



HAL
open science

BCGites chez les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère : étude rétrospective

Mélusine Kiener

► **To cite this version:**

Mélusine Kiener. BCGites chez les patients atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère : étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01472107

HAL Id: dumas-01472107

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01472107>

Submitted on 20 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 109

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

BCGites chez les patients atteints d'un déficit immunitaire
combiné sévère : étude rétrospective

Présentée et soutenue publiquement
le 25 septembre 2012

Par

Mélusine KIENER

Née le 15 février 1982 à Limoges (87)

Dirigée par Mme Le Docteur Bénédicte Neven

Jury :

M. Le Professeur Alain Fischer Président

M. Le Professeur Emmanuel Grimpel

Mme Le Docteur Capucine Picard



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Docteur Bénédicte Neven pour avoir accepté de m'encadrer dans ce travail et d'être ma directrice de thèse. Merci Bénédicte pour ton calme, ta disponibilité et tes corrections jusqu'à des heures tardives.

Mes remerciements vont également au Professeur Alain Fischer, qui a accepté d'être mon Président de jury. Merci de m'avoir accueillie en tant qu'interne dans votre service, stage que j'ai beaucoup apprécié et qui m'a donné la possibilité de débiter ce travail de thèse.

Je suis également très reconnaissante à Emmanuel Grimprel d'avoir accepté d'être membre du jury ainsi que de m'accueillir prochainement dans son service. Même si l'internat a des avantages, j'ai maintenant hâte de commencer mon clinicat, qui plus est, dans un service de pédiatrie générale.

Je remercie le Docteur Capucine Picard d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour ta disponibilité et tes conseils sur ce travail.

J'ai également une pensée chaleureuse pour tous les médecins et le personnel paramédical qui m'ont encadrée et entourée au cours de mes stages d'internat, d'externat ainsi qu'au cours de mes gardes, et qui m'ont aidée à être le médecin que je deviens.

Merci à tous mes amis de la faculté et à mes co-internes qui m'ont accompagnée (et supportée) dans des moments parfois difficiles. Je pense à Fanny, Lise-marie, Hélène, Thomas, Guillaume, Pierre, Marie, Thomas, Ouidad, Ariane, Virginie, Dora, Sabine, François, Jamal, Pénélope, Sébastien, Isabel, Amina, Sonda, Marie-Louise, Céline et Laurène.

Merci à tous mes amis non médecins, qui me sont restés fidèles malgré mes absences, mon manque de disponibilité et ma fatigue parfois chronique. Merci particulièrement à Agnès, Camille, Yannick, Cyril, Amélie, Elie, Loïg, Mathilde et Fabiàn.

Merci à toute ma famille de m'avoir soutenue, encouragée et même nourrie pendant ces très longues études qui s'achèvent enfin.

Merci à Antoine pour ton soutien quotidien, ta participation. Merci d'être toujours là après toutes ces années. Et merci à au clown Célestin de mettre de la joie et de l'animation à la maison.

Table des matières

INTRODUCTION	5
TUBERCULOSE ET BCG	5
DANS LE MONDE	5
EN FRANCE	5
BCGITE	6
DEFICIT IMMUNITAIRE COMBINE SEVERE	7
DIAGNOSTICS MOLECULAIRES ET PHYSIOPATHOLOGIE	7
EVOLUTION NATURELLE	7
TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES	9
OBJECTIFS DE CETTE ETUDE	9
MATERIEL ET METHODES	10
PATIENTS	10
CLASSIFICATION DES BCGITES	10
COLLECTE DES DONNEES	10
ANALYSE STATISTIQUE	11
RESULTATS	12
FACTEURS DE RISQUE DE BCGITE	12
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVEC BCGITE	15
DIAGNOSTICS MOLECULAIRES ET CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES	15
CONTEXTE VACCINAL	15
GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES	15
CARACTERISTIQUES DES BCGITES	17
MODE DE REVELATION	17
BCGITES REGIONALES (N=2)	17
BCGITES DISSEMINÉES (N=11)	18
SURVIES DES PATIENTS AVEC BCGITE	19
SUIVIS, TRAITEMENTS ET MORBIDITES DES PATIENTS SURVIVANTS (N=9)	21
BCGITE REGIONALE (N=1)	21
BCGITES DISSEMINÉES (N=8)	21
DISCUSSION	27
CONCLUSION	31
BIBLIOGRAPHIE	32

Introduction

Tuberculose et BCG

Dans le monde

La tuberculose, dont l'agent responsable est *Mycobacterium tuberculosis*, est un problème majeur de santé publique. C'est une infection très largement répandue dans le monde et plus particulièrement dans les pays en voie de développement. On estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée (1). La tuberculose a été responsable en 2010 de 8,8 millions de nouveaux cas symptomatiques et de 1,45 millions de décès (2). Alors que seulement 5 à 10% des adultes infectés déclareront la maladie au cours de leur existence, ce risque est de 45% chez les enfants de moins d'1 an et de 25% chez les moins de 5 ans (3).

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG), variant atténué issu de la souche *Mycobacterium bovis*, est un vaccin prévenant essentiellement les formes sévères du jeune enfant (méningites tuberculeuses et tuberculoses disséminées) avec une efficacité estimée entre 64 et 86% (4,5). Il ne prévient pas les primo-infections et n'empêche pas la réactivation de formes latentes, source principale de propagation (1). Seul vaccin disponible, il est largement utilisé chez l'enfant dans les régions endémiques de la maladie.

En France

L'incidence de la tuberculose diminue chaque année et a été estimée en 2005 à 8,9 cas nouveaux sur 100 000. La diminution est cependant très inhomogène, avec une incidence plus élevée chez les personnes les plus défavorisées et celles originaires de zones de forte endémie. Les grandes villes sont aussi plus touchées, l'Ile de France regroupant 50% des cas déclarés (3). La méningite tuberculeuse de l'enfant représente environ 6 nouveaux cas par an (6).

Dans ce contexte, la vaccination obligatoire a été suspendue le 17 juillet 2007 et est devenue recommandée dès le premier mois de vie chez les populations à risque (7). Le vaccin utilisé en France jusqu'en décembre 2005, était le Monovax®, vaccin s'injectant par multipuncture. Il est depuis remplacé par le vaccin intradermique danois BCG SSI® (souche Copenhague-1131), répondant aux normes de l'OMS et largement utilisé dans le monde.

BCGite

Suite à la vaccination, une BCGite peut apparaître. La fréquence est très variable d'une étude à l'autre. Elle augmente avec certains facteurs comme l'injection intradermique trop profonde, l'injection dans un autre site que le deltoïde, la vaccination précoce, l'utilisation de certaines souches (Pasteur, Copenhague) (8,9). En France, le vaccin danois BCG SSI® se complique de BCGites locales chez 17,8% des vaccinés et de BCGites régionales chez 0,01% des vaccinés (9). Les BCGites disséminées, formes les plus sévères avec une mortalité de 50 à 71%, sont exceptionnelles et représentent 0,1 à 4,3 cas pour 1 million d'enfants vaccinés (10).

Les BCGites régionales et disséminées doivent conduire à rechercher un déficit immunitaire. Un déficit immunitaire, primitif ou secondaire comme l'infection au VIH, est retrouvé dans 86% des cas de BCGites disséminées (10). Seuls certains déficits immunitaires primitifs prédisposent aux infections sévères par le BCG et aux mycobactéries environnementales (**Tableau I**) (11–14). Les BCGites disséminées sont principalement décrites dans le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) (15), plus rarement dans la granulomatose septique chronique (16) et dans le syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes (11). Un cas seulement a été décrit dans le syndrome d'hyper IgM lié à l'X, l'hyperimmunoglobulinémie E et le syndrome de DiGeorge complet (13,16,17).

Tableau I : Déficiences immunitaires primitives prédisposant aux infections mycobactériennes.

Maladie	Mécanisme	Gènes impliqués
Déficit immunitaire combiné sévère	Absence de développement des lymphocytes T	<i>IL2RG</i> (XR), <i>IL7R</i> (AR), <i>JAK3</i> (AR), <i>RAG1</i> (AR), <i>RAG2</i> (AR), <i>Artemis</i> (AR), <i>PRKDC</i> (AR), <i>AK2</i> (AR), <i>ADA</i> (AR), <i>CD45</i> (AR), <i>CD3D</i> (AR), <i>CD3E</i> (AR), <i>CD3G</i> (AR), <i>CORO1A</i> (AR)
Syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections à mycobactéries	Anomalies de l'axe IFN- γ / IL-12/IL-23	<i>IFNGR1</i> (AR/AD), <i>IFNGR2</i> (AR), <i>IL12B</i> (AR), <i>IL12RB1</i> (AR), <i>STAT1</i> (AD), <i>NEMO</i> (XR), <i>CYBB</i> (XR), <i>IRF8</i> (AR), <i>ISG15</i> (AR)
Granulomatose septique chronique	Déficit phagocytaire par anomalie de l'explosion oxydative (NADPH)	<i>CYBB</i> (XR), <i>CYBA</i> (AR), <i>NCF1</i> (AR), <i>NCF2</i> (AR), <i>NCF4</i> (AR)
Dysplasie ectodermale anhydrotique avec déficit immunitaire	Anomalies de l'activation de NF- κ B	<i>NEMO</i> (XR), <i>IκBα</i> (AD)
Syndrome d'hyper IgM lié à l'X	Défaut de coopération T-B et de la commutation isotypique	<i>CD40L</i> (XR)

AR : autosomique récessif, XR : lié à l'X, AD : autosomique dominant

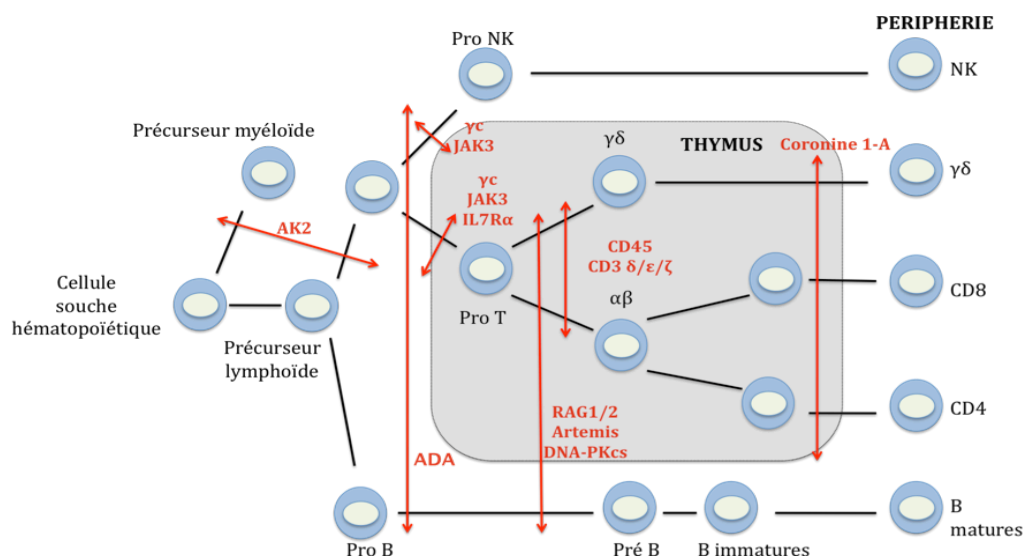
Déficit immunitaire combiné sévère

Les DICS, dont l'incidence est de 1 sur 50 000 naissances, sont caractérisés par l'absence de développement de cellules T. Ce sont les déficits immunitaires primitifs les plus sévères (18).

