

Prédisposition génétique aux infections par le vaccin BCG et les mycobactéries atypiques

Auteur : Professeur Jean-Laurent Casanova¹

Date de création : septembre 1999

Mises à jour : mars 2002, septembre 2003

Editeur scientifique : Professeur Alain Fischer

¹INSERM U.429, Pavillon Kirmisson, Développement Normal et Pathologique du Système Immunitaire, Hôpital Necker Enfants Malades, 149, Rue de Sèvres, 75015 Paris, France. casanova@necker.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques / définition](#)

[Fréquence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge, incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Les infections par le vaccin BCG (bacille de Calmette-Guérin) ou par les mycobactéries atypiques peuvent survenir chez des patients n'ayant aucun déficit immunitaire acquis ou héréditaire. Ces infections idiopathiques touchent l'enfant ou l'adulte sain (i.e. ne présentant aucune infection opportuniste en dehors de salmonelloses extra-digestives). La prédisposition aux infections mycobactériennes est appelée susceptibilité mendélienne aux mycobactéries peu virulentes, telles le BCG et les mycobactéries non tuberculeuses environnementales (NTM). Il s'agit d'une maladie à phénotype hétérogène. Les signes cliniques chez l'enfant couvrent un spectre homogène, allant de l'infection aux bactéries NTM locale récidivante à l'infection BCG locale disséminée. Différents types de mutations sur quatre gènes (IFNGR1, IFNGR2, IL12B, IL12RB1) ont révélé une hétérogénéité à la fois allélique et non allélique. Ces mutations sont à l'origine de huit pathologies distinctes ayant comme mécanisme commun un dysfonctionnement de l'immunité médiée par l'interféron gamma (IFN γ). La gravité du phénotype dépend du génotype. Les déficits complets en interleukine IL-12 p40 et en récepteur bêta-1 de l'IL12 (sous-unité b1) ainsi que les déficits partiels en IFN γ -R1 et en IFN γ -R2 provoquent généralement, à tout âge, des infections guérissables ; les antibiotiques, enrichis, si nécessaire, en IFN γ , peuvent se révéler efficaces. Les déficits complets en IFN γ -R1 et en IFN γ -R2 prédisposent, pendant la petite enfance, à des infections contre lesquelles les défenses immunitaires ne peuvent lutter et qui sont peu sensibles aux antibiotiques et à l'IFN γ . C'est pourquoi une distinction rapide entre les déficits complets en IFN γ -R1 et en IFN γ -R2 et les autres déficits est une étape primordiale pour le traitement des signes cliniques. En France, la prévalence de la BCG-ite disséminée idiopathique est estimée à au moins 0,59 cas par million d'enfants vaccinés.

Mots-clés

inteféron gamma-R1, interféron gamma-cR2, IL12 p40, IL12 Rbêta1, BCG, mycobactéries atypiques.

Synonymes

Prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes.

Infection idiopathique par le BCG ou les mycobactéries atypiques.

Nom des maladies exclues

- Autres infections mycobactériennes : lèpre et tuberculose.

- Autres maladies génétiques prédisposant aux infections mycobactériennes : déficit immunitaire combiné sévère, déficit immunitaire combiné, granulomatose septique.

- Maladies acquises prédisposant aux infections mycobactériennes : infection par le virus VIH, maladies nécessitant une greffe d'organes ou de moelle, maladie tumorale.

Critères diagnostiques / définition

- Infection sévère par le vaccin BCG ou les mycobactéries atypiques. Il peut s'agir d'une infection disséminée ou d'une infection locale récidivante. Une infection locale répondant au traitement bien conduit ne fait pas partie *stricto sensu* de ce syndrome. Le bilan immunologique de routine est normal : le nombre et la fonction des lymphocytes T et CD4 sont normaux, notamment.

Pas d'autre infection opportuniste en dehors éventuellement de salmonelloses extra-digestives.

Fréquence

L'incidence est d'environ 1 à 10 cas par million de naissances.

La prévalence du syndrome est difficile à déterminer, car celui-ci englobe un spectre homogène, allant de l'infection par le vaccin BCG létale disséminée à l'infection locale récidivante par des mycobactéries non environnementales. En France, la prévalence de la BCG-ose idiopathique disséminée serait d'au moins 0,59 cas par million d'enfants vaccinés.

Description clinique

Les infections sévères par le BCG ou les mycobactéries atypiques peuvent toucher tous les organes et évoluer sur tous les modes.

