

## Infections sévères associées à la vaccination par le BCG

Différentes pathologies peuvent être à l'origine d'une infection grave après vaccination par le BCG (bacille de Calmette et Guérin), vaccin vivant atténué issu d'une souche non virulente de *M. bovis*. Pour une partie de ces infections, un déficit immunitaire primaire a pu être mis en évidence. Il a été établi récemment que des anomalies immunologiques expliquent certaines BCGites disséminées et sont associées à une susceptibilité particulière aux infections par des mycobactéries environnementales, sans être à l'origine d'un déficit immunitaire « classique » (Casanova et Abel, 2002). Toutefois, l'étiologie d'environ 25 % des BCGites disséminées est encore inconnue aujourd'hui.

### Déficits immunitaires primaires « classiques »

Plus de 100 anomalies mendéliennes à l'origine de graves déficits immunitaires ont été caractérisées ; les patients affectés sont généralement très sensibles à de nombreux virus, bactéries, champignons et protozoaires. Seules quelques-unes de ces anomalies prédisposent à des infections graves par le BCG ou des mycobactéries environnementales. Il s'agit principalement de déficits immunitaires combinés sévères (DICS) (Casanova et Abel, 2002).

### Déficits immunitaires combinés sévères

Les enfants atteints d'un DICS sont dépourvus de lymphocytes T fonctionnels, ce qui les rend extrêmement sensibles à de multiples agents infectieux. Il existe plusieurs types de DICS. En France, l'incidence globale est estimée à environ 1/100 000 naissances (de Saint-Basile, 2003a). L'espérance de vie d'un enfant « DICS » non traité est de 12-18 mois ; une greffe de moelle osseuse offre une espérance de survie de 30 ans.

Environ 50 % des DICS sont liés au chromosome X ; l'incidence est de l'ordre de 1/200 000 naissances (de Saint-Basile, 2003a). Le gène muté est celui de la chaîne gamma commune à plusieurs récepteurs de lymphokines ; la mutation est récessive. L'absence de récepteurs fonctionnels empêche la maturation de cellules progénitrices dans la moelle osseuse, et les malades n'ont ni lymphocytes T ni cellules NK (*natural killer*) fonctionnels ; ils n'ont pas en revanche de déficit en lymphocytes B.

Certains enfants atteints de DICS sont totalement dépourvus de lymphocytes T et B fonctionnels, mais possèdent des cellules NK fonctionnelles. Environ 20 à 30 % des DICS sont de type T(-)B(-)NK(+); l'incidence de ces formes de DICS est évaluée à 1/500 000 naissances (de Saint-Basile, 2003b). L'absence de lymphocytes B et T fonctionnels est due à une impossibilité de recombinaison « V(D)J » au sein des gènes des récepteurs caractéristiques de ces cellules (respectivement immunoglobulines et TCR, *T cell receptors*), recombinaison indispensable à la génération des répertoires B et T et à la maturation des lymphocytes. Les gènes mutés peuvent être l'un des deux gènes *RAG* (*recombination-activating gene*) ou le gène *Artemis*; dans ce dernier cas, les patients présentent une forte sensibilité cellulaire aux radiations ionisantes.

D'autres déficits immunitaires combinés sévères, plus rares, ont été caractérisés. Dans certains, comme par exemple le déficit en adénosine désaminase (ADA), les patients n'ont ni lymphocytes ni cellules NK fonctionnels; il existe aussi des DICS où les cellules B et NK sont fonctionnelles. Vis-à-vis du BCG et de mycobactéries environnementales faiblement virulentes, c'est l'absence de lymphocytes T qui paraît cruciale: qu'ils possèdent des lymphocytes B et/ou des cellules NK, les enfants porteurs d'un DICS sont très vulnérables au BCG. Après vaccination par le BCG, un tiers à la moitié d'entre eux développent une infection disséminée. Des infections par certaines mycobactéries environnementales ont exceptionnellement été décrites chez des sujets atteints d'un DICS (Casanova et Abel, 2002).

### **Autres déficits (relatifs à la défense contre de nombreux types d'agents infectieux)**

D'après la littérature internationale, quelques rares cas de BCGites disséminées ont pu être associés à un petit nombre d'autres déficits immunitaires primaires « classiques » (Casanova et Abel, 2002).

La granulomatose septique chronique se caractérise par un défaut de destruction des bactéries et champignons phagocytés par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages, lié à une anomalie de la NADPH oxydase. L'incidence est estimée à environ 1/500 000 naissances. Une BCGite disséminée peut se produire après vaccination par le BCG (dans 10 % des cas), mais les réactions localisées sont plus fréquentes.

Les sujets atteints d'hyperimmunoglobulinémie E sont susceptibles aux infections bactériennes et fongiques. Un seul cas de BCGite disséminée a été rapporté en lien avec cette affection dans la littérature internationale (Pasic et coll., 1988).

Le syndrome de DiGeorge est provoqué par une microdélétion du chromosome 22 (22q11) et touche 1 enfant sur 5 000 à la naissance (Philip, 2002). Le diagnostic est généralement fait en période néonatale; outre différentes malformations, ces enfants peuvent présenter un déficit immunitaire. Un cas

de BCGite disséminée associé à ce syndrome a été relevé dans la littérature internationale (Casanova et coll., 1995).