Diagnostics moléculaires et physiopathologie

Ils regroupent un ensemble de maladies aux diagnostics moléculaires hétérogènes (17 identifiés aujourd'hui) et sont classés en fonction de leur phénotype immunologique. Ils peuvent être T^+B^+ s'il y a présence de cellules B dans le sang ou T^-B^- s'il y a absence de cellules B circulantes. Ces deux groupes contiennent des formes avec présence de cellules NK (NK^+) ou absence de cellules NK (NK^-). Les différents déficits sont résumés dans le **Tableau II** et sur la **Figure 1** (18–24).

Figure 1 : Anomalies de la lymphopoïèse associées aux DICS.



Evolution naturelle

Les patients avec un DICS sont sensibles aux infections bactériennes, virales et fongiques. Leur déficit est révélé le plus souvent dès les premiers mois de vie par des infections récurrentes, diarrhées chroniques, candidoses cutanéomuqueuses résistantes, infections particulièrement sévères ou infections opportunistes comme une pneumocystose, une BCGite disséminée, une infection virale sévère (*Herpes Simplex Virus*, *Epstein Barr Virus* (EBV), cytomégalovirus, virus varicelle-zona, adénovirus...) (18). Celles-ci conduisent généralement au décès dans la première année de vie en l'absence de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (ou d'enzymothérapie pour les déficits en adénosine désaminase (ADA)) (23).

Tableau II : Les différents DICS.

Mécanisme	DICS	Lignées lymphoïdes atteintes		
		T	B	NK
Défaut de signalisation des récepteurs cytokiniques dépendants de la chaîne commune γ	Déficit en γc^1 (XR) (40% des cas)	-	+	-
	Déficit en JAK3 ² (AR)	-	+	-
	Déficit en IL7R α (AR)	-	+	+
Défaut de recombinaison V(D)J	Déficit en RAG1 ou RAG2 (AR) (4-20% des cas)	-	-	+
	Déficit en Artemis ³ (AR)	-	-	+
	Déficit en DNA-PKcs (AR) (exceptionnel)	-	-	+
Apoptose des progéniteurs lymphoïdes médullaires et thymiques	Déficit en ADA ⁴ (AR) (10 à 15% des cas)	-	-	-
Défaut de signalisation dans le pré-TCR/TCR	Déficit en CD45 (AR)	-	+	+
	Déficit en CD3 ϵ , CD3 δ ou CD3 ζ (AR)	-	+	+
Anomalie du métabolisme énergétique mitochondrial	Dysgénésie réticulaire ⁵ (AR) (exceptionnel)	-	+	-
Défaut de libération thymique des cellules T (anomalie du cytosquelette)	Déficit en coronine-1A (AR) (exceptionnel)	-	+	+
?	Déficits d'origine indéterminée	-		

¹Lié au gène *IL2RG*. *IL2RG* code pour la chaîne γ , commune aux récepteurs des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21. IL-7 permet l'expansion des progéniteurs lymphoïdes T dans le thymus et IL-15 joue un rôle important dans le développement des cellules NK.

²Tyrosine kinase principalement exprimée par les cellules T et les cellules NK et impliquée dans la transduction de signal médiée par γc .

³Protéine aussi impliquée dans la réparation de l'ADN.

⁴L'absence d'activité enzymatique de l'ADA entraîne l'accumulation intracellulaire d'adénosine et de déoxyadénosine, toxiques pour la lymphopoïèse.

⁵Lié à un déficit enzymatique de l'adénylate kinase 2 (AK2).

AR : autosomique récessif, **XR** : lié à l'X, **ADA** : adénosine désaminase, **DNA-PKcs** : sous unité catalytique de protéine kinase dépendante de l'ADN, **TCR** : T Cell antigen Receptor,

Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Les seuls traitements curatifs possibles des DICS sont l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou la thérapie génique (23).

L'allogreffe provient de cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang placentaire. Dans le meilleur des cas, la greffe est HLA-identique : géno-identique (issue de la fratrie généralement) ou phéno-identique (issue d'un donneur non apparenté). En l'absence de donneur HLA-identique, elle peut être haplo-identique, issue généralement d'un des deux parents. Au cours des dernières décennies, la survie post-allogreffe a progressé grâce à une meilleure prise en charge des infections et des complications post-greffe comme la GVH (réaction du greffon contre l'hôte). Cependant, la survie en post-greffe des patients ayant reçu une greffe non HLA-identique reste inférieure car la reconstitution immunitaire est moins bonne et les risques de GVH sont plus élevés (23). L'allogreffe permet une survie à 10 ans de 50 à 90% environ, variant en fonction du type de greffe, de l'âge au moment de la greffe et du diagnostic moléculaire (23,25).

La thérapie génique, possible uniquement pour les patients avec un déficit en γ c ou un déficit en ADA est une alternative pour les patients n'ayant pas de donneur HLA-identique. En cours d'étude, elle est proposée depuis 1999 pour les déficits en γ c et depuis 2000 pour les déficits en ADA dans un nombre de centres limité. Elle consiste à transférer *ex vivo* le gène déficient dans les précurseurs médullaires CD34⁺ du patient à l'aide d'un vecteur rétroviral. Sur les 51 premiers patients traités rapportés, 2 seulement sont décédés et 39 ont une reconstitution immunitaire de qualité (19). Pour la thérapie génique des déficits en γ c, les deux premiers vecteurs rétroviraux ont été utilisés entre 1999 et 2006 (un à Londres, un Paris). Ils ont été par la suite modifiés après la survenue de 5 leucémies 2 à 6 ans après la thérapie génique parmi les 20 patients traités (26,27).

Objectifs de cette étude

Une BCGite est retrouvée chez 36% des patients avec un DICS vaccinés par le BCG (12). Celle-ci est souvent disséminée, particulièrement sévère et nécessite un traitement long et non codifié. L'évolution et la prise en charge sont peu comparables à celles survenant dans le cadre d'un autre déficit immunitaire. L'objectif de ce travail est de définir les facteurs de risque de BCGite au sein des patients atteints de DICS et d'approfondir nos connaissances sur les BCGites particulières de ces patients.

Matériel et méthodes

Cette étude est descriptive, rétrospective et monocentrique.

Patients

Nous avons inclus tous les patients admis pour la prise en charge d'un DICS à l'hôpital Necker-Enfants-Malades à Paris entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2011. Les DICS ont été identifiés selon la classification de 2009 de l'*International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies* (20). Toutes les greffes de cellules souches hématopoïétiques (allogreffes ou autogreffes de cellules souches génétiquement modifiées par thérapie génétique) ont été réalisées dans l'Unité d'Immunologie et d'Hématologie de l'hôpital Necker-Enfants-Malades. Les patients vaccinés par le BCG et notamment ceux parmi eux qui ont développé une BCGite, ont été recensés. Les caractéristiques cliniques et microbiologiques de cette infection ainsi que l'évolution de ces patients ont été étudiées rétrospectivement.

Classification des BCGites

Nous nous sommes reposés sur la classification de Hesseling de 2006 (*Revised pediatric classification*) (28) :

- BCGite locale : présence d'un abcès ou d'une ulcération au niveau du point d'injection du BCG.
- BCGite régionale : présence de lésions cutanées, d'une adénomégalie, d'une adénite ou d'une adénopathie fistulisée dans la région du point d'injection du BCG.
- BCGite disséminée : identification du *M. bovis* BCG dans le sang ou dans la moelle osseuse, ou présence d'au moins 2 localisations de BCGite à distance de la région du point d'injection du BCG (peau, foie, rate, tube digestif, poumon, liquide céphalo-rachidien, os, urine) avec une documentation microbiologique.
- BCGite à distance : présence d'une seule lésion à distance de la région du point de vaccination du BCG (peau, foie, rate, tube digestif, poumon, liquide céphalo-rachidien, os, urine) avec une documentation microbiologique.

Collecte des données

Les données concernant les caractéristiques du DICS, le type de greffe de cellules souches hématopoïétiques, les caractéristiques de la vaccination par le BCG et de l'infection post-vaccinale ont été collectées de manière rétrospective à partir des dossiers des patients.

Analyse statistique

Les analyses statistiques univariées ont été réalisées avec le test exact de Fisher pour la comparaison de deux variables qualitatives et le test de Wilcoxon pour la comparaison de deux variables quantitatives.

Résultats

Facteurs de risque de BCGite

Entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2011, 104 patients ont été admis pour la prise en charge d'un DICS à l'hôpital Necker-Enfants-Malades à Paris. Trois patients dont le statut vaccinal n'a pas été retrouvé, ont été exclus de cette analyse. Quarante-trois patients sur 101 (43%) ont été vaccinés par le BCG. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le **Tableau III**. Treize patients sur 43 ont développé une BCGite soit 30% des patients vaccinés.

