Zeitschrift: Acta Tropica
Herausgeber: Schweizerisches Tropeninstitut (Basel)
Band: 5 (1948)
Heft: 2

Artikel: La réaction de Mitsuda, indice de l'immunité relative antilepreuse
Autor: Chaussinand, R.
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-310158

Nutzungsbedingungen
Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation
L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use
The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 09.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Institut Pasteur, Paris, Service de la Lèpre.

La réaction de Mitsuda, indice de l'immunité relative antilepreuse.

Par R. CHAUSSINAND [1].

(Reçu en décembre 1947.)

Après les découvertes de HANSEN et NEISSER, la réaction de MITSUDA (réaction à la léproline, réaction à la lépromine) doit être considérée comme l'acquisition la plus importante concernant la lèpre.

Dès 1916, MITSUDA injecte par voie intradermique une suspension chauffée de nodules lépromateux broyés à des sujets lépreux et non lépreux et constate les faits suivants : Les lépreux de type lépromateux ne présentent pas, en général, de réaction locale, tandis que les lépreux de type nerveux réagissent d'ordinaire par une infiltration nodulaire d'intensité variable pouvant persister plus de deux mois. Chez les sujets adultes sains, les réactions se montrent analogues à celles notées chez les lépreux nerveux. MITSUDA (1) conclut que la résistance des lépreux nerveux et des sujets adultes sains envers le bacille de la lèpre joue un rôle important dans la défense de l'organisme contre l'invasion bacillaire.

Actuellement, la grande majorité des léprologues confirment les résultats publiés par MITSUDA. Mais un désaccord complet règne parmi les différents auteurs quand il s'agit de définir la nature de cette réaction.

Plus de 1.500 réactions de MITSUDA observées sur des lépreux, des sujets non lépreux et sur différents animaux nous ont permis d'étudier cette réaction dans de bonnes conditions. Nous avons pu noter ainsi des faits nouveaux extrêmement intéressants qui donnent, à notre avis, une explication satisfaisante de la réaction de MITSUDA.

Technique de la réaction de Mitsuda (R. M.).

Préparation de l'antigène.

Pour la préparation de l'antigène, nous avons légèrement modifié la technique de MITSUDA, décrite par HAYASHI (2). Nous ne

[1] Communication présentée à la séance du 9 avril 1947 de la Société de Pathologie exotique.

pesons les nodules qu'après en avoir enlevé la peau et, au cours de l'ébullition, nous remplaçons l'eau physiologique évaporée par de l'eau distillée, afin d'éviter une trop forte concentration en chlorure de sodium dans l'antigène. Enfin, pour faciliter le broyage des nodules, nous ne pratiquons cette opération qu'après les avoir soumis à une ébullition de 30 minutes. La technique employée est la suivante :

De gros nodules lépromateux provenant de préférence de malades non traités, et dont la richesse en germes a été préalablement constatée, sont excisés aseptiquement. Après ablation de la peau, ils sont pesés, puis coupés en petits morceaux. Pour 1 gramme de nodules sans peau, on ajoute 20 cc. d'eau physiologique et on fait bouillir pendant 30 minutes. L'eau évaporée est remplacée par de l'eau distillée. Ensuite, les fragments de nodules sont sortis du liquide et broyés dans un mortier pendant 15 minutes. La substance broyée est versée dans le récipient contenant le liquide et soumise à une deuxième ébullition de 30 minutes. L'eau évaporée est remplacée par de l'eau distillée. On filtre sur gaze et on ajoute au filtrat 0,5 pour cent d'acide phénique. Cette suspension bacillaire est mise en ampoules de 20 cc. et placée au frigidaire. Avant l'emploi, on mélange le contenu de plusieurs ampoules, provenant au moins de trois malades différents, et on répartit en ampoules de 1 cc. qui sont gardées au frigidaire. Toutes les manipulations sont faites aseptiquement. L'eau physiologique, l'eau distillée, ainsi que tout le matériel de laboratoire sont préalablement stérilisés. L'antigène ainsi préparé conserve ses propriétés pendant plusieurs années.

Mode d'injection de l'antigène.

L'injection est pratiquée par voie intradermique à la dose de 0 cc. 1. Pour opérer avec le maximum de précision, il y a intérêt à employer des seringues de Roux de 1 cc., graduées au dixième de centimètre-cube, et des aiguilles très fines. Nous utilisons comme lieu d'injection la partie interne de l'avant-bras où la pigmentation plus légère de la peau permet de reconnaître des réactions très faibles.

Observation des résultats.

Pour l'étude des résultats de la R. M., nous voyons les sujets éprouvés après 24 heures et 48 heures, puis, pendant deux mois, toutes les semaines ou au moins toutes les deux semaines. Cependant, en pratique courante, il suffit de contrôler les résultats un mois après l'injection.

Caractéristiques de la réaction.

Quand la réaction est négative, on observe uniquement au lieu d'injection une très légère rougeur d'origine traumatique qui peut persister de deux jours à trois semaines.

La réaction positive se manifeste généralement dans les 24 ou 48 heures après l'injection par un processus inflammatoire aigu localisé, plus ou moins prononcé, avec congestion et œdème. Les jours suivants, ces phénomènes précoces régressent et il se forme une petite infiltration chronique d'aspect nodulaire et de couleur rouge violacé qui augmente progressivement de volume et atteint d'ordinaire son acmé au bout de 3 à 5 semaines. *Cette infiltration nodulaire constitue la réaction positive proprement dite.* Dans les réactions très fortes, le centre du nodule s'ulcère et laisse sourdre une sérosité purulente. L'involution de l'infiltration s'effectue graduellement. Le nodule diminue de taille puis disparaît. Dans les réactions très fortes, cette régression peut avoir une durée de plusieurs mois. Les réactions positives non ulcérées ne laissent généralement aucune trace.

Notation des résultats.

