Calmette, Guérin y la BCG

A. CALMETTE

A. Calmette

- Una alteración del bacalao (“***le rouge de morue***”, o la “pigmentación roja del bacalao”), cuyo agente causal descubriría en la sal gruesa que se importaba de Cádiz y Lisboa para la conservación del pescado.
- Este primer trabajo de microbiología lo presentó Calmette, el 4 de agosto de 1890, al Dr. Roux.

© Institut Pasteur de Lille ...

A. Calmette

Cólera

Disentería

Venenos de serpientes

Lepra

Peste

Anquilostomiasis

Fermentación alcohólica del arroz

Depuración de aguas residuales

Nouvelles recherches expérimentales sur la Vaccination des bovidés contre la tuberculose

par A Calmette et C Guérin

Travail fait à l'Institut Pasteur de Lille, pendant l'occupation allemande

Dans un précédent mémoire[1], nous avons montré qu'en cultivant le bacille tuberculeux bovin sur milieux bilié glycérinés, en longues séries successives, ~~par un procédé analogue à celui que nous avons relaté~~, on obtient une race de bacilles atténués, qui ~~n'a fait~~ n'évolue plus pour le bœuf, le singe et le cobaye; très bien tolérés par l'organisme, même à doses considérables, ils n'y produisent, en aucun cas, des lésions tuberculeuses, mais conférant cependant aux bovidés, par suite de leur présence, à partir du trentième jour après la vaccination, une résistance durable aux inoculations d'épreuve faites par voie intraveineuse -

"Il nous reste à préciser, disions-nous, la durée de cette résistance vis à vis de la contamination naturelle, par cohabitation continue, avec des bovidés tuberculeux - C'est ce que nous étudions actuellement"

Les expériences intitulées dont le but commencé le 21 Novembre 1912 ont été brutalement interrompues en Août 1915 pendant l'occupation allemande, nous disions à la suite de quelles circonstances. Néanmoins les résultats acquis à cette dernière date ~~sont~~ ont une importance ~~pour que~~ suffisante ~~nous croyons utile de les publier. Malheureusement les efforts que nous avons faits pour~~ ~~conserver et soigner nos animaux pendant les années 1914 et 1915.~~

(1) Ces annales Février 1913 -

MINISTÈRE DU TRAVAIL,
DE L'HYGIÈNE,
DE L'ASSISTANCE
ET DE LA
PRÉVOYANCE SOCIALES

DIRECTION DE L'ASSISTANCE
ET DE
L'HYGIÈNE PUBLIQUES.

4e Bureau.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Paris, le 13 juillet 1927.

Le ministre du Travail, de l'Hygiène,
de l'Assistance et de la Prévoyance Sociales
à Messieurs les Préfets.

J'ai été saisi par un certain nombre de conseils généraux de la question de l'emploi du nouveau vaccin dit BCG pour l'immunisation des nouveau-nés contre la tuberculose.

Je vous rappelle, à ce sujet, qu'une circulaire d'un de mes prédécesseurs, en date du 25 septembre 1924, vous invitait à signaler aux médecins chargés de la surveillance des pupilles de l'Assistance publique l'intérêt qu'il y avait à faire bénéficier ces pupilles des effets protecteurs, vis-à-vis de la tuberculose, de ce nouveau vaccin qui est mis gratuitement à la disposition des Maternités, des Œuvres antituberculeuses et de toutes les institutions d'assistance publique.

Une large expérimentation de ce vaccin a été faite au cours de ces trois dernières années, en divers pays. En France, plus de 30.000 nouveau-nés ont été vaccinés et les statistiques produites tendent à établir que la méthode est non seulement inoffensive, mais aussi qu'elle est efficace, puisque la mortalité par tuberculose de zéro à un an, parmi les enfants vaccinés et exposés dans leur foyer familial à une contamination permanente, atteindrait à peine 1 p. 100, alors que, pour les enfants non vaccinés vivant dans les mêmes conditions, elle est d'environ 24 p. 100.

