

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

**Bilan bactériologique et immunologique
des sujets à haut risque épidémiologique
pour la lèpre.**

THESE

Presentée et soutenue publiquement le Novembre 1978 devant l'Ecole Nationale de Medecine
et de Pharmacie du Mali

par: Bounassy Adama MAIGA
pour Obtenir le grade de
Docteur en Medecine (Diplôme d'Etat)

Examineurs de la Thèse :

Professeur Alfred QUENUM

President

Professeur Souleymane SANGARÉ

Professeur Bernard DUFLO

Docteur Claude FERRACCI

Juges

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE 1977-1978

Directeur Général	:	Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint	:	Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général	:	Monsieur Godefroy COULIBALY
Economiste	:	Monsieur Moussa DIAKITE
Conseiller Technique	:	Professeur Philippe RANQUE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeurs Bernard BLANC	:	Gynécologie-Obstétrique
- Sadio SYLLA	:	Anatomie - Dissection
- André MAZER	:	Physiologie
- Jean-Pierre BISSET	:	Biophysique
- François MIRANDA	:	Biochimie
- Michel QUILICI	:	Immunologie
- Humbert GIONO-BARBER	:	Pharmacodynamie
- Jacques JOSSELIN	:	Biochimie
- Oumar SYLLA	:	Chimie Organique
Docteurs Alain DURAND	:	Toxicologie-Hydrologie
- Bernard LANDRIEU	:	Biochimie
- J.P. REYNIER	:	Pharmacie Galénique
- Mme P.GIONO-BARBER	:	Anatomie-Physiologie Humaines
- Mme Thérèse FARES	:	Anatomie-Physiologie Humaines
- Emile LOREAL	:	O.R.L.
- Jean DELMONT	:	Santé Publique

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

Professeurs Aliou BA	:	Ophthalmologie
- Bocar SALL	:	Orthopédie-Traumatologie-Anatomie
- Mamadou DEMBELE	:	Chirurgie générale
- Mohamed TOURE	:	Pédiatrie
- Souleymane SANGARE	:	Pneumo-phtisiologie
- Mamadou KOUMARE	:	Pharmacologie-Matières médicales
- P. SAINT-ANDRE	:	Dermatologie-Vénérologie-Léprologie
- Philippe RANQUE	:	Parasitologie-Zoologie
- Bernard DUFLO	:	Pathologie médicale - Thérapeutique

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteurs	: Aly GUINDO	: Sémiologie digestive
-	Abdoulaye AG-RHALY	: Sémiologie rénale
-	Sory KEITA	: Microbiologie
-	Yaya FOFANA	: Microbiologie
-	Moctar DIOP	: Sémiologie chirurgicale
-	Balla COULIBALY	: Pédiatrie - Médecine du Travail
-	Bénitiéni FOFANA	: Obstétrique
-	Mamadou Lamine TRAORE	Gynécologie-Obstétrique-Méd.Légale
-	Boubacar CISSE	: Dermatologie
-	Yacouba COULIBALY	: Stomatologie
-	Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
-	Sanoussi KONATE	: Santé Publique
-	Issa TRAORE	: Radiologie
-	Mamadou Kouréïssi TOURE	Sémiologie cardiovasculaire
-	Siné BAYO	: Histologie-Embryologie-Anapath.
Mesdames	CAMARA(Sarata)MAIGA	: Chimie Organique
-	KEITA(Oulematou)BA	: Biologie animale
-	DIABY	: Santé familiale
Messieurs	Cheick Tidiani TANDIA	Hygiène du Milieu

CHARGES DE COURS

Docteurs	L. AVRAMOV	: Psychiatrie
-	Christian DULAT	: Microbiologie
-	Patrick DEFONTAINE	: Physiologie-Anesthésie-Réanimation
-	Marie-Colette DEFONTAINE	Gynécologie-Hématologie
-	Isack Mamby TOURE	: Microbiologie
-	Gérard TRUSCHEL	: Anatomie-Traumatologie-Sémiolog. chirurg.
-	Henri DUCAM	: Pathologie cardiovasculaire
-	Boukassoum HAIDARA	: Galénique-Chimie Organique
-	Elisabeth ASTORQUIZA	: Epidémiologie
-	Philippe JONCHERES	: Urologie
-	Hamady Modi DIALLO	: Chimie Analytique
Madame	Brigitte DUFLO	: Sémiologie digestive
Monsieur	MARTIN	: Chimie Analytique
Professeurs	Tiémoko MALLET	: Mathématiques
-	Alévé DJINDE	: Mathématiques
-	Amadou Baba DIALLO	: Physique
-	N'Golo DIARRA	: Botanique-Cryptogamie-Biologie végét.
-	Ibrahima TOURE	: Physique
-	Lassana KEITA	: Physique

CHARGES DE COURS (suite)

Professeurs Souleymane TRAORE : Physiologie générale
- Daouda DIALLO : Chimie générale - minérale.

14 0 111 111 1-1 GE

0-)

Monsieur le professeur QUENUM pour avoir accepté la présidence de ce jury.

Monsieur le professeur SAINT ANDRE pour avoir inspiré le sujet de cette thèse.

Messieurs les professeurs Souleymane SANGARE et DUFLO pour avoir bien voulu être membres de ce jury.

Monsieur le professeur COUDERT pour nous avoir aidé à la réussite des examens de laboratoire.

Monsieur le docteur FERRACCI pour avoir accepté d'assurer l'intérim de notre directeur de thèse actuellement en mission à l'étranger.

Monsieur le docteur BAQUILLON pour nous avoir constamment guidé dans l'élaboration de cette thèse.

Monsieur le docteur Bassirou N'DIAYE pour nous avoir reçu à Dakar.

Messieurs le docteur CHOVET, directeur de l'Institut d'ophtalmologie tropicale de Bamako et le docteur EXCIERE pour nous avoir apporté leur concours.

et enfin, à tout le personnel de l'Institut MARCHOUX, tout particulièrement à Mesdames TRAVI et VIOT, à la sœur Pierrette et à Messieurs SINE, OUELEGUEN, SERIBA et ainsi qu'à tout le secrétariat.

CET HOMMAGE DE MA GRATITUDE

B. A. MATGA

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
INTRODUCTION.....	3
I-- RAPPEL IMMUNOLOGIQUE.....	4
A-- Données générales.....	4
B-- Immunologie de la lèpre.....	7
II-- LES NOTIONS ACTUELLES SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA LÈPRE.....	9
III-- LA CLASSIFICATION DE RILEY ET JOPLING.....	10
IV-- LE PROBLÈME DE L'ÉVOLUTION LÉPROMATEUSE.....	12
A-- Facteur génétique ?	12
B-- Facteurs d'environnement ?	13
V-- MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	15
A-- BILAN BACTÉRIOLOGIQUE : Technique de la recherche du bacille.....	15
B-- BILAN IMMUNOLOGIQUE.....	16
1°-- Intradermo réaction à la lépromine.....	16
2°-- Tests d'allergie retardée à 48 heures.....	17
3°-- Test au DNCB (ou DNFB).....	18
4°-- Technique du test d'inhibition de la migration des macrophages	18
5°-- Technique de l'immunofluorescence indirecte.....	19
VI-- APERÇU SUR LA LITTÉRATURE.....	21
VII-- RÉSULTATS.....	24
CONCLUSION.....	63
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

La lèpre a pris rang au sein des maladies infectueuses le jour où le Norvégien Armauer HANSEN, voici déjà un peu plus d'un siècle, découvrit le bacille responsable de la maladie qui va par la suite porter son nom. C'est un schizomycète qui se place, selon PREVOT, dans la classe des actinomycétales, ordre des mycobactériales, famille des mycobactéries, genre mycobactérium auquel appartient également le bacille de la tuberculose (35). Aussi, n'apparaît-il pas étonnant que depuis 1873, tout progrès dans la lutte contre la tuberculose ait trouvé son application bénéfique dans la lutte contre l'endémie lèpreuse, que ce soit sur le plan bactériologique ou sur les plans épidémiologique et thérapeutique. Il n'en demeure pas moins vrai que les progrès les plus perceptibles restent ceux constatés au niveau de l'immunologie appliquée à l'étude de la lèpre. C'est ainsi, qu'à la très classique notion de faible contagiosité de la lèpre tend à se substituer aujourd'hui une notion de variabilité dans la résistance de l'hôte.