Une analyse univariée a été réalisée afin de rechercher des facteurs de risque de BCGite chez les patients vaccinés par le BCG (**Tableau III**). Nous retrouvons significativement plus de BCGites chez les patients avec un **DICS T⁺B⁺** que chez les patients avec un DICS T⁻B⁻ (62,5% *versus* 12%, $p=0,01$). Le risque, est encore plus important chez ceux qui ont un **déficit en γ c**. Quatre-vingt-deux pourcents d'entre eux (9 sur 11) ont développé une BCGite *versus* 12,5% (4 sur 32) chez ceux avec un autre diagnostic moléculaire ($p=0,00006$). Sur les 17 patients qui ont un défaut de RAG1/2, 3 seulement ont développé une BCGite et sur les 6 patients qui ont un défaut d'Artemis, aucun n'en a développé. Ces deux déficits sont des DICS de type T⁻B⁻NK⁺. Le groupe avec une BCGite a un **nombre plus faible de cellules NK au diagnostic de DICS** (médiane : 9 *versus* 339/mm³, $p=0,023$) (**Figure 2a**). Certaines caractéristiques vaccinales semblent aussi influencer. Le risque de BCGite est significativement augmenté lors d'une **vaccination plus précoce** (29 jours pour les patients avec BCGite *versus* 60 jours pour les patients sans BCGite, $p=0,0004$) et lors de l'utilisation d'un **vaccin s'administrant par injection intradermique** ($p=0,00001$). Celui-ci est retrouvé chez 73% des patients avec BCGite et chez seulement 27% des patients sans BCGite alors que le Monovax® est retrouvé chez 7% des patients avec BCGite et chez 93% des patients sans BCGite.

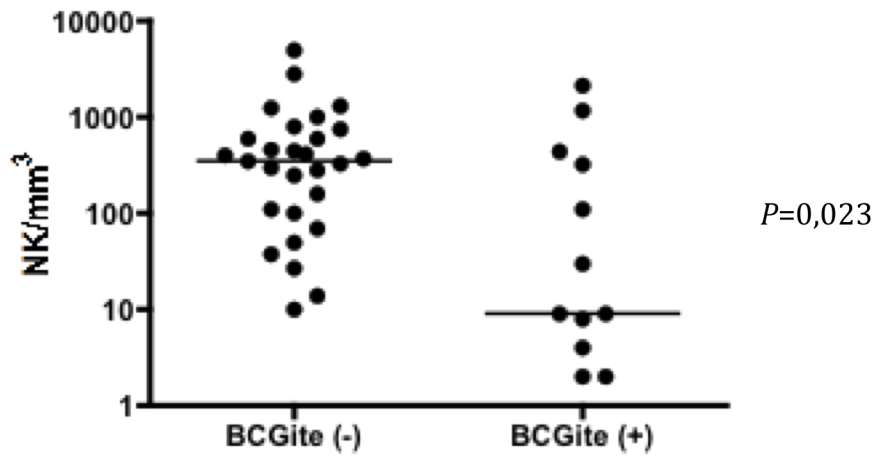
Le sexe et l'âge au diagnostic de DICS n'apparaissent pas comme des facteurs de risque de BCGite. Le nombre de CD3 ne semble pas non plus influencer sur le risque de BCGite car la différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,23$) (**Figure 2b**).

L'analyse multivariée n'a pu être réalisée car notre échantillon de patients était trop faible.

Tableau III : Caractéristiques des patients avec un DICS vaccinés par le BCG et analyse univariée.*p* est significatif si <0,05

	Total n=43	Patients sans BCGite n=30	Patients avec BCGite n=13	<i>p</i>
Sexe				0,09
Masculin	28	17 (61%)	11 (39%)	
Féminin	15	13 (87%)	2 (13%)	
Diagnostic moléculaire				
T- B+	16	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0,01
Déficit de la chaîne γ c (lié à l'X)	11	2 (18%)	9 (82%)	0,00006
Déficit du récepteur α de l'IL-7	2	1	1	
Déficit en JAK3	3	3	0	
T-B-	25	22 (88%)	3 (12%)	
Déficit en RAG1/RAG2	17	14	3	
Déficit en Artemis	6	6	0	
Déficit en ADA	2	2	0	
Non déterminé	2	2	0	
Age au diagnostic de DICS (en mois)				0,27
Médiane	6	5,5	6	
Min-max	2-15	2-15	4-9	
Type de BCG				0,00001
Mutiponcture: Souche Glaxo-1077 (Monovax®)	28	26 (93%)	2 (7%)	
Injection intradermique	15	4 (27%)	11 (73%)	
Souche Copenhague-1331	7	2	5	
Souche d'origine indéterminée	8	2	6	
Age au BCG (en jours)				0,0004
Médiane	60	60	29	
Min-max	1-270	10-270	1-158	
Nombre de CD3/mm3 au diagnostic de DICS				0,23
Médiane	67	90	4	
Min-max	0-37050	0-5000	0-37050	
Nombre de NK/mm3 au diagnostic de DICS				0,023
Médiane	280	339	9	
Min-max	0-5000	0-5000	0-2152	

a)



b)

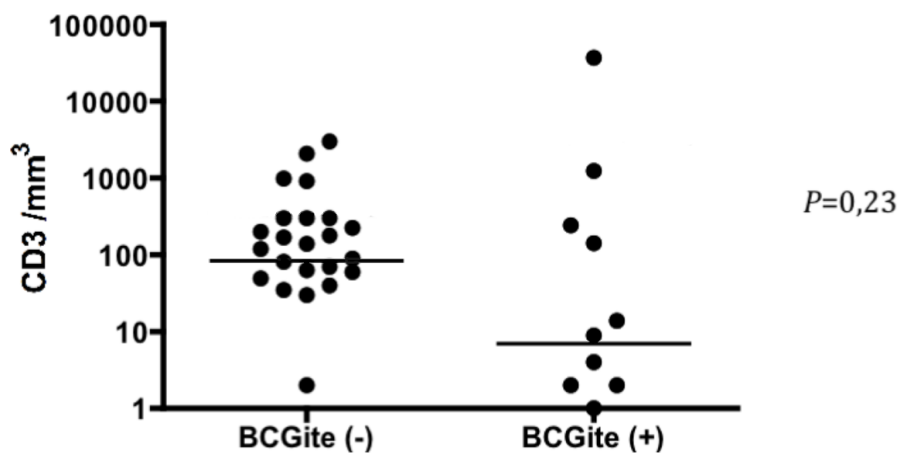


Figure 2: Taux des cellules NK et CD3 chez les patients vaccinés.

La figure 2a représente la valeur absolue des cellules NK de chaque patient. La médiane représentée par le trait horizontal est de 9/mm³ (min : 0, max : 2152/mm³) chez les patients avec BCGite et de 339/mm³ (min : 0 ; max : 5 000/mm³) chez les patients sans BCGite. La différence entre les deux groupes est significative ($p \geq 0,05$). La figure 2b représente la valeur absolue des CD3 de chaque patient. La médiane représentée par le trait horizontal est de 4/mm³ (min : 0, max : 37050/mm³) chez les patients avec BCGite et de 90/mm³ (min : 0, max : 5000/mm³) chez les patients sans BCGite. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p < 0,05$).

Caractéristiques des patients avec BCGite

Treize patients (11 garçons et 2 filles) ont développé une BCGite. Leurs caractéristiques sont résumées dans le **Tableau IV**.

Diagnostiques moléculaires et caractéristiques immunologiques

Neuf patients avaient un déficit en γc , 2 un déficit en RAG1, 1 un déficit en RAG2 et 1 un déficit de la chaîne α du récepteur à l'IL-7. Au diagnostic de DICS, l'âge variait de 4 à 9 mois (médiane : 6 mois, moyenne : 6,23 mois) et le taux de lymphocytes de 210 à 39000 /mm³ (médiane : 1165/mm³). Les taux de CD3 et de NK sont représentés sur la **Figure 2**. La présence de lymphocytes T maternels a été retrouvée chez 3 patients, P1 et P4 (déficits en γc) et P10 (déficit en RAG1).

Contexte vaccinal

L'âge de vaccination variait de 1 jour à 5 mois (médiane : 29 jours). Tous les enfants ont été vaccinés par le BCG dans le deltoïde. Onze patients ont reçu le vaccin par injection intradermique (6 avec la souche Copenhague-1331, 5 avec une souche non documentée) et 2 par multipuncture (Monovax®). Pour 9 patients sur 13, un déficit immunitaire primitif aurait pu être suspecté au moment de la vaccination (antécédent personnel d'infection sévère ou de lymphopénie, antécédent familial de décès dans la première année de vie chez un oncle maternel ou dans la fratrie).

Greffes de cellules souches hématopoïétiques

Les patients ont tous bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques entre l'âge de 5,5 mois et 15 mois (médiane : 7,5 mois). Neuf ont reçu une allogreffe et 4 ont reçu des cellules autologues génétiquement modifiées par thérapie génique. P11 et P13, allogreffés, ont reçu une deuxième greffe, respectivement phéno-identique et haplo-identique pour échec de reconstitution immunitaire suite à la première transplantation.

Tableau IV: Caractéristiques patients avec une BCGite.

Patient	Sexe	DICS		Vaccin		BCGite		Co-infections initiales	Greffe			IS post-greffe: date post-greffe et molécules	Dernier suivi		
		Diagnostic moléculaire	Age au diagnostic (en mois)	Type	Age (en jours)	Délai entre le vaccin et la BCGite (en mois)	Type		Age (en mois)	Conditionnement	Complications		Statut (délai post-greffe)	Cause du décès	Morbidités
P1	M	γc	8	ID	1	8	diss	Infection à CMV, grippe, aspergillose	Géno-id	15	0		Dcd BCGite active (1 mois) en vie	Défaillance multiviscérale	
P2	M	γc	5	ID	4	5	diss		Haplo-id	5,5	SAL		BCGite éteinte (6,2 ans) en vie		
P3	M	γc	6	ID	30	5	diss	Pneumocystose	TG	8	0		BCGite éteinte (20 mois) en vie		
P4	M	γc	4	ID	49	2,5	diss post-greffe	Syndrome lymphoprolifératif EBV induit	TG	5,5	CTC, ciclo, fludarabine, alemtuzumab,	M0,5→M2,5 (Ciclo)	en vie BCGite éteinte (17 mois)		
P5	M	γc	5	ID	55	3	diss		TG	6,5	0		BCGite active (10 mois)		
P6	M	γc	7	ID	158	2	diss post-greffe		Haplo-id	7,5	SAL	M3→M9 (CTC, rapamycine, tacrolimus)	en vie BCGite éteinte (2,8 ans)		
P7	M	γc	5	ID	29	4	diss		Haplo-id	6,5	SAL	M2,5→M33 (CTC, infliximab)	en vie BCGite éteinte (5,4 ans)	Troubles autistiques, diarrhée à norovirus, splénectomie	
P8	M	γc	6	Monovax®	30	5	diss		TG	5,5	0		en vie BCGite éteinte (10,75 ans)		
P9	M	γc	6	ID	19	5,5	diss		Haplo-id	7,5	SAL	M8,5→M10 (CTC)	en vie BCGite éteinte (7,3 ans)	Lymphoedème des membres inférieurs, insuffisance pancréatique externe, splénectomie	
P10	M	RAG1 (AR)	4	ID	13	3,5	rég post-greffe		Haplo-id	6	Busulfan, cyclophosphamide, SAL	MVO	en vie BCGite éteinte (7,75 ans)		
P11	F	RAG1 (AR)	9	ID	4	5	rég		Haplo-id	13,5	Busulfan, cyclophosphamide, SAL	M5→M15 (CTC, MMF, alemtuzumab, infliximab, rapamycine, ciclo)	Dcd BCGite éteinte (15 mois)	GVH	
P12	F	RAG2 (AR)	9	ID	1	9	diss		SP non apparenté	10,5	0	M0→2,5 (CTC, inolimomab, MMF, alemtuzumab, ciclo)	Dcd BCGite active (2,5 mois)	Insuffisance respiratoire, GVH	
P13	M	RIL7α (AR)	7	Monovax®	45	5,5	diss	Varicelle	Haplo-id	7,5	SAL	M6→M9,5 (CTC, inolimomab, ciclo)	Dcd BCGite éteinte (9,5 mois)	Pneumothorax bilatéral sur pneumopathie, réactivation de varicelle, GVH	