Nous avons adopté la notation de HAYASHI (2) en y ajoutant le symbole Ø? pour désigner les réactions négatives douteuses. En effet, dans les réactions allergiques, et nous verrons plus loin que la R. M. est une réaction allergique, il est intéressant de chercher à déceler le début de l'allergie. Or, dès sa naissance, elle se reconnaît par une petite rougeur ou par une minuscule infiltration bien avant d'avoir atteint le stade d'allergie franche. De même, le passage de l'allergie à l'anergie s'opère graduellement. Dans la lèpre notamment, ces deux phénomènes peuvent avoir une durée de plusieurs années. Il est donc utile de noter même des réactions extrêmement faibles.

Nous employons les signes conventionnels suivants :

+++ *Réactions positives très fortes :* infiltrations nodulaires de plus de 1 cm. de diamètre ou plus petites mais ulcérées.

++ *Réactions positives fortes :* infiltrations de 0 cm. 5 à 1 cm.

\+ *Réactions positives faibles :* infiltrations de 0 cm. 3 à 0 cm 5.

Ø ? *Réactions négatives douteuses :* minuscule infiltration rouge violacée ou rougeur persistant plus de 5 semaines après l'injection.

Ø *Réactions négatives :* pas de réaction ou très légères traces pendant 1 à 3 semaines.

Résultats de la R. M. observés chez 783 lépreux.

Nous avons pratiqué la R. M. chez 783 lépreux lors de leur admission au dispensaire de l'Institut Pasteur de Saïgon (3). 364 étaient atteints de lèpre lépromateuse et 419 de lèpre nerveuse.

TABLEAU I.

Réactions de Mitsuda observées avant le début du traitement chez 783 lépreux

Classement	Nombre de malades	Intensité de la réaction					Résultats positifs	Pourcentage des cas positifs		
		+++	++	+	Ø?	Ø				
L	122	—	—	—	—	122	0	0%	*L*: 0%	
LN	242	—	—	—	1	241	0	0%		
*N*c	70	19	14	31	4	2	64	91,4%	*N typique* 87,2%	*N* 79,9%
*N*p	19	10	1	8	—	—	19	100 %		
*N*cp	114	30	21	43	13	7	94	82,4%		
Nt min. c	44	23	6	13	1	1	42	95,4%	*Nt min.* 92,7%	
Nt min. cp	38	21	3	10	4	—	34	89,5%		
Nt maj. c	39	18	8	11	2	—	37	94,9%	*Nt maj.* 93,7%	
Nt maj. cp	40	13	10	14	3	—	37	92,5%		
*Nti*c	25	—	—	4	11	10	4	16 %	*Nti* 14,5%	
*Nti*cp	30	—	—	4	14	12	4	13,3%		

En consultant le tableau I, on constate qu'aucun des malades lépromateux (L, LN) n'a réagi à la R. M. Les lépreux nerveux (N) [2], par contre, ont présenté dans 79,9 % des cas des R. M. positives. Nos résultats diffèrent des pourcentages observés par HAYASHI (2) qui, sur un total de 192 lépreux éprouvés, note 9 % de réactions positives dans la lèpre lépromateuse et 97 %, dans la lèpre nerveuse. Cette différence provient vraisemblablement du fait que nous rattachons dans notre nouvelle classification la lèpre intermédiaire (Nti) comme variété à l'extrême limite du type nerveux (4). Or, dans la lèpre intermédiaire, la R. M. se révèle le plus souvent négative ou alors très faiblement positive. D'après l'ancienne classification (5), où les lèpres intermédiaires étaient confondues avec les lèpres lépromateuses, nous aurions obtenu : lèpre lépromateuse 1,9 % et lèpre nerveuse 89,8 % de réactions positives, c'est-à-dire des pourcentages assez proches de ceux publiés par HAYASHI.

Il apparaît donc que les lépreux de type lépromateux (forme « maligne » de la maladie, manifestant la plus grande tolérance aux bacilles dans les tissus lésés) ne réagissent pas à la R. M. Les

[2] Dans notre classification, la lettre *c* placée après le symbole *N* (lèpre nerveuse) signifie : lésions uniquement cutanées ; la lettre *p* : lésions uniquement polynévritiques ; les lettres *cp* : lésions cutanées et polynévritiques. Le symbole *Nt* signifie : lèpre nerveuse tuberculoïde ; le symbole *Nti* : lèpre nerveuse intermédiaire (4).

lépreux de type nerveux (forme « bénigne » de la maladie, montrant une résistance relative à l'invasion bacillaire), donnent, par contre, un pourcentage très élevé de R. M. positive. En outre, la fréquence des résultats positifs dans les divers sous-groupes et variétés du type nerveux (4), ainsi que l'intensité de la réaction chez les malades d'un même sous-groupe ou d'une même variété diminuent, en général, selon l'importance de l'envahissement des tissus par le bacille de HANSEN. Ainsi d'ordinaire, la lèpre tuberculoïde majeure (Nt maj.) à examens bactériologiques négatifs ou faiblement positifs montre des R. M. très fortes, la lèpre tuberculoïde majeure à nombreux bacilles, des R. M. faibles et la lèpre intermédiaire (Nti) dont les lésions sont très bacillifères, des R. M. négatives ou très faiblement positives. De même, on constate une diminution de l'intensité de la R. M. dans les « réactions lépreuses » et les fortes poussées évolutives chez tous les lépreux nerveux. La R. M. peut également décroître à la suite d'une grossesse, cependant, dans ces cas encore, on note le plus souvent une augmentation des bacilles dans les lésions.

LARA (6) a constaté chez des nourrissons de *parents lépreux* que la répétition de la R. M. à 3 mois d'intervalle provoquait souvent des réactions de plus en plus fortes. Nous n'avons pas remarqué le même phénomène en éprouvant une fois par an des malades non traités. Aussi avons-nous décidé de répéter la R. M. après chaque année de traitement. Il nous a été ainsi possible d'observer quelques faits intéressants.