Le but de ce travail est justement de voir dans quelle mesure la carence de l'immunité à médiation cellulaire (CMI), étudiée par tous les moyens actuellement possibles, conduit à contracter la lèpre. Dans cette optique, l'on considère² un échantillon de population jugé à haut risque épidémiologique pour la lèpre. Cet échantillon sera étudié sur le plan bactériologique et sur le plan de l'immunité cellulaire comparé à celui de l'immunité humorale.

A partir de celui-ci, l'on cherchera à répondre aux questions suivantes :

- d'abord, les sujets malades présentent-ils une carence partielle ou totale de la CMI et développent-ils telle ou telle forme de maladie en modulation avec le degré de la carence ?
- ensuite, les sujets ayant une CMI déficiente seront-ils exposés à faire ultérieurement une lèpre maladie ? (travail à suivre).
- enfin, les sujets soumis à MARCHOUX à la chimioprophylaxie par DDS sont-ils protégés malgré une carence de leur CMI ?

I
RAPPEL IMMUNOLOGIQUE

Il paraît opportun de faire un bref rappel d'immunologie générale, avant d'exposer les particularités immunologiques de la maladie lépreuse.

A- DONNEES GENERALES

1- Les cellules impliquées dans les réactions immunitaires :

Deux types cellulaires sont impliqués dans les réactions immunitaires : les lymphocytes d'une part, et les cellules phagocytaires mononuclées d'autre part. Cependant, un certain degré d'interaction existe entre ces deux types cellulaires à différents stades de la réaction immunitaire.

a- Les lymphocytes

Ils dérivent de précurseurs résidant dans la moelle osseuse. Il existe une cellule souche pluripotente dont la descendance est capable de se différencier, non seulement en éléments myéloïdes érythrocytes, mégacaryocytes, mais aussi, en lymphocytes immunocompétents répondant spécifiquement à différents antigènes. La différenciation lymphocytaire aboutit à la naissance de deux lignées de lymphocytes, selon l'organe lymphoïde primaire dans lequel transitent les cellules souches.

C'est ainsi que la différenciation dans le thymus donne les lymphocytes T, dits "thymodépendants". De même, la différenciation dans les équivalents bursiques, donne des lymphocytes thymoindépendants ou bursodépendants (lymphocyte B) par extrapolation à partir de la bourse de fabricius des oiseaux (diverticule de la paroi cloacale postérieure). Une distinction fonctionnelle s'est substituée à celle morphologique, en usage, il y a quelques années. L'on n'insistera pas sur les caractères distinctifs des lymphocytes T et des lymphocytes B. L'on préférera, après avoir étudié les lymphocytes, passer à l'étude des cellules phagocytaires mononuclées.

b- Les cellules phagocytaires mononuclées

Les notions de "système réticulo - endothélial", puis de "système réticulo - histiocyttaire", ont cédé la place à celles de cellules phagocytaires mononuclées. Les cellules de ce système sont toutes issues d'un précurseur commun : le promonocyte.

La population promonocytaire se divise rapidement et continuellement en donnant naissance aux monocytes qui après une brève période de maturation sont libérés dans la circulation d'où ils gagnent les différents sites de l'organisme et s'y différencient en macrophages.

Les macrophages prennent le nom d'histiocytes dans le tissu conjonctif, de cellules de Kupffer dans le foie, de macrophages alvéolaires dans les poumons, de macrophages péritoneaux dans la cavité abdominale.

Après avoir étudié la cytologie de la réponse immunitaire l'on insistera sur sa physiologie.

2- Les mécanismes immunitaires

On sépare artificiellement les réactions immunitaires en deux types :

- l'immunité à médiation cellulaire sous la dépendance des lymphocytes T exclusivement.
- l'immunité à médiation humorale sous la dépendance principalement des lymphocytes B accessoirement des lymphocytes T, jouant le rôle d'aide.

a- L'immunité à médiation cellulaire :

Elle est caractérisée par :

- le phénomène d'hypersensibilité retardée pouvant être considéré comme une réaction inflammatoire spécifique avec un aspect histologique particulier qui se développe plus lentement entre 24 à 48 heures et ne nécessitant pas la présence d'anticorps.
- ses possibilités de transfert par les cellules lymphoïdes ou extra-cellulaires tel que le facteur de transfert (transfert Factor). Son mécanisme d'action est sensiblement différent, selon qu'il s'agit d'une réaction primaire (c'est-à-dire d'un premier contact avec un antigène) ou d'une réaction secondaire (c'est-à-dire d'un second contact avec un antigène).

Dans la réaction primaire, une coopération lymphocyte T - macrophage est nécessaire puisque c'est elle qui apporte l'information antigénique au lymphocyte T.

Dans la réaction secondaire, par contre, la pénétration antigénique est reconnue de suite par un lymphocyte mémoire.

Les lymphocytes T instruits se différencient en immunoblastes et augmentent par mitose successives et par recrutement rapide de T lymphocytes non instruits qui vont se multiplier. On aboutit ainsi à la formation de cellules effectrices qui sont de petits lymphocytes possédant des caractères fonctionnels particuliers. Ce sont :

- les cellules mémoires à très longue vie (dont dépend la rapidité de la réponse immunitaire dans une réponse secondaire).
- les cellules cyto-toxiques (Killer-cells des anglo-saxons) qui détruisent les cellules cibles (graffes-cancer).
- les cellules spécifiques qui agissent en sécrétant des médiateurs cellulaires : MIF (Migration Inhibiting Factor) et MAF (Migration Activating Factor) ;
- les cellules qui interviennent dans les phénomènes d'immunité humorale demandant une coopération T-B lymphocytes. Ce sont : les "helper-cells".

L'évaluation de l'immunité à médiation cellulaire est difficile. Elle repose sur des méthodes indirectes :

- l'histopathologie d'une réaction tissulaire : granulome spécifique de l'hypersensibilité retardée.
 - l'étude "in vivo" des réactions d'hypersensibilité retardée (test cutanés) : tuberculine, mélitine, strepto-kinase, strepto-dornase, candidine, virus curlien, lépromine, DNBB ou DNFB.
 - l'étude "in vitro" de la transformation des lymphocytes T mesure l'immunité cellulaire spécifique vis-à-vis d'un antigène ou d'un mitogène (exemple la phytohémagglutinine : extrait aqueux de graines de haricot encore appelé phaseolus) et le nombre de T lymphocytes circulants.
- Il s'agit ou du T.T.L. (test de transformation lymphoblastique) ou bien encore du T.I.M.M. (test d'inhibition de la migration des macrophages) ou bien enfin, du test des rosettes spontanées.

b- Immunité à médiation humorale

Elle se caractérise par :

- des phénomènes d'hypersensibilité immédiate : anaphylaxie, phénomène d'arthus.
- la présence d'anticorps circulants
- la transmission passive à l'aide du sérum (réaction de Prausnitz Kústner).

La plupart des réactions de l'immunité humorale ne fonctionnent que grâce à l'aide des T lymphocytes ou sont augmentées par celle-ci. Les T lymphocytes interviennent probablement de deux manières : coopération T-B lymphocytes et régulation de l'immunité humorale par des T lymphocytes suppresseurs.

