

PEUT-ON UTILISER LA VACCINATION PAR LE
"MYCOBACTERIUM MARIANUM" DANS LA PROPHYLAXIE
ET LA THERAPEUTIQUE DE LA LEPRE?^{1, 2}

PAR MM. R. CHAUSSINAND
ET M. VIETTE
Service de la Lèpre, Institut Pasteur
Paris, France

La grande majorité des léprologues admettent que la sensibilité à la lépromine d'un organisme, imprégné ou infecté par le bacille de Hansen, peut être considérée comme l'indice d'un état d'immunité relative antilépreuse, qui se traduit par une résistance marquée des tissus à l'invasion bacillaire. Le fait que la vaccination par le BCG produit cette sensibilisation chez les sujets indemnes de lèpre et de tuberculose, laisse supposer que le BCG pourrait jouer un rôle important dans la prophylaxie de la lèpre. Une vaste expérimentation, actuellement en cours dans différents pays où la lèpre est endémique, permettra d'apprécier la valeur de la vaccination par le BCG dans la lutte antilépreuse.

L'emploi dans la prophylaxie et le traitement de la lèpre d'un nouveau vaccin, constitué par une suspension de bacilles morts, a été proposé récemment par Blanc (1, 2), Gaté et Rousset (6). La souche bacillaire utilisée pour sa préparation a été isolée par Soeur Marie-Suzanne de la manière suivante:

Un fragment de léprome est conservé dans l'eau physiologique à la température du laboratoire. Après 6 mois, une partie de l'eau physiologique, contenant des germes acido-résistants, est ensemencée dans du liquide de Sauton. Une culture pigmentées est ainsi obtenue. Le germe, dénommé d'abord "bacille de Chauviré," est actuellement désigné sous le nom de *Mycobacterium marianum*.

Il s'agit d'un bacille acido-alcoolo-résistant, aisément repiquable sur différents milieux. Selon Soeur Marie-Suzanne, Noël et Sohier, l'inoculation de ce germe produit chez le rat des lésions histo-pathologiques, pratiquement identiques à celles déterminées par l'agent pathogène de la lèpre (7). Ces auteurs en déduisent que ces deux bacilles doivent être, pour le moins, considérés comme étant de nature extrêmement proche.

Au VI^e Congrès international de Léprologie à Madrid, l'un de nous a objecté que l'aspect morphologique du *Myc. marianum* diffère de celui du bacille de Hansen et que l'imprégnation par le Noir Soudan permet facilement de distinguer ces deux germes, la *Myc. marianum* se colorant comme le bacille de Koch et les bacilles paratuberculeux.

Il ressort, d'autre part, des publications de Blanc et de ses colla-

¹ Présentation faite par M. Jacques Tréfouël.

² Reprinted by permission of the authors from the *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 139 (1955) 165-168.

borateurs (1), puis de celle de Floch (5), que les réactions obtenues par l'injection intradermique d'une suspension de *Myc. marianum* morts et celles dues à l'injection de lépromine (suspension de bacilles de Hansen tués par la chaleur) donnent des résultats discordants, notamment chez les lépreux de type malign.

Le fait que le *Myc. marianum* présente des caractères morphologiques, tinctoriaux et antigéniques qui s'opposent à ceux reconnus à l'agent pathogène de la lèpre, permet d'affirmer qu'il s'agit de deux bacilles très différents. A notre avis, le *Myc. marianum* peut être classé dans le vaste groupe, encore mal défini, des bacilles paratuberculeux.

Expérimentant sur le singe et le cobaye, l'un de nous a déjà démontré en 1944 (4) qu'une sensibilité à la lépromine, plus ou moins éphémère, pouvait être obtenue par l'injection de bacilles paratuberculeux morts ou vivants. Aussi est-il concevable que certains de ces germes puissent éventuellement convenir à la préparation d'un vaccin, susceptible d'être expérimenté dans la prophylaxie de la lèpre.

Il est, toutefois, évident qu'il n'est pas possible d'utiliser chez l'homme un vaccin "vivant" à base de bacilles paratuberculeux, surtout si ces germes se révèlent plus ou moins pathogènes.

D'autre part, l'emploi d'un vaccin préparé avec des bacilles paratuberculeux tués par la chaleur ne présenterait un intérêt que s'il déterminait une sensibilité à la lépromine plus fréquente et plus intense que celle provoquée par le vaccin BCG.

Aussi avons-nous décidé d'étudier comparativement l'intensité et la fréquence des réactions à la lépromine produites par l'injection de suspensions dans l'eau physiologique de bacilles de la Fléole, de *Myc. marianum* et de BCG, morts et vivants.

Nous avons entrepris cette expérimentation sur le cobaye, l'un de nous ayant démontré (3) que la greffe d'un léprome détermine chez le singe et le cobaye l'apparition d'une forte sensibilité à la lépromine dont l'intensité est identique à celle observée sur les lépreux atteints de la forme tuberculoïde de la maladie.

Nous avons procédé de la manière suivante :

Le bacille de la Fléole, le *Myc. marianum* et le BCG sont ensemencés sur Sauton. Après vingt jours de culture, les voiles sont recueillies, essorées et pesées. Puis, on prépare de chaque souche bacillaire deux suspensions en eau physiologique, l'une à 0,1 mg de bacilles par centimètre cube, l'autre de 10 mg. Cette dernière est répartie en ampoules qui sont scellées et autoclavées à 120° pendant vingt minutes. De nouvelles suspensions de bacilles morts et vivants des trois souches ont été préparées ultérieurement, à deux reprises, selon la même technique.

1° SUSPENSIONS DE BACILLES TUÉS PAR LA CHALEUR

Pour chacune des trois suspensions de bacilles morts, 6 cobayes reçoivent, à trois semaines d'intervalle, trois injections intradermiques de

0.1 cm³, soit 1 mg de germes. Six semaines après la troisième injection, on éprouve tous les animaux à la lépromine.

Les résultats ont été appréciés selon les normes recommandées par le VI^e Congrès international de Léprologie:

Réaction négative (-): absence de réaction locale entre la première et la quatrième semaine.

Réaction douteuse (+): infiltration difficilement appréciable de moins de 3 mm de diamètre.

Réaction faiblement positive (±): réaction d'un diamètre dépassant 3 mm et pouvant aller jusqu'à 5 mm, sans ulcération.

Réaction fortement positive (++): infiltration nodulaire d'un diamètre dépassant 5 mm, sans ulcération.

Réaction très fortement positive (+++): lésion réactionnelle ulcérée.

Le tableau I démontre que le *Myc. marianum* ne provoque pas une sensibilité à la lépromine plus fréquente ni plus intense que le BCG. Il n'y a donc aucune raison d'en recommander l'emploi dans la prophylaxie de la lèpre. D'ailleurs, l'expérience suivante, entreprise avec des suspensions de germes vivants, permet de supposer que l'écart entre les résultats, obtenus avec ces deux germes morts, aurait été plus marqué, et cela à l'avantage du BCG, si nous nous étions servis de suspensions à concentration bacillaire plus faible.

TABLEAU I.—Sensibilité à la lépromine obtenue après trois injections intradermiques de 1 mg de bacilles morts.

Souche utilisée	Nombre d'animaux	Réaction de Mitsuda					Moyennes en mm. de l'infiltration	Nombre de réactions positives
		—	±	1+	2+	3+		
B. Fléole	6	6	—	—	—	—	0 x 0	0
<i>M. Marianum</i>	6	1	1	3	1	—	3, 6 x 3	4
BCG	6	—	1	1	—	4	5, 1 x 5	5

2° SUSPENSIONS DE BACILLES VIVANTS

Pour chacune des trois suspensions de bacilles vivants, 6 cobayes ont reçu, à trois semaines d'intervalle, trois injections de 0,1 cm³, soit 0,01 mg de germes. Dans chaque groupe, la voie intradermique a été employée pour 4 animaux et la voie intrapéritonéale, pour 2.

La réaction à la lépromine a été pratiquée sur tous les cobayes six semaines après la troisième injection.

Les résultats groupés dans le tableau II indiquent d'abord que la voie intradermique semble provoquer une sensibilité à la lépromine légèrement plus forte que la voie intrapéritonéale. Ils démontrent ensuite que la sensibilité à la lépromine produite par le *Myc. marianum* est très nettement inférieure, en ce qui concerne l'intensité et la fréquence, à celle obtenue par le BCG, le *Myc. marianum* ne paraissant guère plus actif que le bacille de la Fléole.

L'origine de l'immunité relative, acquise par l'organisme humain contre le bacille de Koch et contre le bacille de Hansen, étant vraisemblablement due à un processus biologique analogue, nous admettons pour la lèpre ce qui a déjà été amplement démontré pour la tuberculose, c'est-à-dire qu'une résistance réelle de l'organisme contre l'infection ne peut être obtenue que

TABLEAU II.—Sensibilité à la lépromine obtenue après trois injections de 0,01 mg de bacilles vivants.

Souche utilisée	Nombre d'animaux	Voie d'injection	Réaction de Mitsuda					Moyennes en mm. de l'infiltration	Nombre de réactions positives
			—	±	1+	2+	3+		
B. Fléole	4	ID	2	2	—	—	—	1,5 x 1,5	0
	2	IP	1	1	—	—	—	1 x 1	
M. Marianum	4	ID	1	2	1	—	—	1,6 x 1,6	1
	2	IP	1	1	—	—	—	1 x 1	
BCG	4	ID	—	—	—	1	3	7 x 6,75	4
	2	IP	—	—	—	1	1	5,5 x 5	

par l'emploi d'un vaccin "vivant," doué d'une certaine agressivité, se manifestant par la formation de lésions bénignes, lentement régressives. Nous ne connaissons actuellement qu'un seul vaccin, répondant à ces critères, qui puisse être expérimenté dans la prophylaxie de la lèpre: le BCG.

Ce vaccin, dont l'innocuité est hors de doute, présente, en outre, l'avantage considérable de prémunir contre l'infection tuberculeuse. L'étude de la valeur prophylactique du BCG dans la lèpre se révèle donc particulièrement utile dans les régions à forte endémicité lépreuse où l'extension future de la tuberculose constitue une grave menace.

En ce qui concerne l'utilisation du vaccin de Soeur Marie-Suzanne dans la thérapeutique de la lèpre, on doit rappeler que les vaccins préparés à partir de bacilles paratuberculeux n'ont aucune action appréciable sur l'évolution de l'infection. Il est d'ailleurs peu probable que la vaccinotherapie, même spécifique, puisse constituer un traitement antilépreux efficient.

A notre avis, il n'est pas permis de priver actuellement des lépreux du bénéfice de la thérapeutique sulfonée pour expérimenter un vaccin, qui produit assez souvent des complications très pénibles et qui est incapable d'arrêter l'évolution de l'infection hansénienne.

CONCLUSIONS

Le fait que le *Myc. marianum* présente des caractères morphologiques, tinctoriaux et antigéniques qui s'opposent à ceux reconnus à l'agent pathogène de la lèpre, permet d'affirmer qu'il s'agit de deux bacilles très différents. A notre avis, le *Myc. marianum* peut être classé dans le vaste groupe, encore mal défini, des bacilles paratuberculeux.

L'emploi dans le prophylaxie de la lèpre d'un vaccin préparé avec des bacilles paratuberculeux ne présenterait un intérêt que s'il déterminait une sensibilité à la lépromine plus fréquente et plus intense que celle provoquée par le vaccin BCG.

Notre expérimentation démontre que la sensibilité à la lépromine produite par le *Myc. marianum* est inférieure, notamment en utilisant des bacilles vivants, à celle obtenue par le BCG. Il n'y a donc aucune raison de recommander l'emploi du vaccin *Myc. marianum* dans le prophylaxie de la lèpre.

En ce qui concerne l'utilisation de vaccin *Myc. marianum* dans la thérapeutique de la lèpre, on doit rappeler que les vaccins préparés à partir de bacilles paratuberculeux n'ont aucune action appréciable sur l'évolution de l'infection.

Aussi estimons-nous qu'il n'est pas permis de priver actuellement des lépreux du bénéfice de la thérapeutique sulfonée pour expérimenter un vaccin incapable d'arrêter l'évolution de l'infection hansénienne.

CONCLUSIONS

The fact that *M. marianum* possesses morphologic, tinctorial and antigenic characteristics which differ from those of the pathogenic agent of leprosy has led us to believe that these two bacilli are very different. In our opinion, *M. marianum* is to be classed in the large and still poorly defined group of paratubercle bacilli.

The use in the prophylaxis of leprosy of vaccine prepared from a paratubercle bacillus can be of interest only if it can produce lepromin sensitivity more frequently and more strongly than that is provoked by the BCG vaccine. Our experiments have shown that lepromin sensitivity induced by *M. marianum* is weaker, especially when live bacilli are used, than that obtained with BCG. There is therefore no reason to recommend the use of the *M. marianum* vaccine in the prophylaxis of leprosy.

With respect to the use of the *M. marianum* vaccine in the treatment of leprosy, it should be recalled that vaccines prepared from paratubercle bacilli have no appreciable effect on the evolution of the infection. Hence we believe that it is not permissible to deprive leprosy patients of the benefits of sulfone therapy in order to experiment with a vaccine incapable of arresting the progress of the leprosy infection.

(Nous remercions vivement Soeur Marie-Suzanne de nous avoir obligeamment adressé la souche de *Mycobacterium marianum*.)

BIBLIOGRAPHIE

1. BLANC, M., PROST, LEMAIRE, KUNA et NKOA. Etude immunologique de l'antigène "Chauviré". *Ann. Biol. Clin.* **12** (1954) 529-534.
2. BLANC, M., PROST, MICHEL, LEMAIRE, KUNA, ESSELE et NKOA. Etude clinique et thérapeutique d'un antigène, préparé à partir du *Myc. Marianum*, appliqué à 457 lépreux. *Ann. Biol. Clin.* **12** (1954) 535-546.
3. CHAUSSINAND, R. Transmission réalisée de la lèpre humaine au singe (*Macacus cynomolgus*). *Rev. méd. franç., E.-O.* **21** (1943) 627-636; Inoculation de la lèpre aux animaux. *Ann. Inst. Pasteur* **73** (1947) 677-682.
4. CHAUSSINAND, R. La réaction de Mitsuda, indice de l'immunité relative anti-lépreuse. *Rev. méd. franç. E.-O.* **22** (1944) 661.
5. FLOCH, H. Le *Myc. Marianum* est-il ou non un bacille lépreux? *Bull. Acad. nation. Méd.* **138** (1954) 410-415.

6. GATÉ, J. et ROUSSET, J. Premiers résultats d'un essai de traitement de la lèpre par une nouvelle méthode d'antigénothérapie. *Minerva Dermatologica* **27** (1952) 275-279.
7. MARIE-SUZANNE, SOEUR, SOHIER, R. et NOEL, R. Etude comparative d'un bacille acido-résistant isolé par culture d'un léprome humain et du bacille de Hansen. *Ann. Inst. Pasteur* **81** (1951) 238-241.