Nous avions déjà noté un rapport inverse entre l'intensité de la R. M. et le degré d'envahissement des tissus par les bacilles de HANSEN. L'observation clinique nous a permis de constater que le déclin de la R. M. précédait l'invasion bacillaire. Nous avons même suivi quelques lépreux nerveux pauci-bacillaires, mais à R. M. négatives, qui sont passés, après un laps de temps plus ou moins long, au stade lépromateux malgré un traitement intensif. Une R. M. négative chez un lépreux nerveux laisse donc prévoir, à plus ou moins brève échéance, une invasion bacillaire qui peut être suivie d'une évolution maligne vers le type lépromateux.

Les lépreux « blanchis » de type nerveux présentent généralement une R. M. plus forte qu'au début de leur traitement. L'observation clinique semble d'ailleurs démontrer qu'une interruption du traitement n'est pas à conseiller chez un nerveux « blanchi » qui ne réagit que faiblement à la R. M.

Toutefois l'amélioration clinique manifeste d'un lépreux nerveux n'entraîne pas toujours une augmentation de l'intensité de la R. M. Les malades tuberculoïdes majeurs (Nt maj.), par exemple, passent avant leur « blanchiment » au stade de nerveux typi-

ques (N) (lésions plates érythémateuses, puis hypopigmentées) et montrent alors quelquefois une diminution de l'intensité de la R. M. malgré une amélioration clinique certaine.

Les malades « blanchis » de type lépromateux peuvent rester insensibles à la R. M. pendant des années. Nous avons suivi une malade « blanchie » depuis 1940 qui ne s'est révélée faiblement positive qu'en 1943 bien que le traitement n'ait jamais été interrompu. Il est d'ailleurs connu que les lépromateux « blanchis » à R. M. négatives font souvent des rechutes. Il y a donc intérêt à continuer un traitement léger chez eux jusqu'au virage de la R. M.

Il est également utile de procéder chaque année à des R. M. chez tous les lépreux « blanchis » dont le traitement est terminé. La constatation d'un déclin marqué de la R. M. indique qu'une rechute est à craindre et que la reprise du traitement s'avère nécessaire.

Il ressort de ce qui précède que la R. M. a une très grande valeur pronostique dans la lèpre, mais qu'il serait erroné de la considérer, par analogie aux réactions tuberculiniques, comme une réaction permettant le diagnostic précoce de l'infection lépreuse.

Nature de la R. M.

En se basant sur l'évolution clinique et sur les examens bactériologiques des lépreux, on peut affirmer que la R. M. ne se révèle positive que dans les cas de lèpre montrant une résistance marquée à l'invasion bacillaire. Une R. M. positive est donc l'indice d'un certain degré d'immunité.

D'autre part, HAYASHI (2) a observé le fait, confirmé par différents auteurs et par nous-même, que la partie active de l'antigène de MITSUDA est constituée par la masse bacillaire. Ainsi, l'injection de dilutions croissantes d'antigène donne chez les lépreux nerveux des réactions de plus en plus faibles. En outre, un antigène préparé avec des tissus lépreux contenant très peu de bacilles et le filtrat obtenu par le passage de l'antigène normal à travers une bougie L 3 ne provoquent pas de réactions positives. Donc, si l'on admet que l'allergie bactérienne est un phénomène d'hypersensibilité de l'organisme imprégné par un germe infectieux, qui se manifeste lors d'une nouvelle atteinte par ce même germe, on pourrait classer la R. M. parmi les réactions allergiques spécifiques, à condition que les sujets sains n'ayant eu aucun contact avec des lépreux y soient insensibles. Or déjà MITSUDA (1) notait que des adultes sans contacts lépreux connus présentaient des R. M. positives. Toutefois, comme la lèpre est endémique au Japon, une contamination occulte ne pouvait être exclue complètement chez ces sujets. Par contre, depuis que CUMMINS et WILLIAMS (7),

en Angleterre, DUBOIS (8), en Belgique, BONCINELLI (9), en Italie, ont observé qu'une grande proportion des adultes réagissaient plus ou moins fortement à la R. M., il devenait difficile de classer cette réaction parmi les réactions d'allergies bactériennes spécifiques. Actuellement, la confusion la plus complète règne à ce sujet, car RODRIGUEZ (10), BURNET (11) et WADE (12) ont constaté que des chiens, des singes, des chèvres et des lapins pouvaient présenter des R. M. positives.

Ainsi, MITSUDA (1), BARGEHR (13), STEIN et STEPERIN (14) admettent, sans définir la nature du phénomène, que la R. M. est à considérer comme une réaction d'allergie spécifique. Selon ROGERS et MUIR (15), une R. M. positive démontrerait une certaine résistance « naturelle » de l'organisme envers le bacille de HANSEN. De même, ROTBERG (16) estime qu'un individu naît avec ou sans « facteur N » (facteur naturel) et que seul un organisme à « facteur N » est capable d'acquérir un certain degré d'immunité antilépreuse. KLINGMÜLLER (17) arrive à la conclusion que la R. M. dépend d'une hypersensibilité « banale » ou alors d'une allergie produite par la simple « présence », sans action pathogène, du germe de la lèpre. Enfin, DUBOIS (8) et RADNA (18) croient que la R. M. n'est pas déterminée par un état d'allergie spécifique acquise, mais qu'elle tient à une action irritante locale provoquée par l'injection de bacilles tués. Seul, FERNANDEZ (19) semble avoir reconnu, comme nous le verrons plus loin, la véritable nature de la R. M. Cet auteur admet qu'une R. M. positive serait à considérer comme une réaction d'allergie spécifique chez les lépreux et chez les sujets ayant eu des contacts avec des lépreux. Par contre, les R. M. positives des individus non contaminés de lèpre proviendraient d'une sensibilisation non spécifique due au bacille de KOCH.