Le mode de réaction du B lymphocyte sensibilité est le même que celui du T lymphocyte. Il comprend une différenciation : c'est l'immunoblaste qui entre en mitose pour augmenter le nombre de cellules actives et une redifférenciation en un élément particulier, le plasmocyte : c'est la cellule effectrice qui sécrète les immunoglobulines (anticorps).

L'évaluation de l'immunité humorale est plus simple dans sa conception, puisqu'elle est fondée sur la mise en évidence des anticorps sériques ou de leurs supports les immunoglobulines. Elle fait appel :

- à la détermination du taux d'immunoglobulines sériques (précipitation, immunoélectrophorèse, immunofluorescence, immunodiffusion de Mancini, méthode d'électro immunodiffusion de Laurell).
- à l'étude de la réponse humorale par le titre des anticorps circulants.
- enfin, à l'étude "in vitro" de la transformation des lymphocytes B par un mitogène particulier : le Pokeweed mitogen (extrait de *Phytolacca americana*) de même que le P.P.D. (purified protein derivative) ou la concanavaline A.

B- IMMUNOLOGIE DE LA LÈPRE

1°- L'immunité à médiation humorale dans la lèpre

a) Les composantes antigéniques de M.L.

Depuis les travaux de NORLIN et son équipe (1967) qui font cas de deux composantes antigéniques distinctes : "béta et gamma", de nombreux autres antigènes non identifiés ont été décelés.

b) Anticorps et auto-anticorps

Les progrès de l'immunologie appliquée à l'étude de la lèpre ont montré l'abondance des anticorps dans la LL, la présence de complexes immuns et leur rôle en relation avec le complément dans la genèse de l'E.N.L.

2°- L'immunité à médiation cellulaire dans la lèpre

C'est elle, qui est déprimée dans la LL et, elle l'est de plus en plus, à mesure que l'on va de la forme BT vers la forme LL polaire.

Dans la forme TT, elle est subnormale comme en témoigne, la positivité constante de la lépromino-réaction de Mitsuda.

De nombreux arguments plaident en faveur de cette notion :

- l'absence de lymphocytes T et de cellule épithélioïdes dans les lésions LL (RILEY et JOPLING 1966).
- la négativité constante de la lépromino-réaction de Mitsuda dans la LL et les formes évoluant vers ce pôle.
- le retard de greffe de peau hétérologue JOB et KANT, WEISER et T SENG 1971.
- la LL des souris thymectomisées et irradiées (REES : 1966 - 1967).
- la déficience du TTL - des lymphocytes de LL en présence de substances spécifiques ou non (CODAL 1971).
- les études faites sur le MIF montrent que les lymphocytes L n'en produisent presque pas.

- les réponses partielles et contradictoires aux agents animés.
- la diminution de la réactivité au DNCB.

Pour clore ce chapitre, l'on s'efforcera de mettre en valeur quelques "idées-force" :

- l'importance de l'état immunitaire dans l'apparition des différentes formes de la maladie.
- l'augmentation très significative de l'immunité humorale.
- la déficience de l'immunité à médiation cellulaire, mais aussi et surtout l'incompétence immunologique du couple lymphocyte T-macrophage, vis-à-vis du bacille de Hansen qu'il s'avère incapable de détruire.

Dans le cadre de cette immunité cellulaire, cette déficience serait due à une atteinte des T lymphocytes et non des macrophages. C'est ainsi que les travaux de l'Ecole de HAN ont montré l'incapacité des lymphocytes de produire du MIF et d'induire la phagocytose de BH par le système phagocytaire normal. A l'inverse, les monocytes lépromateux répondent normalement à la stimulation du MIF produit par des lymphocytes sains. Pour expliquer cette déficience, les discussions restent ouvertes entre la théorie génétique et la théorie immunologique.

D'autre part, pour être plus complet, l'on pourrait se poser le problème de savoir - si en présence d'un échantillon de population à haut risque épidémiologique - les sujets malades :

- ont une carence partielle ou totale de la CMI
- présentent telle ou telle forme en modulation avec le degré de carence.

L'on pourrait également se poser la question de savoir si les sujets à CMI déficiente feront ou non, par la suite, une lèpre maladie (travail à suivre)

Enfin, l'on pourrait se demander si les sujets soumis à MARCHOUX à la chimio-prophylaxie par DDS semblent avoir été protégés bien que présentant une carence de la CMI.

II
 LES NOTIONS ACTUELLES SUR
 L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA LÈPRE

A la lumière de la XVe conférence technique de l'OCCGE il ressort que :

1°- Il existe de nombreux cas de lèpre sans maladie ultérieure :

Ceci nous amène à la notion de lèpre infestation. Les travaux de T. CODAL d'Addis Abbaba sont particulièrement démonstratifs à ce sujet (24, 25, 26, 27). Au terme de ces travaux, l'auteur arrive à la conclusion qu'un grand nombre d'individus font une infection lépreuse subclinique qui reste inconnue dans la plupart des cas et n'évolue vers la lèpre maladie que chez un petit nombre de sujets. Par ailleurs, le nombre élevé de personnel médical présentant après un an un TIL positif au ML, montre que le contact intime et prolongé avec des malades contagieux n'est pas une condition indispensable à la réalisation de l'infection lépreuse. Des contacts occasionnels peuvent suffire.

2°- Les lépromateux répandent très précocement des bacilles vivants à partir des lésions pituitaires :

En effet, l'observation montre que :

- les malades excrétaient près de 10^6 à 10^9 ^{germes} par 24 heures.
- la grande majorité des BH survivent dans le milieu extérieur à l'obscurité pendant une durée comprise entre 24 et 48 heures.

Cependant, on ne sait toujours pas avec certitude qu'elle est la porte d'entrée du bacille chez l'individu exposé.

3°- L'incubation aurait une durée variable suivant la forme de la maladie :

La lèpre T semble se manifester 2 à 3 ans après le contact, tandis que la lèpre L apparaît 3 à 9 ans après.

Cependant quelques grandes questions restent posées, à savoir :

- le rôle de l'intensité des contacts
- le rôle de facteurs génétiques ou d'environnement dans l'apparition de la lèpre - maladie et la détermination de la forme.

La conclusion qui s'impose naturellement est que la lèpre est une maladie infectieuse comme les autres. L'on pourrait parler de lèpre infestation comme on parle de tuberculose infestation.

III
CLASSIFICATION DE RILEY ET JOPLING

C'est la Conférence Internationale de léprologie du Caire, en 1938 qui inspiré la première ébauche de classification immunologique. Par la suite, en 1952, le VIe Congrès International de léprologie de Madrid proposa un système en trois groupes : un premier comportant la forme polaire lépromateuse et la forme polaire tuberculoïde et deux autres, possédant des caractères moins absolus, correspondant à la forme indéterminée et à la forme dimorphe, dite encore "borderline".

En 1962, RILEY et JOPLING ont proposé un système en cinq groupes, qu'ils reprirent en 1966 (51-52). Actuellement, c'est celui-ci qui est adopté par la quasi totalité des léprologues. Elle fait intervenir en plus des critères cliniques, bactériologiques, immunologiques, histologiques, le critère "évolution sous traitement". D'où son intérêt pour la recherche. A ces cinq groupes RILEY et JOPLING ont ajouté la forme indéterminée :

- TT : polaire tuberculoïde
- BT : borderline tuberculoïde
- BB : borderline borderliné
- EL : Borderline lépromateuse ou paralépromateux
- LL : polaire lépromateux
- I : Indéterminée

Lorsqu'on prend en considération la population malade, il y a deux formes polaires : la lèpre tuberculoïde, avec sa façon particulière de réagir et la forme lépromateuse L. Entre les deux, selon le degré de l'immunité, il a été décrit diverses formes interpolaires qui ne sont en fait que des phases évolutives : borderline tuberculoïde (BT), borderline-borderline (BB), borderline lépromateuse (EL).