Abréviations du Tableau IV

- **M** : masculin, **F** : Féminin, **DICS** : déficit immunitaire combiné sévère ; **γc**: déficit de la chaîne γ du récepteur l'IL2- α ; **RAG1** : déficit en RAG1; **RAG2** : déficit en RAG2; **RIL7 α** : déficit de la chaîne α du récepteur à l'IL-7; **AR** : autosomique récessif, **ID**: injection intradermique, **Diss** : disséminée ; **Rég** : régionale, **CMV** : Cytomégalovirus, **EBV** : Epstein Barr Virus, **Géno-id** : génoidentique, **Haplo-id** : haplo-identique ; **TG** : thérapie génique ; **SP** : sang placentaire, **SAL**: Sérum anti-lymphocytaire ; **CTC** : corticothérapie, **ciclo** : ciclosporine , **GVH** : réaction du greffon contre l'hôte; **MVO** : maladie veino-occlusive; **HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire, **IS** : immunosuppresseurs; **M** : mois ; **MMF** : mycophénolate mofetil , **Dcd** : décédé

Caractéristiques des BCGites

Les signes cliniques, localisations et documentations microbiologiques sont résumés dans le **Tableau V**.

Mode de révélation

Le délai de survenue entre la vaccination et les premiers signes cliniques ou microbiologiques de BCGite était en moyenne de 5 mois (2 à 8.5 mois, médiane de 5 mois). Les enfants étaient âgés en moyenne de 6 mois (3 à 10.5 mois, médiane : 5 mois). La BCGite était révélatrice du DICS pour 8 patients sur 13. La BCGite était régionale chez 2 patients et disséminée chez les 11 autres. Aucun patient n'avait de BCGite locale ou de BCGite avec une seule localisation à distance. Pour 3 patients, la maladie est survenue en post-greffe avant une reconstitution immunitaire de qualité et sans antibioprophylaxie antituberculeuse. Le délai de survenue après la greffe était entre 10 jours à 3 mois.

BCGites régionales (n=2)

P10 et P11 ont présenté une BCGite régionale caractérisée par une inflammation de la cicatrice de BCG et une adénopathie axillaire homolatérale, abcédée pour P10. Chez ce dernier, la BCGite se déclara à 3 mois post-greffe. Un prélèvement au niveau du site de vaccination retrouva la présence de BAAR (bacille acido-alcool-résistant), résistants à la rifampycine et à l'isoniazide. Ce patient avait déjà reçu ces deux antibiotiques en prophylaxie pendant 39 jours en prégreffe. Chez P11, la BCGite révéla le DICS à 8 mois de vie (soit 8 mois post-vaccination). Aucun prélèvement à visée microbiologique n'a été réalisé. Les deux patients avaient un DICS par défaut de RAG1.

BCGites disséminées (n=11)

Présentations cliniques et localisations

Dix patients avaient une BCGite d'emblée disséminée et un (P12) avait une BCGite régionale puis secondairement disséminée après 6 mois d'évolution sans traitement. Dix étaient symptomatiques. Pour un patient, P13, le diagnostic a été porté rétrospectivement devant un résultat de myéloculture positif à *M. bovis* BCG alors qu'il était asymptomatique. Chez les 10 patients symptomatiques, les manifestations cliniques ont débuté en pré-greffe pour 8 d'entre eux avec un délai moyen de 5 mois post- vaccination. Pour les 2 autres, P4 et P6, la BCGite s'est déclarée aussi à 5 mois post-vaccination mais à respectivement 10 jours et 3 mois post-greffe, avant une reconstitution immunitaire de qualité. Parmi les signes cliniques, la fièvre était présente chez 9 patients sur 11 et les signes loco-régionaux chez 8 patients (7 avec des signes locaux, 1 avec des signes régionaux). Les localisations à distance étaient cutanées (n=9), hépatiques (n=10), spléniques (n=7), pulmonaires (n=6), médullaires (n=5 sur 6 recherchées), osseuses (n=4 sur 6 recherchées), ganglionnaires (n=3) et digestives (n=2). Les atteintes médullaires étaient microbiologiques, aucune ne s'accompagnait de cytopénie centrale.

P5 a déclaré la maladie de façon atypique. Celle-ci a commencé bruyamment par un syndrome occlusif fébrile secondaire à des invaginations intestinales aiguës sur adénopathies mésentériques. Trois semaines plus tard, les lésions cutanées typiques sont apparues et *M. bovis* BCG a été isolé dans la moelle osseuse.

Documentation bactériologique

Les recherches microbiologiques systématiques ont été effectuées de manière hétérogène d'un malade à l'autre comme nous pouvons le voir dans le **Tableau V**.

Le diagnostic microbiologique a reposé sur l'isolement par PCR (*polymerase chain reaction*) du *M. bovis* BCG chez 7 patients (6 à distance du point d'injection du vaccin, 1 sur le site d'injection du vaccin) et sur l'isolement par PCR de mycobactéries du complexe tuberculosis à distance du point d'injection du vaccin chez 3 patients. Il reposait seulement sur la présence de BAAR à distance chez 1 patient (prélèvements réalisés à l'étranger).

Tous les prélèvements cutanés ciblant des lésions ont été contributifs sur le plan microbiologique (9/9). La myéloculture était également rentable (5/6). Les hémocultures sur isolator sont revenues positives chez 2 patients sur 5.

Un antibiogramme a été réalisé chez 6 patients. La résistance naturelle à la pyrazinamide a été retrouvée dans tous les prélèvements. Deux patients avaient une souche intermédiaire à l'isoniazide.

Documentation histologique

Une biopsie initiale avec analyse anatomopathologique des lésions a été réalisée chez 6 patients sur 11 (P2, P4, P6, P7, P9 et P12). Celle-ci était cutanée pour 5 d'entre-eux et hépatique pour un seul (P4). L'histologie de l'ensemble des biopsies cutanées a montré un infiltrat histiocytaire dermo-hypodermique sans cellules géantes, sans cellules gigantomacrophagaires et sans cellules T (CD3+), avec des polynucléaires neutrophiles dispersés ou regroupés, parfois fragmentés. Les BAAR, nombreux, étaient organisés en globi (disposition parallèle) ou dispersés dans le cytoplasme des macrophages. Il n'y avait donc pas de granulome tuberculoïde. Pour P4, à l'inverse, la biopsie hépatique montra des granulomes épithélioïdes mais sans cellules géantes, avec de rares BAAR et un grand nombre de lymphocytes T majoritairement CD8 autour des granulomes.

Survies des patients avec BCGite

Celles-ci sont détaillées dans le **Tableau IV**. Quatre patients sur 13 sont décédés entre 1 et 15 mois post-greffe (médiane : 6 mois). Deux patients, P11 et P13, sont décédés respectivement de GVH et de cause infectieuse indépendamment de la BCGite après une deuxième allogreffe de moelle réalisée pour échec de reconstitution immunitaire. Chez P11, la BCGite régionale était guérie et le traitement antituberculeux arrêté depuis 12,5 mois au moment du décès. Chez P13, la BCGite disséminée était contrôlée sur le plan clinique et bactériologique avec une quadrithérapie antituberculeuse maintenue en continu jusqu'au décès (**Figure 3**). Les 2 autres, P1 et P12, décédés respectivement à 1 mois et 2,5 mois post-allogreffe de moelle, présentaient des lésions de BCGites actives persistantes jusqu'au décès et ce malgré un traitement antituberculeux maximal (**Figure 3**). Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique étaient tardifs chez ces 2 patients avec une greffe réalisée respectivement après 8 et 10 mois d'évolution de la BCGite.

Neuf patients sur 13 sont vivants à ce jour. La durée de suivi post-greffe pour ces patients est comprise entre 10 mois et 10 ans 9 mois (médiane : 5.5 ans, moyenne : 5 ans). Cinq patients ont bénéficié d'une allogreffe de moelle à partir d'un donneur haplo-identique, 4 patients d'une thérapie génique. Quatre patients sont toujours sous traitement antituberculeux à ce jour. L'évolution et les traitements des patients survivants sont détaillés ci dessous.

Tableau V : Signes cliniques, localisations et documentation microbiologique des BCGites.