Nous avons réussi à déterminer la nature de la R. M. en entreprenant les recherches suivantes :

Au cours de nos essais de culture du bacille de HANSEN (20), nous avons obtenu six souches repiquables de bacilles acido-résistants. Pour établir leur différenciation avec le germe de la lèpre, nous avons repris, entre autres, les travaux de HAYASHI (2) qui ont démontré que l'injection intradermique d'antigènes à base de bacilles paratuberculeux, préparés par ébullition, provoquait des réactions positives aussi bien chez les lépromateux que chez les lépreux nerveux. Lors de ces recherches, pratiquées sur 30 lépromateux, nous avons constaté que seule une fillette, âgée de 5 ans, ne réagissait pas à l'injection de ces antigènes. L'étude de ce cas nous a montré que cette enfant était également insensible à l'intradermo-réaction de 1 cgr. de tuberculine brute. Nous avons été

amené ainsi à l'hypothèse que la réaction des lépreux lépromateux à l'injection intradermique de bacilles paratuberculeux, tués par ébullition, dépendait de leur imprégnation préalable par le bacille de KOCH et qu'elle devait être considérée comme une manifestation para-allergique. Nous avons pu confirmer cette hypothèse en éprouvant d'autres sujets lépromateux à réactions tuberculiniques négatives.

Ensuite, nous nous sommes demandé si les R. M. positives observées chez les adultes sains et chez certains animaux n'étaient pas également en rapport avec l'imprégnation tuberculeuse. Il est évident que les recherches sur l'homme auraient dû être effectuées de préférence en Europe où la lèpre est pratiquement inconnue, puisque, dans les pays à endémicité lépreuse, les résultats risquent d'être faussés par des contaminations occultes dues au bacille de HANSEN. Nous avons néanmoins décidé d'entreprendre cette enquête à Saïgon.

231 enfants annamites indigents, âgés de 1 à 8 ans, provenant des crêches de Saïgon, furent d'abord éprouvés par des intradermo-réactions jusqu'à 1 cgr. de tuberculine brute, puis par une R. M. Les résultats concernant la fréquence et l'intensité de la R. M. sont indiqués dans le tableau II.

TABLEAU II.

Réactions tuberculiniques et réactions de Mitsuda observées sur 231 enfants âgés de 1 à 8 ans								
Ages moyens	Nombre d'enfants	Réactions tuberculiniques	Réactions de Mitsuda					Pourcentage des résultats de la réaction de Mitsuda
			+++	++	+	Ø?	Ø	
4½ ans	21	+ + +	2	3	14	2	—	RM + = 95,1%
	29	+ +	8	8	13	—	—	
	92	+	6	28	53	5	—	RM Ø = 4,9%
3½ ans	15	Ø ?	—	—	10	5	—	RM + = 19,1%
	74	Ø	—	—	7	21	46	RM Ø = 80,9%

Parmi les 142 enfants réagissant au moins à 1 cgr. de tuberculine brute, 135 (95,1 %) ont présenté des R. M. positives et, sur 89 enfants qui se sont montrés insensibles à 1 cgr. de tuberculine brute, 72 (80,9 %) n'ont pas réagi à la R. M. Il apparaît donc que les sujets allergiques à la tuberculine réagissent, en général, à la R. M. et que cette réaction se révèle même intense dans 38,7 % des cas. Les enfants insensibles à la tuberculine montrent, par contre, en grande majorité des R. M. négatives.

On constate cependant que le pourcentage des sujets insensibles à la tuberculine qui présentent des R. M. positives est plus élevé (19,1 %) que celui des enfants sensibles à la tuberculine ne réagissant pas à la R. M. (4,9 %). L'enquête a démontré que cette différence provenait vraisemblablement, en grande partie, du fait que 8 des 17 enfants insensibles à la tuberculine, mais réagissant faiblement à la R. M., avaient reçu du B. C. G. à leur naissance (vaccin antituberculeux de *Calmette* et *Guérin*). Nous avons, en effet, observé que des enfants ne réagissant ni à la tuberculine, ni à la R. M., devenaient sensibles à cette dernière réaction, si on les rendait préalablement allergiques à la tuberculine par une vaccination au B. C. G. Nous avons même noté que les sujets non lépreux, vaccinés par le B. C. G., pouvaient montrer des R. M. positives bien qu'ils ne réagissent pas ou ne réagissent plus à 1 cgr. de tuberculine intradermique (21).

Nous avons remarqué, en outre, que les enfants des crèches de Saïgon, insensibles à l'antigène de Mitsuda, ne présentaient pas toujours des réactions absolument négatives comme on les observe habituellement chez les sujets lépromateux anergiques. Ces enfants montraient quelquefois soit de petites rougeurs, soit de minuscules infiltrations, généralement d'aspect pâle, qui persistaient plus d'un mois. Nous pensons qu'il peut s'agir d'une très légère para-allergie déterminée par du vaccin B. C. G. non complètement éliminé. En effet, à la Maternité de l'Assistance médicale et dans de nombreuses maternités privées de la région de Saïgon-Cholon, le B. C. G. est administré « per os » à la plupart des nouveau-nés. Mais, beaucoup de parents annamites, n'y attachant aucune importance, sont incapables de se souvenir plus tard si leur enfant a réellement reçu du B. C. G. à sa naissance. Pour résoudre cette question, il faudra étudier en Europe la R. M. sur des enfants non vaccinés par le B. C. G. et ne réagissant pas à 1 cgr. de tuberculine brute.

Enfin, au cours de l'enquête, nous avons été frappé par le fait qu'une allergie tuberculinique forte n'était pas toujours accompagnée d'une réaction intense à l'antigène de Mitsuda. Des recherches ultérieures nous ont montré que les R. M. fortes apparaissaient surtout chez les enfants non lépreux dont la primo-infection tuberculeuse bénigne semblait avoir une origine relativement ancienne. La confirmation éventuelle de cette observation ne pourra être obtenue qu'en éprouvant des sujets adultes en Europe où la contamination par le bacille de Hansen est pratiquement inexistante.

