

TUBERCULOSE ET LÈPRE, MALADIES ANTAGONIQUES

ÉVICTION DE LA LÈPRE PAR LA TUBERCULOSE

R. CHAUSSINAND

Service de la Lèpre

Institut Pasteur de Paris

La recherche des causes qui ont provoqué, à partir du XIV^e siècle, la disparition de la lèpre d'Europe centrale et occidentale a donné lieu à de nombreuses hypothèses. Dans un travail antérieur (4) nous, admettions que le déclin de la lèpre en Europe était principalement dû aux faits suivants :

Arrêt, pour ainsi dire, complet d'apport nouveau de virus lépreux en Europe centrale et occidentale après la fin des croisades (XII^e siècle).

Disparition de la plupart des lépreux à la suite de la pandémie pesteuse qui ravagea l'Europe de 1347 à 1350 et dont le total des victimes est estimé à plus du quart de la population. En effet, toute épidémie touche en premier lieu et en plus grand nombre les sujets en état de moindre résistance et particulièrement les malades groupés en collectivités. Il est donc probable que les lépreux, qui vivaient dans des conditions misérables et se trouvaient en partie confinés dans des léproseries, aient payé un très lourd tribut à l'infection pesteuse. Or dans la lèpre, l'unique réservoir de virus connu est constitué par le lépreux.

Action stérilisatrice des diverses épidémies (peste, variole, choléra) qui ont sévi dans certaines régions de l'Europe au cours des siècles suivants.

Amélioration progressive du bien-être général et de l'hygiène.

Il est certain que les faits que nous venons d'énumérer ont grandement contribué à l'extinction de la lèpre en Europe. Mais l'étude de l'allergie dans la tuberculose et dans la lèpre, entreprise depuis 1939, nous a révélé vraisemblablement la cause majeure responsable du déclin de la lèpre.

La tuberculose et la lèpre sont des infections qui présentent de grandes ressemblances. Avant la découverte du bacille de Hansen, certains auteurs—dont Danielssen—admettaient même, plus ou moins ouvertement, l'unicité des deux maladies. Actuellement, il ne peut y avoir de doutes à ce sujet : la tuberculose et la lèpre sont des infections différentes. Elles montrent cependant tant de points communs qu'on peut les considérer comme étant de nature voisine. Nous notons, en effet, les ressemblances suivantes :

Similitude au point de vue morphologique, chimique et affinité tinctoriale des deux germes qui sont à classer dans le genre *Mycobacterium* (6).

Infection intra-utérine exceptionnelle.

Susceptibilité particulière à l'infection des sujets jeunes.

Résistance relative des adultes, notamment rareté de l'infection conjugale.

Latence fréquente de l'infection.

Possibilité d'une prémunition par une primo-infection bénigne (maladies allergisantes).

Diffusion bacillaire dans l'organisme d'abord lymphogène, puis hémotogène.

Evolution chronique de l'infection avec poussées fébriles souvent d'origine allergique.

Rupture de l'état de prémunition et poussée évolutive à la suite d'une grossesse.

Formation d'abcès froids.

Similitudes histo-pathologiques des lésions tuberculeuses et des lésions de lèpre tuberculoïde.

Allure épidémique de l'infection chez les populations "vierges".

La tuberculose et la lèpre étant des maladies de nature proche, nous nous sommes demandé s'il n'existait pas un certain degré de prémunition croisée, propre à ces deux processus infectieux.

En expérimentant sur environ 1.500 lépreux nous avons constaté qu'une réaction de Mitsuda positive était l'indice d'un état d'immunité relative antilépreuse qui se traduisait par une résistance marquée des tissus à l'invasion bacillaire (10). Or les nombreuses recherches concernant l'allergie de l'homme et des animaux non infectés de lèpre nous ont appris que l'organisme touché par le bacille tuberculeux réagissait, en général, à la réaction de Mitsuda, tandis que l'organisme indemne de tuberculose s'y montrait insensible (9).