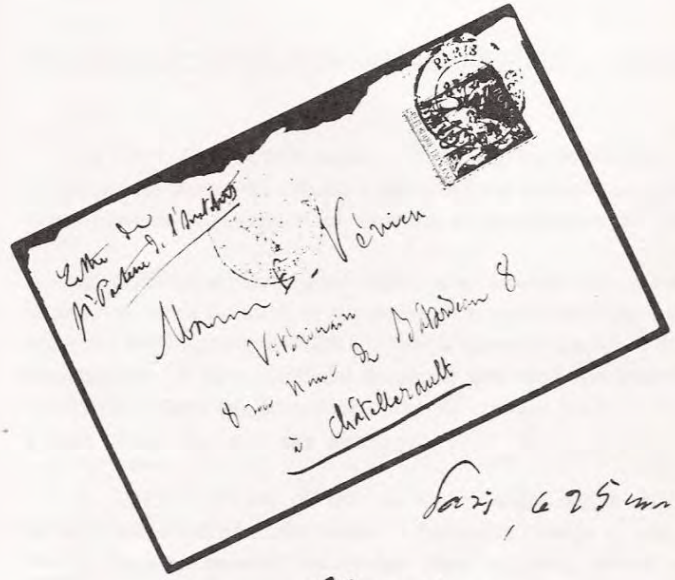
J'estime donc que le moment est venu de faire connaître aux médecins et aux sages-femmes de votre département que, sur l'avis de l'Académie de Médecine et du Conseil supérieur d'Hygiène publique, j'ai autorisé les services qui dépendent de mon administration à faire usage, pour la prévention de la tuberculose chez les nouveau-nés, dans les conditions indiquées par la notice ci-jointe, du vaccin BCG préparé par l'Institut Pasteur de Paris.

Il m'apparaît que cette arme nouvelle et précieuse de lutte contre un des fléaux les plus meurtriers pour la population française doit être mise à la disposition de tous et qu'il importe de la faire connaître tout en laissant, comme il convient, aux médecins et aux sages-femmes l'initiative et la pleine liberté de son utilisation.

Le Ministre : A. FALLIÈRES.

B.C.G.
1ER CONGRES
INTERNATIONAL
1948
D'ALBERT
CALMETTE
RECHERCHES SUR LA TUBERCULOSE
BACILLE
CALMETTE GUERIN
INSTITUT PASTEUR
LILLE - PARIS
1900 - 1933

C. GUÉRIN



Paris, 6 25 mai 1884.

Monsieur,

Il n'y a qu'à laisser
mourir la pauvre bête, de
mort naturelle.

Du reste rien de plus rare
qu'une rage muette (paralytique)
qui aurait été d'abord mordre
Je crois donc qu'il n'y
pas à craindre pour les
autres chiens.

Recevez, Monsieur, l'assurance
de ma considération les
plus distinguées.

L. Pasteur

1ETP 1702

École Vétérinaire d'Alfort.

Cours de Maladies Contagieuses.

SEINE-MARNE ARCHIVES

Notes prises au Cours de M. le Professeur Nocard

par les Elèves Alglave et Guérin.

Année 1891 - 1892.

Paris
Imprimerie Blanc-Pascal, 27 r. de l'Estrapade
et 8 rue d'Ulm.

très rares ; très nombreux au contraire sont ceux qui comptent plusieurs centaines et même plusieurs milliers de porcs. Quels ravages y ferait le rouget !!

2° D'autre part la fréquence de la pneumo entérite qui peut exister dans les mêmes régions que le rouget, la similitude des symptômes des deux affections, font que si des porcs vaccinés contre le rouget meurent de pneumo-entérite, le paysan ne croit plus à l'efficacité de la vaccination et ne fait plus vacciner, au grand détriment de ses propres intérêts et de la fortune publique.