Mode de prise en charge, incluant les traitements

Pour tous les patients, une thérapie antibiotique appropriée apparaît essentielle ; il faut, cependant, l'adapter aux susceptibilités de la mycobactérie en cause. La splénectomie ou la résection chirurgicale des sites infectieux réfractaires, tels les ganglions lymphatiques peut

parfois être nécessaire. La vaccination contre le BCG est contre-indiquée, et il est préférable d'éviter d'autres vaccins vivants.

Le diagnostic moléculaire des déficits complets en IFN γ R1 et en IFN γ R2 a des implications thérapeutiques importantes, puisque les infections mycobactériennes chez les patients porteurs d'un tel déficit sont réfractaires à tout traitement antibiotique. La transplantation de moelle osseuse demeure probablement le traitement de choix, car l'IFN γ n'est efficace qu'en présence de récepteurs fonctionnels spécifiques. La thérapie génique devrait être mise en place dans les années à venir pour traiter les déficits complets en IFN γ R, mais des recherches plus approfondies sont nécessaires afin que cette possibilité devienne réalité.

Etiologie

Des mutations ont été identifiées sur les quatre gènes suivants : *IFNGR1*, *IFNGR2*, *IL12B*, *IL12RB1*. Différents types de mutations sont à l'origine de plusieurs pathologies distinctes, qui ont en commun, un dysfonctionnement de l'immunité médiée par l'interféron gamma (IFN γ). Cependant, elles ne concernent qu'une minorité de cas.

Sept maladies génétiques ont été identifiées à ce jour qui rendent compte d'environ la moitié des cas cliniques :

- Défaut complet récessif de la première chaîne du récepteur de l'interféron gamma (interféron gamma-R1).
- Défaut partiel récessif de l'interféron gamma-R1.
- Défaut partiel dominant de l'interféron gamma-R1.
- Défaut complet récessif de l'interféron gamma-R2.
- Défaut partiel récessif de l'interféron gamma-R2.
- Défaut complet récessif de la sous-unité p40 de l'interleukine 12 (IL12 p40).
- Défaut complet récessif du récepteur bêta-1 de l'IL12.

Conseil génétique

Le conseil génétique dépend de la maladie identifiée. Il existe des formes récessives et dominantes, complètes et partielles, autosomales et liées à l'X. Un rendez-vous de consultation peut être pris dans notre unité.

Diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal peut être pratiqué à un stade précoce de grossesse si le gène causal et la mutation sont identifiés dans la famille.

Questions non résolues et commentaires

Une moitié des cas d'infection sévère par le BCG ou les mycobactéries atypiques reste incomprise au plan génétique.

Références

Altare F, Durandy A, Lammas D, *et al.* Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin 12 receptor deficiency. *Science* 1998, 280, 1432-1435.

Altare F, Lammas D, Revy P, *et al.* Inherited interleukin 12 deficiency in a child with severe Bacille Calmette-Guérin infection. *J Clin Invest* 1998, 102:2035-2040.

Casanova JL, Emile JF, Blanche S, *et al.* Idiopathic disseminated BCG infection: a French national retrospective study. *Pediatrics* 1996, 98:774-778.

Casanova JL, Jouanguy E, Lamhamedi S, *et al.* Immunological conditions of children with disseminated BCG infection. *The Lancet* 1995, 346:581.

De Jong R, Altare F, Haagen IA, *et al.* Severe mycobacterial and salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients. *Science* 1998, 280, 1435-1438.

Emile JF, Patey N, Altare F, *et al.* Correlation of granuloma structure with clinical outcome defines two types of idiopathic disseminated BCG infection. *J Pathol* 1997, 181:25-30.

Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, *et al.* Interferon gamma receptor deficiency in an infant with fatal BCG infection. *N Engl J Med* 1996,335: 1956-1961.

Jouanguy E, Lamhamedi S, Altare F, *et al.* Partial IFN-gamma-R1 deficiency in a child with tuberculoid BCG infection and a sibling with clinical tuberculosis. *J Clin Invest* 1997, 100:2658-2664.

Jouanguy E, Lamhamedi S, Lammas D, *et al.* A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection. *Nature Genet* 1999, 21:370-378.

Levin M, Newport MJ, D'Souza S, *et al.* Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: a human mycobacterial susceptibility gene? *The Lancet* 1995, 345:79-83.

Newport M, Huxley CM, Huston S, *et al.* A mutation in the interferon-gamma receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection. *N Engl J Med* 1996, 335:1941-1949.

Pierre-Audigier C, Jouanguy E, Lamhamedi S, *et al.* Fatal Mycobacterium smegmatis infection in a child with inherited interferon gamma receptor deficiency. *Clin Infect Dis* 1997, 24:982-984.