Ainsi, les réactions à la tuberculine et les réactions de Mitsuda pratiquées à Saigon sur 231 enfants, âgés de 1 à 8 ans, ont montré que 95 pour cent des 142 enfants sensibles à 1 cgr. de tuberculine brute intradermique présentaient des réactions de Mitsuda nettement positives, tandis que 81 pour cent des 89 enfants insensibles à la tuberculine ne réagissaient pas à la réaction de Mitsuda. Les recherches de contrôle, entreprises récemment à Paris, où la cause d'erreur due à des contaminations occultes d'origine lépreuse est exclue, nous ont donné des résultats semblables (10). Sur 41 enfants testés, âgés de 10 à 17 ans, les 17 sujets sensibles à la tuberculine ont présenté des réactions de Mitsuda franchement positives et 20 des 21 enfants insensibles à la tuberculine n'ont pas réagi à la réaction de Mitsuda. Sur 3 enfants à réactions tuberculiniques douteuses, un seul s'est révélé sensible à la réaction de Mitsuda.

Ces observations notées chez des enfants non lépreux ont pu être confirmées par l'expérimentation sur les animaux; 40

cobayes, 10 lapins, 6 singes et 2 chiens, insensibles à 1 cgr. de tuberculine intradermique se sont montrés négatifs à la réaction de Mitsuda, tandis que des réactions de Mitsuda positives ont pu être constatées sur 40 cobayes, 6 lapins, 3 singes et 2 chiens qui avaient été rendus préalablement sensibles à la tuberculine par l'inoculation de bacilles de Koch ou de B. C. G. Nous avons démontré, d'autre part, que le singe et le cobaye normaux, qui ne réagissent pas à la réaction de Mitsuda, devenaient sensibles à cette réaction à la suite d'une greffe de léprocome (7). En nous basant sur ces constatations, nous avons conclu que l'immunité antilépreuse est une immunité relative "acquise" qui ne se manifeste que dans l'organisme déjà infecté, soit par le bacille de Hansen (allergie bactérienne spécifique), soit par le bacille de Koch (para-allergie bactérienne). L'immunité antilépreuse est donc un état de prémunition relative résultant d'une primo-infection lépreuse ou tuberculeuse.

L'organisme atteint de tuberculose bénéficiant d'un certain degré de prémunition contre l'infection lépreuse, nous nous sommes demandé si le phénomène inverse existait, c'est-à-dire si la lèpre déterminait dans l'organisme humain un état de résistance relative à l'infection tuberculeuse.

Rogers et Muir (21) estiment que la lèpre ne provoque aucune immunité envers l'infection tuberculeuse. Ces auteurs se basent sur le fait que la tuberculose constitue la complication fatale la plus fréquente dans les cas de lèpre avancée. Cette conclusion nous paraît trop catégorique. En effet, il faut toujours avoir présent à l'esprit que la lèpre évolue sous deux formes nettement différenciées: la forme "bénigne," allergique (sensible à la réaction de Mitsuda), et la forme "maligne," anergique (insensible à la réaction de Mitsuda). Or nous avons observé que le lépreux allergique indemne de tuberculose, réagissait à l'injection intradermique d'un antigène à base de bacilles de Koch tués par la chaleur, tandis que le sujet sain et le lépreux anergique, indemnes de tuberculose, restaient insensibles à cette réaction (8, 10).

L'expérimentation sur les animaux nous a donné des résultats identiques. Le cobaye et le singe normaux ne réagissent pas localement à l'injection intradermique de 0.1 mgr. de bacilles de Koch tués par la chaleur. Par contre, nous avons constaté que 10 cobayes et 3 singes que nous avons rendu sensibles à la réaction de Mitsuda (5, 7) par une greffe de léprocome avaient acquis la faculté de se défendre par une réaction locale contre l'injection intradermique de bacilles de Koch tués par la chaleur, tout en restant insensibles à la tuberculine (8). En

résumé, on ne constate un certain degré de résistance envers le bacille de Koch (para-allergie bactérienne) que dans la lèpre allergique.

Il nous semble donc normal que les sujets anergiques au bacille de Hansen ne bénéficient d'aucune protection contre l'infection tuberculeuse du fait de leur lèpre. Dans la lèpre allergique, par contre, nous croyons pouvoir admettre un état de prémunition relative contre le bacille de Koch en nous basant, d'une part, sur les données biologiques que nous venons de résumer, et d'autre part, sur l'observation clinique des malades. En effet, la tuberculose ne constitue généralement une complication fatale de la lèpre que chez les lépreux anergiques. Les lépreux allergiques arrivent d'ordinaire à surmonter facilement la primo-infection tuberculeuse, qui ne se manifeste le plus souvent que par l'allergie tuberculinique ou quelquefois par des tuberculoses ganglionnaires cervicales.

Sur plus de 500 lépreux allergiques examinés, nous n'avons dépisté que 3 malades présentant des signes de tuberculose pulmonaire évolutive (examen des crachats: bacilles de Koch positifs à la culture et à l'inoculation au cobaye). Et chez ces lépreux, tous les signes cliniques et bactériologiques de tuberculose évolutive avaient disparu quelques mois après l'institution d'un pneumothorax thérapeutique. Il ressort de ce qui précède que les lépreux allergiques possèdent un certain degré de résistance à l'infection tuberculeuse.

La tuberculose et la lèpre sont donc bien des maladies antagoniques puisque l'on peut constater l'existence d'un état de prémunition relative croisée, propre à ces deux infections.

La tuberculose et la lèpre sont des maladies infectieuses à évolution chronique. Cependant, la tuberculose se révèle chez l'homme beaucoup plus contagieuse et virulente que la lèpre. Dans toutes les régions où les germes de ces deux maladies entrent en compétition, le bacille de Koch prendra de ce fait une extension plus rapide et plus large. Et puisqu'une première atteinte par le bacille de la tuberculose détermine un certain degré d'immunité antilépreuse, les organismes infectés ou simplement imprégnés par le bacille de Koch se trouveront en état de prémunition relative contre une attaque ultérieure par le bacille de Hansen. L'éviction progressive de la lèpre par la tuberculose sera le phénomène dominant dû à la prémunition relative croisée de ces deux infections.

La confirmation de notre théorie de l'éviction de la lèpre par la tuberculose ne peut être obtenue que par de vastes enquêtes

effectuées, d'une part, dans des régions où l'extension de la lèpre est relativement récente ou très marquée, et d'autre part, dans des pays où la lèpre a décliné. L'index tuberculinique des populations sera faible dans les régions où la lèpre est d'importation récente. Il sera élevé dans les contrées où la lèpre a disparu. Nous ne pouvons malheureusement avoir recours aux statistiques pour appuyer notre théorie. Tous les auteurs qui se sont occupés de la tuberculose ont reconnu que les meilleures statistiques se révélaient encore incomplètes et, en ce qui concerne la lèpre, elles peuvent être considérées comme inexistantes.

Déjà en 1925, Rogers (21) pensait qu'une population fortement tuberculisée pouvait bénéficier d'un certain degré de résistance à l'infection lépreuse. Mais cette hypothèse fondée uniquement sur l'épidémiologie de la tuberculose et de la lèpre n'était soutenue par aucune donnée biologique.

Gehr (11, 12, 13), qui défend l'hypothèse d'Oberdoerffer (20), à savoir que l'extension de la lèpre est toujours déterminée par une alimentation contenant des sapotoxines, a été envoyé en mission par son gouvernement dans les pays à lèpre du monde entier. Bien que son voyage d'étude ait été interrompu du fait de la guerre, Gehr a pu constater dans tous les pays visités que la tuberculose était peu répandue dans les contrées où la lèpre se montrait endémique, et que les régions très fortement tuberculisées se révélaient indemnes de lèpre. Il conclut toutefois que la tuberculose ne favorise pas l'éclosion de la lèpre.

L'expansion de la lèpre est vraisemblablement antérieure à celle de la tuberculose, puisque la tuberculose n'a pas encore atteint son apogée dans la plus grande partie du monde, alors que la lèpre est en régression marquée dans de nombreuses contrées. La courbe mondiale du cycle épidémiologique de la tuberculose se trouve encore en période ascendante, tandis que celle de la lèpre est nettement en période descendante. Or il semble que l'ascension de la courbe de la tuberculose détermine, à plus ou moins brève échéance, la baisse de la courbe de la lèpre:

L'Angleterre puis l'Allemagne sont les deux pays d'Europe qui ont atteint les premiers le sommet de la courbe de l'épidémiologie de la tuberculose (Burnet ¹).