L'évolution dans un sens péjoratif par chute de l'immunité cellulaire, s'accompagnant ou non de phénomènes inflammatoires est dénommée "Down grading reaction" (régression immunitaire). Exemple : T vers BT.

A l'inverse, la récupération immunitaire, après traitement, est dénommée "Reversal reaction" (récupération immunitaire). Exemples : BT vers T et BL vers BT.

Seule la forme polaire lépromateuse est stable. Elle ne subirait pas le phénomène de la "Reversal reaction". Quand on est lépromateux on reste lépromateux. On peut donc en conclure qu'une conception dynamique de la maladie s'impose.

IV

LE PROBLEME DE L'EVOLUTION LEPROMATEUSE

Si deux groupes de paramètres semblent influencer l'évolution lépromateuse dans la maladie de Hansen, à savoir : le facteur génétique et les facteurs d'environnement, il n'en demeure pas moins, que l'addition de ces deux facteurs semble primordial dans le déterminisme de la maladie de Hansen.

A- Quelle est la place du facteur génétique ?

Le pourcentage de LL semble relativement constant quand on considère la population totale. De plus, il correspond également, presque toujours, à un autre pourcentage constant de la population lépromino-réaction négative. Par ailleurs, il a été noté une grande fréquence de l'atteinte de jumeaux monozygotes bien qu'ils ne fassent pas toujours la même forme de lèpre. Pendant longtemps, on a admis l'existence d'un hypothétique facteur de résistance : le facteur N de ROTBERG, qui présent, protégerait contre la maladie et absent, se traduirait par une lépromino-réaction négative et prédisposerait à la lèpre.

On insiste beaucoup, à l'heure actuelle, sur le rôle possible des antigènes tissulaires et du système HL-A découvert par Jean DAUSSET en 1958. La relative fréquence de certains groupes, dans un certain nombre de maladies, laisse supposer un rôle possible de ces antigènes dans l'apparition de celles-ci. En effet :

- il existerait une étroite corrélation entre la spondylarthrite ankylosante et l'antigène HL-AB 27. Les statistiques montrent que 96 % des sujets atteints sont porteurs du gène B 27, alors que ce gène est trouvé chez seulement 6 % de la population générale.
- trois antigènes B8, BW 15 et XW 18 semblent nettement plus fréquents chez les sujets ayant présenté un diabète avant l'âge de 40 ans que dans la population générale.
- on s'est aperçu que certains antigènes tissulaires étaient beaucoup plus fréquents chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SPE) que dans la population générale. Il s'agirait de HL-A A3 et de certains antigènes lymphocytaires notamment DW2 (groupe D).

Dans le même ordre d'idées, il semblerait d'une part que l'antigène HL-A 90 est plus fréquent chez les malades présentant une lèpre lépromateuse que chez les sujets normaux. D'autre part, que la fréquence de l'antigène HL-A 5 se trouve augmentée chez les malades présentant une lèpre tuberculoïde par rapport aux malades ayant une lèpre lépromateuse.

Cependant, selon les auteurs, aucune comparaison ne paraît statistiquement significative, après correction, en ce qui concerne le nombre des antigènes examinés (15).

Il ressort de ces nombreuses constatations que la vieille notion de "terrain familial" repose maintenant sur des bases biologiques bien précises. Si le facteur génétique seul ne permet pas de tout expliquer, peut-être pourrait-on alors envisager le rôle des facteurs d'environnement.

B- Quelle influence pourrait avoir les facteurs d'environnement ?

Un fait est frappant, celui de constater que l'incidence de la maladie de Hansen augmente au fur et à mesure que le niveau de vie diminue. En effet, en zone d'endémie lépreuse, la grande majorité des malades se recrutent dans les couches appartenant à un milieu socio-économique très bas chez lequel se trouve réunis à la fois la promiscuité, la faible hygiène et le déséquilibre nutritionnel. Aussi, deux malades originaires du Sahel, ont vu leurs lépromes s'affaïsser de façon non négligeable sous l'influence du seul régime alimentaire.

Par contre d'autres auteurs, comme MM. P. SAINT ANDRE, M. LOUVET, P. GIRAudeau, dans un travail effectué à l'Institut Marchoux et basé sur diverses constatations cliniques, s'échelonnant sur plusieurs années, semblent accorder une certaine importance au caractère acquis de la carence de l'immunité cellulaire. Le fait que 80 % des lépromateux, pris en charge à l'Institut, sont atteints d'onchocercose ancienne et grave, avec manifestations cutanées intriquées de lèpre lépromateuse et d'onchocercose, est assez démonstratif. Mieux, chez trois patients, les auteurs ont assisté à un affaïssement des lépromes qui devinrent progressivement cicatriciels par traitement spécifique de l'onchocercose. Les auteurs en arrivent à cette conclusion que cette affection parasitaire chronique paraît créer une déficience immunitaire favorable à l'orientation lépromateuse.

En définitive, l'addition de plusieurs facteurs apparaît comme une condition essentielle de l'évolution lépromateuse. En effet

- de même que pour survienne une pneumopathie, il faut ou que la quantité de germes aspirés soit telle que le système de défense se trouve dépassé ou bien encore que le système de défense lui-même soit déficient, ou bien enfin que ces deux mécanismes se trouvent intriqués.
- de même l'on peut penser que l'évolution lépromateuse, dépend d'une étiologie multifactorielle et que chaque paramètre pris isolément reste insuffisant en définitive pour tout expliquer.

V
MATERIEL ET METHODES

L'étude porte sur 175 sujets considérés à haut risque épidémiologique pour la lèpre. Parmi ceux-ci on dénombre 131 sujets provenant des 60 familles de malades explorées et ^{sujets} 44 appartenant au personnel médical et paramédical avec 36 personnels nés en pays d'endémie lépreuse et 8 personnels nés en pays non endémiques.

L'on a pratiqué chez toutes ces personnes la recherche bactériologique, l'intradermo-réaction à la lépromine, les tests d'allergie retardée (non pratiqués chez le personnel médical et paramédical). Quant au test d'inhibition de la migration des macrophages et celui de l'immunofluorescence, ils n'ont été pratiqués que chez un nombre restreint de sujets en raison des difficultés techniques inhérentes à de tels examens.

Quelques notes de techniques sont consacrées à chacun des éléments du bilan paraclinique.

A-- BILAN BACTERIOLOGIQUE : TECHNIQUE DE LA RECHERCHE DE BACILLE (35)

L'on s'est limité à la bacilloscopie du lobule de l'oreille pour des raisons de commodité et à cause des conditions optima de température qu'y trouve le bacille de Hansen.

L'écouvillonnage de la muqueuse nasale, second site préférentiel de recherche des bacilles, ne nous est pas apparu indispensable du fait que nous nous intéressons surtout à des sujets "contacts". Deux techniques de prélèvement sont classiquement décrites.

1ère Technique :

Après nettoyage de la peau à l'alcool, on excise avec un ciseau courbe ou un bistouri un fragment cutané de la taille d'un grain de mil intéressant le derme et l'hypoderme. Un fragment de compresse stérile assure l'hémostase après le prélèvement.

Les débris tissulaires éliminés, la pulpe obtenue est uniformément étalée sur lame.

2ème Technique :

Après nettoyage de la peau à l'alcool, on pratique une incision à l'aide d'un vaccinostyle. Après cela l'on gratte le derme et l'on étend le suc dermique sur une lame. Cette méthode permet de faire des frottis de plusieurs lésions sur une seule lame. Après coloration à froid par la technique de LAPEYSONNIE et CAUSSE, l'examen se fait avec l'objectif à immersion. Les bacilles acido-alcool résistants apparaissent alors colorés de rose vif à rouge contrastant sur le fond bleu de la préparation.