La cause d'erreur due à des contaminations d'origine lépreuse ne peut être importante chez les 231 enfants éprouvés par la R. M., puisqu'ils ne vivaient pas en contact avec des lépreux et que la moyenne d'âge était de 4 ans ½ chez les sujets sensibles et de 3 ans ½ chez les enfants insensibles à la tuberculine. Et comme d'autre part, les pourcentages respectifs des enfants à R. M. positives des deux groupes se sont montrés, pour ainsi dire, identiques dans les différentes crèches, nous admettons que les R. M. positives chez les enfants non lépreux sont dues à l'imprégnation par le bacille de Koch et qu'il s'agit d'un phénomène de para-allergie.

Au point de vue pratique, il résulte qu'en pays léprogène, une R. M. positive, constatée chez des sujets apparemment sains, non vaccinés par le B. C. G. et insensibles à la tuberculine, démontre vraisemblablement l'existence d'une infection lépreuse inapparente, à condition que ces sujets restent encore absolument insensibles

à 1 cgr. de tuberculine brute trois mois plus tard. La R. M. n'a donc, que dans ces cas, une certaine valeur diagnostique chez l'homme. D'autre part, les individus sensibles à la tuberculine qui se révèlent, à plusieurs reprises, franchement négatifs à la R. M. sont à surveiller. Ces sujets sont extrêmement susceptibles de contracter la lèpre.

Les expériences pratiquées sur différents animaux ont confirmé les observations notées chez les enfants non lépreux. 40 cobayes, 10 lapins, 6 singes et 2 chiens, insensibles à 1 cgr. de tuberculine brute intradermique, se sont montrés franchement négatifs à la R. M. Par contre, des R. M. positives (para-allergies) ont pu être constatées chez 40 cobayes, 6 lapins, 3 singes et 2 chiens que nous avions rendus sensibles à la tuberculine par l'inoculation de bacilles de KOCH ou de B. C. G. L'injection d'antigène à base de bacilles paratuberculeux a donné des résultats identiques, c'est-à-dire, réactions positives chez les animaux sensibles à la tuberculine (para-allergie) et négatives chez les animaux ne réagissant pas à la tuberculine.

Il restait encore à élucider si une inoculation de bacilles de HANSEN pouvait provoquer des R. M. positives chez certains animaux insensibles à la tuberculine (allergie spécifique). Au cours de très nombreuses inoculations de lépromes riches en bacilles, effectuées sur des cobayes, des lapins, des rats, des souris, des poules et des singes, nous n'avons observé des R. M. positives que chez 3 singes et 10 cobayes inoculés par la greffe de lépromes. Ces chiffres faibles proviennent du fait qu'il est difficile de réaliser l'infection lépreuse chez les animaux. Or, comme nous l'avons démontré chez le singe et le cobaye, l'inoculation de lépromes riches en bacilles de HANSEN ne provoque des R. M. positives que si ces bacilles déterminent une infection (22). Chez l'animal inoculé de lèpre non vacciné par le B. C. G. et ne réagissant pas à la tuberculine [3], la R. M. positive est donc un phénomène d'allergie bactérienne spécifique, due à une infection lépreuse apparente ou inapparente. La simple « présence » de bacilles de la lèpre ne produit jamais de réaction. Il est d'ailleurs fort probable qu'il en est ainsi chez l'homme.

Dans une autre série d'expériences, nous avons noté que l'injection d'un antigène à bacille de KOCH donnait chez l'homme et chez les animaux allergiques à la tuberculine et non infectés de lèpre, des réactions plus fortes (allergie spécifique) que celles dues

[3] A noter que les animaux infectés de lèpre réagissant à la R. M. se montrent également sensibles à l'injection d'antigènes préparés avec des bacilles de *Koch* ou des bacilles paratuberculeux tués par la chaleur (para-allergie bactérienne) (21).

à l'injection de l'antigène de MITSUDA ou d'un antigène à bacilles paratuberculeux (para-allergie).

Ajoutons encore que les réactions positives provoquées par les antigènes à bacilles paratuberculeux et à bacilles de KOCH présentent un début plus précoce et une évolution plus rapide que les réactions positives dues à l'antigène de MITSUDA.

Si nous résumons très brièvement les résultats de toutes ces recherches concernant la nature de la R. M., nous obtenons le schéma suivant :

Réactions observées chez l'Homme après l'injection intradermique d'antigènes à bacilles de Hansen (R. M.), à bacilles paratuberculeux et à bacilles de Koch.

a) Sujets cliniquement lépreux ou à lèpre inapparente.

I. *Type nerveux (N) à l'exclusion des cas évoluant vers le type lépromateux (L) et de certains cas de lèpre nerveuse intermédiaire (Nti). Type lépromateux (L, LN) évoluant vers la guérison* (Lèpre allergique).

1° Tuberculine +	antigène bac. Hansen (R. M.)	+	*Allergie* (bac. Hansen) Para-allergie (bac. Koch)
	antigène bac. paratuberculeux	+	Para-allergies (bac. Hansen et Koch)
	antigène bac. Koch	+	Allergie (bac. Koch) Para-allergie (bac. Hansen)
2° Tuberculine Ø	antigène bac. Hansen (R. M.)	+	*Allergie* (bac. Hansen)
	antigène bac. paratuberculeux	+	Para-allergie (bac. Hansen)
	antigène bac. Koch	+	

II. *Type lépromateux (L, LN) à l'exclusion des cas évoluant vers la guérison. Type nerveux (N) évoluant vers le type lépromateux (L) et certains cas de lèpre nerveuse intermédiaire (Nti)* (Lèpre anergique).

1° Tuberculine +	antigène bac. Hansen (R. M.)	Ø	*Allergie* (bac. Hansen)
	antigène bac. paratuberculeux	+	Para-allergie (bac. Koch)
	antigène bac. Koch	+	Allergie (bac. Koch)
2° Tuberculine Ø	antigène bac. Hansen (R. M.)	Ø	*Allergie* (bac. Hansen)
	antigène bac. paratuberculeux	Ø	
	antigène bac. Koch	Ø	

b) Sujets non lépreux.

