



Document N°7
07-04-2020

FAUT-IL REVACCINER LES PERSONNES AGEES PAR LE BCG EN PREVENTION DU COVID-19 ?

INTRODUCTION

Suite à la pandémie due à l'infection à SARS-CoV-2, des équipes de chercheurs et de cliniciens ont suggéré que le vaccin BCG utilisé contre la tuberculose pourrait réduire le risque d'infection ainsi que le risque de formes sévères de la maladie Covid-19. Des essais cliniques sont en train d'être mis en place en Australie et aussi en Europe pour confirmer cet effet bénéfique.

L'objectif de ce communiqué est de présenter des arguments scientifiques et expérimentaux en faveur de l'effet protecteur potentiel du BCG contre le Covid-19 et de formuler une proposition aux autorités sanitaires du pays afin de tirer bénéfice de cet effet pour la population tunisienne.

ANALYSE DE SITUATION

Les chiffres communiqués par le bulletin sanitaire du 3 avril 2020 sont inquiétants. Le pays compte plus de 500 cas de personnes diagnostiquées positives au COVID-19 avec 18 cas de décès. Ce qui est encore plus inquiétant c'est que sur les 39 cas hospitalisés pour formes graves 18 sont décédés soit près de 50%. Ceci démontre absolument qu'il faut protéger notre population à risque de formes graves pour ce virus afin d'éviter un nombre de décès important dans les semaines à venir.

LE VACCIN BCG

Mycobacterium tuberculosis, ou bacille de Koch est une bactérie intracellulaire qui une fois phagocytée, se maintient dans les vacuoles/phagosomes de la cellule hôte. C'est l'agent étiologique de la tuberculose humaine, une maladie contagieuse et chronique qui atteint principalement les poumons, mais aussi d'autres organes (tuberculose extra pulmonaire).

Au niveau mondial, la tuberculose compte parmi les dix premières causes de mortalité.

Le BCG ou Bacille de Calmette et Guérin, est un micro-organisme non virulent pour l'homme, dérivé par repiquages successifs du bacille tuberculeux bovin (*Mycobacterium bovis*) sur des tranches de pomme de terre. En 1921, la souche atténuée vivante a été utilisée pour la première fois, comme vaccin contre la Tuberculose. L'utilisation du BCG s'est généralisée depuis 1924. Il s'agit d'un des plus vieux vaccin dont on dispose avec celui contre la Rage qui

présente la couverture vaccinale la plus vaste au niveau mondial avec plus de 3 milliards de personnes vaccinées. Les contre-indications du vaccin BCG sont peu nombreuses et bien identifiées, (essentiellement des inflammations locales au point d'injection) ce qui en fait un vaccin avec une très bonne innocuité. **Par ailleurs, il s'agit d'un des vaccins les moins chers au monde.**

En Tunisie, le BCG est utilisé depuis 1927, il est administré chez les nouveaux nés pour les protéger de la tuberculose et devient obligatoire en 1959 *. Ce vaccin est produit par l'Institut Pasteur de Tunis qui dispose de sa propre souche vaccinale. De plus la grande expérience de notre Institut Pasteur dans ce domaine lui a permis de transférer sa technologie de fabrication du vaccin à la Corée du Sud en 2018 car ce pays ne vaccinant plus systématiquement sa population a perdu sa souche vaccinale.

Pour s'assurer si une personne est vaccinée contre le BCG, le test de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine (composant protéique de *Mycobacterium tuberculosis*), peut lui être appliqué. Une IDR est considérée négative si l'induration est < 5mm. La réaction à la tuberculine **diminue avec l'âge** et peut devenir négative chez des sujets de plus de 65 ans. Pour les enfants de moins de 3 ans, on peut appliquer un test qualitatif comme le timbre tuberculinique.

RAPPEL DES PROPRIETES BENEFIQUES NON SPECIFIQUES DU BCG

Le BCG possède des propriétés immunitaires qui vont au-delà de la protection spécifique contre la tuberculose.

- **La BCG thérapie, traitement de référence des tumeurs de vessie à haut risque de récurrence et de progression**

Ce traitement préconisé par Morales en 1976, pour traiter les tumeurs de la vessie superficielles, consiste en plus de la résection trans-urétrale de la tumeur, en des instillations endovésicales répétées sur plusieurs semaines de bacille de Calmette-Guérin (BCG). Dans les tumeurs T1G3, qui sont les plus agressives, la BCG thérapie permet un taux de survie sans récurrence à 5 ans supérieur à 80% avec préservation de la vessie. Elle permet également de prévenir le risque de progression vers une maladie invasive (27 % de diminution du risque de progression). La BCG thérapie augmente ainsi le taux de survie des patients, même si elle présente quelques effets secondaires. Mais ceci n'empêche pas son utilisation notamment chez les patients âgés ou fragiles (moyenne d'âge de survenue du cancer de la vessie 69,8ans), ou la poursuite des instillations durant trois ans.