B- BILAN IMMUNOLOGIQUE1°- INTRADEMIQUE REACTION A LA LÉPROMINE (35)

Mise au point par le léprologue japonais MITSUDA, cette réaction garde encore toute sa valeur tant en ce qui concerne la classification de la forme de lèpre qu'en ce qui concerne l'étude de la susceptibilité d'un sujet au bacille de Hansen.

Elle utilise une suspension à l'eau physiologique de bacilles tués par la chaleur provenant de lépromes de malades bacillifères. L'on a usé de la lépromine préparée à l'Institut Marchoux c'est-à-dire la lépromine classique au 1/20°.

a) Technique de l'injection :

Injection - par voie intradermique de 0,1 ml de suspension à l'aide d'un seringue graduée de type insuline et d'aiguilles courtes (10 - 15 mm) et fines (4/10) - dans la face de flexion de l'avant-bras.

Correctement effectuée, l'injection entraîne la formation d'une papule de 7 à 8 mm donnant l'aspect de "peau d'orange".

b) Lecture et interprétation :

Une première lecture est faite au bout de 48 heures. C'est la réaction précoce de FERNANDEZ dont on se demande si ce n'est pas une réaction de type tuberculeuse :

- négative, elle donne un halo érythémateux de diamètre inférieur à 5 mm.
- douteuse, l'on obtient une réaction érythémateuse avec oedème de diamètre compris entre 5 et 10 mm.
- positive, l'on obtient une réaction érythémateuse avec oedème de diamètre compris entre 10 et 20 mm.
- fortement positive, l'on obtient une réaction érythémateuse avec oedème de diamètre supérieur à 20 mm.

La seconde lecture, quant à elle, se fait au bout de trois semaines.

C'est la réaction tardive de MITSUDA. Son seul équivalent en immunologie est la réaction de Kveim de la sarcoidose de BESNIER BOECK SCHALMANN qui utilise un broyat de tissu de lésion de malade atteint de cette affection :

- négative, elle ne donne aucune réaction locale.
- douteuse, elle donne une induration de moins de 5 mm.
- positive, elle donne une induration franche de diamètre, compris entre 5 et 10 mm.
- fortement positive, elle correspond à des indurations de diamètre supérieur à 10 mm.

Lorsqu'apparaît une ulcération celle-ci sera indiquée par la lettre (u).

En fait, la réaction de MITSUDA peut être considérée comme positive dès qu'apparaît une papule d'au moins 3 mm de diamètre.

Habituellement positive chez des sujets indemnes de lèpre, mais qui ont été en contact soit avec le BH soit avec le BK ou d'autres mycobactéries, elle est constamment négative chez le lépromateux polaire, constamment positive chez le polaire tuberculoïde, variable dans les formes intermédiaires à partir de la forme BT.

2°- TESTS D'ALLERGIE RETARDEE A 48 HEURES

L'on a utilisé chez les membres des familles des malades contagieux les antigènes suivants :

- la tuberculine IP 48 de l'Institut Pasteur à 5 unités et la tuberculine RT 23 du Statens serum-institut de Copenhague à 2 unités.
- la candidine de l'Institut Pasteur au 1/10000.
- la trichophytine de l'Institut Pasteur au 1/100
- le streptocoque A de l'Institut Pasteur à 200 millions de germes/ml.

Sur le plan technique, l'on a fait une injection de 0,10 ml intradermique de l'antigène avec lecture à 48 heures par relevé du diamètre de la papule.

Les critères de positivité que l'on a adoptés sont :

- pour la tuberculine, une papule infiltrée d'un diamètre au moins égal à 5 ou 6 mm.
 - pour la candidine, une papule de 5 à 10 mm de diamètre (lecture à 2 et 4 jours).
 - pour la trichophytine, une papule infiltrée de dimensions variables, entourée d'une zone érythémateuse, plus ou moins prurigineuse.
 - pour le streptocoque A, une papule d'un diamètre égal ou supérieur à 10 mm.
- En fait, une papule de 5 mm de diamètre traduit déjà une réaction positive.

Pour des raisons pratiques, l'on n'a pas pu effectuer ces tests chez les membres du personnel médical et paramédical qui ont bénéficié de la seule lépromino-réaction. Il faut signaler que les tests cutanés aux agents animés n'ont pratiquement pas de valeur avant 5 à 6 ans. L'on s'est limité avant cet âge à la seule tuberculino-réaction.

3°-- TEST DU DNCB (ou DNFB)

1er protocole :

a) Induction :

- badigeon de la face antérieure de l'avant bras sur 2 ^{centimètres} carrés avec DNFB à 5 % ;
laisser sécher 20 minutes.

- patch test avec DNFB à 0,05 % ; recouvrir avec un sparadrap ; lecture du test 48 heures après.

b) Révélation (14 jours après)

- patch test avec DNFB à 0,05 %

- lecture 48 heures après.

2ème protocole (1)

Application en goutte à goutte de 0,10 ml sur une surface de peau de 2 centimètres carrés de diamètre, avec une pipette de 0,10 ml et en les étalant avec une lame de verre sur l'avant bras droit (on utilise un film de radiographie avec un trou de 2 centimètres carrés de diamètre).

Huit jours plus tard, même application sur le bras gauche et lecture à 48 heures. La réponse est positive s'il y a une induration ou une vésicule.

Il faut signaler que 90 % de la population normale répond positivement au DNCB ou au DNFB (58).

4°-- TECHNIQUE DU TEST D'INHIBITION DE LA MIGRATION DES MACROPHAGES (57)

On prélève sur le malade, à jeun, 20 ml de sang au pli du coude sur Héparine (Liquémine Roche). Après sédimentation à l'étuve de 1/2 à 1 h, selon la V.S., on récupère le plasma riche en leucocytes. On lave ensuite en solution saline de HANKS (Mérieux) 3 fois, puis l'on reprend en milieu TC 199 (Mérieux).

On réalise une numération des éléments blancs pour arriver à une concentration finale de 30.000 éléments par mm³ dans du milieu 199. Ensuite, l'on remplit des capillaires de cette suspension, on les centrifuge, on sectionne les tubes à l'interface liquide-globules. Puis l'on garni chaque chambre de culture (planchette) avec le tube sectionné et le milieu de culture (TC 199) additionné de l'antigène à la dilution voulue. On fait 2 ou 3 témoins sans antigènes pour chaque malade.

(1) extrait de l'article "Immunological status of mycetoma patients"
Bulletin de la Société de pathologie exotique T 70 n° 1 P. 49.

On incube 24 h à 37° en atmosphère humide. La lecture se fait par projection des surfaces de migration après agrandissement et par pesée sur une balance de précision au 1/10 mg. On établit le pourcentage d'inhibition de la migration avec l'antigène par rapport à la surface de migration sans l'antigène. Le rapport indique l'index de migration.

Les tests sont pratiqués en utilisant comme antigène :

- la PHA non spécifique
- la lépromine préparée à l'Institut.

Pour la PHA 3 dilutions sont testées : 1/10, 1/20, 1/40.

Pour la lépromine 3 dosages aussi : 1.000 y 500 y 100 y.

5°- TECHNIQUE DE L'IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE (21)

Principe :

L'anticorps non marqué est appliqué directement sur la préparation et rendu visible par un traitement avec un serum anti-immunoglobulines conjugué au fluorochrome (ou isothiocyanate de fluorescéine).

Technique :

Un premier temps met en contact des fractions de bacilles de stefansky fixés 10 minutes à l'acétone et le serum hanserien pur et dilué par déboulements successifs à 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256.

Après contact de 20 minutes, le frottis est abondamment rincé à l'eau physiologique tamponnée à PH 7, 2 et dans un second temps, recouvert de serum animal anti-immunoglobulines humaines ou plus exactement de sa fraction gammaglobulines préalablement conjuguée avec l'isothiocyanate de fluorescéine.

Après 20 minutes de contact, la lame de nouveau abondamment rincée à l'eau physiologique tamponnée puis montée en glycérine tamponnée est observée en microscopie de fluorescence.

Le taux des anticorps sériques est indiqué par le chiffre de la dilution la plus élevée donnant encore des bacilles nettement reconnaissables par leur charge fluorescente sur le fond noir de la préparation.

Le serum anti-immunoglobulines humaine est un pool de sérums de lapins immunisés avec des gammaglobulines humaine selon le schéma classique de KABAT et MAYER. Le serum brut recueilli au fin d'immunisation est fractionné au sulfate d'ammonium et la fraction gammaglobuline est après dialyse, redissoute au serum physiologique de façon à obtenir une solution finale contenant 12 à 13 mg de protéines par ml.

La conjugaison des gammaglobulines de cette fraction avec l'isothiocyanate de fluoresceïne est obtenue par addition lente de cette solution diluée de deux fois son volume de tampon phosphaté à PH 9,4 d'une solution acétonique d'isothiocyanate (3 mg de produit par ml de sérum initial).

Cette conjugaison est poursuivie 12 heures sous agitation permanente à 4°c puis, les traces d'isothiocyanate non conjugué sont éliminées par 150 mg de charbon végétal actif par ml de sérum initial. Après une heure de contact, le charbon est éliminé par centrifugation.

Dans ces recherches portant sur frottis bactérien purs, il n'a pas été nécessaire de purifier les fractions conjuguées sur des poudres de tissus animaux, car aucune fluorescence tissulaire non spécifique n'a été retrouvée sur lame.

Telle est la technique utilisée avec la souche stéfansky. La même technique est utilisée pour les autres souches.

L'on adoptera les cotations de MERKLEN et COTTENOT (41).

Pour ces auteurs, les sérums non lépreux sont inférieurs à 1/32. Le diagnostic de certitude de lèpre peut être affirmé pour les taux de positivité de l'ordre de 1/128 -- bien qu'en pays endémique l'on puisse observer des cas latents de lèpre avec les mêmes taux. Pour un taux de l'ordre de 1/649 le diagnostic devient douteux.

VI <u>APERCU SUR LA LITTERATURE</u>
--

L'EXPLORATION DE L'IMMUNITÉ CHEZ LES LÉPREUX
ET LES SUJETS CONTACTS DES LÉPREUX

CANILDO SILVA et BABELLO NETO, en 1959, (10) étudiant un échantillon de population Mitsuda négatif parmi les contacts lépreux dans la zone du Nova Iguaçu dispensary, dans l'état de Rio, ont divisé cet échantillon en deux lots : un lot BCG positif et un autre BCG négatif.

Il a été noté la même proportion de lépromino-réaction positive dans les deux groupes. Une autre étude, ayant porté sur des sujets contacts et non contacts de lépreux, ne révèle aucune différence significative dans le pourcentage de lépromino-réactions négatives dans les deux groupes.

KINNEAR BROWN, en 1960 (33) montre que le test à la tuberculine n'affecte pas la réponse à la lépromine lorsque celui-ci le précède ou est effectué simultanément. La réaction à la lépromine est plus fortement positive chez les sujets tuberculine négatifs ayant reçu la vaccination par le BCG. Les mêmes résultats ont été obtenus aussi bien un mois après vaccination que six mois après. La succession BCG -- lépromine a donné plus de réactions positives à la lépromine que chacun d'eux pris isolément.

CHAUSSINAND, en 1960, (11) essaye de définir la nature et la signification de la réaction de Mitsuda. L'auteur considère la sensibilité à la lépromine comme un phénomène allergique associé à une réaction à corps étranger. Cette hypersensibilité a seulement une signification immunologique et n'est pas nécessairement la preuve de l'immunité. L'auteur en arrive à cette conclusion que la notion couramment admise faisant de la réaction Hernandez un signe de sensibilisation et le Mitsuda un test d'immunité, doit être révisée.

PRADINAUD, en 1963, (48), essaye de montrer qu'il existe une coallergie entre BH, BK et certaines mycobactéries acido-alcoolo résistantes comme le mycobactérium marianum. La réaction de Mitsuda est plus souvent positive chez les sujets vaccinés par BCG que chez les sujets non vaccinés. Pour tester l'allergie tuberculinique il est préférable d'utiliser la réaction de Mantoux. Pour apprécier l'effet de la vaccination par BCG, on utilise le BCG test plus sensible que le Mantoux.

De plus, en pays d'endémie lépreuse, le BCG test risque d'être influencé par l'imprégnation hansénienne.

LIM et FUSARO, en 1968, (38) observent une augmentation très significative dans la concentration des IgG, IgM et Ig A avec profils distincts pour le type lépromateux, tuberculoïde et indéterminée de la maladie.

KAIT, en 1971, (30) étudie l'aptitude, des lépreux à produire du M.I.F. Son étude porte sur un lot de malades lépromateux et un autre lot de malades tuberculoïdes. Il a pratiqué les tests d'allergie retardée, le test au DNCB et le test d'inhibition de la migration des macrophages chez ces patients. Chez le lépromateux, il trouve une dépression de la CMI dont la preuve est apportée par la diminution ou la négativité des tests d'allergie retardée, la diminution du test au DNCB et la faible production du M.I.F. Chez le tuberculoïde, par contre, la CMI est subnormale avec réponse normale aux tests d'allergie retardée et production de M.I.F. normalement ou augmentée.

MERKLEN et COTTENOT, en 1972, (41) ont fait des études sérologiques dans la lèpre humaine à l'aide du bacille de stefansky de la lèpre ^{murine} en particulier par l'immunofluorescence.

Les auteurs concluent en la valeur diagnostique de la sérologie dans la maladie de HANSEN. Pour ces auteurs les sérums non lépreux sont à un taux inférieur à $1/32$. Le diagnostic est certain à $1/128$ et douteux à $1/64$.

Ils signalent cependant qu'en pays d'endémie on observe des cas latents avec + $1/128$.

KAZIMIERA et ses collaborateurs, en 1973, (31) montrent que dans la lèpre lépromateuse, il y a une dépression notable, voire subtotale de la CMI alors que le taux d'immunoglobulines est élevé, ce que confirme une augmentation du nombre des lymphocytes B.

P. SAINT ANDRE, en 1973, (55) a pratiqué des tests d'allergie retardée à différents antigènes, notamment streptocoque A, vaccin anti-staphylococcique, tuberculine, candidine, trichophytine et lépromine MARCHOUX, chez différentes catégories de lépreux. L'auteur retrouve pratiquement les mêmes pourcentages de positivité dans les formes LL, BL, LT, sauf pour la trichophytine. Les réactions de Fernandez très positives, concordent avec les tuberculine-réactions très positives. L'auteur après avoir passé en revue les travaux antérieurs de CONVIT, TURK et WATERS, PINOL, TERENCEO, DELAAGUAS, en arrive à la conclusion que le déficit de la CMI semble spécifique vis-à-vis de mycobactérium leprae.

P. SAINT ANDRÉ et ses collaborateurs, depuis 1973 (80 à 84, 57, 59) effectuent de nombreux travaux sur la stimulation de l'immunité à médiation cellulaire dans la lèpre lépromateuse. L'auteur utilise des stimulants de nature diverses tels que *Neisseria Perflava* (Ducton*) le Lévamisol (Sblaskil*), le BCG et des extraits ou lysats bactériens.

L'amélioration clinique des malades, sous stimulation, semble s'expliquer par la stimulation de l'immunité qui est objectivée par la diminution progressive de l'index de migration des macrophages.

L'auteur passe en revue les travaux antérieurs de PONS et CHASTEL (76), LUHYN (75), LIM S.D. (74), REMLINGER (77), RUSCHER (78-79).