Comme la variole chez l'homme, le rouget du porc et les maladies charbonneuses figurent au premier rang des maladies épizootiques facilement évitables.

Les vétérinaires auront bien mérité de l'agriculture et du pays s'ils réussissent à vulgariser la pratique de la vaccination contre le rouget du porc.

Fin.

P. Arloing. G. Guérin.

Le 1er juillet 1892.

Imp. Blanc-Lascal, 27 r. de l'Estrapade. Paris.

C. Guérin

- Laureado de la Academia de Medicina. Premio Boggio, 1907.
- Laureado de la Academia de Veterinaria. Premio Urbain Leblanc, 1914.
- Miembro correspondiente de la Academia de Veterinaria, 1906.
- Miembro de la Academia de Medicina, 1935.
- Miembro de la Academia de Agricultura.
- Vicepresidente del Comité Nacional de Defensa contra la tuberculosis.
- Presidente de la Sociedad de Medicina Veterinaria Práctica, 1948.
- Presidente de la Academia de Veterinaria, 1949
- Presidente de la Academia de Medicina, 1951.
- Gran Medalla Bermeja de la ciudad de París, 1952.
- Gran Premio de Investigación Científica de la Academia de Ciencias, 1955.
- Gran Oficial de la Legión de Honor, 1958.
- Titular de la Medalla de Honor de las Epidemias.
- Titular de la Cruz de Servicios Militares Voluntarios.

C. Guérin

- Funciones desempeñadas por Camille Guérin
- Preparador del Instituto Pasteur de Lille, 1897.
- Jefe de Laboratorio del Instituto Pasteur de Lille, 1900.
- Jefe de Servicio del Instituto Pasteur de Lille, 1919.
- Jefe de Servicio del Instituto Pasteur de París, 1928.
- Jefe de Servicio y encargado de la producción de BCG en el Instituto Pasteur de París, 1931.
- Director honorario del Instituto Pasteur.

Guérin presenta al presidente de la República francesa Vincent Auriol, un sello conmemorativo de la lucha contra la tuberculosis

CAMILLE GUERIN
J. DARRAS
M CMXXXV
VACCINATION ANTITUBERCULEUSE
1908
B.C.G.
1924
ACADÉMIE DE MÉDECINE
ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE

Tuberculosis

- **Calmette y Guérin habían observado que**:
- Los bovinos sometidos a una única infección, aunque fuera masiva, y a continuación se mantenían aislados al abrigo de toda reinfección accidental, no padecían generalmente más que lesiones benignas, que acababan por curar o quedaban ocultas o latentes.
- Además, estos animales se hacían muy resistentes a las infecciones naturales o a las provocadas artificialmente.
- Mientras que los bovinos reinfectados varias veces a intervalos no muy amplios, desarrollaban una tuberculosis evolutiva grave con amplias lesiones pulmonares.

Tuberculosis-BCG

- Era más raro encontrar tuberculosis pulmonar progresiva en individuos que habían sufrido previamente de adenitis tuberculosa supurada del cuello. (Ley de Marfan, 1886).
- Comenzaron a cultivar el bacilo tuberculosos en patata y glicerina.
- Dificultad de obtener suspensiones homogéneas.
- Para intentar contrarrestar esta tendencia a aglutinarse, probaron a añadir bilis de buey en los medios de cultivo y comprobaron que los subcultivos presentaban menor virulencia.

BCG. Cepa CCUG-27863 var. danesa

BCG

- El 21 de mayo de 1921, tras trece años y después de 230 pases, se procedió a realizar las primeras vacunaciones por Weill-Halle y Turpin, que trabajaban en la Casa-cuna del viejo hospital de la Charité, de París .

- El primer vacunado fue un recién nacido, criado por una abuela tuberculosa, y fatalmente destinado al contagio.