1° Tuberculine +	antigène bac. Hansen (R. M.)	+	Para-allergie (bac. Koch)
	antigène bac. paratuberculeux	+	
	antigène bac. Koch	+	Allergie (bac. Koch)
2° Tuberculine Ø	antigène bac. Hansen (R. M.)	Ø	
	antigène bac. paratuberculeux	Ø	
	antigène bac. Koch	Ø	

Réactions observées chez les animaux après l'injection intradermique d'antigènes à bacilles de Hansen (R. M.), à bacilles paratuberculeux et à bacilles de Koch.

a) Animaux infectés de lèpre à la suite de la greffe de lépromes.

1° Tuberculine +	antigène bac. Hansen (R. M.)	+	*Allergie* (bac. Hansen) Para-allergie (bac. Koch)
	antigène bac. paratuberculeux	+	Para-allergies (bac. Hansen et bac. Koch)
	antigène bac. Koch	+	Allergie (bac. Koch) Para-allergie (bac. Hansen)
2° Tuberculine Ø	antigène bac. Hansen (R. M.)	+	*Allergie* (bac. Hansen)
	antigène bac. paratuberculeux	+	Para-allergie (bac. Hansen)
	antigène bac. Koch	+	

b) Animaux non inoculés de lèpre et animaux non infectés à la suite de l'inoculation de bacilles de Hansen.

1° Tuberculine +	antigène bac. Hansen (R. M.)	+	Para-allergie (bac. Koch)
	antigène bac. paratuberculeux	+	
	antigène bac. Koch	+	Allergie (bac. Koch)
2° Tuberculine Ø	antigène bac. Hansen (R. M.)	Ø	
	antigène bac. paratuberculeux	Ø	
	antigène bac. Koch	Ø	

Conclusions.

Nous croyons pouvoir formuler les conclusions suivantes : Chez l'homme, une réaction de MITSUDA (R. M.) positive est l'indice d'un état d'immunité relative antilépreuse qui se traduit par une résistance des tissus à l'invasion bacillaire.

Le degré de cette immunité relative est révélé par l'intensité de la R. M.

L'immunité antilépreuse est une immunité relative « acquise ». Elle n'est d'origine ni « héréditaire », ni « naturelle ». Les nombreuses recherches que nous avons entreprises chez l'homme et chez les animaux, dans le but de définir la nature exacte de la R. M., ont démontré que l'immunité relative antilépreuse ne se manifestait 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.* Ce phénomène extrêmement intéressant peut s'expliquer par les natures très voisines des deux agents pathogènes en cause.

Il ressort en outre de nos recherches que l'organisme vacciné

périodiquement par le B. C. G. bénéficie également d'un certain degré de prémunition relative contre l'infection lépreuse.

Ajoutons toutefois que, dans l'évolution de l'allergie bactérienne spécifique, et cela particulièrement dans la lèpre, interviennent des facteurs de nature inconnue, susceptibles d'inhiber les facultés de résistance de l'organisme à l'invasion bacillaire. Il en est certainement de même dans les para-allergies bactériennes. On ne doit donc pas s'attendre à ce que l'infection tuberculeuse détermine chez l'homme, dans 100 % des cas, une para-allergie envers le germe de la lèpre. Nos recherches démontrent cependant que l'organisme humain, imprégné de tuberculose ou vacciné par le B. C. G., acquiert, en général, un certain degré de résistance contre l'infection hansénienne. Le fait que les expériences de laboratoire, effectuées notamment sur les cobayes, nous ont donné jusqu'à présent des résultats positifs constants, représente un argument de valeur à l'appui de notre thèse. On peut espérer que l'étude plus approfondie des phénomènes d'allergie et de para-allergie bactériennes apportera dans l'avenir de nouvelles précisions concernant ce problème complexe.

Bibliographie.

1. *Mitsuda, K.* — Les lépreux maculo-nerveux, d'une part, les tubéreux, d'autre part, se comportent différemment à la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercules lépreux. (IIIe Conférence internationale de la lèpre. Strasbourg 1923, p. 219-220.)
2. *Hayashi, F.* — Mitsuda's skin reaction in leprosy. (Intern. Journ. of Leprosy, Vol. I, 1933, N° I, p. 31-38.)
3. *Chaussinond, R.*, et *Guillerm, J.* — Le nouveau dispensaire antilépreux de l'Institut Pasteur de Saïgon. (Rev. Méd. Française d'E.-O., T. 20, 1942, N° 6, p. 820-829.)
4. *Chaussinand, R.* — La classification de la lèpre. (Soc. Pathologie exotique, décembre 1946.)
5. *Reports of the international Congress of leprosy.* (Intern. Journ. of Leprosy, Vol. 6, 1938, N° 3, p. 389-417.)
6. *Lara, C. B.* — Mitsuda's skin reaction in children of leprous parents. (Intern. Journ. of leprosy, Vol. 8, 1940, N° 1, p. 15-28.)
7. *Cummins, L. D.*, et *Williams, E. M.* — Cutaneous sensitivity to acidfast bacilli in suspension. (British Med. Journ. Vol. 1, 1934, p. 702-703.)
8. *Dubois, A.* — La réaction de Mitsuda (Note complémentaire). (Bull. Soc. Path. Exotique, T. 29, 1936, p. 649-651.)
9. *Boncinelli, U.* — Ricerche ed osservazioni sulla reattività cutanea dei lebbrosi alle cosidette « lepromine ». (Giorn. Ital. di Dermat. e Sifil. T. 78, 1937, p. 630.)
10. *Rodriguez, J. N.* — Observations on the leprolin (Mitsuda) reaction. (Intern. Journ. Leprosy, Vol. 6, 1938, p. 11-32.)
11. *Burnet, E.* — La réaction à la léproline chez un groupe lépreux en Tunisie. (Arch. Inst. Pasteur Tunis, T. 27, 1938, p. 341-359.)
12. *Wade, H. W.* — The lepromin reaction in normal dogs; Preliminary report. (Intern. Journ. Leprosy, Vol. 9, 1941, N° 1, p. 39—56.)

