

---

# 8

## Vaccins actuels et efficacité vaccinale

En 1925-1926, la mortalité infantile atteint 130 décès pour 1 000 ; un nourrisson sur trois meurt de tuberculose, méningite ou miliaire, lorsque l'un des parents est tuberculeux. Dans les quartiers ouvriers comme celui de l'Arsenal à Brest, un nourrisson sur deux meurt en cas de tuberculose chez l'un des parents (Calmette, 1928). La mortalité est beaucoup plus faible chez les nourrissons vaccinés : ils prennent du poids et semblent en bonne santé. Lors de cette première période de mise en place de la vaccination par le BCG, aucune étude statistique n'est réalisée. Cependant, différents groupes de médecins et de chercheurs rapportent leurs résultats, sans oser procéder à des essais par rapport à un groupe contrôle non vacciné.

### Vaccins et souches vaccinales

Du point de vue des producteurs de vaccins, toutes les souches vaccinales ont pour origine la souche isolée entre 1908 et 1921 par Calmette et Guérin. Du fait des conditions d'entretien, de maintien en culture et de sélection des colonies dans les différents laboratoires producteurs, la souche originale s'est différenciée jusque dans les années 1960-1965. Jusqu'à cette date, les bactériologistes n'avaient pas de technique permettant de maintenir pendant longtemps les bactéries viables. À partir de 1960-1965, les techniques de lyophilisation ont permis de conserver les bactéries vivantes durant de très longues périodes, et de développer la méthode des lots de semence primaires et secondaires. Un protocole définit la production d'ampoules de bactéries lyophilisées constituant le lot de semence secondaire à partir d'une ampoule d'un stock de semence primaire. Ces lots secondaires comptent plusieurs milliers (50 000 à 100 000) d'ampoules. À partir de ces ampoules, les lots de production sont fabriqués selon un protocole bien établi : les bactéries constituant le vaccin distribué pour la vaccination ont été cultivées avec un nombre limité de repiquages, 4 par exemple, toujours identique pour un producteur donné. Le vaccin produit actuellement par chaque producteur est donc le même que celui produit par celui-ci il y a 40 ou 50 ans, le nombre des repiquages par rapport à la souche initiale étant identique. Ce point est

important à souligner car certains articles (Behr et Small, 1997 par exemple) rapportent une variation d'efficacité des souches vaccinales dans le temps durant les 40 ou 50 dernières années. La technique classique des lots primaires/secondaires précédant les lots de production ne peut pas aboutir à une variation de la virulence résiduelle, c'est-à-dire de l'immunogénicité d'une souche.

Les différences d'efficacité observées entre les « souches » vaccinales du BCG selon les producteurs sont expliquées par les dérives entre souches acquises durant la période 1925-1965, associées éventuellement à une sélection de certaines souches sur leur capacité à supporter une lyophilisation correcte. Une lyophilisation correcte implique un produit final, le vaccin, stable, résistant à des conditions inhabituelles de température (quelques heures ou jours dans un hangar chauffé au soleil par exemple) et comptant donc un nombre déterminé d'unités viables dans une dose de vaccin. D'un producteur à l'autre, il existe des différences dans le type de stabilisant utilisé pour la lyophilisation et dans le pourcentage de bactéries vivantes par rapport aux bactéries tuées lors de la lyophilisation. Ces proportions variables de bacilles vivants et de bacilles tués ont été décrites comme pouvant intervenir dans l'efficacité des vaccins (Milstien et Gibson, 1990). Cliniquement, la vaccination protectrice ne se met en place que si des bactéries vivantes, capables de se multiplier, sont administrées. L'influence de la part des bactéries tuées par rapport aux bactéries vivantes pour l'induction d'une protection ou d'une « tolérance » par les bactéries tuées ne semble pas avoir été explorée. Une sensibilisation éventuelle des sujets vaccinés par des molécules du stabilisant est aussi à prendre en compte. Par exemple, le vaccin produit à l'Institut Pasteur jusqu'en 1985 ne contenait que du glutamate comme stabilisant, le vaccin produit par l'Institut Mérieux contenait, et contient toujours, de l'albumine humaine. Ces variables sont certainement aussi importantes que les différences selon les souches.

## Réponses immunitaires

Il ne semble pas exister de réponses immunitaires très différentes lors de la vaccination par le BCG par rapport à celles induites par une infection active. L'exploration des réponses est difficile à faire chez l'homme car nous ne disposons que des cellules sanguines ; les explorations effectuées par lavages broncho-alvéolaires sont rares, il est en effet peu fréquent de faire ce type d'examen pour le diagnostic de tuberculose et il n'est pas éthique de le pratiquer à la seule fin de recherche. La lyse des bactéries tuberculeuses libère des constituants antigéniques connus sous le nom de tuberculine, ou PPD (*purified protein derivative*), qui contiennent de très nombreux peptides provenant de protéines qui sont en très grande majorité identiques chez *M. tuberculosis* et *M. bovis* BCG. L'utilisation de molécules particulières spécifiques de

*M. tuberculosis* ou *M. bovis* BCG (ESAT-6 par exemple) permet de différencier infection par *M. tuberculosis* et immunisation par le BCG (Ravn et coll., 1999). De même, des antigènes, protéines exprimées seulement lors de la phase de croissance de *M. tuberculosis* (Betts et coll., 2002) permettraient de différencier une tuberculose active ou une infection récente d'une immunisation ancienne ou d'un portage de bactéries quiescentes.

Il faut être très prudent dans l'analyse des réponses immunitaires expérimentales car la souris, animal actuellement très utilisé, ne fait pas une tuberculose mais une infection à *M. tuberculosis*. Les lésions sont très différentes de celles observées chez l'homme. La très grande majorité des bactéries sont intracellulaires chez les souris et extracellulaires chez l'homme développant une tuberculose. Les résultats expérimentaux observés chez le cobaye sont plus proches de ceux observés chez l'homme (Smith et Harding, 1977).