BCG

- Para resistir eficazmente la infección tuberculosa es preciso ser portador de bacilos vivos.
- "*La plaza es para el primer ocupante*".
- Principio de la premunición.
- La vacunación con la BCG persigue incrementar el número de linfocito T específicos frente a Ags. del Btc.
- Hasta hoy, solo las inyecciones de BCG, es decir, de bacilos vivos, pero de virulencia muy atenuada, se muestran eficaces para proteger frente a la tuberculosis.

1962-1963

BCG = UNE ASSURANCE CONTRE LA TUBERCULOSE

3 NF

POUR LA SANTÉ

COMITÉ NATIONAL DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE

ANDRÉ SPITZ

DE CRIEU

LE B

COMITÉ NATIONAL DE DÉFENSE CONTRE LA TUBERCULOSE

66 Boulevard Saint-Michel PARIS VIe

G

Protège contre la Tuberculose

18e CAMPAGNE NATIONALE

CARNET de 10 TIMBRES à 5F 50 Fcs

BCG. Limitaciones

- Calmette y Guérin obtuvieron su vacuna de forma empírica, desconociendo en qué radicaba el diferente comportamiento del patógeno.
- En los sucesivos pases el bacilo tuberculosos ha ido perdiendo genes, y en ello radica su atenuación.
- Sin embargo, la BCG comparte aún el 90% de los genes de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Estas pérdidas y deleciones experimentadas por el genoma del bacilo BCG le impiden adaptarse continuamente a la respuesta inmunitaria del organismo, por lo que su vida es limitada y acaba muriendo.
- Es decir, el mecanismo que le otorga su atenuada patogenicidad es el mismo que limita su eficacia protectora en el tiempo.

BCG. Limitaciones

- La BCG no protege a los ya infectados ni modifica la evolución clínica de la enfermedad.
- No tiene efecto sobre la transmisión y no influye por tanto sobre la cadena epidemiológica.
- Puede interferir con los métodos de lucha actuales y crea una situación de falsa seguridad.
- Interfiere positivando la reacción de la tuberculina.

BCG. Limitaciones

- La vacuna BCG tienen una eficacia muy variable, seguramente por la interferencia de infecciones por micobacterias atípicas.
- Su protección es transitoria (10-20 años).
- En un estudio realizado en Alaska, la protección en indios navajos vacunados entre 1935-38, aún se mantenía 60 años después.
- No se puede aplicar en personas ya infectadas.