Pour quelques autres déficits immunitaires primaires « classiques », des sensibilités particulières à des mycobactéries environnementales, mais pas au BCG, ont été rapportées (Casanova et Abel, 2002).

### Déficits héréditaires de l'axe interleukine 12-interféron gamma

Des études récentes ont montré l'existence de déficits particuliers associés à une susceptibilité aux mycobactéries faiblement pathogènes (mycobactéries environnementales et BCG). Il s'agit de défauts héréditaires liés à des mutations rares des gènes intervenant dans l'axe IL-12/INF- $\gamma$  (Casanova et Abel, 2002).

Différents types de mutations dans 5 gènes autosomaux (*IFN $\gamma$ R1* codant la sous-unité 1 du récepteur de l'INF- $\gamma$  ; *IFN $\gamma$ R2* codant la sous-unité 2 du récepteur de l'INF- $\gamma$  ; *IL12 $\beta$*  codant la sous-unité p40 de l'IL-12 ; *IL-12R $\beta$ 1* codant la sous-unité 1 du récepteur de l'IL-12 ; *STAT1* codant la molécule STAT1 (*signal transducer and activator of transcription 1*)) ont été mis en évidence et définissent plusieurs maladies génétiques.

Les défauts complets de l'une des chaînes du récepteur de l'IFN- $\gamma$  (*IFN $\gamma$ R1* ou *IFN $\gamma$ R2*) prédisposent, pendant la petite enfance, à des infections contre lesquelles les défenses immunitaires ne peuvent lutter et qui nécessitent une transplantation médullaire. Ces enfants sont à haut risque de mycobactériose précoce, disséminée, sans granulome et d'évolution le plus souvent fatale avant l'âge de 3 ans. Cette sensibilité concerne le BCG comme certaines mycobactéries environnementales.

Des défauts partiels (*IFN $\gamma$ R1*, *IFN $\gamma$ R2*, *STAT1*) et des défauts complets (*IL-12R $\beta$ 1* et *IL-12p40*) se caractérisent par des infections plus tardives par des mycobactéries environnementales, la formation de granulomes matures et un meilleur pronostic. Ces enfants sont aussi à risque de BCGite disséminée. Les antibiotiques, enrichis, si nécessaire, en IFN- $\gamma$ , peuvent se révéler efficaces contre ces différentes infections.

L'incidence de ces différents déficits est d'environ 1 à 10 cas par million de naissances. On considère que lorsqu'ils sont vaccinés par le BCG, 90 % de ces enfants développent une BCGite disséminée.

**En conclusion**, pour les enfants porteurs d'un déficit immunitaire classique ou d'un déficit touchant l'axe IL-12/INF- $\gamma$ , la vaccination par le BCG représente un risque d'infection locale ou disséminée. On estime à 8 le nombre annuel de naissances d'enfants porteurs de DICS en France, et à 4 le nombre

de BCGites disséminées chez ces derniers. D'après les données d'incidence, chez les enfants porteurs d'une anomalie de l'axe IL-12/INF- $\gamma$ , on peut estimer le nombre annuel de cas de BCGites disséminées à 5. Au total, si l'on tient compte des BCGites dont l'origine reste encore inconnue, le nombre annuel de BCGites disséminées serait d'environ 12.

Chez les enfants ayant un déficit incomplet IFN- $\gamma$  ou IL-12, le BCG peut contribuer au diagnostic. En revanche, chez les enfants porteurs d'un DICS, le BCG peut être fatal. À l'âge de 6 mois, le diagnostic de ces déficits combinés sévères est généralement posé. Si la vaccination BCG est réalisée après 6 mois, en améliorant le diagnostic on devrait pouvoir éviter les BCGites chez les enfants porteurs d'un DICS.

**Jean-Laurent Casanova**

*Service d'immunologie et d'hématologie pédiatriques  
de l'hôpital Necker-Enfants malades  
Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses,  
UMR université René Descartes-Inserm U 550,  
faculté de médecine Necker-Enfants malades, Paris*

## BIBLIOGRAPHIE

CASANOVA JL, JOUANGUY E, LAMHAMEDI S, BLANCHE S, FISCHER A. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet* 1995, **346** : 581

CASANOVA JL, ABEL L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria : the human model. *Annu Rev Immunol* 2002, **20** : 581-620

DE SAINT BASILE G. Le déficit immunitaire combiné sévère ; T – B + de transmission liée au chromosome X. Encyclopédie Orphanet. Mai 2003a. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-xdics.pdf>

DE SAINT BASILE G. Le déficit immunitaire combiné sévère de type alymphocytose [T–B–]. Encyclopédie Orphanet. Mai 2003b. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-DICS.pdf>

PASIC S, LILIC D, PEJNOVIC N, VOJVODIC D, SIMIC R, ABINUN M. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr* 1998, **87** : 702-704

PHILIP N. Le syndrome de DiGeorge ou microdélétion 22q11. Encyclopédie Orphanet. Mars 2002. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-22q11.html>