

ALLERGIE ET PARA-ALLERGIE DANS LA LÈPRE

RÉACTION DE MITSUDA; ALLERGIE LÉPREUSE ET ALLERGIE
TUBERCULOÏDE; VACCINATION PAR LE B. C. G.

H. FLOCH ET P. DESTOMBES
Institut Pasteur de la Guyane
Cayenne, Guyane Française

La fréquence en Guyane française de formes bénignes de la lèpre (formes tuberculoïdes et indifférenciées) chez les créoles autochtones est en opposition avec celle des formes évolutives et graves rencontrées chez les non-originares et spécialement chez les Européens. Ce fait:

"...indique, selon nous, une immunité relative dans la population créole en général, population vivant depuis longtemps en milieu endémique... Il nous paraît que la lèpre peut déterminer, comme le fait la tuberculose, une allergie entraînant son complexe de sensibilisation et d'immunité partielle. Le développement des formes tuberculoïdes peut-être dû en grande partie à une manifestation favorable pouvant être mise en évidence par la réaction à la lépromine de Mitsuda" (1).

Les résultats de la réaction de Mitsuda, absolument classiques et confirmés par tous les auteurs montrent: (a) des réactions de Mitsuda, et aussi de Fernandez, positives dans les formes allergiques ou hyperergiques: formes tuberculoïdes; (b) des réactions variables, positives ou négatives, dans les formes indifférenciées; (c) des réactions négatives dans les formes anergiques: formes lépromateuses où l'organisme vaincu ne réagit plus à l'invasion des bacilles.

Sa valeur diagnostique n'est admise par personne puisque la réaction de Mitsuda peut-être positive en dehors de la lèpre. Au contraire, sa valeur pronostique est grande. Une réaction positive indique un état de bonne défense contre le bacille de Hansen; une réaction négative un état de non-défense. Ces faits permettent de suivre l'évolution de la maladie chez un malade traité ou soumis aux diverses thérapeutiques.

La réaction de Mitsuda est intéressante à étudier en dehors de la lèpre. Il faut alors considérer deux cas:

(1) *En pays d'endémie lépreuse.*—Nos recherches en 1945 sur les enfants guyanais indemnes de lèpre nous ont montré qu'aucune réaction n'était positive chez les enfants au-dessous de 10 ans. "Il faut par conséquent admettre que la négativité de la réaction dépasse la première enfance, nous pensons que

c'est aux environs de la 10ème année qu'elle commence à devenir positive et elle le devient alors dans de fortes proportions" (14).

(2) *En pays indemne d'endémie lépreuse.*—D'assez nombreuses recherches ont été pratiquées en différents pays. Le Tableau 1 indique les principales expérimentations effectuées.

TABEAU 1.—*La réaction de Mitsuda en pays indemne d'endémie lépreuse.*

Auteurs	Pays	Nombre d'examen	Mitsuda positive	Mitsuda négative	Pour cent positive
Cummins & Williams (6)	Angleterre	25	6	19	25
Dubois (7)	Belgique	29	15	14	51
Boncinelli (3)	Italie	44	22	22	50
Fernandez (8)	Paris	42	33	9	79
Convit, Azulay <i>et al.</i> (5)	New York	121	58	63	48
Azulay & Convit (2)	Ohio	73	54	19	74

Dubois interprète les réactions positives en pays non endémique comme n'étant pas dues à un état d'allergie acquis mais uniquement à une action irritante locale du germe tué. Cette explication ne nous semble pas satisfaisante puisque la réaction est négative dans les formes lépromateuses et une partie des formes indifférenciées, bien que "l'action irritante" des germes tués soit toujours présente.

La positivité de la réaction de Mitsuda, chez les adultes des pays indemnes de lèpre, est une manifestation d'une allergie spéciale, d'une para-allergie due à des contacts de l'organisme avec des germes autres que le bacille de Hansen. Ces contacts doivent d'abord être recherchés parmi les différents bacilles acido-résistants.

Fernandez note que ces réactions positives ne furent jamais aussi franches que celles obtenues dans la lèpre tuberculoïde (nodules de grandes dimensions et ulcéreux).

Rodriguez (15) rappelle l'observation de Muir que les organismes non-lépreux réagissent à la lépromine Stéfansky comme à la lépromine Hansen; mais on observe des différences chez les lépromateux qui sont Stéfansky positive mais Hansen négative. L'organisme sain, ou plus exactement non-lépreux, peut présenter une para-allergie au bacille de Stéfansky comme au bacille de Hansen; mais les réactions positives n'ont pas la même signification dans la lèpre puisque l'on peut observer une

nette dissociation chez certain lépreux, nous venons de la voir; pour Burnet (4) :

"il y a dans la réaction positive (de Mitsuda) une action non spécifique commune au Hansen, au Stéfansky et même à d'autres acido-résistants et une action spécifique probablement de nature allergique."

La léproline de Souza-Araujo préparée à l'aide de la souche de bacilles acido-résistants José, employée en intradermo-réaction en comparaison avec la réaction de Mitsuda, nous a donné des résultats concordants chez les malades lépromateux et chez les non-lépreux mais des concordances seulement médiocres chez les lépreux atteints de forme tuberculoïde ou de forme indifférenciée. Il y a donc des différences entre le bacille de Hansen, bacille de Stéfansky et bacille de Souza-Araujo au point de vue allergie quoique il y ait indiscutablement entre eux des rapports de para-allergie.

Le seul bacille acido-résistant habituel en pays non-épidémique au point de vue lèpre et pouvant donner des réactions para-allergiques avec le bacille de Hansen est, évidemment, le bacille de Koch. Calmette et d'autres auteurs après lui ont émis l'hypothèse d'une immunité croisée entre la tuberculose et la lèpre. Les pourcentages de positivité, en pays non-épidémique, de la réaction de Mitsuda indiqués dans le Tableau 1 sont du même ordre de grandeur que les résultats positifs des réactions à la tuberculine chez les adultes sains.

Chez les tuberculeux il est de règle que la réaction de Mitsuda soit positive (16).¹ Les relations au point de vue allergie entre le bacille de Koch et le bacille de Hansen, sont démontrées aussi par la constatation suivante (10, 12). Nous avons pratiqué sur 50 lépreux deux cuti-réactions de von Pirquet, l'une en zone cutanée saine, l'autre en zone cutanée atteinte. Sur 20 malades allergiques à tuberculine, 14 présentaient des réactions positives plus intenses en zone malade qu'en zone saine; il s'agissait surtout de malades atteints de formes indifférenciées et tuberculoïdes.

Rappelons encore les résultats de nos recherches de 1941 sur la cuti-réaction à la tuberculine en Guyane française chez les sujets sains (Tableau 2), et chez les lépreux (Tableau 3.)

Chez 46 des 53 enfants malades âgés de moins de 15 ans et négatifs à la réaction de von Pirquet nous avons pratiqué la vaccination par le B. C. G. S. C. (2 injections simultanées de 0,mmgr.005). Après 3 mois, 15 d'entre eux (33%) avaient une cuti-réaction à la tuberculine positive (13).

¹ But see, for example, Convit *et al.* (5), who reported 45, 50 and 37 per cent in different age groups, averaging 44 per cent.—EDITOR.

TABLEAU 2.—Cuti-réaction à la tuberculine (von Pirquet) chez les sujets sains en Guyane française.

Age	Nombre de réactions	Réactions positives	Pour cent
2 à 5 ans	117	11	9
6 à 10 ans	477	97	20
11 à 15 ans	522	167	31
16 à 20 ans	257	94	36
Totaux	1.373	369	26

TABLEAU 3.—Cuti-réaction à la tuberculine chez lépreux en Guyane française.

Age ou forme	Nombre de réactions	Réactions positives	Pour cent
<i>A. D'après l'âge des malades</i>			
5 à 15 ans	79	26	32
16 à 21 ans	22	12	54
Totaux	101	38	38
<i>B. D'après la forme de la maladie</i>			
Tuberculoïde et indifférenciées	39	16	41
Lépromateuse	11	4	36
Totaux	50	20	40

Nous avons pratiqué récemment sur 56 enfants, en même temps, la cuti-réaction de von Pirquet à la tuberculine et la réaction de Mitsuda. Il s'agissait d'enfants de l'Ecole Marchoux, tous lépreux bénins tuberculoïdes (au nombre de 7) ou indifférenciés (au nombre de 49), âgés de 6 à 14 ans. Pour la cuti-réaction à la lépromine nous avons fait la lecture précoce (réaction de Fernandez) et la lecture tardive (réaction de Mitsuda). Dans beaucoup de cas la lecture précoce a été difficile, avec interprétation douteuse; dans nos résultats pour simplifier les comparaisons nous avons compté comme négatifs ceux qui paraissaient douteux, aussi bien pour la réaction de Mitsuda

(la seule dont nous avons finalement tenu compte au point de vue lèpre) que pour la réaction de von Pirquet.

Nos sept malades tuberculoïdes ont donné des résultats positifs à la réaction de Mitsuda (100%), ainsi que 20 de nos indifférenciés.

Les réactions à la tuberculine ont été positives chez 12 de nos enfants, soit 21 pour cent d'entre eux. Nous avons trouvé précédemment des chiffres analogues chez les enfants non lépreux des écoles de Cayenne: 20 pour cent de 6 à 10 ans; 31 pour cent de 11 à 15 ans (9).

Dans l'ensemble, chez 37 (66%) de nos malades il y avait concordance des résultats des deux réactions, et discordance chez 19 d'entre eux (34%). Les concordances étaient plus fréquentes (75% d'entre eux) lorsqu'il s'agissait de réactions négatives que lorsqu'il s'agissait de réactions positives (25%). Quand y avait discordance il s'agissait en général (17 cas soit dans 90% du total) de réaction de Mitsuda positive et de réaction de von Pirquet négative. Deux fois seulement (10%) l'inverse fut observé, et dans ces cas la cuti-réaction à la tuberculine était faiblement positive. Or, la concordance des réponses des réactions de Mitsuda et de von Pirquet paraît plus fréquente en pays indemne de lèpre, prouvant l'existence d'une para-allergie entre le bacille de Koch et le bacille de Hansen chez les individus infectés par le premier.

Il nous paraît en conséquence que si le bacille de Koch est capable de faire naître un état de para-allergie vis à vis du bacille de Hansen, l'inverse est loin d'être la règle générale. L'indice de positivité à la réaction de von Pirquet de nos lépreux, au plus égal à celui de nos non-lépreux guyanais, nous permet de penser qu'ils sont redevables de leurs cuti-réactions positives à la tuberculine à des contacts antérieurs avec le bacille de Koch.

Tout ceci n'est pas pour étonner, car le pouvoir pathogène intrinsèque de bacille de Hansen est indiscutablement inférieur à ce lui du bacille de Koch. Il ne produit, semble-t-il rien d'analogue à la tuberculine, agent habituel de la détection de l'allergie tuberculeuse dans un organisme. L'allergie lépreuse (réaction de Mitsuda ou réaction de Fernandez) est décelée principalement à l'aide de corps microbien et non à l'aide de produits de métabolisme plus ou moins toxiques.

Comme nous l'avons déjà formulé (12), il serait important de transformer artificiellement les réactions de Mitsuda négatives en réactions positives, non seulement chez les malades mais surtout chez les contacts ou plus généralement encore chez les

personnes vivant en pays d'endémie lépreuse. La réaction d'allergie devenant positive il est permis de penser qu'elle entraînerait un certain degré d'immunité; la vaccination par le B. C. G. peut entraîner un tel résultat.