L'infection de primates non humains a donné lieu à des publications anciennes et les analyses avec nos outils modernes ne sont pas disponibles (Barclay et coll., 1970 et 1973 ; Janicki et coll., 1973 ; Chaparas et coll., 1975 ; Walsh, 1996).

Des études menées chez l'homme montrent que la réponse des lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th1 est diminuée dans l'infection par *M. tuberculosis* (Zhang et coll., 1995 et 1999). Les résultats rapportés par l'étude des anomalies génétiques conduisant à des BCGites disséminées et à des mycobactérioses non contrôlées sont en faveur de ce type de réponse. Il s'agit d'anomalies de l'axe cytokinique IL-12-interféron gamma, en particulier d'anomalies de la synthèse des récepteurs pour l'IFN- $\gamma$  et pour l'IL-12 (Newport et coll., 1996 ; Casanova, 2000). Des analyses du « protéome » des bactéries en fonction de leur état physiologique ou de leur environnement montrent que certains gènes peuvent être activés ou inhibés (Betts et coll., 2002). Des modifications post-traductionnelles peuvent affecter les épitopes, voire l'antigénicité des molécules (Horn et coll., 1999 ; Romain et coll., 1999).

## Données sur l'efficacité clinique de la vaccination

L'un des premiers essais contrôlés est celui mené par les Aronson entre 1936 et 1939 (Aronson et coll., 1958) parmi huit tribus indiennes où la tuberculose était fréquente. L'étude a porté sur 8 420 Indiens âgés de 1 à 60 ans. Parmi les moins de 20 ans, 90 % avaient une réaction positive à la tuberculine (5 % chez les moins de 5 ans). Parmi les jeunes dont la réaction à la tuberculine était négative (avec une dose de 100 UI), 1 551 ont reçu le vaccin et 1 457 ont reçu un placebo. Des examens médicaux annuels, systématiques, ont été effectués, incluant une radiographie pulmonaire jusqu'en 1944 puis tous les deux ans jusqu'en 1956. En 1944, 4,1 % des vaccinés ont développé une tuberculose contre 16,4 % des témoins (incluant 10 milliers, formes graves constamment mortelles à cette époque). De 1936 à 1956 (soit

sur les vingt ans de l'étude), il a été dénombré 13 décès dus à la tuberculose dans le groupe vacciné et 68 dans le groupe témoin.

Un autre essai contrôlé a été effectué en Angleterre en 1950 sur de grands enfants de 14 à 15 ans et demi (Hart et Sutherland, 1977). La cohorte comprenait 54 239 enfants. Parmi ceux qui avaient une réaction négative à la tuberculine (100 UI), 12 867 n'ont pas été vaccinés et 13 598 ont été vaccinés. La tuberculose étant alors fréquente, 21 957 (40,3 %) des enfants avaient une réaction positive à la tuberculine (10 UI). Le suivi médical a été effectué tous les 14 mois durant 10 ans puis tous les 3 à 5 ans, durant au total 20 ans. À 10 ans, il a été dénombré 213 cas de tuberculose dont 1 décès et 5 milliers (le traitement de la miliaire est devenu possible vers 1953-1955) parmi les 12 867 témoins et 48 cas parmi les 13 598 vaccinés. Après 20 ans, 248 cas de tuberculose ont été dénombrés chez les non-vaccinés et 62 chez les vaccinés par le BCG, et au total 274 cas chez les IDR<sup>+</sup>.

Ces deux types d'essais seraient inacceptables de nos jours ; en particulier, dès l'apparition d'une différence significative entre le groupe vacciné et le groupe non vacciné, l'essai devrait être suspendu afin de vacciner le groupe témoin non vacciné, surtout en l'absence d'un traitement médicamenteux reconnu efficace<sup>13</sup>.

L'essai commencé en 1948 en France (Gernez-Rieux et Gervois, 1973) a été conduit pour comparer la fréquence de la tuberculose dans une population d'enfants de 6 à 14 ans auxquels la vaccination par le BCG était proposée par rapport à un groupe témoin non vacciné constitué par les enfants n'ayant pas été vaccinés pour des raisons techniques (absents le jour de la vaccination ou autre) ou du fait du refus des parents (la vaccination n'était pas encore obligatoire). Les résultats à 20 ans ont montré une protection de 54 % pour les formes pulmonaires et de 85 % pour les autres formes de tuberculose, en particulier absence de méningite parmi les 15 618 sujets vaccinés contre 3 cas parmi les 3 169 sujets non vaccinés. Dans cette population, 1 000 vaccinations, effectuées en 1948-1951, ont permis d'éviter 46 cas de tuberculose pendant les 20 années ultérieures.

Ces trois essais tendent à montrer que l'effet protecteur de la vaccination dure au moins 15 ans. En 1998, Aronson et coll. (fille des précédents) ont repris les registres des services de santé des réserves indiennes pour retrouver les sujets ayant participé à l'étude de 1936 et ont examiné rétrospectivement cette cohorte pour les années 1948-1998. L'étude a montré que la protection par la vaccination BCG persiste au-delà de 20 ans. En 1992, le décès par tuberculose était significativement plus élevé chez les non-vaccinés que chez les vaccinés (*odds ratio*, OR : 3,2 ; IC 95 % [2,0-5,3]) (Aronson et coll., 1999). En 1998, l'incidence de la tuberculose était de 66 cas pour

---

13. Les traitements antibiotiques associés sont proposés en 1947, les traitements actifs associant l'isoniazide à d'autres antibiotiques sont mis en place à partir de 1954.