BCG. Limitaciones

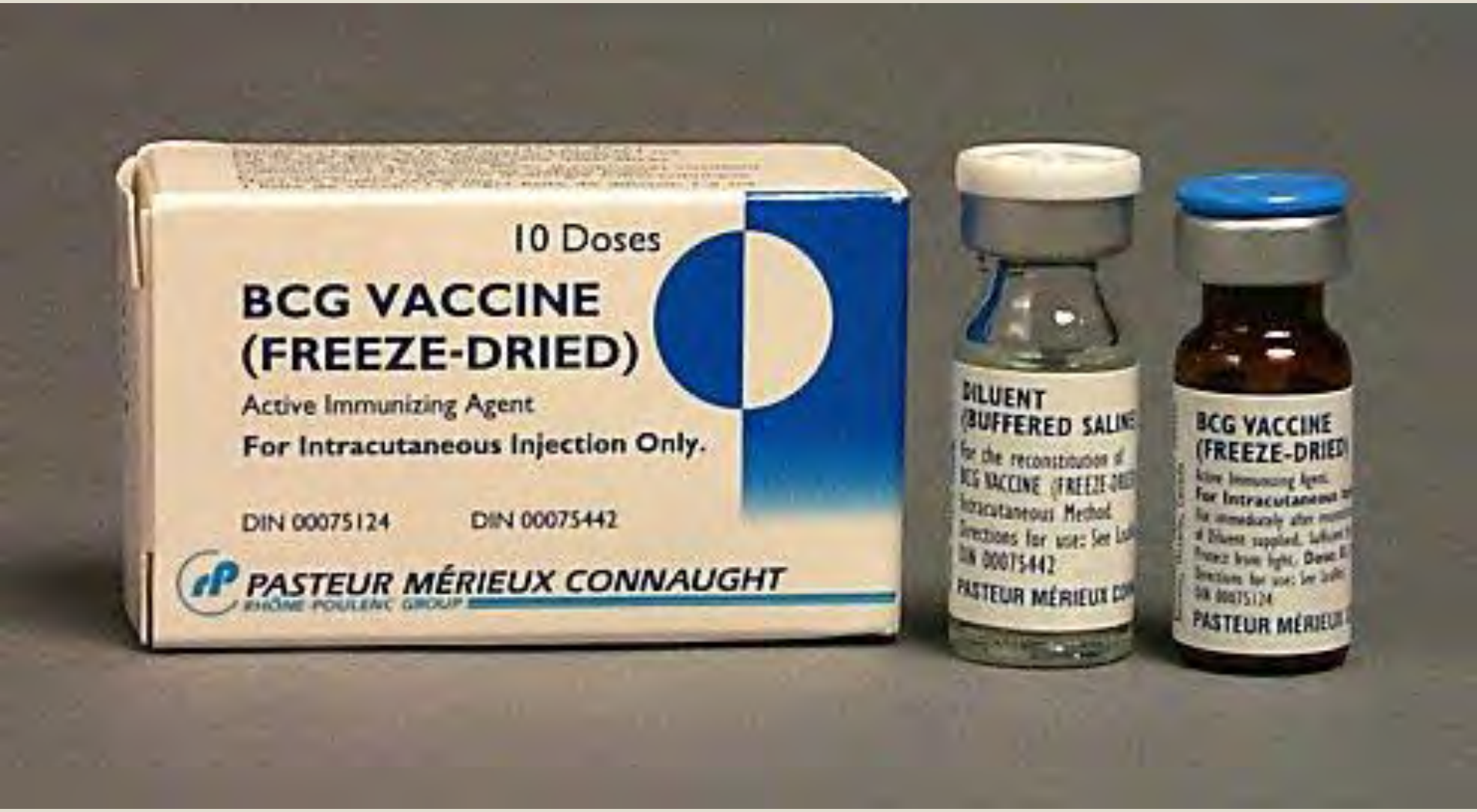
- **Las diferencias observadas en la aplicación de BCG se deben a varias razones:**
- Subcepa vacunal utilizada.
- Dosificación insuficiente.
- Defectos de técnica en la administración.
- Coincidencia de la administración vacunal con infección con Mb. no tuberculosis, capaces de producir infección similar.
- Factores como superinfección (contacto), hacinamiento y bajo estándar de vida pueden romper la barrera inmunitaria de BCG.

BCG. Limitaciones

- La variable eficacia que la BCG tiene en humanos es llamativa cuando, por el contrario, siempre es protectora en animales.
- Protege más de la diseminación, meningitis y tuberculosis miliar (46-100%), que de la enfermedad pulmonar (0-80%).
- Protege más de la enfermedad que de la infección, si es que realmente protege de la infección, porque es muy discutido.
- Hay claras diferencias poblacionales y geográficas.

BCG. Reacciones adversas

- La BCG es bien tolerada por la mayoría de los vacunados, incluso recién nacidos.
- Las reacciones más comunes son inflamaciones en el lugar de la inyección, o en algún ganglio satélite axilar.
- Son adenopatías blandas, adherentes y con tendencia a la supuración, parecidas a las halladas en la tuberculosis natural. A veces se cronifican y precisan limpieza quirúrgica.
- Mucho más raras, pero gravísimas, son las diseminaciones vacunales o *becegeitis*. Con frecuencia son mortales y cuando se superan pueden persistir secuelas en SNC, huesos, pulmón u otros órganos.