La courbe norvégienne de la tuberculose était encore ascendante en 1890 (Burnet ¹).

L'Angleterre et l'Allemagne sont les premiers pays d'Europe où la lèpre a disparu (Rogers et Muir ²¹).

La lèpre s'est maintenue en Norvège jusqu'à nos jours. Mais actuellement, elle est en décroissance marquée: 2.850 lépreux en 1856,

La courbe japonaise de la tuberculose est à son sommet et arrive tout juste au premier moment de descente; elle a été moins ample que celle des pays européens; elle a monté plus tard et plus vite et elle est entrée plus tôt sous l'influence de la civilisation (Burnet ¹). Aussi l'index tuberculinique se montre-t-il relativement faible dans les milieux ruraux.

Dans l'Inde, la courbe de la tuberculose est encore ascendante. L'index tuberculinique est faible dans les campagnes. La résistance de la population à l'infection tuberculeuse est médiocre. De ce fait la maladie prend très souvent une évolution rapide (Lowe ¹⁵).

L'Indochine n'a pas encore atteint le sommet de la courbe épidémiologique de la tuberculose. L'index tuberculinique de la population indigène de la ville de Saïgon-Cholon est environ de 60 pour cent chez les enfants de 10 à 15 ans et de 80 pour cent chez les adultes (³). Dans les provinces cochinchinoises de Chaudoc, Soctrang et Travinh, par contre, Massias (^{16, 17, 18}) a noté 20 pour cent chez les écoliers âgés de moins de 10 ans et 29 pour cent chez les élèves de 10 à 17 ans.

En Océanie, la tuberculose est d'importation relativement récente. Ziemann (²²) note qu'en 1909-1910, sur 4.177 indigènes hospitalisés dans l'île Nauru (groupe des Marshall), 5 seulement étaient atteints de tuberculose pulmonaire.

En Afrique occidentale et en Afrique centrale, la tuberculose est rare. Les tribus restées sans contact avec les Européens et les Arabes en sont pratiquement indemnes (Calmette ²).

La civilisation, par le développement de l'industrie, du commerce

contre 18 en 1937 (Lie ¹⁴) et 16 en 1948 (Melsom ¹⁹).

La lèpre est encore endémique au Japon dans les régions rurales.

Dans l'Inde, la courbe de la lèpre est en période descendante. La population montre un certain degré de résistance à l'infection lépreuse qui se traduit par la prédominance de la forme "bénigne" de la maladie (Lowe ¹⁵).

La lèpre est répandue en Indochine. On constate toutefois un certain degré de résistance à l'infection lépreuse chez les autochtones. La lèpre "bénigne" se montre plus fréquente que la lèpre "maligne."

En Océanie, la lèpre est très fréquente. En 1920, à la suite d'une épidémie de grippe, on a enregistré dans l'île Nauru une forte poussée de lèpre à allure épidémique (Rogers et Muir ²¹).

L'Afrique occidentale et surtout l'Afrique centrale représentent les foyers de lèpre les plus actifs du monde (Rogers et Muir ²¹).

La civilisation, malgré le développement de l'industrie, du com-

et des moyens de communication, diffuse la tuberculose.

La tuberculose s'étend d'abord dans les villes et ensuite dans les campagnes.

merce, et des moyens de communication, fait disparaître le lèpre.

La lèpre décline d'abord dans les villes et peut rester longtemps endémique dans les campagnes.

CONCLUSIONS

La tuberculose et la lèpre sont des maladies antagoniques puisque l'on peut constater l'existence d'un état de prémunition relative croisée, propre à ces deux infections.

La tuberculose se révèle chez l'homme beaucoup plus contagieuse et virulente que la lèpre. Le bacille de Koch prend de ce fait une extension plus rapide et plus large dans toutes les régions où les germes de ces deux maladies entrent en compétition. Et puisqu'une première atteinte par le bacille de la tuberculose détermine un certain degré d'immunité antilépreuse, les organismes infectés ou simplement imprégnés par le bacille de Koch se trouveront en état de prémunition relative contre une attaque ultérieure par le bacille de Hansen. L'éviction progressive de la lèpre par la tuberculose est le phénomène dominant dû à la prémunition relative croisée de ces deux infections.