100 000 chez les vaccinés et 138 cas pour 100 000 chez les non-vaccinés, pour une efficacité vaccinale estimée à 52 % (IC 95 % [27-69 %]) (Aronson et coll., 2004). Dans les autres essais, le manque de données sur des périodes plus longues est dû à l'absence de possibilité de mettre en évidence un effet du fait de la diminution de la taille des effectifs et, heureusement, de la diminution de l'incidence de la maladie.

Le dernier essai prospectif contrôlé a été effectué sous l'égide de l'OMS dans le sud de l'Inde (Chingleput) en 1960 (WHO, 1979 et 1980). Il a concerné toute la population, vaccinée ou non sans tenir compte de l'éventuelle positivité de la réaction à la tuberculine. Cet essai n'a pas mis en évidence de protection dans le groupe vacciné. Du fait d'une méthodologie statistique impeccable, cet essai est apparu comme « démontrant » l'inefficacité du BCG. Parmi les différentes hypothèses évoquées lors de l'analyse des résultats, les experts réunis par l'OMS ont évoqué l'existence d'une possible compétition entre des mycobactéries de l'environnement ayant déjà infecté le sujet et le BCG. Une contamination par des mycobactéries de l'environnement protégerait contre une infection par *M. tuberculosis* (Smith et coll., 2000). Une étude cas-témoins réalisée récemment en Inde sur des enfants de 1 mois à 12 ans (Awasthi et Moin, 1999) a montré un effet protecteur de la vaccination vis-à-vis de la méningite tuberculeuse de 56 %.

À la fin des années 1980, devant l'émergence de souches multirésistantes de *M. tuberculosis* circulant aux États-Unis, un certain nombre de médecins américains ont demandé une analyse de l'ensemble des essais publiés concernant l'efficacité du vaccin. Colditz et coll. (1994 et 1995) ont repris l'essentiel des résultats publiés concernant les nourrissons ou les enfants et ont analysé ces résultats en utilisant les méthodes statistiques de méta-analyse.

Des essais prospectifs randomisés *versus* placebo, il ressort :

- un risque relatif de tuberculose pulmonaire de 0,49, soit une protection de 51 % (7 essais avec répartition au hasard des sujets vaccinés ou non, plus 2 essais avec répartition alternée et 4 avec répartition prédéterminée) ;
- un risque relatif de décès dus à la tuberculose (pour 7 essais) de 0,29, soit une protection de 71 %.

Les études cas-témoins (sujets vaccinés *versus* sujets témoins) ont donné les résultats suivants :

- 8 études cas-témoins effectuées chez des enfants montrent une moyenne d'effet protecteur de 55 % vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire ;
- 5 études cas-témoins après vaccination des nouveau-nés rapportent les cas de méningites (181 cas) : la protection est de 64 % ;
- 3 études cas-témoins rapportent les cas de tuberculoses disséminées, miliaires : la protection est de 78 % ;
- 3 études cas-témoins sont fondées sur les confirmations histologiques ou par cultures : la protection est de 83 %.

**Tableau 8.I : Bilan des principales études publiées sur l'efficacité de la vaccination par le BCG**

Références Type d'étude	Description	Résultats
Aronson et coll., 1958 Aronson et coll., 1999 États-Unis <i>Essai contrôlé</i>	Essai en 1936-1939 Indiens âgés de 1 à 60 ans (90 % des < 20 ans et 5 % des < 5 ans avaient IDR <sup>+</sup> )	Résultats après 8 ans (1944) : 4,1 % des vacc. avaient TB <i>versus</i> 16,4 % des non-vacc. Résultats après 20 ans (1956) : 13 décès TB chez vacc., 68 décès TB chez non-vacc. Résultats après plus de 50 ans (1992) : taux de décès par TB significativement plus élevé chez non-vacc. (OR : 3,2 ; IC 95 % [2,0-5,3])
Hart et Sutherland, 1977 Angleterre <i>Essai contrôlé</i>	Essai en 1950 Enfants de 14-15,5 ans avec IDR <sup>-</sup>	Résultats à 10 ans : 213 cas de TB chez les 12 699 témoins 48 cas de TB chez les 13 598 vaccinés Résultats à 20 ans : 2 498 cas de TB chez les témoins 62 cas de TB chez les vaccinés
Gernez-Rieux et Gervois, 1973 France <i>Essai contrôlé</i>	Essai commencé en 1948 Enfants d'âge scolaire	Résultats à 20 ans protection de 54 % pour les formes pulmonaires protection de 85 % pour les méningites et miliaires
Lotte et coll., 1988 France <i>Étude d'incidence</i>	Enfants de moins de 15 ans	Protection conférée par le BCG pour la méningite tuberculeuse : 91 %
Awasthi et Moin, 1998 Inde <i>Étude cas-témoins</i>	192 cas de méningite TB et 70 contrôles chez enfants de 1 mois à 12 ans	58,7 % de vaccinés parmi les 192 cas de méningite TB <i>versus</i> 75,7 % parmi les 70 témoins OR brut : 0,44 ; IC 95 % [0,24-0,81] ; p = 0,008 PE = 56,04 %
Colditz et coll., 1994 Colditz et coll., 1995 États-Unis <i>Méta-analyse</i>	Études chez nourrissons et enfants	Résultats des essais randomisés : protection de 51 % pour les formes pulmonaires protection de 71 % pour décès Résultats des études cas-témoins : protection de 55 % chez l'enfant pour les formes pulmonaires protection de 64 % pour les méningites après vaccination chez le nouveau-né protection de 78 % pour les miliaires
Rodrigues et coll., 1993 Angleterre <i>Méta-analyse</i>	10 essais contrôlés randomisés et 8 études cas-témoins	Effet protecteur contre méningites et miliaires TB de 86 % (IC 95 % [65-95]) dans les essais contrôlés et de 75 % (IC 95 % [61-84]) dans les études cas-témoins Effet protecteur contre TB pulm. très hétérogène
Schwoebel et coll., 1994 France <i>Surveillance active</i>	70 cas de méningite TB	61 % concernent adultes de plus de 44 ans 6 cas observés chez enfants de moins de 5 ans dont 2 avaient été vaccinés par le BCG (3 des 6 enfants sont décédés, parmi lesquels 1 avait été vacciné par le BCG) ; efficacité protectrice de la vaccination BCG dans cette tranche d'âge : 87,5 % (IC 95 % [30-98])

PE : *protective effect*

De ces études, il ressort que la protection apportée par le BCG est légèrement supérieure chez le nourrisson par rapport à l'enfant, de l'ordre de 80 % pour les formes graves (miliaires et méningites) et de 55 % pour les formes pulmonaires (Colditz et coll., 1994 et 1995).