10 Doses
BCG VACCINE
(FREEZE-DRIED)
Active Immunizing Agent
For Intracutaneous Injection Only.
DIN 00075124
DIN 00075442
PASTEUR MÉRIEUX CONNAUGHT
RHÔNE POULENC GROUP
DILUENT
BCG VACCINE
(FREEZE-DRIED)

BCG. Mecanismos de atenuación

- **Cepas BCG.**
- En 1960, la OMS recomendó **liofilizar** las cepas BCG para preservar su estabilidad, pero hasta ese momento, al no poder liofilizarse, las cepas eran mantenidas vivas por medio de cultivos permanentes, lo que facilitó **su variabilidad genética.**

BCG. Mecanismos de atenuación

- Una deleción es un tipo especial de anomalía estructural cromosómica que consiste en la **pérdida de un fragmento** de ADN de un cromosoma.
- Esta pérdida origina un desequilibrio, por lo que las deleciones están incluidas dentro de las "reordenaciones estructurales desequilibradas".

BCG. Mecanismos de atenuación

- Las modificaciones genéticas se produjeron incluso en la BCG custodiada en el Instituto Pasteur.
- Una reconstrucción de la situación genética ha revelado que en la BCG hay varias regiones delecionadas (RD).

BCG. Mecanismos de atenuación

- En el propio Instituto Pasteur, en los primeros años, se perdió la RD1.
- Entre 1927-1931, se perdió la RD2, que codifica el gen MPT-64, que estaba en la cepa primitiva y que falta en las derivadas de Pasteur de 1927 y persiste en otras (Moreau, Tokio).
- La RD8 se perdió en Montreal (1937-1948), y falta en la cepa Connaught-Frappier.
- La RD14 falta en la Pasteur 1961 y la RD16, ausente en la Moreau, se perdió en Brasil o Uruguay en 1925.

BCG. Mecanismos de atenuación

- En España se utiliza una cepa derivada de la danesa de 1931 (Pharmacia y Upjohn), con ausencia de RD2, pero presencia de RD8, RD14 y RD16, que falta en otras.

BCG. Nuevas vacunas

- Conseguir una vacuna que supere a la BCG es una tarea difícil.
- El Mtb convive con el hombre desde hace milenios y ha conseguido establecer múltiples sistemas de escape a la respuesta inmunitaria.
- Se han descubierto aproximadamente 4.000 genes de la variante más característica de *Mycobacterium tuberculosis*, denominada H37Rv.
- Se trata de la segunda bacteria más grande cuyo genoma se ha secuenciado hasta ahora, superada solo por *Escherichia coli.*

BCG. Nuevas vacunas

- Desde que, en 1993, la OMS declaró la tuberculosis como una emergencia mundial, las investigaciones sobre nuevas vacuna ha experimentado un crecimiento exponencial.
- El objetivo es conseguir una protección más duradera y un mayor porcentaje de eficacia.
- Para cualquier infección, el patrón de una vacuna es la infección natural, y se intenta buscar una respuesta lo más natural posible.
- Esto no es suficiente en la tuberculosis, pues los enfermos pueden reactivarse o reinfectarse.
- Por lo tanto, la vacuna a conseguir debe superar la propia tuberculosis y, además sin causar lesión, algo realmente difícil.

BCG. Nuevas vacunas

- Se investigan más de 200 vacunas contra la TB.
- Las líneas de investigación están enfocadas principalmente a:
- **Preparados reforzados de BCG.**
- **Vacunas de Mtb mutante.**
- **Vacunas de subunidades de ADN o de moléculas de fusión.**
- El riesgo de preparados con microorganismos vivos, y la dificultad para comparar los resultados, ha obligado a:
- Proponer consensos para comparar los resultados y
- Fijar las condiciones de seguridad, recomendándose que al menos contenga dos mutaciones no reversibles.

VACCINATION ANTITUBERCULEUSE
1908
B.C.G.
1924
ACADÉMIE DE MÉDECINE
ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE