

LA RÉACTION DE FIXATION DU COMPLÉMENT AVEC
L'ANTIGÈNE DE WITEBSKY, KLINGENSTEIN ET
KUHN DANS LA LÈPRE ¹ 8

PAR LE DR. PAULO C. R. PEREIRA

*Bactériologiste de la Colonia St. Isabel
Bello Horizonte, Minas Geraes*

Le succès précaire des réactions proposées au diagnostic de la lèpre ont amené un certain nombre de personnes qui font des recherches dans ce sens, à trouver de nouvelles réactions qui facilitent la découverte de la maladie ou la confirmation du jugement clinique. Mais aucune de ces réactions est parvenue à obtenir la faveur unanime des opinions, et quelques unes d'eux ont été même abandonnées, par suite des résultats précaires qu'elles ont donnés. Les réactions de Gomes et de Rubino, bien qu'elles présentent un pourcentage plus important de résultats, ne peuvent faire partie comme élément décisif du diagnostic, vus les résultats négatifs qu'elles donnent, même dans des cas flagrants de lèpre déclarée et en évolution, malgré sa spécificité plus ou moins accentuée.

Les autres réactions sérologiques, desquelles Cunha (1) a fait un revue complète, ne doivent pas être prises en considération dans cette maladie, en vue des résultats variables et inconsistants obtenus par les savants les plus notables qui font des recherches dans ce but.

Witebsky, Klingenstein et Kuhn (2), à Heidelberg, ont fait publier une nouvelle réaction de fixation du complément dans la tuberculose basée sur un principe nouveau. Les auteurs ont pris comme point de départ les faits suivants observés par Besredka, Wassermann et autres.

1°.—La capacité réactive sérologique, dans la tuberculose, n'est pas causée par l'instabilité non-spécifique des substances albuminoïdes du sang, mais représente l'expression d'une formation d'anti-corps.

2°.—Les extraits alcooliques communs des bacilles de la tuberculose n'arrivent pas à faire ressortir rigoureusement l'altération sérologique tuberculeuse de l'altération sérologique syphilitique.

¹Travail du Centre d'études et de Prophylaxie de la Lèpre de l'État de Minas Geraes.

3°.—L'endroit compris par la vérification de l'anti-corps est quelquefois relativement petit.

Les auteurs emploient comme antigène un extrait de bacilles de la tuberculose, préparé de la manière suivante :

Les bacilles sont traités par l'alcool chaud, jusqu'à épuisement et ensuite refroidis et desséchés. On fait ensuite l'extraction à chaud avec de la pyridine. Le résidu de cette extraction est lavé avec de l'acétone et recueilli dans du benzol. A cet extrait on additionne de la lécithine, qui produit en même temps une augmentation de capacité réactionnaire et la diminution ou l'extinction des actions "auto-empêchantes." Il a été observé que les extraits ainsi préparés réagissent fortement avec les anti-corps de la tuberculose, tandis que sa sensibilité envers les sérums syphilitiques est considérablement réduite. Il a été aussi remarqué le caractère spécifique prédominant pour la tuberculose, ainsi qu'une sensibilité relativement élevée. On a observé des réactions positives dans un grand nombre de cas de lèpre et dans quelques cas de diphtérie.

Brants (3), à Riga, a examiné la réaction de fixation du complément avec cet antigène sur 80 lépreux, a remarqué qu'il est très sensible. Suivant Brants, la réaction a donné des résultats positifs dans tous les cas de lèpre tubéreuse (50), et de lèpre mixte (4). De 26 malades de forme nerveuse de cette maladie 6 ont eu la réaction négative, dont un a obtenu complète guérison et les autres 5 souffrent de cette maladie depuis plus de 30 ans.

Aoki et Muráo (4) employèrent également la réaction avec l'antigène de Witebsky, Klingenstein et Kuhn, et comparèrent simultanément la capacité réactionnaire des sérums lépreux avec diverses fractions d'extrait de lépromes. De 18 sérums de lépreux examinés, 14 ont réagi fortement, 3 faiblement, et un a donné un résultat suspect; tandis qu'avec les extraits de lépromes (1 seulement), fait d'accord avec la technique de Witebsky, sur 30 sérums de lépreux, 20 ont donné des résultats positifs mais les réactions ont été plus faibles qu'avec l'antigène tuberculeux.

La réaction avec l'extrait alcoolique, extrait déjà très employé par d'autres auteurs comme antigène, aux fins sérologiques dans la lèpre, a donné seulement une cinquième de résultats positifs. Ce dernier comme le précédent offre le désavantage d'attaquer aussi les sérums de syphilitiques (Wassermann positifs).

Etant arrivé à ce point de la question, j'ai voulu contribuer à l'étude d'un sujet si intéressant et digne d'examen approfondi. Je le fais, stimulé par la demande du Dr. José Costa Cruz, Chef de Labora-

toire de Manguinhos et Directeur de la Section de Bactériologie et Sérologie du Centre International de Léprologie de Rio de Janeiro.

Je ne présenterai pas un travail complet; je ferai seulement un résumé des résultats obtenus pendant cinq mois, avec un total supérieur de 200 réactions, parmi lesquelles 60 en sérum de malades de lèpre nerveuse, 12 de lèpre cutanée, 35 de lèpre mixte, 84 de communicants en observation, 8 de personnes saines ou jugées telles, et 3 de syphilitiques. Comme j'avais en vue, surtout d'étudier et de vérifier la valeur de la réaction dans les cas considérés autant d'observations que de communicants, j'ai fait un plus grand nombre de réactions avec le sérum des malades de cette nature.

La technique suivie a obéi aux indications qui accompagnaient les flacons d'antigène, avec une légère différence, quant au temps de lecture et de l'interprétation des résultats. Suivant recommandation des auteurs, la lecture devra être faite de suite après l'hémolyse des tubes de contrôle, et une seconde fois après la durée d'une demi-heure ou d'une heure dans la couveuse. Je crois que la lecture du deuxième résultat ne doit pas être si retardée, car quelques séries de tubes ayant un si long retard arrivent à réaliser l'hémolyse et seraient données comme négatives. J'ai par conséquent donné comme positifs tous les sérums qui à l'occasion de la lecture des résultats ont démontré une paralysation de l'hémolyse avec pour le moins deux doses d'antigène.

Pour plus de clarté et meilleure distinction de l'intensité de la réaction positive, il serait préférable de stipuler, comme je l'ai déjà fait, en donnant les résultats avec 1 ou 2 ou 3 signes de positivité ayant en vue que 1 (+) représente une inhibition d'hémolyse dans 2 ou 3 tubes; (++) dans 4 ou 5; et (+++) dans plus de 5 tubes. Les sérums qui doivent être considérés suspects (\pm) sont ceux dans lesquels on ne peut vérifier l'hémolyse avec une seule dose d'antigène, c'est-à-dire, ou il n'y a pas d'hémolyse dans un tube seulement, ou bien s'il y a un dépôt dans toutes ou la plus grande partie de ses délairements.

TABLE 1.—Results of reactions.

Cases	No.	-		\pm		+		++		+++	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Lèpre cutanée	12	0	0	0	0	0	0	2	17	10	83
Lèpre mixte	35	0	0	0	0	0	0	11	31	24	69
Lèpre nerveuse *	60	9	15	3	5	7	12	28	47	12	20
Communicants	84	53	63	4	5	9	11	13	15	5	6
Syphilis	3	3	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Sain	8	8	100	0	0	0	0	0	0	0	0

* De cas négatifs 2 sont de lèpre probablement guérie, et 4 de lèpre ayant plus de 25 ans de duration.

Voyons les résultats obtenus afin de discuter ensuite la valeur que l'on pourra donner à cette réaction (Table 1).

D'après les résultats ci-dessus nous voyons que, des cas de lèpre cutanée et mixte examinés, tous étaient positifs et qu'ils ont fortement réagit. Nous devons prendre en considération que le sang à être examiné de la totalité des malades était envoyé au laboratoire, à peine numéroté, sans aucune indication et que seulement après avoir eu le résultat que les médecins remettaient les noms des malades internés pour faire l'enregistrement nécessaire.

Nous avons observé chez des malades atteints de lèpre nerveuse, 9 cas négatifs sur 59, soit 15 pour cent de négatifs. Parmi ces derniers 2 peuvent être considérés comme guéris, et 4 sont des cas de lèpre avec lésions paralysées depuis très longtemps sans aucune manifestation active actuellement.

Des 84 communicants, 53 sont négatifs, 4 douteux et 27 positifs. Nous avons examiné ces divers groupes. Des 53 négatifs, 44 (soit 83 pour cent) ne présentent réellement rien qui puisse faire penser à la lèpre, et 9 (soit 17 pour cent) ont quelques lésions qui peuvent être attribuées à une lèpre débutante. Parmi les cas de ce dernier groupe on trouve quelques dyschromies très discrètes, encore mal définies, sans aucune perturbation de la sensibilité. Un cas a des taches sur le visage, qui peuvent être liées à une vermineuse, car elles ne montrent aucune alteration des sensibilités, c'est d'un enfant dont il s'agit. Un autre cas, bien que frère d'un lépreux, ne vit pas avec lui depuis plus de 20 ans et demeure dans un endroit différent de l'état; la lésion trouvée sur lui consiste en une dysesthésie voisine d'une cicatrice provenant d'une blessure par arme à feu. Un malade souffre d'un pseudo-rhumatisme qui explique parfaitement la déformation qu'il présente aux mains. La malade de l'observation 84 semble réellement ne pas souffrir de lèpre.

Les réactions positives sont au nombre de 27. Des cas dont il s'agit, 13 ne présentent à l'examen aucune lésion qui les justifient, 13 démontrent des perturbations qui peuvent être affiliées à une lèpre de début. De ces dernières, 4 ont été examinées au point de vue de la tuberculose, et 3 réagirent positivement soit avec la réaction de von Pirquet, soit avec la tuberculine de Moro, réaction de Mantoux. Les autres malades restants n'ont pu être vus sous cet aspect, ce qui se fera à la première occasion.

Trois malades de ce groupe sont très intéressants, et je désire attirer l'attention sur eux, vu qu'ils démontrent la réaction évoluant vers la positivité, suivant les progrès des symptômes.

Obs. 74.—S. A. (No. 356) féminine, 7 ans, brésilienne, fille et soeur de lépreux. Rien d'anormal. Examen du mucus négatif le 11 Octobre 1934. Le 27 Octobre R. W. douteuse. Le 10 Février 1935, taches achromiques sur les fesses et cuisses, principalement la droite. R. W. médiocrement positive.

Obs. 80.—F. A., masculin, mulâtre, 9 ans. Fils et neveu de lépreux. Le 7 Avril 1934, tache achromique discrète sur la partie supérieure de la cuisse droite. Le 12 Octobre 1934, tache achromique de la partie interne du thorax avec perte de sensibilité. Le 26 Octobre 1934, W. K. K. douteuse; le 16 Février 1935, W. K. K. médiocrement positive.

Obs. 82.—M. C. F. (No. 1273), féminine, 17 ans, jeune fille, brésilienne. Fille, nièce et soeur de lépreux. Entrée le 10 Mars 1933. Matriculée "en observation." Semblait ne rien présenter. Le 12 Mai 1935, à l'examen clinique on a remarqué des taches achromiques sur les fesses avec perte de sensibilité thermique. Examen du mucus, matériel des taches et de la lymphe ganglionnaire a donné le résultat plusieurs fois négatif. Le 30 Août 1933, il a été prescrit quelques applications cryothérapeutiques sur les taches. Déjà en Mars 1934, la sensibilité sous toutes ses formes était d'une façon générale diminuée. La R. W. K. K., le 8 Octobre 1934, a été douteuse, et les examens faits de suite après ont démontré des bacilles de Hansen discrets dans le mucus et le ganglion. La R. W. faite le 16 Février 1935, a été médiocrement positive.

Deux autres cas ont également été remarquables, car c'est seulement après avoir obtenu la réaction avec un résultat positif que l'on a pu observer les lésions que les malades présentent actuellement.

Obs. 89.—J. S. F. (No. 341). Faite le 30 Juin 1934, "cicatrice d'une brûlure de l'avant-bras gauche. Au coude légère infiltration? Anesthésie à l'extrémité cubitale de l'avant-bras droit. Diminution du bord cubital gauche." Le 8 Octobre 1934, on remarquait "continuation des perturbations de la sensibilité. Continuer en observation." La R. W. faite le 30 Octobre 1934, a été médiocrement positive, pour cela la malade a fait un nouvel examen, l'on observait alors "de grandes taches sur les fesses, sensibilité plus ou moins normale dans les taches." Ces manifestations deviennent chaque fois plus caractéristiques et le 13 Février 1935, nous observions "taches achromiques prenant la partie inférieure externe de la cuisse. Fait semblable sur la partie interne du milieu de la cuisse droite. La sensibilité pour le moment est normale, cette malade suivant notre opinion doit passer dans la catégorie de lépreux. Drs. J. C. et P. C."

Obs. 74.—S. A. (No. 356), féminine, 7 ans, brésilienne. Fille et soeur de lépreux. Rien d'anormal. Examen du mucus négatif le 11 Octobre 1934. Le 27 Octobre 1934, R. W. douteuse. Le 10 Février 1935, taches achromiques sur les fesses et les cuisses, principalement la droite. R. W. médiocrement positive.

Dans les trois syphilitiques, toutes les réactions ont été négatives, aussi bien celles des personnes saines.

NATURE DE LA RÉACTION

Suivant Witebsky, les réactions positives de l'antigène tuberculeux avec les sérums de lépreux, ne sont pas non-spécifiques, mais

“spécifiques, non-caractéristiques.” Brants pense de cette façon en voyant dans les bacilles de Hansen et de Koch une structure semblable, en présence de laquelle l’organisme réagit, produisant l’anticorps également semblable et liés jusqu’à un certain point.

Ceci serait un argument de plus qui viendrait se joindre à ceux qui parlent en faveur de la parenté des bacilles cités. La vérité, en tous cas, c’est que les sérums des lépreux réagissent énergiquement, encore plus que ceux de la tuberculose, avec l’antigène tuberculeux de W. K. K., donnant à la réaction un type de réaction spécifique non caractéristique.

Ceci, entretemps, viendrait détruire, ou pour le moins s’opposer à la notion bien établie sur la constance de la spécificité bactérienne, à moins que nous tenions à aller jusqu’au point de rapprocher aussi bien les micro-organismes de la lèpre que ceux de la tuberculose, jusqu’à les identifier comme un seul. Comme cela ne semble pas très probable, nous devons encore attendre la solution du problème de la culture du bacille de Hansen.

RÉSUMÉ

En considérant les résultats obtenus en pratiquant la réaction de Witebsky, Klingenstein et Kuhn avec le sérum sanguin de 107 lépreux, nous voyons que la réaction a été positive sur 100 pour cent de 12 cas de lèpre cutanée et 35 de lèpre mixte, et sur 80 pour cent de 60 cas de lèpre nerveuse. Il se pourrait que ce dernier pourcentage soit supérieur si nous avions examiné sans distinction n’importe quel cas de lèpre nerveuse, et non comme cela a été fait, en recherchant soigneusement les cas des lésions extinctes dont nous disposions. Les réactions des malades de la lèpre nerveuse ont été moins intenses que celles de la lèpre cutanée mixte.

Des 84 sérums de personnes ayant un contact continu avec des lépreux, la plus grande partie représentée par des fils et conjoints de malades, 53 ont donné une réaction négative, 4 douteuse, et 27 positive. Des cas négatifs, 9 ont présenté quelques symptômes qui pourraient être liés à la lèpre, mais qui en vérité ne semblent pas dépendre de la maladie. En ce qui concerne les réactions positives, en excluant les cas liés probablement à la lèpre par des lésions de début et peu caractéristiques, et quelques uns liés à la tuberculose, il en reste neuf qui exigent une explication sur la positivité de la réaction.

Il est nécessaire d'examiner soigneusement les cas qui donnent des réactions positives inexplicables pour voir si ces réactions dépendent de la tuberculose, ou quelque autre facteur, ou de la lèpre latente. Ceci ne serait pas improbable vus les caractères de la maladie que nous avons en présence, ou de son agent étiologique—pénétration insidieuse, progrès lent et considérable à travers les tissus avant de pouvoir être accessibles à la clinique, manque de réaction d'ordre toxique, etc. Si les réactions étaient faites pour vérifier l'existence ou non d'une hypersensibilité à la tuberculine, l'examen clinique et radiologique, nous continuerions ainsi sans explication juste et raisonnable, que seuls le temps et l'observation constante des cas arriveront à éclaircir.

Pour cette raison, je crois qu'il n'est pas téméraire d'affirmer que :

(1) La réaction de Witebsky, Klingenstein et Kuhn fournit la plus grande positivité connue jusqu'à ce jour dans les cas de lèpre sous toutes ses formes.

(2) Elle doit être toujours employée dans des cas difficiles de diagnostic et de lèpre latente.

(3) Il est indispensable de faire un examen aussi complet que possible du malade au point de vue de la tuberculose, afin d'éviter des erreurs et des confusions.

SUMMARY

Applying the reaction of Witebsky, Klingenstein and Kuhn to the blood sera of 107 cases of leprosy, it was found that it was positive in 100 per cent of 12 cases of the cutaneous type and 35 mixed cases, and in 80 per cent of 60 neural cases. It may be that this last figure would have been higher had we examined, without distinction, all cases of neural leprosy, and had not, as we did, paid particular attention to the cases at our disposal in which the lesions had become extinct. The reactions were less strong in the neural cases than in cutaneous or mixed.

Of 84 sera of persons who had had continued contact with leprosy, the greater part of them being children and mates of lepers, 53 gave negative reactions, 4 doubtful and 27 positive. Nine of the negative cases were found to present symptoms that might be due to leprosy, but which actually did not seem to depend on that malady. As for the positive reactions, excluding those cases which were prob-

ably leprotic, with beginning or atypical lesions, and a few cases that were tuberculous, there remain nine in which an explanation of the positivity of the reaction is not evident.

It is necessary to examine carefully the cases which give unexplainable positive reactions to determine whether these reactions depend upon tuberculosis or some other factor, or upon latent leprosy. The last is never improbable in view of the characteristics of the disease and its etiological agent—insidious entry, slow and considerable invasion of the tissues before producing evidence sufficient for diagnosis, lack of reactions of toxic nature, etc. If in spite of tests made to determine the presence or absence of hypersusceptibility to tuberculin, and of clinical and radiological examinations, there remain cases in which no reasonable explanation for the positive W. K. K. reaction can be arrived at, only time and continued observation can explain them.

In view of the foregoing, it seems justifiable to conclude that: (1) The reaction of Witebsky, Klingenstein and Kuhn gives the highest number of positive reactions, in all forms of leprosy, of any test yet known. (2) It should always be employed in cases difficult of diagnosis and in latent leprosy. (3) It is indispensable to make as complete an examination of the case as possible to avoid errors and confusion.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CUNHA, R. DE A. Sérologie de la lèpre (Course de divulgation). *Rev. Med. Minas Geraes* (1933) Nos. 11, 12, 13.
- (2) WITEBSKY, KLINGENSTEIN und KUHN. Serodiagnostische Untersuchungen bei Tuberkulose. *Klin. Wchnsch.* (1931) 1068-1071.
- (3) BRANTS, J. Komplementsbindungsreaktion mit den Tuberculose-Antigen von Witebsky, Klingenstein und Kuhn bei Lepra. *Dermat. Wchnsch.* 93 (1932) 1688-1961.
- (4) AOKI, J. und MURAO, K. Zur Branchbarkeit des Witebsky-schen Prinzips der Tuberkulose-Komplementes bindungsreaktion für die Lepra. *Ztschr. f. Immunitätsf.* 79 (1933) 365-371.