Rodrigues et coll. (1993) évaluent la protection contre les méningites et miliaires dans les essais randomisés à 86 % et dans les études cas-témoins à 75 % ; Brewer (2000) en reprenant 13 essais cliniques et 10 études cas-témoins inclus dans la méta-analyse de Colditz indique que la vaccination BCG réduit significativement le risque de tuberculose d'environ 50 % et offre un effet protecteur contre les méningites de 64 %.

En France, la protection conférée par le BCG contre la méningite tuberculeuse a été évaluée à 91 % chez des enfants de moins de 15 ans dans une étude réalisée par Lotte et ses collaborateurs (1988), et à 87,5 % chez des enfants de moins de 5 ans par l'équipe de Schwoebel (Schwoebel et coll., 1994).

Toutes ces études sont résumées dans le tableau 8.I.

### **Efficacité vaccinale estimée d'après l'impact épidémiologique de l'arrêt de la vaccination**

À côté des études sur l'effet de la vaccination au sein d'une même population, il faut aussi noter les études ayant comparé l'impact épidémiologique de l'arrêt de la vaccination dans une région par rapport à une autre région poursuivant la vaccination ou les études ayant recherché l'impact de l'arrêt de la vaccination dans un même pays ayant pratiqué une vaccination généralisée auparavant.

Une étude compare la fréquence des méningites entre les anciennes Allemagne de l'Ouest (RFA) et de l'Est (RDA) de juin 1971 à décembre 1978. Les situations épidémiologiques étaient identiques, avec un risque annuel d'infection de 0,05 % en RFA et 0,04 % en RDA et une mortalité infantile de 14,7 pour 1 000 en RFA et 13,1 pour 1 000 en RDA. La RFA a arrêté la vaccination par le BCG en juin 1975, la RDA a poursuivi cette vaccination. Durant la période considérée, il y eut 57 méningites tuberculeuses pour 2,1 millions de nouveau-nés en RFA et aucune méningite en RDA pour 0,8 million de nouveau-nés. Les 57 méningites ont conduit à 13 décès, 23 cas de séquelles majeures, 9 encore sous traitement lors de l'étude et 12 guérisons (Wasz-Hockert et coll., 1988). Il faut noter que l'incidence de la tuberculose était alors celle qui est observée actuellement, en 2004, pour la région parisienne. Les auteurs concluent à l'intérêt de la vaccination BCG dans la prévention des méningites tuberculeuses de l'enfant même dans un pays de faible endémie de tuberculose.

Une étude rétrospective suédoise douze ans après l'arrêt de la vaccination par le BCG rapporte qu'en 1975, à l'arrêt de la vaccination par le BCG, l'incidence de la tuberculose chez les enfants était de 1,3 pour 100 000 et que cette incidence est passée à 10,1 pour 100 000 chez les enfants nés entre avril 1975 et fin 1980 (Romanus, 1988). L'application secondaire des directives de vaccination aux enfants nés dans les milieux défavorisés a réduit cette incidence sans cependant retrouver la faible incidence des années antérieures à 1975.

### **Facteurs de variation de l'efficacité vaccinale**

Les analyses de la littérature ont permis d'explorer des facteurs susceptibles d'intervenir sur les variations d'efficacité observées dans les différents essais vaccinaux documentés.

L'efficacité vaccinale du BCG est meilleure loin de l'équateur, la latitude géographique intervient pour 41 % de la variance (Colditz et coll., 1994 ; Fine, 1995). Concernant la voie d'administration (intranasale, rectale, intragastrique, sous-cutanée, orale), les expériences sur des souris et des cobayes n'ont pas montré de modification de l'efficacité vaccinale (Abolhassani et coll., 2000 ; Falero-Daiz et coll., 2000 ; Lagranderie et coll., 2000 et 2002). Quelques auteurs ont comparé les techniques d'administration : multipuncture ou injection intradermique (Al Jarad et coll., 1999 ; Ormerod, 2000), le type de BCG (lyophilisé ou non) (Milstien et Gibson, 1990), l'âge des enfants (Tseng et coll., 1997 ; Sedaghatian et coll., 1998 ; Thayyil-Sudhan et coll., 1999), la date de l'essai ; tous ces facteurs n'interviennent pas ou très peu dans l'efficacité vaccinale. De même, on note une absence d'effet de la souche vaccinale utilisée, des doses injectées, de l'intensité de la sensibilisation post-vaccinale à la tuberculine (Griffin et coll., 1999). Brewer et Colditz (1995) ont repris les données de la méta-analyse de Colditz et coll. (1994) pour examiner l'efficacité vaccinale en fonction des différences souches de BCG utilisées dans les essais. Les résultats sont non significatifs.

Les mycobactéries de l'environnement sont susceptibles d'expliquer en partie le gradient géographique de variation de l'efficacité. Des observations en Europe du nord (Suède) montrent que depuis l'arrêt de la vaccination par le BCG, il existe davantage de mycobactérioses (Romanus et coll., 1992), en particulier d'adénopathies chez l'enfant. L'augmentation éventuelle du nombre d'adénopathies avec ganglions cervicaux en particulier n'est pas très grave d'un point de vue de santé publique, mais représente un coût financier et humain important jusqu'à l'établissement du diagnostic.

Enfin, on peut évoquer l'influence éventuelle de la nutrition sur l'efficacité vaccinale. Les Pays-Bas ont connu une énorme famine en 1944-1945 pendant laquelle il y a eu plusieurs milliers de morts de faim. Les conditions sociales et d'environnement n'étaient pas modifiées. Cette année-là, il y a eu



un doublement des cas de tuberculose puis un retour à la normale dès 1946 (Styblo et coll., 1969). L'immunité antituberculeuse qui permettait de contrôler l'infection, de maintenir les bactéries quiescentes, a été « perdue » durant la famine. On peut rapprocher ces résultats de ceux rapportés par Fine et ses collaborateurs (Glynn et coll., 1998) concernant le Malawi, lors d'une période de très forte disette. Les résultats montrant la présence de lymphocytes T sensibilisés et l'absence ou la faible intensité des réactions à la tuberculine sont en faveur de cette interprétation. Des cobayes immunisés par le BCG ne sont pas capables d'induire une réponse immune anti-*M. tuberculosis* lorsqu'ils sont en disette protéique. La réponse immune réapparaît dès que la ration alimentaire redevient normale (Mainali et McMurray, 1998 ; Cegielski et McMurray, 2004). Les populations humaines soumises à des essais de vaccination par le BCG en France en 1948, en Angleterre en 1948 ou dans les tribus indiennes des États-Unis en 1936 étaient pauvres, voire très pauvres, mais pas en état de famine. Dans ces populations, le BCG a été montré efficace (efficacité de 70 % environ) vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire, des méningites et des miliaires durant 15 ou 20 ans. Dans ces essais de 1936 ou 1948, l'effet du BCG était acquis dès la fin de la cinquième année de surveillance. Il serait aujourd'hui impensable d'un point de vue éthique de continuer à surveiller de façon très précise le groupe placebo en comptant l'excès de nouveaux cas ou les décès par tuberculose (en 1936, il n'y avait pas d'antibiotiques). Il faut certainement prendre en compte cette dimension éthique dans la réflexion actuelle (Snider, 2000).

## Vaccination par le BCG et allergie

La publication de Shirakawa et coll. (1997) montre une relation entre une forte positivité de l'IDR à la tuberculine (induration = 10 mm) et une plus faible prévalence de l'asthme et de l'atopie en général. Dans cette étude, qui porte sur 867 écoliers japonais, les auteurs estiment que cette positivité est due à une réponse à l'infection par *M. tuberculosis*, voire, le cas échéant, à une revaccination BCG à l'âge de 6 ans.

Expérimentalement, le BCG protège des souris contre l'atopie (Erb et coll., 1998 ; Herz et coll., 1998), mais surtout, un extrait de BCG ne contenant pas de bactéries vivantes permet de contrôler l'asthme expérimental de la souris et du cobaye (G. Marchal, communication personnelle). Il s'agit d'un effet intéressant, susceptible d'applications cliniques, mais les doses employées sont des doses beaucoup plus élevées en termes de corps bactériens que celles utilisées pour la vaccination. Il est possible de les injecter en grande quantité car il s'agit de bactéries mortes ou d'extraits, il ne faut donc pas attendre ce type d'effet avec le vaccin.

Une étude épidémiologique portant sur différents pays développés montre qu'il existe une relation inverse entre la fréquence de la tuberculose maladie

et la fréquence de l'asthme (von Mutius et coll., 2000). Ce résultat apparaît plus nettement que l'effet de la vaccination par le BCG. Il peut être fait l'hypothèse que le nombre de bacilles injectés pour la vaccination étant 100 ou 1 000 fois moindre que lors d'une tuberculose, une activité « anti-asthmatique » associée aux bacilles ne peut être mise en évidence qu'avec de fortes quantités de bacilles.

### **Efficacité du BCG contre les mycobactérioses atypiques**

L'efficacité du vaccin BCG *M. bovis* contre la tuberculose pulmonaire varie énormément dans des populations différentes. Cette variation est attribuée à des interactions entre le vaccin et les mycobactéries de l'environnement mais le mécanisme n'est pas encore vraiment clarifié.

#### **Effet de l'infection par les mycobactéries atypiques sur l'efficacité du BCG**

En 1966, Palmer et Long, pour expliquer l'échec de la vaccination dans le sud des Etats-Unis, firent l'hypothèse qu'un contact préalable avec des mycobactéries non tuberculeuses offrait un certain niveau de protection contre la tuberculose et que l'effet protecteur supplémentaire du vaccin BCG était masqué (Palmer et Long, 1966). L'étude de Brandt et coll. (2002) confirme qu'une exposition préalable à une mycobactérie environnementale apporte un certain niveau de protection immunitaire vis-à-vis d'autres mycobactéries et entre autre le bacille de Calmette et Guérin. Cependant, cet effet n'est pas suffisant pour diminuer de façon significative la croissance de *M. tuberculosis*, qui se multiplie avec la même vitesse chez les souris sensibilisées avec ces mycobactéries environnementales. Que cette sensibilisation préalable aux mycobactéries environnementales interfère avec la vaccination BCG humaine a été fortement suggéré par un certain nombre d'observations :

- le succès du BCG dans des populations de nouveau-nés non encore mis en contact avec des mycobactéries environnementales (Colditz et coll., 1995) ;
- l'observation d'un faible pourcentage de conversion de l'IDR à la tuberculine avec un diamètre d'induration au test cutané faible et une réponse transitoire avec une faible fréquence de cellules spécifiques de *Mycobacterium* et pas d'immunité protectrice contre la tuberculose après vaccination BCG dans les régions qui ont une sensibilisation importante aux mycobactéries non tuberculeuses (Inde, Malawi) comparées à celles qui sont faiblement sensibilisées (Danemark, Royaume-Uni).

Afin de comparer les mécanismes responsables des différences de protection conférée par le BCG observées entre Malawi (0 % vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire) et Royaume-Uni (50-80 %), une étude randomisée impliquant 483 adolescents et jeunes adultes du Malawi et 180 adolescents du

Royaume-Uni a été réalisée. Les réponses mesurant la production *in vitro* d'IFN- $\gamma$  et les valeurs de l'hypersensibilité retardée (HSR) sont plus élevées au Malawi qu'au Royaume-Uni avant la vaccination : 61 % (331/546) *versus* 22 % (47/213) pour la réponse IFN- $\gamma$  et 46 % (236/517) *versus* 13 % (27/211) pour l'HSR. Un an après la vaccination, la réponse IFN- $\gamma$  augmente plus au Royaume-Uni qu'au Malawi, avec respectivement 83 % (101/122) et 78 % (251/321) des groupes vaccinés, avec des distributions similaires dans les deux populations. La réponse cutanée augmente plus au Royaume-Uni qu'au Malawi, les deux types de réponses évoluant dans le même sens. Il est probable que la sensibilité aux mycobactéries environnementales soit le déterminant le plus important des différences observées dans la protection par le BCG entre les deux populations (Black et coll., 2002).

### **Effet protecteur du BCG et de l'infection par des mycobactéries atypiques sur la tuberculose**

L'efficacité protectrice du BCG et celle de *M. avium intracellulare* (MAI) ont été comparées sur des cobayes infectés par voie aérienne par trois souches différentes de *M. tuberculosis* (deux souches isolées de crachats provenant d'individus impliqués dans l'essai vaccinal de Chingleput et la souche de laboratoire H37Rv), puis vaccinés avec BCG, MAI ou placebo et ensuite réinfectés. L'infection bacillaire est évaluée par le nombre de lésions pulmonaires et spléniques pour estimer la protection par les différents traitements. Ce travail montre que BCG et MAI protègent bien et de manière identique contre des souches de *M. tuberculosis* de faible virulence, MAI protégeant un peu plus efficacement contre des souches plus virulentes. Une infection par MAI n'altère pas la capacité du BCG à protéger contre l'infection tuberculeuse (Edwards et coll., 1982).

### **Efficacité du BCG sur les infections à mycobactéries atypiques**

La mesure de la production d'IFN- $\gamma$  après stimulation *in vitro* des lymphocytes sanguins par des antigènes provenant de 9 espèces de mycobactéries a été réalisée chez 616 jeunes adultes vivant dans le nord du Malawi, où le BCG ne protège pas contre la tuberculose pulmonaire. La production d'IFN- $\gamma$  est la plus élevée pour les PPD de *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. scrofulaceum* (le complexe MAIS). Il existe une corrélation entre la production d'IFN- $\gamma$  et les relations phylogénétiques entre les différentes espèces de mycobactéries. Un essai contrôlé randomisé a été réalisé pour mesurer la production d'IFN- $\gamma$  en réponse à la PPD de *M. tuberculosis* qui peut être attribuée à la vaccination BCG. La réponse IFN- $\gamma$  attribuable au BCG est plus élevée chez les individus ayant une réponse initiale faible aux antigènes MAIS que chez ceux ayant une réponse élevée. Bien que statistiquement non significatif, ce résultat est en accord avec l'hypothèse selon laquelle une exposition préalable à une mycobactérie environnementale interfère avec la

réponse immune à la vaccination BCG (Black et coll., 2001a et b). Les individus présentant une induration aux antigènes les plus réactifs sont plus à risque de faire une tuberculose et une lèpre que les individus exposés aux antigènes moins réactifs. Cette protection vis-à-vis d'une exposition naturelle à un certain nombre de mycobactéries environnementales peut expliquer les distributions géographiques des mycobactérioses et a d'importantes implications sur les mécanismes et la mesure de la protection vis-à-vis des mycobactéries environnementales (Fine et coll., 2001).

**En conclusion,** la vaccination BCG utilisée depuis 1921 chez l'homme a montré son efficacité. Même si la vaccination des nourrissons par le BCG n'empêche pas l'infection par *M. tuberculosis* et n'a pas d'effet sur la transmission de la tuberculose maladie, elle confère une protection importante contre la méningite et la tuberculose disséminée chez le nourrisson et le jeune enfant. Le vaccin est aussi efficace contre les autres mycobactéries, puisque des observations faites en Europe du Nord montrent que depuis l'arrêt de la vaccination par le BCG il existe davantage de mycobactérioses, en particulier d'adénopathies, chez l'enfant non vacciné. La protection apportée par le BCG vis-à-vis de la tuberculose maladie est estimée chez l'enfant jusqu'à 85 % pour les formes graves (miliaires et méningites) et jusqu'à 75 % pour les formes pulmonaires.

## BIBLIOGRAPHIE

ABOLHASSANI M, LAGRANDE M, CHAVAROT P, BALAZUC AM, MARCHAL G. Mycobacterium bovis BCG induces similar immune responses and protection by rectal and parenteral immunization routes. *Infect Immun* 2000, **68** : 5657-5662

AL JARAD N, EMPEY DW, DUCKWORTH G. Administration of the BCG vaccination using the multipuncture method in schoolchildren : a comparison with the intradermal method. *Thorax* 1999, **54** : 762-764

ARONSON JD, ARONSON CFT, AYLOR HC. A twenty-year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. *Arch Intern Med* 1958, **101** : 881-893

ARONSON N, SANTOSHAM R, HOWARD G, COMSTOCK L, HARRISON RA. et coll. The long term efficacy of BCG vaccine. 39<sup>th</sup> interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 26-29 septembre 1999. *ICAAC*, 1999, **143** : 381

ARONSON N, SANTOSHAM R, HOWARD G, COMSTOCK L, HARRISON RA et coll. Long term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives : a 60-year follow-up study. *JAMA* 2004, **291** : 2086-2091

AWASTHI S, MOIN S. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis. *Indian Pediatr.* 1999, **36** : 455-460

BARCLAY WR, ANACKER RL, BREHMER W, LEIF W, RIBI E. Aerosol-induced tuberculosis in subhuman primates and the course of the disease after intravenous BCG vaccination. *Infect Immun* 1970, **2** : 574-582

- BARCLAY WR, BUSEY WM, DALGARD DW, GOOD RC, JANICKI BW et coll. Protection of monkeys against airborne tuberculosis by aerosol vaccination with bacillus Calmette-Guerin. *Am Rev Respir Dis* 1973, **107** : 351-358
- BEHR MA, SMALL PM. Has BCG attenuated to impotence ? *Nature* 1997, **389** : 133-134
- BETTS JC, LUKEY PT, ROBB LC, MCADAM RA, DUNCAN K. Evaluation of a nutrient starvation model of Mycobacterium tuberculosis persistence by gene and protein expression profiling. *Mol Microbiol* 2002, **43** : 717-731
- BLACK GF, DOCKRELL HM, CRAMPIN AC. et coll. Patterns and implications of naturally acquired immune responses to environmental and tuberculous mycobacterial antigens in Northern Malawi. *J Infect Dis* 2001a, **184** : 322-329
- BLACK GF, FINE PEM, WARNDORFF DK, FLOYD S, WEIR RE et coll. Relationship between IFN- $\gamma$  and skin test responsiveness to Mycobacterium tuberculosis PPD in healthy, non BCG-vaccinated young adults in Northern Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001b **5** : 664-672
- BLACK GF, WEIR RE, FLOYD S, BLISS L, WARNDORFF DK et coll. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK : two randomised controlled studies. *Lancet* 2002, **359** : 1393-1401
- BRANDT L, FEINO CUNHA J, WEINREICH OLSEN A, CHILIMA B, HIRSCH P et coll. Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine : some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun* 2002, **70** : 672-678
- BREWER TF. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine : a meta-analysis of the literature. *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S64-S67
- BREWER TF, COLDITZ GA. Relationship between bacille Calmette-Guerin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1995, **20** : 126-135
- CALMETTE A. La vaccination préventive de la tuberculose par le BCG (Bacille Calmette-Guérin). Rapport présenté à la conférence internationale du BCG réunie à Paris, 15-18 octobre 1928 par la section d'hygiène de la Société des nations. *Ann Inst Pasteur* 1928, **42** (n° 12 bis) : 1-60
- CASANOVA JL. Mendelian predisposition to mycobacterial infections in humans. *J Soc Biol* 2000, **194** : 25-28
- CEGIELSKI JP, MCMURRAY DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis : evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, **8** : 286-298
- CHAPARAS SD, GOOD RC, JANICKI BW. Tuberculin-induced lymphocyte transformation and skin reactivity in monkeys vaccinated or not vaccinated with bacille Calmette-Guerin, then challenged with virulent Mycobacterium tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1975, **112** : 43-47
- COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, WILSON ME, BURDICK E et coll. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994, **271** : 698-702

COLDITZ GA, BERKEY CS, MOSTELLER F, BREWER TF, WILSON ME et coll. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995, **96** : 29-35

EDWARDS ML, GOODRICH JM, MULLER D, POLLACK A, ZIEGLER JE, SMITH DW. Infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* and the protective effect of Bacille Calmette-Guerin. *J Infect Dis* 1982, **145** : 733-741

ERB KJ, HOLLOWAY JW, SOBECK A, MOLL H, LE GROS G. Infection of mice with *Mycobacterium bovis-bacillus Calmette-Guérin* (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia. *J Exp Med* 1998, **187** : 561-569

FALERO-DIAZ G, CHALLACOMBE S, BANERJEE D, DOUCE G, BOYD A, IVANYI J. Intranasal vaccination of mice against infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine* 2000, **18** : 3223-3229

FINE FEM. Variation in protection by BCG : implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995, **346** : 1339-1345

FINE PEM, FLOYD S, STANFORD JL, NKHOSA P, KASUNGA A et coll. Environmental mycobacteria in northern Malawi : implications for the epidemiology of tuberculosis and leprosy. *Epidemiol Infect* 2001, **126** : 379-387

FLYNN JL, CHAN J, TRIEBOLD KJ, DALTON DK, STEWART TA, BLOOM BR. An essential role for interferon gamma in resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Exp Med* 1993, **178** : 2249-2254

GERNEZ-RIEUX C, GERVOIS M. Protection conferred by BCG during the twenty years following vaccination. *Bull World Health Organ* 1973, **48** : 139-145

GLYNN JR, WARNDORFF DK, FINE PE, MUNTHALI MM, SICHONE W, PONNIGHAUS JM. Measurement and determinants of tuberculosis outcome in Karonga District, Malawi. *Bull World Health Organ* 1998, **76** : 295-305

GRIFFIN JF, MACKINTOSH CG, SLOBBE L, THOMSON AJ, BUCHAN GS. Vaccine protocols to optimise the protective efficacy of BCG. *Tuber Lung Dis.* 1999, **79** : 135-143

HART PD, SUTHERLAND I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life : Final report to the Medical Research Council. *Br Med J* 1977, **2** : 293-295

HERZ U, GERHOLD K, GRUBER C, BRAUN A, WAHN U et coll. BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol* 1998, **102** : 867-874