Ces travaux viennent confirmer la dépression de l'immunité cellulaire dans la lèpre lépromateuse et invite à donner une plus grande place à l'immunostimulation dans le traitement de la lèpre.

HAN et ses collaborateurs, en 1974, (29) montrent que en présence de lépromine, la migration des macrophages normaux de cobaye est inhibée par la présence de lymphocytes TT mais non par la présence de lymphocytes LL ou normaux. La capacité des lymphocytes lépromateux à répondre à la lépromine est diminuée, tandis que celle des macrophages lépromateux est normale.

J. CONVIT, en 1975, (14) a essayé de comparer par le moyen de la réaction de Fernandez, la lépromine humaine et la lépromine de l'armadillo ou Tatou à neuf bandes. La concordance des deux types d'antigènes est totale.

J. CONVIT également, en 1975, (73) montre qu'il n'a pas été constaté de différences significatives de réaction à l'antigène de Mitsuda entre habitants de région de forte et faible endémicité. Cependant, les différences de réactions ont été significatives lorsqu'on a comparé les résultats chez des habitants de région de faible ou forte endémicité et ceux d'habitants d'un pays indemne de lèpre. Il en est de même de la réaction de Fernandez.

STOJAKOVIC (62), fait un examen de la sensibilité au DNCB chez 6 malades atteints de lèpre lépromateuse et chez un tuberculoïde. Simultanément, il pratique les tests intradermiques à la tuberculine et à la trichophytine. Cinq des six malades atteints de LL et le malade atteint de LT sont sensibilisés au DNCB. Il y a une excellente corrélation entre sensibilité au DNCB et à la tuberculine mais pas entre DNCB et trichophytine.

BLEU MINK E. (6) essaye de faire ressortir l'intérêt du test au DNCB quant à sa valeur évaluative de l'immunité à médiation cellulaire par le fait qu'elle provoque une réaction d'hypersensibilité retardée.

VII
<u>RESULTATS</u>

Tous les résultats consignés, figurent sur les tableaux qui vont suivre.

En parcourant les différents tableaux, le lecteur pourra relever des inégalités de valeurs dans les effectifs des sujets explorés. Ceci est imputable au fait que nombre de sujets ayant subi les divers tests ne se sont présentés à la lecture. Notamment, certaines personnes ne se sont pas présentées pour la bacilloscopie de peur de se voir "couper le lobule de l'oreille".

D'autres, ont catégoriquement refusé les prélèvements de sang pour le test d'inhibition de la migration des macrophages et l'immunofluorescence avec les cinq souches de mycobactéries utilisées à savoir : Marianum - Stéfansky - Vietnam, Rhodésie et BK.

Autant de choses qui n'étonnent point le chercheur averti, lequel sait la difficulté de faire admettre l'intérêt de la recherche même et surtout chez les gens très différenciés.

Enfin, l'on fera remarquer le fait que les tests d'allergie retardée et le test au DNFB n'ont pas été pratiqués chez le personnel médical et paramédical de l'Institut.

BACTERIOLOGIE DES SUJETS CONTACTS (PERSONNEL MEDICAL ET
PARAMEDICAL EN SERVICE DE 1 AN A 20 ANS)

TABLÉAU I a

		Nombre de croix (classification de RILEY et JOPLING)										
SEXE		Personnels nés en pays endémique			Personnels nés en pays non endémique							
		0	1	2	3	0	1	2	3			
	Féminin	5		-			4		1		-	
	Masculin	29	2	-	1		2		1		-	
	TOTAL	34	2	-	1		6		2		-	

BACTERIOLOGIE DES SUJETS CONTACTS (FAMILLES DES MALADES CONTAGIEUX)

REPARTITION PAR AGE ET PAR SEXE

SEXE	AGE	Nombre de croix (classification de RILEY et JOPLING)					
		0	1	2	3	4	5
	0-5	14	3	3	-	-	-
	6-10	5	3	1	-	-	-
	11-15	8	3	-	-	-	-
	16-20	6	-	-	-	-	-
Féminin	21-25	7	-	1	-	-	-
	26-30	5	-	1	-	-	-
	31-35	3	-	-	-	-	-
	36-45	1	1	-	-	-	-
	46-et +	-	-	-	-	-	-
		49	10	6	-	-	-
	0-5	23	4	-	-	-	-
	6-10	11	3	1	-	-	-
	11-15	4	-	-	-	-	-
	16-20	-	1	1	-	-	-
Masculin	21-25	-	-	-	-	-	-
	26-30	-	-	-	-	-	-
	31-35	-	-	-	-	-	-
	36-45	-	-	-	-	-	-
	46 et +	-	-	-	-	-	-
		38	8	2	-	-	-
TOTAL		87	18	8	-	-	-

MITSUDA DES SUJETS CONTACTS (FAMILLES DES MALADES CONTAGIEUX)

REPARTITION PAR AGE ET PAR SEXE

		Nombre de cas en fonction du diamètre des indurations mesuré en mm											
SEXE	AGE	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11-20
Féminin	0-5	8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	6-10	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	11-15	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	16-20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	21-25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	26-30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	31-35	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36-45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
46 et +	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
						25		9		4		4	
Masculin	0-5	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	6-10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	11-15	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	16-20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	21-25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	26-30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	31-35	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36-45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
46 et +	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
						13		3		2		1	
Total		35	1	1	1	1	1	12	1	6	1	5	1

TABLEAU VII

I DR AU STREPTOCOQUE A DES CONTACTS (FAMILLES DES MALADES CONTACTEUX)

REPARTITION PAR AGE ET PAR SEXE

(Streptocoque A de l'Institut Pasteur A 200 millions ~~0~~8g/ml)

		Nombre de cas en fonction du diamètre des indurations mesuré en mm												
SEXE	AGE	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Féminin	0-5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6-10	1	-	2	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	11-15	2	-	5	2	-	2	-	-	-	-	-	-	-
	16-20	1	-	1	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	21-25	6	3	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	26-30	3	-	2	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	31-35	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	36-45	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
46 et +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		14	3	11	7	2	6	-	-	-	-	-	-	-
Masculin	0-5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6-10	2	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	11-15	1	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16-20	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	21-25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	26-30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	31-35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36-45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
46 et +	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		4	5	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL		18	8	13	9	-	6	-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU VIII a (suite)

N° d'ordre	Personnels nés en pays endémique										Personnels nés en pays non endémique																
	BH	Mitsu da	PH A	LEP	M	S	V	R	BK	IFI	TMM	Sérologie	IFI	BH	Mitsu da	PH A	LEP	M	S	V	R	BK	IFI	TMM	Sérologie	IFI	
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	10,7	10,75	Neg	1/20	1/20	1/20	1/20	Neg	1/20	1/20	1/20	Neg
20	13+	15	10,82	10,81	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg						
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Légende des sigles et abréviations :

PHA : Phyto-hémaglutinine

LEP : Lépromine

TMM : Test d'inhibition de la migration des macrophages

IFI : Immunofluorescence indirecte

M : Mariannum

S : Stéfansky

V : Vietnam

R : Rhodésie

BK : Bacille de Koch

Neg : Négatif

U : Ulcération

TABLEAU VIII b (suite)

N° d'ordre	BH	Mitsu da en mm	Tests d'allergie retardée 48 heures (en mm)	Tubercu Candide		Tricho Streptomyces		Sérologie : IFI							
				line	dine	phytirato A	PHA	LEP	M	S	V	R	BK		
22	0	-	-	5	-	-	0,57	0,61	-	-	-	-	-	-	-
23	+	-	10	-	-	-	0,71	0,75	-	-	-	-	-	-	-
24	0	3	12	-	-	-	0,62	0,87	-	-	-	-	-	-	-
25	0	3	-	10	20	10	0,62	0,65	-	-	-	-	-	-	-
26	0	3	3	-	10	11	0,57	0,82	-	-	-	-	-	-	-

