immunitaire de l'hôte.²³

Les cas de lèpre sont classés en i) cas paucibacillaires (5 lésions cutanées ou moins), et ii) cas multibacillaires (>5 lésions cutanées et/ou atteinte d'au moins un tronc nerveux et/ou frottis positif). La période d'incubation varie de 2 à 20 ans, voire plus. Les séquelles comprennent des difformités et des déficiences sensorielles et visuelles permanentes. La lèpre est rarement mortelle.

Ulcère de Buruli et autres infections mycobactériennes non tuberculeuses

L'ulcère de Buruli est une maladie nécrosante de la peau et des tissus. Elle débute habituellement sous la forme d'une papule indolore ou d'un nodule sous-cutané, qui se développe après des semaines et des mois pour former un ulcère nécrosant pouvant entraîner des préjudices esthétiques permanents et une incapacité de longue durée. *M. ulcerans* produit la mycolactone, une toxine qui endommage les tissus et inhibe la réponse immunitaire.¹² D'autres infections mycobactériennes non tuberculeuses peuvent causer un large éventail de manifestations cliniques, y compris une maladie pulmonaire.

Diagnostic

Tuberculose

Tuberculose évolutive

La tuberculose pulmonaire évolutive peut être diagnostiquée par des changements radiographiques et une positivité bactériologique, qui précèdent souvent l'apparition des symptômes, ce qui suggère que le dépistage de la tuberculose est utile et peut être justifié dans certains groupes à haut risque.

L'examen microscopique de frottis demeure la principale technique diagnostique utilisée dans de nombreux milieux où la charge de morbidité de la tuberculose est élevée, bien qu'il s'agisse d'un test relativement peu sensible. La sensibilité de cet examen est encore moindre chez les patients atteints de tuberculose extrapulmonaire, les enfants et les personnes co-infectées par le VIH, car ils ne produisent pas d'expectorations et les autres échantillons biologiques sont moins faciles à obtenir. Chez les patients atteints de tuberculose extra-pulmonaire et chez les enfants, le prélèvement d'échantillons pour la microscopie est souvent difficile. L'examen microscopique des bacilles acido-alcoolorésistants ne permet pas de distinguer *M. tuberculosis* des mycobactéries non tuberculeuses, ni les organismes viables des organismes non viables, et il ne permet pas de discerner les souches sensibles aux médicaments et les souches pharmacorésistantes. Les programmes de lutte contre la tuberculose devraient remplacer la microscopie comme test de

²² Godal T et al. Subclinical infection in leprosy. Br. Med. J. 1973;3(5880):557–559.

²³ Ridley DS et al. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. Int. J. Lepr. Other Mycobat. Dis. 1966;34(3):255–273.

²² Godal T et al. Subclinical infection in leprosy. Br. Med. J. 1973;3(5880):557–559.

²³ Ridley DS et al. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. Int. J. Lepr. Other Mycobat. Dis. 1966;34(3):255–273.

detection of TB and drug-resistant TB with results in 24–48 hours.²⁴

Children usually have paucibacillary disease. Therefore a negative test result does not exclude TB in children. The diagnosis of TB in children relies on a thorough assessment of all the evidence derived from a careful history of exposure, clinical examination and relevant investigations. Although bacteriological confirmation of TB is not always feasible, it should be sought whenever possible by microscopy, culture or genotypic (molecular) testing (e.g. Xpert MTB/RIF), or respiratory or non-respiratory samples as indicated by clinical presentation.³

Latent infection

LTBI is defined as a state of persistent immune response to stimulation by *M. tuberculosis* antigens without evidence of clinically manifested active TB disease. There is no gold standard test for LTBI. Either tuberculin skin testing (TST) or an IFN- γ release assay (IGRA) can be used to test for LTBI; these tests are not requirements for initiating TB preventive treatment in HIV-infected patients or in household contacts aged <5 years.²⁵ WHO guidelines on LTBI address the probability of active TB disease progression in specific risk groups, the underlying epidemiology and burden of TB, resource availability, and likelihood of broader public health impact.

TST, by intradermal injection of purified protein derivative (PPD), has been used for decades in the diagnosis of LTBI. Skin-test positivity is a marker of delayed hypersensitivity directed towards antigens of *M. tuberculosis* and some related mycobacteria. Test specificity is affected by previous exposure to BCG vaccines, certain skin testing reagents, and environmental mycobacteria. Test sensitivity decreases with age and impaired cellular immunity. Interpretation of the test results depends on the epidemiological situation as well as on the age and

diagnostic initial par des méthodes diagnostiques rapides recommandées par l'OMS (par exemple des tests basés sur la PCR comme Xpert MTB/RIF ou Ultra Assays) qui permettent la détection simultanée de la tuberculose et de la forme pharmacorésistante de la tuberculose avec des résultats disponibles en 24 à 48 heures.²⁴

Les enfants sont généralement atteints de la forme paucibacillaire de la maladie. Par conséquent, un résultat négatif n'exclut pas la tuberculose chez l'enfant. Le diagnostic de la tuberculose pédiatrique repose sur une évaluation approfondie de toutes les données probantes tirées du recueil minutieux des antécédents d'exposition, d'un examen clinique et d'enquêtes pertinentes. Bien que la confirmation bactériologique de la tuberculose ne soit pas toujours réalisable, elle devrait être recherchée dans la mesure du possible par microscopie, culture ou test génotypique (moléculaire) (par exemple Xpert MTB/RIF) à partir d'échantillons respiratoires ou non respiratoires, selon la présentation clinique.³

Infection latente

L'infection tuberculeuse latente est définie comme un état de réponse immunitaire persistante à la stimulation par les antigènes de *M. tuberculosis* sans manifestations cliniques indiquant une tuberculose maladie évolutive. Il n'existe pas de test de référence pour détecter une infection tuberculeuse latente. On peut utiliser le test cutané à la tuberculine ou le test de détection de l'IFN- γ (test IGRA); ces tests ne sont pas exigés pour démarrer un traitement antituberculeux préventif chez les patients infectés par le VIH ou chez les contacts domestiques âgés de <5 ans.²⁵ Les lignes directrices de l'OMS sur l'infection tuberculeuse latente traitent les questions de la probabilité de progression vers une tuberculose maladie évolutive dans certains groupes à risque, de l'épidémiologie sous-jacente et de la charge de morbidité de la tuberculose, de la disponibilité des ressources et de la probabilité d'un impact plus large sur la santé publique.

Le test cutané à la tuberculine, par injection intradermique d'un dérivé protéique purifié, est utilisé depuis des décennies dans le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente. La positivité du test cutané est un marqueur de la réaction d'hypersensibilité retardée dirigée contre les antigènes de *M. tuberculosis* et d'autres mycobactéries apparentées. La spécificité du test est affectée par une exposition antérieure au vaccin BCG, à certains réactifs du test tuberculinique et à des mycobactéries de l'environnement. La sensibilité du test diminue avec l'âge et l'altération de l'immunité cellulaire. L'interprétation des résultats de

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_25989