HORN C, NAMANE A, PESCHER P, RIVIERE M, ROMAIN F et coll. Decreased capacity of recombinant 45/47-kDa molecules (Apa) of *Mycobacterium tuberculosis* to stimulate T lymphocyte responses related to changes in their mannosylation pattern. *J Biol Chem* 1999, **274** : 32023-32030

JANICKI BW, GOOD RC, MINDEN P, AFFRONTI LF, HYMES WF. Immune responses in rhesus monkeys after bacille Calmette-Guerin vaccination and aerosol challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1973, **107** : 359-366

LAGRANDERIE M, CHAVAROT P, BALAZUC AM, MARCHAL G. Immunogenicity and protective capacity of *Mycobacterium bovis* BCG after oral or intragastric administration in mice. *Vaccine* 2000, **18** : 1186-1195

- LAGRANDERIE M, BALAZUC AM, ABOLHASSANI M, CHAVAROT P, NAHORI MA et coll. Development of mixed Th1/Th2 type immune response and protection against Mycobacterium tuberculosis after rectal or subcutaneous immunization of newborn and adult mice with Mycobacterium bovis BCG. *Scand J Immunol* 2002, **55** : 293-303
- LOTTE A, BURGHARD G, PETITJEAN R, PERDRIZET S, COOREMAN J et coll. Reduction in the risk of tuberculous meningitis in children in France. Impact of BCG vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 52-56
- MAINALI ES, MCMURRAY DN. Protein deficiency induces alterations in the distribution of T cell subsets in experimental pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 1998, **66** : 927-931
- MILSTIEN JB, GIBSON JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO : a review of factors that influence vaccine effectiveness and safety. *Bull WHO* 1990, **68** : 93-108
- NEWPORT MJ, HUXLEY CM, HUSTON S, HAWRYLOWICZ CM, OOSTRA BA et coll. A mutation in the interferon-gamma receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1941-1949
- ORMEROD LP. BCG vaccination by multipuncture method. *Thorax* 2000, **55** : 345
- PALMER C, LONG M. Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1966, **94** : 553-568
- RAVN P, DEMISSIE A, EGUALE T, WONDWOSSON H, LEIN D et coll. Human T cell responses to the ESAT-6 antigen from Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1999, **179** : 637-645
- RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 1154-1158
- ROMAIN F, HORN C, PESCHER P, NAMANE A, RIVIERE M et coll. Deglycosylation of the 45/47-kilodalton antigen complex of Mycobacterium tuberculosis decreases its capacity to elicit in vivo or in vitro cellular immune responses. *Infect Immun* 1999, **67** : 5567-5572
- ROMANUS V. Swedish experience 12 years after the cessation of general BCG vaccination of newborns in 1975. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 34-38
- ROMANUS V, SVENSSON A, HALLANDER HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis in swedish-born children between 1969 and 1989. *Tuber Lung Dis* 1992, **73** : 150-161
- SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Tuberculous meningitis in France in 1990 : characteristics and impact of BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1994, **75** : 44-48
- SEDAGHATIAN MR, HASHEM F, MOSHADDEQUE HOSSAIN M. Bacille Calmette Guerin vaccination in pre-term infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998, **2** : 679-682
- SHIRAKAWA T, ENOMOTO T, SHIMAZU S, HOPKIN JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997, **275** : 77-79
- SMITH D, WIEGESHAUS E, BALASUBRAMANIAN V. An analysis of some hypotheses related to the Chingelput bacille Calmette-Guerin trial. *Clin Infect Dis* 2000, **31** : S77-S80

- SMITH DW, HARDING GE. Animal model of human disease. Pulmonary tuberculosis. Animal model : Experimental airborne tuberculosis in the guinea pig. *Am J Pathol* 1977, **89** : 273-276
- SNIDER DE Jr. Ethical issues in tuberculosis vaccine trials. *Clin Infect Dis* 2000, **30** : S271-S275
- STYBLO K, MEIJER J, SUTHERLAND I. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1 : the transmission of tubercle bacilli ; its trend in a human population. *Bull Int Union Tuberc* 1969, **42** : 1-104
- THAYYIL-SUDHAN S, KUMAR A, SINGH M, PAUL VK, DEORARI AK. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999, **81** : F64-F66
- TSENG E, NESBITT A, O'SULLIVAN D. Audit of the implementation of selective neonatal BCG immunisation in south east London. *Commun Dis Rep Cdr Rev* 1997, **7** : R165-R168
- VON MUTIUS E, PEARCE N, BEASLEY R, CHENG S, VON EHRENSTEIN O et coll. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000, **55** : 449-453
- WALSH GP, TAN EV, DELA CRUZ EC, ABALOS RM, VILLAHERMOSA LG et coll. The Phillipine cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) provides a new nonhuman primate model of tuberculosis that resembles human disease. *Nat Med* 1996, **2** : 430-436
- WASZ-HOCKERT O, GENZ H, LANDMANN H, OCKLITZ H. Influence de la vaccination des nouveau-nés par le BCG sur l'incidence des méningites tuberculeuses post-primaires chez l'enfant. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1988, **63** : 52-54
- WHO. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Bull World Health Organ* 1979, **57** : 819-827
- WHO. Tuberculosis Prevention Trial, Madras. Trial of BCG vaccines in South India for tuberculosis prevention. *Indian J Med Res* 1980, **72** : 1-74
- ZHANG M, LIN Y, IYER DV, GONG J, ABRAMS JS, BARNES PF. T-cell cytokine responses in human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995, **63** : 3231-3234
- ZHANG M, GONG J, PRESKY DH, XUE W, BARNES PF. Expression of the IL-12 receptor beta 1 and beta 2 subunits in human tuberculosis. *J Immunol* 1999, **162** : 2441-2447