Azulay (1) a pratiqué la vaccination par le B. C. G. sur 15 enfants lépromino et tuberculino négatifs. Douze de ces enfants ont viré en même temps leur réaction tuberculinique et léprominique de négative en positive. Il faut souligner que sur les douze Mitsuda positifs par le B. C. G., deux réactions furent nécrotiques comme celles qui l'on obtient dans les formes hyperergiques de la lèpre.

Ainsi, comme nous l'avons souligné à la séance du 30 Janvier 1948 de la Commission Consultative de la Lèpre au Ministère de la France d'Outre-Mer, la vaccination anti-tuberculeuse par le B. C. G. est susceptible de nous permettre de réaliser la transformation (au moins dans l'organisme neuf) de réactions de Mitsuda négatives en réactions de Mitsuda para-allergiques positives (13), ce qui peut être intéressant dans les pays à forte endémie lépreuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. AZULAY, R. D. A ação do B. C. G. sobre a reação leprominica (—). Mem. V. Congr. Internac. Lepra, La Havana, 1948; 1949, 1142-1145.
2. AZULAY, R. D. & CONVIT, J. The Mitsuda test in non-leprous persons in a non-endemic country. *Internat. J. Leprosy* **15** (1947) 264-266.
3. BONCINELLI, U. Ricerche ed osservazioni sulla reattività cutanea dei lebbrosi alle cosiddette "lepromine." *Gior. italiana Dermat. e Sif.* **78** (1937) 629-651.
4. BURNET, E. La réaction a la léproline chez un groupe de lépreux en Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, **27** (1938) 341-359.
5. CONVIT, J., AZULAY, R. D., BERMUDEZ, D. & CALGADO, P. The lepromin test in tuberculous persons in a non-endemic area. *Internat. J. Leprosy* **12** (1944) 60-64.
6. CUMMINS, S. L. & WILLIAMS, E. M. Cutaneous sensitivity to acid-fast bacilli in suspension. *British Med. J.* **1** (1934) 702-703.
7. DUBOIS, A. La réaction de Mitsuda (notice complémentaire). *Bull. Soc. Path. exot.* **29** (1936) 649-651.
8. FERNANDEZ, J. M. M. Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. *Rev. argentina Dermatosif.* **23** (1939) 425-452.
9. FLOCH, H. Index tuberculinique et tuberculose à Cayenne. Publication No. 11 de l'Institut Pasteur de la Guyane, Avril 1941.

10. FLOCH, H. Rapport annuel de l'Institut Pasteur de la Guyane pour 1942. *Lepre*. Publication No. 60 de l'Institut Pasteur de la Guyane, Mars 1943.
11. FLOCH, H. Sur l'épidémiologie de la lèpre en Guyane française. II Conf. Panamericana Lepra, Rio de Janeiro, Oct. 19-31, 1946, Vol. 1, 71-78.
12. FLOCH, H. On the epidemiology of leprosy in French Guiana. *Internat. J. Leprosy* **15** (1947) 183-188.
13. FLOCH, H. & DE LAJUDIE, P. Cuti-réaction à la tuberculine. Vaccination sous-cutanée par le B. C. G. chez des lépreux. *Inst. Pasteur Guyane et Terr. Inini*, publication No. 44, 1942, pp. 3.
14. FLOCH, H. & DE LAJUDIE, P. Sur la lèpre et les intradermo-réactions à la lépromine (Mitsuda) et à la léproline (Souza-Araujo) en Guyane française. *Inst. Pasteur Guyane et Terr. Inini*, Publication No. 97, 1945, 15 pp.
15. RODRIGUEZ, J. N. Observations on the leprolin (Mitsuda) reaction. *Internat. J. Leprosy* **6** (1938) 11-32.
16. RODRIGUEZ, J. N. Observations on the classification of leprosy. *Internat. J. Leprosy* **15** (1947) 274-302.