Ce traitement non spécifique de la tumeur, vise à stimuler localement l'immunité anti-tumorale en activant les macrophages et des cellules T.

- **Le BCG protège contre d'autres infections**

En 2003, Garly et al ont mené une étude pour vérifier si le vaccin BCG pouvait avoir un impact sur la mortalité infantile dans les zones où elle est élevée. Ils ont cherché à savoir si les enfants avaient bien reçu le vaccin BCG en Afrique de l'ouest sur la présence d'une cicatrice et/ou sur la réaction positive du test de l'IDR à la tuberculine.

Ils ont constaté que les enfants vaccinés avec le BCG avaient une mortalité significativement plus faible que ceux qui ne l'étaient pas et ceci indépendamment des cas de tuberculose.

Ainsi, la meilleure survie dans la petite enfance associée à la vaccination BCG serait due à **la protection non spécifique conférée par le BCG contre d'autres causes d'infections, notamment virales et pourquoi pas la nouvelle pandémie à Covid-19 dans ce cas ?**

Ce vaccin pourrait donc permettre au système immunitaire de s'adapter et de lutter plus efficacement contre l'infection.

En effet, les premières observations suggèrent que la fréquence de l'infection par le SARS-CoV-2 et sa sévérité seraient moindres dans les populations vaccinées avec le BCG. Toutefois, rien n'a encore été démontré, d'où l'importance de mener des études randomisées et contrôlées.

MECANISME DE LA PROTECTION : LA MEMOIRE INNEE

Ce concept récent de mémoire innée illustre le fait que les lymphocytes B et T ne sont pas les seuls à développer une mémoire lors de la rencontre avec un antigène. Les cellules du système immunitaire inné comme les macrophages et les cellules Natural killer (NK) peuvent elles aussi être **préparées à mieux combattre les infections** après activation suite à une vaccination par le BCG par exemple. Les mécanismes à la base de l'activation associée à la mémoire innée impliquent une meilleure reconnaissance des agents pathogènes par les récepteurs à la surface des cellules de l'immunité innée ainsi qu'une réponse inflammatoire protectrice améliorée. Le rôle des cytokines IL-1 et TNF dans l'induction de la mémoire innée est reconnu.

Ainsi, les cellules de l'immunité innée induites par le BCG en cellules mémoires, vont persister sous état d'activation **pendant plusieurs mois** durant lesquels elles vont être plus **réceptives à d'autres infections et y répondre de façon plus efficace.**

LES ESSAIS CLINIQUES EN COURS CONTRE COVID-19

Dans le cas du COVID-19, la vaccination contre le BCG pourrait aider à lutter contre l'infection par le SARS-CoV-2, mais aussi à mieux contrôler **la réponse immunitaire inflammatoire excessive et incontrôlée qui se produit dans les formes graves de la maladie.**

Ainsi, trois principaux essais cliniques, sont en cours pour évaluer les effets protecteurs du BCG contre le COVID-19. Les personnels soignants qui constituent le groupe le plus à risque de développer la maladie, vont être les premiers à bénéficier de cette approche.

- En Australie, une équipe de chercheurs dirigée par Nigel Curtis à Melbourne a lancé un vaste essai incluant 4 000 soignants dans les hôpitaux du pays, espérant voir une réduction dans la fréquence et la gravité des symptômes du Covid-19 des personnels soignants ayant été vaccinés avec le BCG.
- En France, l'équipe conduite par Camille Loch à l'Institut Pasteur de Lille, travaille avec l'équipe du Pr Odile Launay à l'Hôpital Cochin. Ils collaborent avec l'équipe de Carlos Martin à l'université de Saragosse (Espagne) pour harmoniser le protocole en utilisant notamment le même BCG et le même placebo sur 1000 sujets apparemment sains, parmi lesquels en particulier les professionnels de santé qui sont les plus exposés. La moitié sera vaccinée à l'inclusion, l'autre non. Le suivi devrait durer 4 à 6 mois.
- Au Pays-Bas, l'équipe de Mihai Netea, spécialiste de la mémoire innée (trained immunity) à l'université Radboud au Pays-bas a annoncé le lancement d'un essai

clinique avec l'université d'Utrecht, portant sur 1.000 professionnels de santé : 500 recevront le vaccin et 500, un placebo. Il est attendu dans le groupe vacciné par le BCG, moins d'arrêts de travail à cause de la maladie que dans le groupe témoin.