BIBLIOGRAPHIE

1. BURNET, E. Principes généraux de la prophylaxie de la tuberculose. Bull. trim. Organisation d'Hygiène S. D. N., Genève 1 (1932) 511-679.
2. CALMETTE, A. L'infection bacillaire et la tuberculose. Masson et Cie, Editeurs. Paris, 1936, p. 765.
3. CHAUSSINAND, R. Vaccination contre la tuberculose par le B. C. G. en Cochinchine. C. R. Xe Congrès F. E. A. T. M., Hanoi, 1938, T. 2, pp. 585-592.
4. CHAUSSINAND, R. L'expansion de la lèpre à travers le monde. Rev. méd. française d'E. O. 21 (1943) 618-626.
5. CHAUSSINAND, R. Transmission réalisée de la lèpre humaine au singe (*Macacus cynomolgus*). Rev. méd. française d'E. O. 21 (1943) 627-636.
6. CHAUSSINAND, R. Contribution à l'étude de la morphologie du bacille de Hansen. Ann. Inst. Pasteur 73 (1947) 660-666.
7. CHAUSSINAND, R. Inoculation de la lèpre aux animaux. Ann. Inst. Pasteur 73 (1947) 677-681.
8. CHAUSSINAND, R. Une nouvelle réaction d'allergie dans la tuberculose. Ann. Inst. Pasteur 73 (1947) 811-814.
9. CHAUSSINAND, R. Para-allergies bactériennes dans la tuberculose. Ann. Inst. Pasteur 73 (1947) 814-815.

10. CHAUSSINAND, R. La réaction de Mitsuda, indice de l'immunité relative antilépreuse. *Acta tropica*. Bâle, 1948; Ve Congrès international de la Lèpre, Havane, 1948.
11. GEHR, E. Ist die Reinigung des Brotgetreides von Kornradesamen mitbeteiligt am-Erlöschen der mittelalterlichen Lepra? *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh.* **112** (1939) 238.
12. GEHR, E. Die Lepra im Kreise Memel. *Deutsch. med. Wochenschr.* (1940) 715.
13. GEHR, E. Die Lepra in den Balkanländern. *Deutsch. Tropenmed. Ztschr.* **45** (1941) 353-403.
14. LIE, H. P. The history of leprosy in Norway during the Nineteenth Century. *Internat. J. Lep.* **6** (1938) 426 (summary).
15. LOWE, J. Leprosy and tuberculosis. *Indian Med. Gaz.* **74** (1939) 482-487.
16. MASSIAS, C. et PHAM-VAN-TIEC. Enquête sur l'infection tuberculeuse dans les écoles de Chaudoc. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine* (1925) 376-380.
17. MASSIAS, C. Enquête sur la tuberculose à Travinh; intérêt de la cuti-réaction. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine* (1933) 16-21.
18. MASSIAS, C., NGUYEN-VAN-TAN et NGUYEN-VAN-THAT. Enquête sur la tuberculose à Soctrang. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine* (1936) 598-603.
19. MELSOM, R. S. Les principes qui guident la campagne contre la lèpre en Norvège depuis les cent dernières années. Ve Congrès international de la Lèpre, Havane, 1948.
20. OBERDOERFFER, M. Regional variation of clinical types in leprosy, seasonal variation of bacteriological findings in tuberculoid leprosy, and their possible causation by sapotoxins in certain food-plants. *C. R. Xe Congrès F. E. A. T. M., Hanoi, 1938, T. 2, pp.* 141-152.
21. ROGERS, L., et MUIR, E. *Leprosy*. Bristol, John Wright and Sons, Ltd., 1940.
22. ZIEMANN, H. Zur Pathogenese, Diagnose und Prophylaxe der Tuberculose in den Tropen. *Centralbl. f. Bakteriol., Orig.* **70** (1913) 118-141.