Patient	Fièvre	Signes loco-régionaux	Localisations à distance (manifestations cliniques, radiologiques, biologiques)	Documentation microbiologique
P1 (7c)	OUI	Ulcération locale	Cutanée (nodules et papules) Hépatique (HMG) Splénique (SMG) Osseuses (multiples géodes)	Biopsie cutanée: BAAR + Biopsie osseuse: BAAR +
P2 (7c)	OUI	Inflammation locale	Cutanée (macules et papules) Hépatique (HMG, nodules) Osseuses (lésions ostéolytiques)	Biopsie cutanée: BAAR+ ECBC: BAAR + Selles: BAAR + Liquide gastrique: MCT + MO: BAAR+ Selles : - Tubage gastrique (2): - Hémoculture (2) : - Urine (4) : -
P3 (7c)	OUI	Ulcération locale suintante	Cutanée (maculopapules, nodules disséminés) Splénique (SMG et nodules) Pulmonaire (macronodules disséminés) Osseuses (lésions ostéolytiques diffuses)	Biopsie cutanée: BCG +
P4 (7c)	OUI		Hépatique (HMG, cytolyse) Splénique (SMG)	Biopsie cutanée: MCT + PBH: BCG + Hémoculture: MCT + Urine : -
P5 (7c)	OUI		Cutanée (nodules sous cutanés) Hépatique (HMG) Splénique (SMG, nodules) Pulmonaire (nodules périphériques) Ganglionnaire (ADP mésentériques) Imagerie osseuse normale	MO: BCG + LCR : -
P6 (7c)	OUI	Ecoulement local, papules infiltrées régionales	cutané (nodules) hépatique (HMG, cytolyse)	Prélèvement point de ponction: BCG +
P7 (7c)	OUI	Ulcération locale	Cutanée (nodules disséminés) Hépatique (HMG) Splénique (SMG) Digestif : diarrhée	Biopsie cutanée: BCG + Selles: BAAR+ MO: BCG+ Selles (2) : - Urine : - LCR : -
P8 (7c)	NON	Papule crouteuse locale	Hépatique (HMG, cytolyse) Pulmonaire (foyer radiologique)	LBA: MCT + Hémoculture : -
P9 (7c)	OUI	Lésion nécrotique de 1 cm avec oedème du membre supérieur	Cutanée (papules disséminées) Hépatique (HMG, nodules) Splénique (HMG, nodules) Pulmonaire (foyer radiologique, épanchement pleural, abcès) Ganglionnaire (ADP profondes) Osseuses (arthrite genou droit, multiples lésions ostéolytiques)	Biopsie cutanée: BAAR + Liquide pleural: MCT + Hémoculture: MCT + LBA : - MO : - LCR : -
P10 (RAG1)	OUI	Suppuration locale, ADP axillaire fistulisée		Prélèvement point de ponction: BAAR +
P11 (RAG1)	?	Inflammation locale, adénomégalie axillaire		
P12 (RAG2)	OUI	2 ADP axillaires dont 1 fistulisée	Cutanée (papules disséminées) Hépatique (HMG, nodules) Splénique (SMG) Pulmonaire (foyer radiologique) Ganglionnaire (adénite inguinale, adénopathies profondes et périphériques)	Biopsie cutanée: BAAR+ LBA: MCT + MO: BCG+ Selles- Tubage gastrique : -
P13 (RIL7a)	NON			MO: BCG + Hémoculture (2) : - Urine : -

Abréviations du Tableau V :

- **γ c**: déficit de la chaîne γ du récepteur l'IL2- α ; **RAG1** : déficit en RAG1; **RAG2** : déficit en RAG2; **RIL7 α** : déficit à la chaîne α du récepteur à l'IL-7
- **?**: non documenté
- **ADP** : adénopathie ; **HMG** : hépatomégalie ; **SMG** : splénomégalie
- **LCR** : liquide céphalo-rachidien ; **MO** : moelle osseuse ; **LBA** : lavage broncho-alvéolaire ; **PDP** : prélèvement distal protégé pulmonaire ; **BAAR** : Bacille acido-alcool-résistant ; **MCT** : Mycobactérie du complexe tuberculosis ; **BCG** : *Mycobacterium bovis* BCG ; + : positif ; - : négatif.
- Lorsqu'un prélèvement à visée microbiologique a été réalisé plusieurs fois, ceci est indiqué par un chiffre entre parenthèses.

Suivis, traitements et morbidités des patients survivants (n=9)**BCGite régionale (n=1)**

P10, qui a déclaré une BCGite régionale à 3 mois post-greffe haplo-identique, a bénéficié d'une exérèse chirurgicale de l'adénopathie satellite, d'une pentathérapie d'un mois (isoniazide, rifampycine, éthambutol, amikacine, clarythromycine) et d'une bithérapie par éthambutol et clarythromycine de 7 mois permettant une guérison complète. Le *M. bovis* BCG était résistant à l'isoniazide et à la rifampycine. Ce patient est actuellement vivant à 7 ans 9 mois de la greffe avec une reconstitution immunitaire de qualité et sans morbidité.

BCGites disséminées (n=8)

Tous ces patients ont un DICS lié à un déficit en γ c. La **Figure 3** résume leur évolution clinique, biologique et leurs traitements antituberculeux. Le suivi médian post-greffe est hétérogène avec une médiane de 49,5 mois (10 à 129 mois).

Evolution clinique

L'évolution pour 7 patients sur 8 a été ponctuée de plusieurs poussées de BCGite avant la guérison (jusqu'à 7 poussées dans notre série de patients). Ces poussées, caractérisées par de la fièvre, des lésions cutanées évolutives et un syndrome inflammatoire parfois avec progression d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie ou de lésions osseuses, ont duré de quelques jours à plusieurs mois (maximum 16 mois). Chez les 4 patients qui ne sont plus sous traitement antituberculeux, les dernières poussées objectivées étaient entre 9 et 30 mois post-greffe. Parmi les 4 patients sous traitement antituberculeux à ce jour, 3 sont en rémission clinique.

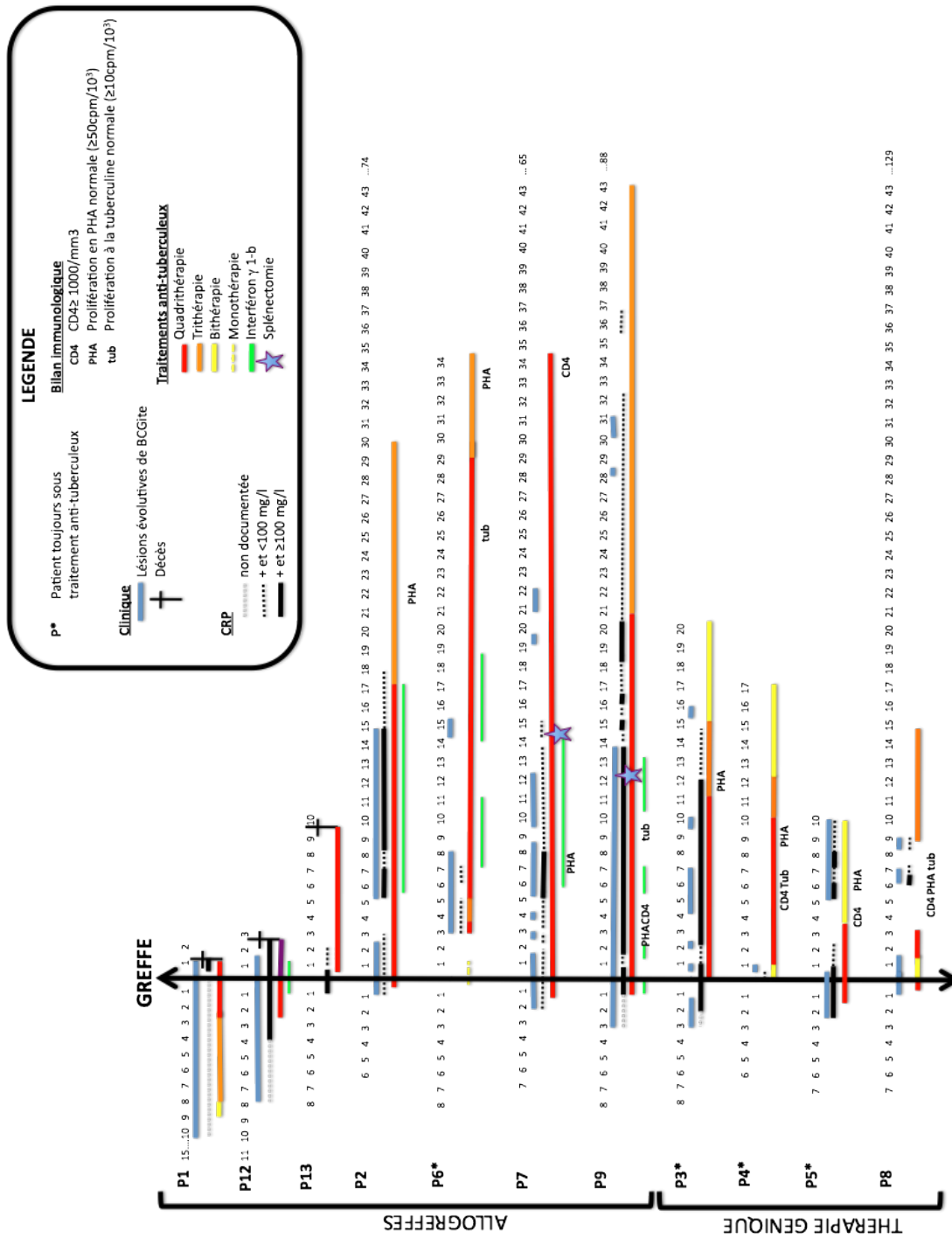


Figure 3 : Evolution clinique, biologique et traitements anti-tuberculeux des patients avec une BCGite disséminée.
 Pour chaque patient, l'échelle de temps est en mois et se situe par rapport à la date de greffe de moelle osseuse.