Enfin, en Allemagne, l'Institut Max-Planck de biologie infectieuse à Berlin prépare lui aussi un essai avec un candidat-vaccin BCG génétiquement modifié, développé par le laboratoire Serum Institute of India.

COMMENT TIRER BENEFICE DU VACCIN BCG EN TUNISIE

C'est en partant de ce type d'observation que se base notre proposition quant aux choix à effectuer en Tunisie par rapport au vaccin BCG dans le contexte de cette pandémie. Une des principales hypothèses est que les personnes âgées, vaccinées longtemps auparavant contre le BCG, ne bénéficieraient plus de cet effet protecteur qu'il soit spécifique ou non spécifique.

En effet, chez les personnes âgées, les défenses immunitaires sont altérées avec un déséquilibre réponse innée/spécifique, moins de lymphocytes naifs et de cellules T matures, plus de cellules mémoires et de cellules immatures avec pour conséquences un répertoire immunitaire moins diversifié associé à une diminution des capacités de multiplication des lymphocytes. La baisse des capacités immunitaires à un âge avancé ainsi démontrée, explique la grande susceptibilité aux infections, aux pneumopathies graves, aux Cancers, à l'inflammation chronique, à l'athérosclérose, au diabète des personnes âgées. Ce sur cette base qu'il est recommandé aux personnes de plus de 65 ans de se faire vacciner contre la grippe par exemple.

Ainsi, il n'est plus à démontrer que les personnes âgées, en raison de leur fragilité immunitaire et des comorbidités font les formes les plus graves du COVID-19 et constituent la classe d'âge où la mortalité due à l'infection par le SARS-CoV-2 est la plus élevée.

Sur la base de **l'effet adjuvant** du BCG et de son rôle stimulateur non spécifique de l'immunité, observé même chez des sujets âgés, nous recommandons aux autorités compétentes d'étudier l'option de faire un rappel BCG à titre préventif, aux personnes âgées de plus de 65 ans, et en particulier celles atteintes de co-morbidités pouvant les exposer à des formes graves, tout en accompagnant ce choix des mesures suivantes :

- de proposer ce rappel à des personnes répondant à ces critères **sur une base de consentement volontaire**
- de l'effectuer dans des centres dédiés et sous contrôle médical après questionnaire minutieux
- d'assurer un suivi des personnes vaccinées avec l'aide d'une application téléphonique (QR code) comme cela a été fait en Corée du Sud pour le dépistage
- de faire le bilan de cette démarche quant à la protection contre l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à des sujets non vaccinés de la même tranche d'âge et présentant les mêmes caractéristiques

Secondairement, et si la production en Tunisie le permet, il pourrait être proposé de vacciner la deuxième population à risque qui est celle du personnel soignant.

Références

Angelidou A, Diray-Arce J, Conti MG, Smolen KK, van Haren SD, Dowling DJ, Husson RN, Levy O. BCG as a Case Study for Precision Vaccine Development: Lessons From Vaccine Heterogeneity, Trained Immunity, and Immune Ontogeny FRONTIERS IN MICROBIOL. 2020; 11: 332.

Arts R J.W, Moorlag S.J.C.F.M, Novakovic B, Li Y, Wang S.Y, Oosting M, Kumar V, Xavier R.J, Wjmenga C, Joosten LAB, Reusken CBEM, Benn CS, Aaby P, Koopmans MP, Stunnenberg HG, van Crevel R, Netea MG. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*. 2018 Jan 10;23(1):89-100.e5. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010.

Garly ML, Martins CL, Balé C, Baldé MA, Hedegaard KL, Gustafson P, Lisse IM, Whittle HC, Aaby P. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. A non-specific beneficial effect of BCG? *VACCINE* 2003 Jun 20;21(21-22):2782-90.

Kacem M, Dhouib W, Bennasrallah C, Zemni I, Abroug H, Ben Fredj M, Sriha Belguith A. Programme élargie de vaccination aux pays du Maghreb. Etude de cas de la Tunisie. *Revue systématique de la littérature. Tun Medi - 2018 ; (96),10 : 696 – 705*

Mihai G. Netea, Leo A.B. Joosten, Eicke Latz, Kingston H.G. Mills, Gioacchino Natoli, Hendrik G. Stunnenberg Luke A.J. O'Neill and Ramnik J. Xavier. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *SCIENCE*. 2016 Apr 22; 352(6284): aaf1098.

NIH U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials. Gov BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>

Prof. Amel Ben Ammar-El Gaaied

Membre de Beit Al-Hikma

Membre de la Cellule de Veille Beit Al-Hikma

Prof. Amine Slim

Membre de la Cellule de Veille Beit Al-Hikma

PS : Nous remercions Prof. Habiba Bouhamed-Chaabouni pour la révision du document.