13. *Bargehr, P.* — Künstliche lepraspezifische Allergie und aktive Immunisierung gegen Lepra. (Ztschr. für Immun. und exper. Therap. T. 49, 1926, p. 346-353.)
14. *Stein, A. A.*, et *Steperin, M. I.* — Die spezifische Allergie bei Leprösen. (Nederlandsch Tijdschr. Hyg. Microbiol. Serol. Vol. I, 1934, p. 209-218.)
15. *Rogers, L.*, et *Muir, E.* — Leprosy. (Bristol: J. Wright, 1940, p. 155.)
16. *Rotberg, A.* — Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. (Rev. Brasileira de Leprologia, Vol. 5, 1937, p. 45-97.)
17. *Klingmüller, V.* — Die Lepra. (Handbuch d. H. u. G. Jadassohn, Vol. 10/2, 1930, p. 167-175.)
18. *Radna, R.* — Note sur la réaction de Mitsuda chez des sujets indemnes de lèpre. (Ann. Soc. belge méd. Trop. T. 18, 1938, p. 63—72.)
19. *Fernandez, J. M. M.* — Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculinicas. (Rev. Argentina Dermatosifil. T. 23, 1939, p. 425-453. Résumé dans : Intern. Journ. of Leprosy, T. 8, 1940, p. 153.)
20. *Chaussinand, R.* — Contribution à l'étude de la lèpre. I. Essais de culture du bacille de Hansen. (Intern. Journ. of Leprosy, T. 9, 1941, N° 1, p. 69-75.)
— A propos des essais de culture du bacille de la lèpre. (Soc. française de Microbiologie, janvier 1947. Annales Institut Pasteur.)
21. *Chaussinand, R.* — Une nouvelle réaction d'allergie dans la tuberculose. (Soc. française de Microbiologie, mars 1947. Annales Institut Pasteur.)
— Para-allergies dans la tuberculose. (Soc. française de Microbiologie, mars 1947. Annales Institut Pasteur.)
22. *Chaussinand, R.* — Transmission réalisée de la lèpre humaine au singe *(Macacus cynomolgus)*. (Rev. méd. française d'E.-O., T. 21, 1943, Nos 7-8, p. 627-636.)
— Inoculation de la lèpre aux animaux. (Soc. française de Microbiologie, février 1947. Annales Institut Pasteur.)

Zusammenfassung.

Mehr als 1500 Reaktionen nach Mitsuda (R.M.), die an leprakranken und nicht-leprakranken Menschen und an verschiedenen Tieren durchgeführt wurden, erlaubten es dem Verfasser, folgende Feststellungen zu treffen:

Leprakranke: Von den 364 an der lepromatösen Form der Lepra (L, LN) Erkrankten reagierte keiner auf die R.M. Im Gegensatz dazu zeigten 335 (79,9%) der 419 an Nervenlepra (N) Leidenden positiven Ausfall der R.M. Je stärker die Gewebe mit Leprabazillen durchsetzt sind, desto seltener sind positive Resultate der Reaktion bei den verschiedenen Varitäten der Nervenlepra, und desto weniger intensiv ist der Reaktionsausfall bei Kranken einer gleichen Varietät. Auch infolge einer Schwangerschaft kann die R.M. schwächer werden; man stellt aber in diesen Fällen sehr oft auch noch eine Vermehrung der Bazillen an den betroffenen Stellen fest. Weiterhin konnte auf Grund klinischer Beobachtung festgestellt werden, daß das Schwächerwerden der R.M. dem Überhandnehmen der Bazillen voranging. Bei nicht mehr ansteckenden

Kranken vom lepromatösen Typ, die sich auf dem Weg der Heilung befinden, kann die R.M. positiv werden. Die R.M. hat also eine große Bedeutung für die Voraussage bei der Lepra, doch wäre es falsch, sie mit den Tuberkulinreaktionen zu vergleichen und in ihr eine Reaktion zu sehen, die eine frühzeitige Diagnose der leprösen Infektion erlaubt.

Nicht-Leprakranke: Die R.M. wurde an 231 Kindern ausgeführt, die nicht an Lepra erkrankt waren. Es ergaben sich folgende Resultate: Von 142 Kindern, welche auf mindestens 0,01 g Tuberkulin reagierten, zeigten 135 (95,1%) einen mehr oder minder stark positiven Ausfall der R.M. Im Gegensatz dazu zeigten 72 von 89 Kindern (80,9%), die auf 0,01 g Tuberkulin nicht reagierten, negativen Ausfall der R.M. Des weiteren konnten Kinder, die weder auf Tuberkulin noch auf die R.M. ansprachen, durch die B.C.G.-Impfung für die letztere Reaktion empfindlich gemacht werden.

Tiere: Es wurden Experimente an verschiedenen Tieren, die gegen Tuberkulin und R.M. unempfindlich waren, durchgeführt. Sie bestätigten die Beobachtungen, welche bei den nicht-leprakranken Kindern gemacht worden waren. Positiver Ausfall der R.M. konnte festgestellt werden bei 40 Meerschweinchen, 6 Hasen, 3 Affen und 2 Hunden, die alle zuvor mit Tuberkelbazillen oder B.C.G. geimpft worden waren. Andrerseits reagierten 3 Affen und 10 Meerschweinchen, die durch Einpflanzen von Lepromen lepra-infiziert wurden, 3—4 Monate später positiv auf die R.M.

Der Verfasser schloß daraus:

Beim Menschen beweist der positive Ausfall der Reaktion nach Mitsuda das Bestehen einer relativen Immunität gegen Lepra, die in einem Abwehrvorgang der Gewebe gegen das Eindringen der Bazillen zum Ausdruck kommt.