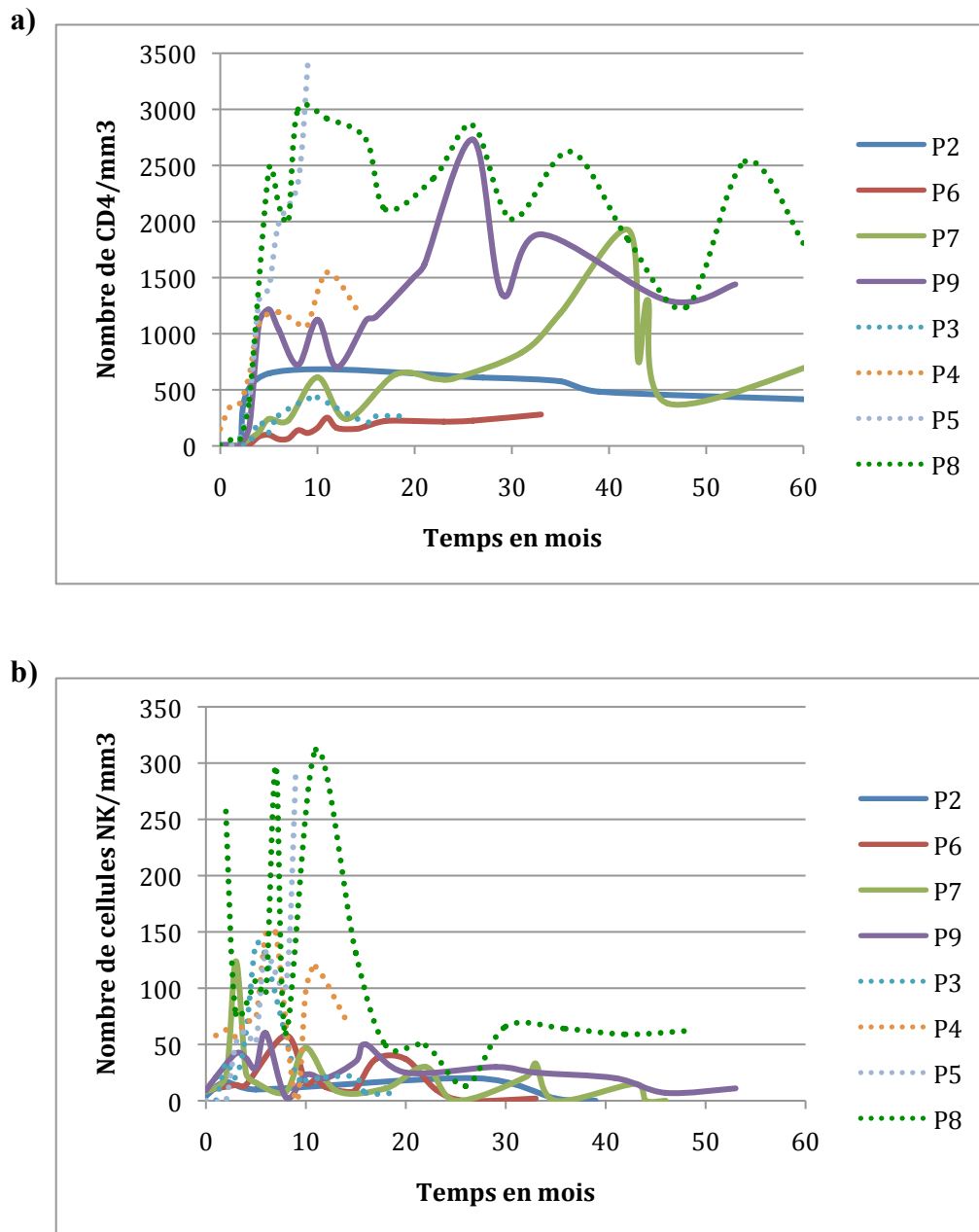


Figure 4 : Evolution du taux de CD4 et de cellules NK en post-greffe chez les patients survivants avec une BCGite disséminée.

Les patients représentés en trait plein ont reçu une greffe de moelle osseuse haplo-identique, ceux représentés en pointillés ont reçu une thérapie génique.

Evolution immunologique

Les taux de CD4 et de NK de chaque patient en post-greffe sont représentés sur la **Figure 4**. Sur les 8 patients, le taux médian de CD4 à 6 mois post-greffe est de 843/mm³ (de 60 à 2136/mm³) et sur 7 patients sur 8 le taux médian à 12 mois post-greffe est de 646/mm³ (de à 2800/mm³). Tous ont une prolifération normale ($\geq 50\text{cpm}/10^3$) en PHA

(phytohématagglutinine) dans un délai médian de 8 mois (entre 3 et 33 mois). Quatre ont une prolifération normale à l'antigène tuberculine ($\geq 10\text{cpm}/10^3$) entre 6 et 25 mois post-greffe (médiane : 8 mois), les 4 autres ont des proliférations à la tuberculine toujours insuffisantes aux derniers contrôles réalisés entre 6 et 43 mois post-greffe (médiane : 28 mois).

Evolution histologique

Tous les patients ont au moins eu une biopsie cutanée pour réévaluation de la BCGite à distance du début du traitement et dans les 9 premiers mois post-greffe. Le plus souvent, l'objectif était de distinguer un syndrome de reconstitution immunitaire d'une poussée de BCGite par la présence ou non d'un granulome bien différencié à l'histologie. Une seule de ces biopsies a montré un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec de nombreux lymphocytes et absence de BAAR. Celle-ci avait été réalisée à 7,5 mois post-greffe chez P5, patient ayant au moment de la biopsie un tableau clinique de BCGite active (fièvre, lésions cutanées évolutives), un syndrome inflammatoire important ($\geq 100\text{ mg/l}$) et une très bonne reconstitution immunitaire ($\text{CD4} > 2000/\text{mm}^3$, prolifération en PHA normale). Les biopsies des autres patients ne montraient pas de granulome bien différencié, même celle réalisée à 4 mois post-greffe chez P4, patient qui avait des granulomes épithélioïdes avec un grand nombre de lymphocytes T à la biopsie initiale.

Traitements

Les traitements ont reposé sur l'association d'antibiotiques dirigés contre *M. bovis* BCG (quadrithérapie : rifampycine, isoniazide, éthambutol et monofloxacin ou clofazimine ; trithérapies : rifampycine, isoniazide et éthambutol ou monofloxacin ; bithérapie : rifampycine et isoniazide). La durée de ces différents traitements est représentée sur la **Figure 3**. Quatre patients sont toujours sous traitement entre 10 et 34 mois post-greffe. Les 4 autres ont reçu une antibiothérapie d'une durée médiane totale de 30,5 mois (de 10,5 mois à 43 mois). Quatre patients ont eu recours à l'immunothérapie adjuvante par interféron γ -1b d'une durée moyenne de 9 mois. Deux ont été splénectomisés à 14,5 mois et 12 mois post-greffe dans un contexte de splénomégalie importante et dans le but d'éliminer un réservoir de mycobactéries. Un traitement immunosuppresseur dans l'hypothèse d'un syndrome de reconstitution immunitaire a été administré chez seulement un patient (P9). Il s'agissait d'une corticothérapie d'une durée d'un mois et demi et à 8,5 mois post-greffe. Celle-ci fut courte car l'absence d'amélioration clinique sous ce traitement écarta le diagnostic de syndrome de reconstitution immunitaire.

Morbidités

Deux patients allogreffés, P7 et P9, actuellement à 5,4 et 7,3 ans post-greffe ont d'importantes morbidités (**Tableau IV**). En plus d'être splénectomisé, P7 a une diarrhée chronique à norovirus apparue à 6 mois post-greffe et un syndrome autistique apparue à 13 mois post-greffe. P9, aussi splénectomisé, a un important lymphoedème des membres inférieurs et une insuffisance pancréatique exocrine apparue à 11 mois et 13 mois post-greffe. Aucune cause ni aucune lésion focale à l'imagerie n'a été retrouvée. Il est probable que ces complications soient séquellaires de lésions initiales profondes de BCGite.

Malgré une antibiothérapie antituberculeuse prolongée, aucun patient n'a pour le moment de complications iatrogènes liées aux antibiotiques (hépatiques, ophtalmologiques ou tendineuses).

Comparaison greffe haplo-identiques/thérapie génique

Quatre patients ont bénéficié d'une greffe haplo-identique et 4 d'une thérapie génique (étude SCID X1, rétrovirus n=1 ; étude SCID X2, rétrovirus inactivé n=3). Le suivi médian post-greffe des patients allogreffés est de 69,5 mois (34 à 88 mois) alors qu'il est seulement de 18,5 mois chez les patients traités par thérapie génique (10 à 129 mois). Comparer entre les deux groupes la durée totale où la BCGite est symptomatique est difficile car le suivi post-greffe chez les patients avec une thérapie génique est trop court. En revanche, nous pouvons comparer la reconstitution immunitaire précoce et les traitements en partie. La reconstitution immunitaire évaluée par le taux de CD4, de cellules NK et les proliférations lymphocytaires en PHA et à la tuberculine, semble plus rapide chez les patients ayant reçu une thérapie génique que chez les patients ayant reçu une greffe haplo-identique (**Figures 3 et 4**). Parmi les greffes haplo-identiques, 3 patients ont reçu une antibiothérapie antituberculeuse d'une durée totale de 30 à 43 mois post-greffe et un seul est toujours sous trithérapie après 31 mois de traitement. Parmi les patients traités par thérapie génique, un patient a reçu une antibiothérapie antituberculeuse d'une durée totale de 9,5 mois post-greffe et 3 patients sont toujours sous bithérapie antituberculeuse à 10 mois, 17 mois et 20 mois post-greffe. Comme le montre le **Tableau VI** et la **Figure 3**, les traitements sont, pour le moment, moins lourds pour les patients avec une thérapie génique. Tous ces résultats doivent être interprétés avec prudence car le nombre de patients est faible et le recul chez les patients traités par thérapie génique est court.

Tableau IV : Comparaison des traitements antituberculeux entre les patients ayant reçu une greffe haplo-identique et ceux ayant reçu une thérapie génique.

	Greffes haplo-identiques	Thérapies géniques
Nombre de patients	4	4
Suivi médian post-greffe	69,5 mois	18,5 mois
Durée médiane de quadrithérapie	20 mois (de 17 à 35 mois)	6,5 mois (de 2 à 11 mois)
Nombre de patients traités par interféron γ 1-b	4	0
Nombre de patients splénectomisés	2	0

Discussion

Dans notre série, **43% des patients avec un DICS ont été vaccinés par le BCG**. Ce chiffre va probablement diminuer dans les années à venir car obligatoire auparavant, la vaccination par le BCG en France ne l'est plus depuis le 17 juillet 2007 (7). Elle est depuis fortement recommandée aux enfants les plus exposés. **Parmi les 43 patients vaccinés, 30% ont développé une BCGite**. Ce chiffre est plus faible que celui d'une étude réalisée en Iran (45 % chez 40 cas de DICS vaccinés) (29) et comparable à celui d'une étude réalisée en France (36% chez 28 cas de DICS vaccinés) (12). L'écart avec l'étude iranienne pourrait provenir d'une différence de vaccination. Les patients étaient tous vaccinés la première semaine de vie et par voie intradermique. Ces deux facteurs pourraient favoriser la survenue d'une BCGite, comme discuté ci-dessous.