Der Grad dieser relativen Immunität zeigt sich in der Stärke des R.M.-Ausfalls.

Die Immunität gegen Lepra ist eine erworbene relative Immunität. Sie ist weder «natürlich» noch «erblich». Die zahlreichen Untersuchungen, die wir bei Mensch und Tier durchführten, um Genaues über die Natur der R.M. aussagen zu können, haben gezeigt, daß die relative Immunität gegen Lepra nur in einem Organismus zum Ausdruck kam, der mit Leprabazillen (spezifische bakterielle Allergie) oder mit Tuberkelbazillen (bakterielle Parallergie) infiziert war.

Die Immunität gegen Lepra ist also der Zustand eines relativen Schutzes als Ergebnis einer leprösen oder tuberkulösen Primo-Infektion.

Diese äußerst interessante Erscheinung läßt sich aus der Verwandtschaft der beiden Krankheitserreger miteinander erklären. Weiter geht aus unseren Untersuchungen hervor, daß ein Organismus, der periodisch mit B.C.G. geimpft wurde, gleicherweise gegen die Leprainfektion einen gewissen Grad relativen Schutzes besitzt.

Hinzuzufügen ist jedoch, daß in der Entwicklung der spezifischen bakteriellen Allergie und besonders bei der Lepra Faktoren unbekannter Natur auftreten, die fähig sind, das Widerstandsvermögen des Organismus gegen das Eindringen der Bazillen auszuschalten. Es verhält sich sicher ganz gleich bei den bakteriellen Parallergien. Man darf also nicht erwarten, daß die tuberkulöse Infektion beim Menschen in 100% der Fälle gleichbedeutend ist mit einer Parallergie gegen den Erreger der Lepra. Immerhin zeigen unsere Untersuchungen, daß der menschliche Körper, der tuberkulose-infiziert oder mit B.C.G. geimpft ist, im allgemeinen einen gewissen Grad von Abwehrfähigkeit gegen die Infektion mit Leprabazillen erwirbt. Die Tatsache, daß die Laboratoriumsversuche, die namentlich mit Meerschweinchen durchgeführt wurden, uns bis jetzt konstant positive Resultate gegeben haben, stellt ein wertvolles Argument zur Stützung unserer These dar. Es ist zu hoffen, daß ein tiefer dringendes Studium der Erscheinungen bakterieller Allergie und Parallergie in der Zukunft neue und genauere Aussagen über dieses verwickelte Problem möglich machen wird.

Summary.

More than 1500 Mitsuda reactions (R.M.) tried out on leprous and non-leprous persons and on various animals have allowed the author to make the following observations :

Lepers: Of 364 *lepromatous* (L, LN) persons none reacted to R.M. On the other hand 335 (79.9%) of 419 *nervous* lepers (N) showed a positive reaction to R.M. The more the tissues are infected by lepra-bacilli (Hansen), the more rare are the positive results in the various nervous types of leprosy and the less intensive are the reactions of persons suffering from the same type of leprosy. The R.M. can also become weaker through pregnancy, but in most such cases a greater number of bacilli have been found in the lesions. Furthermore clinical observations have proved that the decline of R.M. precedes the prevalence of the bacilli. On lepromatous persons who are recovering and are no more contagious the R.M. can become positive.

Therefore R.M. is of great importance for the prognostication of leprosy, but it would be erroneous to consider it as a reaction

permitting the early diagnosis of leprous infections similar to tuberculine reactions.

Non-Leprous Persons: On 231 non-leprous children the R.M. results were as follows: of 142 children who reacted to at least 0.01 gm. tuberculine, 135 (95.1%) showed a more or less strong positive reaction to R.M. But 72 of 89 children (80.9%), who did not react to 0.01 gm tuberculine, showed negative results to R.M. Children who reacted neither to tuberculine nor to R.M. were made susceptible to the latter through B.C.G. vaccination.

Animals: Experiments were made on various animals non-susceptible to tuberculine and to R.M. They confirmed the observations made on non-leprous children. Positive R.M. were found on 40 guinea-pigs, 6 rabbits, 3 monkeys and 2 dogs who had all been previously vaccinated with tubercle bacilli or B.C.G.

On the other hand 3 monkeys and 10 guinea-pigs that had been inoculated with lepromes reacted positively to R.M. three to four months later.

The author came to the following conclusion:

With human beings the positive R.M. proves a relative immunity against leprosy, which shows itself in a resistance of the tissues against the bacilli. The degree of relative immunity shows itself by the intensity of the R.M.

Anti-leprous immunity is an acquired relative immunity, it is neither "natural" nor "hereditary".

The many tests made on humans and animals so as to be able to define the exact nature of R.M. prove that the relative anti-leprous immunity can show itself in an organism already infected either by the lepra bacilli (specific bacterial allergy) or by the Koch bacilli (bacterial parallergy).

Immunity against leprosy is a condition of relative protection resulting from a leprous or tuberculous primo-infection.

This most interesting phenomenon is to be explained by the similar natures of these two pathogenic microbes.

Furthermore our tests have proved that an organism which has been vaccinated periodically with B.C.G. shows at the same time a relative degree of protection against leprous infection.

We must add, however, that in the development of specific bacterial allergy and especially in leprosy factors of unknown nature appear, capable of inhibiting the resistance of the organism against the penetration of bacilli. It is certainly the same with bacterial parallergy.

Therefore one must not expect that tuberculous infection in humans is in 100% of the cases the same as a parallergy against the lepra microbe. All the same our researches show that the

human body which is infected by tuberculars or vaccinated with B.C.G. acquires in general a certain degree of resistance against the Hanson bacilli. The fact that laboratory experiments made chiefly on guinea-pigs, have given us, up to now, constant positive results, is a valuable argument for the support of our thesis. We hope that a more intensified and deeper study of the phenomena of bacterial allergy and parallergy will in future give new and more precise statements about these complex problems.