Notre étude suggère que **certains facteurs pourraient influencer le risque de BCGite chez les patients porteurs d'un DICS**. L'analyse statistique univariée montre que le diagnostic moléculaire apparaît comme un facteur de risque avec un taux d'infection post-BCG significativement plus élevé chez les patients avec un **DICS de type T⁻B⁺** que celui chez les patients avec un DICS de type T⁻B⁻. Parmi les patients avec un DICS T⁻B⁺ et une BCGite, tous ont un **déficit en γ c**. Les 3 patients vaccinés avec un déficit en JAK3 (T⁻B⁺NK⁻ comme le déficit en γ c) n'ont pas développé de BCGite. Cependant, le faible effectif ne permet pas de comparer le risque de BCGite entre les patients avec un défaut de JAK3 et ceux avec un déficit en γ c. Nous constatons également une tendance vers des formes plus sévères dans la population avec un déficit en γ c. Les patients avec un déficit en γ c (n=9) ont tous des BCGites symptomatiques et d'emblée disséminées. Le patient avec un déficit de la chaîne α du récepteur à l'IL-7 (T⁻B⁺NK⁺) avait une BCGite disséminée asymptomatique (P13). Les 2 patients avec un déficit en RAG1 avaient une BCGite régionale et la patiente avec le déficit en RAG2 avait une BCGite disséminée secondaire à une BCGite régionale non traitée évoluant depuis 6 mois. Les patients avec une BCGite ont aussi des taux de **cellules NK significativement plus bas au diagnostic de DICS** que ceux sans BCGite. Ces résultats amènent à s'interroger sur le rôle potentiel des cellules NK dans l'immunité contre *M. bovis*. Plusieurs études réalisées *in vitro* et chez la souris montrent une réponse immune des cellules NK face au BCG (30–33). L'impact de ces cellules *in vivo* chez l'homme reste encore à confirmer. D'autre part, nous constatons un nombre plus important de BCGites chez les patients vaccinés **précocement** et par **injection intradermique**, caractéristiques aussi

retrouvées comme facteurs de risque de BCGites locales et régionales dans la population générale (8). Même si notre étude suggère que certains facteurs pourraient influencer le risque de BCGite chez les patients porteurs d'un DICS, seule une étude multivariée avec un effectif de patients plus important permettra de confirmer ces facteurs de risque.

Les BCGites régionales sont de diagnostic facile car elles sont localisées dans la région du point d'injection du BCG. Le diagnostic des BCGites disséminées est souvent plus difficile. **Les lésions cutanées locorégionales ou à distance sont les premières lésions à mener au diagnostic.** Dans cette étude, elles sont présentes chez 12 patients sur 13 et les prélever est peu invasif et très rentable (9 prélèvements sur 9 sont revenus positifs). La **myéloculture prolongée** revenue positive sur 5/6 prélèvements **est aussi un bon examen** et pourrait suggérer une mise en culture prolongée systématique lors de prélèvements médullaires chez les patients avec un DICS vaccinés par le BCG. Un des patients de notre série étant asymptomatique, on peut imaginer qu'en l'absence de myéloculture systématique, certaines BCGites disséminées ne soient pas diagnostiquées et que le nombre de BCGites soit sous-estimé.

La majorité des biopsies réalisées initialement (5 sur 6) ont montré **l'absence de granulome tuberculoïde** à l'histologie comme cela est décrit dans la littérature chez les patients immunodéficients (34–36). Les granulomes tuberculoïdes sont formés de cellules épithélioïdes et de cellules géantes entourées de cellules T et contiennent peu de BAAR (36). Les cellules épithélioïdes et les cellules géantes se forment en partie grâce à l'activation et à la différenciation des macrophages après sécrétion d'IFN γ par les cellules T. L'absence de cellules T et donc d'IFN γ chez nos patients a empêché la différenciation des macrophages en cellules épithélioïdes et cellules géantes. Chez un patient (P4), la biopsie initiale a retrouvé en revanche la présence de granulomes épithélioïdes entourés de cellules T. Ce patient, à la différence des autres, avait au diagnostic un grand nombre de lymphocytes T maternels circulants 37050/mm³. Ceux-ci, retrouvés sur la biopsie, ont probablement été activés et ont sécrété de l'IFN γ , permettant la formation de granulomes. Chez ce même patient, une biopsie cutanée sur des lésions de BCGite réalisée à 4 mois post-greffe ne montrait plus de granulomes, probablement par disparition des lymphocytes T maternels.

Les BCGites disséminées ont une **évolution prolongée**. Elles restent le plus souvent symptomatiques plusieurs mois et évoluent par poussées. La durée de traitement est longue (jusqu'à 43 mois post-greffe pour un des patients). L'antibiogramme du *M. bovis* BCG est nécessaire afin d'adapter le mieux possible les traitements. Certains patients avaient une souche intermédiaire à l'isonazide et un patient avait une souche résistante à l'isonazide et à

la rifampycine, soit les deux antituberculeux utilisés classiquement en bithérapie prophylactique. Ces mêmes résistances avaient déjà été constatées dans l'étude d'A.C. Hesselring de 2004 (37). Un traitement médicamenteux optimal (quadri-antibiothérapie, interféron γ -1b) n'est parfois pas suffisant pour contrôler une BCGite disséminée. La splénectomie peut être, dans cette situation, une option thérapeutique supplémentaire en cas de splénomégalie importante. La rate devient parfois un réservoir de mycobactéries peu accessible aux antibiotiques empêchant la guérison de la maladie. Elle peut aussi empêcher une bonne reconstitution immunitaire par hypersplénisme et rétention de cellules souches hématopoïétiques (38).

Distinguer un syndrome de reconstitution immunitaire d'une poussée de BCGite est souvent difficile. En effet, la symptomatologie clinique est identique, un syndrome inflammatoire est présent dans les deux situations et la présence de mycobactéries peut être retrouvée dans les deux cas. L'histologie peut parfois aider. L'apparition d'un granulome tuberculoïde associée à une reconstitution immunitaire T satisfaisante est plus en faveur d'un syndrome de reconstitution immunitaire. La persistance de lésions sans granulome différencié avec absence de cellules épithélioïdes ou géantocellulaires entourées de cellules T et présence de nombreux BAAR, sera plus en faveur de lésions évolutives de BCGite. Distinguer les deux permet d'adapter les traitements en cas de mauvaise tolérance. Une corticothérapie est le traitement de première intention en cas de syndrome de reconstitution immunitaire alors que des lésions évolutives de BCGite malgré une quadrithérapie antituberculeuse adaptée peuvent être une indication à l'administration d'interféron γ -1b. Un syndrome de reconstitution immunitaire a été prouvé chez un seul patient (P5). En effet, celui-ci avait à 7,5 mois post-greffe de la fièvre, des lésions cutanées évolutives de BCGite, un syndrome inflammatoire important, une très bonne reconstitution immunitaire et la présence à l'histologie d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec de nombreux lymphocytes et absence de BAAR.

Il a déjà été démontré que la thérapie génique apportait une meilleure reconstitution immunitaire T comparée à la greffe haplo-identique chez les patients avec un déficit en γ c (39). Les cellules T des patients traités par thérapie génique apparaissent entre 2 et 4 mois post-greffe et atteignent un taux entre 2000 et 8000/mm³, alors que celles des patients traités par greffe haplo-identique apparaissent entre 4 et 6 mois post-greffe et atteignent rarement un taux supérieur à 2000/mm³ (39–41). Dans un article publié en 2002, la thérapie génique chez un patient avec un déficit en γ c et une BCGite disséminée s'est soldée par un échec avec

splénomégalie persistante, mauvaise reconstitution immunitaire et nécessité d'une deuxième greffe (39). Dans notre étude, **les patients avec une BCGite disséminée et traités par thérapie génique pour un déficit en γ c, semblent avoir une BCGite d'évolution plus simple, une reconstitution immunitaire plus précoce** (ascension plus rapide des CD4, taux de cellules NK plus élevé, normalisation plus précoce des proliférations lymphocytaires en PHA et à la tuberculine) **et une prise en charge thérapeutique plus allégée de la BCGite** que ceux ayant reçu une greffe haplo-identique. Le faible effectif et le suivi insuffisant des patients traités par thérapie génique imposent d'interpréter les données avec précaution. Il est possible que la reconstitution immunitaire T à long terme soit meilleure dans le groupe thérapie génique. Dans la littérature, pour les allogreffes, le taux sanguin de CD4 à 1 et 2 ans post-greffe est un facteur pronostique de la reconstitution immunitaire et de la lymphopoïèse thymique à long terme (42). Pour la thérapie génique, les résultats dans la littérature chez 9 patients avec un déficit en γ c montrent un taux normal de cellules T et de TRECs chez 6 survivants sur 7 entre 7,3 et 10,7 post-greffe. En revanche, les taux de cellules NK chez eux sont faibles à long terme (43). Il est possible que cela sera aussi le cas chez nos patients. Afin d'estimer de façon plus satisfaisante la reconstitution immunitaire de nos patients, nous pourrions évaluer leur fonction thymique par quantification des cellules T naïves ou quantification des TRECs (*T-cell receptor excision circles*, fragments d'ADN exprimés par les lymphocytes T à la suite du réarrangement du TCR dans le thymus), étudier la fonctionnalité des cellules NK, la reconstitution des cellules B et attendre un recul post-thérapie génique plus important. L'hypothèse d'un rôle délétère de l'infection disséminée à *M. bovis* BCG sur la cinétique et la qualité de la reconstitution immunitaire en post-greffe peut également être soulevée, la mycobactérie pouvant contribuer à une atteinte médullaire ou thymique. Les résultats de notre étude sont encourageants pour la thérapie génique mais doivent cependant être interprétés avec prudence car le nombre de patients est faible, de même que le suivi à long terme est court. La thérapie génique étant un traitement récent, les patients peuvent développer des complications encore inattendues voire une prolifération maligne.

Même si les déficits immunitaires à haut risque de BCGite disséminée (DICS, granulomatose septique chronique et maladies mendéliennes de susceptibilité aux mycobactéries principalement) sont rares, un court interrogatoire au moment de la vaccination par le BCG sur les antécédents personnels et familiaux est important. Dans notre étude, au moment de la vaccination, un antécédent personnel d'infection sévère ou de lymphopénie ou, un antécédent familial de décès dans la première année de vie chez un oncle maternel ou dans

la fratrie a été retrouvé chez 9 patients sur 13 avec une BCGite. Neuf vaccinations auraient donc pu être évitées. Le dépistage néonatal des DICS serait un moyen de prévention encore plus sûr. Il est déjà réalisé dans plusieurs états aux Etats-Unis par quantification des TREC_s (44). Il permet d'éviter l'injection du BCG chez ces patients et surtout de réaliser une transplantation précoce de cellules souches hématopoïétiques, facteur de bon pronostic (45).

Conclusion

Des facteurs de risque de BCGite chez les patients avec un DICS ont été identifiés par une analyse univariée. Ceux-ci doivent être confirmés par une analyse multivariée portant sur une étude plus large, multicentrique. Chez les patients avec un DICS et une BCGite disséminée, la thérapie génique semble une alternative intéressante en terme d'évolution. Une étude avec un suivi à plus long terme est cependant nécessaire. La vaccination par le BCG doit être contre-indiquée chez tout patient ayant un DICS ou tout autre déficit immunitaire héréditaire confirmé ou suspecté afin d'éviter ces infections sévères et d'évolution prolongée.

Bibliographie

1. World Health Organisation. BCG vaccine. *Weekly Epidemiological Record*. 2004 janv 23;79(4):25–40.
2. World Health Organization. *Global tuberculosis control: WHO control 2011*. Geneva; 2011 p. 9.
3. Comité national d'élaboration du programme de lutte contre la tuberculose. *Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009*. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports.; 2007.
4. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993 déc;22(6):1154–8.
5. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995 juill;96(1 Pt 1):29–35.
6. Expertise collective INSERM. *Tuberculose. Place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie*. Paris: INSERM; 2004 p. 1–281.
7. Ministère de la santé. Décret n°2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. 2007 juill 19;(165):12177.
8. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. *World Health Organization*; 1999 nov p. 1–35.
9. Dommergues MA, de La Rocque F, Guy C, Lécuyer A, Jacquet A, Guérin N, et al. Local and regional adverse reactions to BCG-SSI vaccination: a 12-month cohort follow-up study. *Vaccine*. 2009 nov 23;27(50):6967–73.
10. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics*. 1996 oct;98(4 Pt 1):774–8.
11. Reichenbach J, Rosenzweig S, Döffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001 déc;1(6):503–11.
12. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J. Pediatr*. 1993 oct;123(4):564–72.
13. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordigoni P, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J. Pediatr*. 1997 juill;131(1 Pt 1):47–54.

14. Ku C-L, Yang K, Bustamante J, Puel A, von Bernuth H, Santos OF, et al. Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications. *Immunol. Rev.* 2005 févr;203:10–20.
15. Casanova J-L, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu. Rev. Immunol.* 2002;20:581–620.
16. Casanova JL, Lamhamedi S, Blanche S, Fischer A, Jou. Immunological conditions of children with BCG disseminated infection. *Lancet.* 1995 août 26;346(8974):581.
17. Pasic S, Lilic D, Pejnovic N, Vojvodic D, Simic R, Abinun M. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr.* 1998 juin;87(6):702–4.
18. Luigi D Notarangelo. Primary immunodeficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 févr;125(2 Suppl 2):S182–194.
19. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S, Cavazzana-Calvo M. Strategies for retrovirus-based correction of severe, combined immunodeficiency (SCID). *Meth. Enzymol.* 2012;507:15–27.
20. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 déc;124(6):1161–78.
21. Kovanen PE, Leonard WJ. Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15, and 21, and their signaling pathways. *Immunol. Rev.* 2004 déc;202:67–83.
22. Shiow LR, Roadcap DW, Paris K, Watson SR, Grigorova IL, Lebet T, et al. The actin regulator coronin 1A is mutant in a thymic egress-deficient mouse strain and in a patient with severe combined immunodeficiency. *Nat. Immunol.* 2008 nov;9(11):1307–15.
23. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, André-Schmutz I, Basile G de S, de Villartay J-P, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol. Rev.* 2005 févr;203:98–109.
24. Pannicke U, Hönig M, Hess I, Friesen C, Holzmann K, Rump E-M, et al. Reticular dysgenesis (aleukocytosis) is caused by mutations in the gene encoding mitochondrial adenylate kinase 2. *Nat. Genet.* 2009 janv;41(1):101–5.
25. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 sept;126(3):602–610.e1–11.
26. Howe SJ, Mansour MR, Schwarzwaelder K, Bartholomae C, Hubank M, Kempinski H, et al. Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. *J. Clin. Invest.* 2008 sept;118(9):3143–50.

27. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science*. 2003 oct 17;302(5644):415–9.
28. Hesselting AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin. Infect. Dis*. 2006 févr 15;42(4):548–58.
29. Yeganeh M, Heidarzade M, Pourpak Z, Parvaneh N, Rezaei N, Gharagozlou M, et al. Severe combined immunodeficiency: a cohort of 40 patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 juin;19(4):303–6.
30. Barnes PF, Samten B, Shams H, Vankayalapatib R. Progress in understanding the human immune responses to Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2009 déc;89 Suppl 1:S5–9.
31. Dhiman R, Periasamy S, Barnes PF, Jaiswal AG, Paidipally P, Barnes AB, et al. NK1.1+ Cells and IL-22 Regulate Vaccine-Induced Protective Immunity against Challenge with Mycobacterium tuberculosis. *J. Immunol*. 2012 juill 15;189(2):897–905.
32. Feng CG, Kaviratne M, Rothfuchs AG, Cheever A, Hieny S, Young HA, et al. NK cell-derived IFN-gamma differentially regulates innate resistance and neutrophil response in T cell-deficient hosts infected with Mycobacterium tuberculosis. *J. Immunol*. 2006 nov 15;177(10):7086–93.
33. Marcenaro E, Ferranti B, Falco M, Moretta L, Moretta A. Human NK cells directly recognize Mycobacterium bovis via TLR2 and acquire the ability to kill monocyte-derived DC. *Int. Immunol*. 2008 sept;20(9):1155–67.
34. Abramowsky C, Gonzalez B, Sorensen RU. Disseminated bacillus Calmette-Guérin infections in patients with primary immunodeficiencies. *Am. J. Clin. Pathol*. 1993 juill;100(1):52–6.
35. al-Bhlal LA. Pathologic findings for bacille Calmette-Guérin infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Am. J. Clin. Pathol*. 2000 mai;113(5):703–8.
36. Emile JF, Patey N, Altare F, Lamhamedi S, Jouanguy E, Boman F, et al. Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated BCG infection. *J. Pathol*. 1997 janv;181(1):25–30.
37. Hesselting AC, Schaaf HS, Victor T, Beyers N, Marais BJ, Cotton MF, et al. Resistant Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin disease: implications for management of Bacillus Calmette-Guérin Disease in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2004 mai;23(5):476–9.
38. Skinner R, Appleton AL, Sprott MS, Barer MR, Magee JG, Darbyshire PJ, et al. Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency presenting with severe anaemia and associated with gross hypersplenism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1996 mai;17(5):877–80.

39. Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, De Villartay J-P, et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002 avr 18;346(16):1185–93.
40. Haddad E, Le Deist F, Aucouturier P, Cavazzana-Calvo M, Blanche S, De Saint Basile G, et al. Long-term chimerism and B-cell function after bone marrow transplantation in patients with severe combined immunodeficiency with B cells: A single-center study of 22 patients. *Blood.* 1999 oct 15;94(8):2923–30.
41. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol. Res.* 2011 avr;49(1-3):25–43.
42. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Deist FL, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood.* 2009 avr 23;113(17):4114–24.
43. Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, Picard C, Wang GP, Berry CC, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 2010 juill 22;363(4):355–64.
44. Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012 mars;129(3):607–16.
45. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood.* 2002 févr 1;99(3):872–8.

RÉSUMÉ en français

Les BCGites, survenant après vaccination par le Bacille de Calmette-Guérin (BCG), sont des complications fréquemment rencontrées chez les patients atteints de déficit immunitaire combiné sévère (DICS). Celles-ci sont souvent étendues (régionales ou disséminées) et particulièrement sévères. Nous avons souhaité définir les facteurs de risque et étudier les caractéristiques, l'évolution et les traitements des BCGites chez les patients atteints de DICS. Notre étude, rétrospective et monocentrique porte sur tous les patients atteints de DICS pris en charge entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2011 à l'hôpital Necker-Enfants-Malades à Paris. Parmi les 101 patients inclus, 43 ont été vaccinés par le BCG et 13 ont développé une BCGite (2 une régionale, 11 une disséminée). L'analyse univariée a montré dans la population vaccinée plusieurs facteurs de risque de BCGite: un DICS de type TB⁺ et en particulier celui lié à l'X, un taux faible de cellules NK au diagnostic de DICS, un âge jeune au moment de la vaccination par le BCG et une vaccination par le BCG réalisée par injection intradermique. Quatre patients, dont deux en rapport avec la BCGite, sont décédés. Parmi les patients survivants avec une BCGite disséminée (n=8), 4 sont toujours sous traitement antituberculeux entre 10 et 34 mois post-greffe et 4 sont guéris après une antibiothérapie d'une durée médiane post-greffe de 30,5 mois (de 10,5 mois à 43 mois). Quatre ont été traités par interféron γ -1b et 2 ont eu une splénectomie. Toujours chez ces patients, l'évolution clinique semble être plus favorable et la reconstitution immunitaire plus rapide après une thérapie génique (n=4) qu'après une greffe de moelle osseuse haplo-identique (n=4). Les facteurs de risque de BCGite identifiés et les résultats encourageants sur la thérapie génique nécessitent d'être confirmés par une étude avec une analyse multivariée portant sur un échantillon de patients plus grand et avec un suivi post-greffe plus important.

TITRE en anglais

BCG infections in patients with severe combined immunodeficiency: a retrospective study.

RÉSUMÉ en anglais

Severe combined immunodeficiency (SCID) predisposes to infections caused by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) inoculation. These are usually regional or disseminated and particularly severe in this population. This study aimed at assessing risk factors, features, evolution and treatments of BCG-infections in SCID population. We performed a single-center retrospective analysis in a 101-patient cohort treated between 2000 and 2011. Among 43 patients vaccinated with BCG, 13 developed a BCG-infection. Two diseases were regional, 11 were disseminated. Univariate analysis revealed the following risk factors of BCG-infection in the vaccinated population: SCID TB⁺ and X-linked SCID, initial NK cells low counts, early age BCG vaccination and intradermal inoculation. Four patients died, 2 with an active BCG-itis. In the survival population with a disseminated BCG-itis (n=8), 4 are still treated by antituberculosis antibiotherapy 10 to 34 months after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and four recovered after antituberculosis antibiotherapy stopped 10,5 to 43 months after HSCT (median= 30,5 months). Four received interferon γ therapy and 2 have undergone splenectomy. In these 8 patients, 4 patients treated by gene therapy seem to have a better clinical outcome and an earlier immune reconstitution than the 4 patients treated by non HLA-identical HSCT. Further studies with a larger cohort of patients, multivariate analysis and a longer patient follow-up are still needed to confirm the identified risk factors and the gene therapy results.

DISCIPLINE-SPÉCIALITE DOCTORALE

Pédiatrie

MOTS-CLÉS

Bacille de Calmette-Guérin, BCGite, Déficit immunitaire combiné sévère, Allogreffe de moelle osseuse, Thérapie génique.

INTITULÉ ET ADRESSE de l'U.F.R.

Faculté de médecine Paris Descartes-Université Paris V
15 rue de l'école de médecine
75270 Paris cedex 06