Légende des sigles et abréviations :

PHA : Phyto-hémaglutinine

LEP : Lépromine

TIMM : Test d'inhibition de la migration des macrophages

IFI : Immunofluorescence indirecte

M : Marianum

S : Stefansky

V : Vietnam

R : Rhodésie

BK : Bacille de Koch

Neg : Négatif

TABEAU IX
BILAN COMPARATIF DANS LE TEMPS DE SIX FAMILLES DE MALADES
ADMIS AU VILLAGE MARCHOUX IL Y A 10 ANS ET SORTIS DEPUIS

N° d'ordre	Bilan en 1968		Bilan en 1978		Lépromi-no-réac-tion de MITSUDA (en mm)
	Clinique	Bactériologie	Clinique	Bactériologie	
1	RAS	-	RAS	0	3
2	RAS	-	LI	2+	3
3	RAS	-	RAS	0	3
4	RAS	-	RAS	+	3
5	RAS	-	RAS	+	3
6	RAS	-	RAS	0	7
7	RAS	-	RAS	0	6
8	RAS	-	RAS	0	4
9	RAS	-	RAS	+	8
10	T	-	RAS	0	8
11	RAS	-	RAS	0	9
12	RAS	-	RAS	0	4 (u)
13	T	-	RAS	0	7
14	RAS	-	RAS	0	6
15	RAS	-	RAS	0	-
16	T	-	RAS	0	0 (u)

BILAN COMPARATIF DES ENFANTS
PROPHYLACTIQUES ET NON PROPHYLACTIQUES

N° d'ordre	Enfants non prophylactisés				Enfants prophylactisés				Sérologie
	BH	Mitsuda (en mm)	T I M M		BH	Mitsuda (en mm)	T I M M		
			PHA	LEP			PHA	LEP	
1	0	3	-	-	0	3	0,61	0,87	-
2	0	3	-	-	0	-	-	-	-
3	+	-	-	-	0	3	-	-	-
4	+	-	-	-	0	-	-	-	-
5	0	-	-	-	+	-	0,95	0,97	-
6	+	-	-	-	0	-	-	-	-
7	0	3	-	-	0	-	-	-	-
8	0	-	-	-	0	4	-	-	-
9	0	3	-	-	2+	7	-	-	-
10	0	-	-	-	0	4	-	-	-
11	0	3	-	-	+	-	0,85	0,95	1+ 1/20 M
12	0	3	0,48	0,61	0	-	-	-	-
13	0	-	-	-	0	-	-	-	-
14	0	-	-	-	0	4	-	-	-
15	2+	-	0,86	0,91	-	-	-	-	-
16	0	-	-	-	-	-	-	-	-
17	0	5	-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU XI
TEST AU DMFB DES SUJETS CONTACTS (FAMILLES DE MALADES CONTACTEUX)

SEXE	AGE	Nombre des réactions				Nécrose importante
		Induction	Révélation	Pigmentation		
		+	+	-	-	
Féminin	0-5	5	1	1	8	1
	6-10	1	1	1	3	1
	11-15	1	1	1	3	1
	16-20	2	1	1	4	1
	21-25	2	1	1	4	1
	26-30	2	1	1	4	1
	31-35	1	1	1	3	1
	36-45	1	1	1	3	1
	46 et +	1	1	1	3	1
			23	19	23	4
Masculin	0-5	5	1	1	9	1
	6-10	1	1	1	4	1
	11-15	1	1	1	3	1
	16-20	1	1	1	3	1
	21-25	1	1	1	3	1
	26-30	1	1	1	3	1
	31-35	1	1	1	3	1
	36-45	1	1	1	3	1
	46 et +	1	1	1	3	1
			5	15	13	1
TOTAL		28	34	36	5	2

COMMENTAIRES DU TABLEAU Ia

Il ressort de l'examen du tableau Ia que :

1°) 3 membres du personnel médical et paramédical né en pays d'endémie lèpreuse sur 34, soit 8 %, présentent une bacilloscopie positive. Parmi eux, deux ont une croix et un a trois croix selon la classification de RIDLEY et JOPLING.

2°) 2 membres du personnels médical et paramédical né en pays non endémique sur 8, soit 25 %, présentent une bacilloscopie positive à une croix.

Il faut noter qu'aucun des cinq bactériologiquement positifs ne présente de lésion cliniquement décelable de lèpre. Tous les cinq ont une durée de service à l'Institut d'une moyenne de cinq années.

Il ne semble pas y avoir de différence statistiquement significative entre les deux groupes de personnels. L'élément important paraissant être le contact répété et prolongé avec les malades contagieux, venant ainsi confirmer une notion bien classique.

COMMENTAIRES DU TABLEAU Ib

L'analyse du tableau Ib montre que :

1°) La grande majorité des sujets bactériologiquement négatifs se recrute dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans.

2°) 26 sujets sur 113, soit 23 %, présentent une bacilloscopie positive de une à deux croix. Parmi ceux-ci, 16 sur 113, soit 14 %, sont de sexe féminin et 10 sur 113, soit 8 %, sont de sexe masculin.

La première constatation n'est pas surprenante si l'on se rappelle que les processus d'immunité cellulaire sont en place dès la naissance par opposition à l'installation plus tardive de l'immunité humorale.

Parmi les 26 sujets bactériologiquement positifs nous n'avons noté de lésion cliniquement décelable que chez cinq d'entre eux. Les sujets à bacilloscopie positive, sans signes cliniques, semblent bien être l'objet d'un portage simple de bacille de Hansen.

Ces constatations rejoignent celles de T. GODALT 1971-1972 (25-26-27) et CHATTERJEE (12) en 1976.

COMMENTAIRES DU TABLEAU IIa

L'analyse du tableau IIa montre que :

1°) Pour ce qui est du personnel né en pays d'endémie 22 sur 30, soit 80 %, présentent une réaction de Fernandez positive alors que 4 présentent une réaction douteuse, soit 13 %.

2°) Pour ce qui est du personnel né en pays non endémique un seul présente une réaction de Fernandez positive soit 12 %, un autre présente une réaction douteuse.

COMMENTAIRES DU TABLEAU IIb

L'analyse du tableau IIb montre que :

1°) 19 sujets contacts sur 119, soit 15 %, présentent une réaction de FERNANDEZ positive.

2°) 23 présentent une réaction douteuse.

3°) Le maximum de réaction négative se recrute dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans où nous avons précédemment noté une grande proportion de bacilloscopie négative.

COMMENTAIRES DU TABLEAU IIIa

De l'examen du tableau IIIa il ressort que :

1°) Pour ce qui est du personnel médical et paramédical né en pays endémique 26 sur 29, soit 89 %, présentent une réaction de MITSUDA positive.

2°) Pour ce qui est du personnel né en pays non endémique 4 sur 8, soit 50 %, présentent une réaction de MITSUDA positive.

Toutes ces constatations cadrent bien avec le fait que la réaction de MITSUDA devient positive dès lors que l'on est entré en contact avec le bacille de HANSEN.

COMMENTAIRES DU TABLEAU IIIb

De l'examen du tableau IIIb il ressort que :

1°) Le maximum de réactions de MITSUDA négatives se recrute dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans. (comme nous l'avons constaté précédemment pour la réaction de FERNANDEZ).

2°) 61 sujets contacts sur 96, soit 63 %, présentent une réaction de MITSUDA positive.

Il sera intéressant de suivre les contacts dans les années qui viennent pour savoir si se trouve vérifiée l'affirmation classiquement avancée selon laquelle les sujets MITSUDA négatifs ont plus de chances de présenter des manifestations cliniques de lèpre maladie que les sujets MITSUDA positifs.

COMMENTAIRES DU TABLEAU IV

De l'examen du tableau IV il ressort que :

1°) 44 sujets contacts sur 118, soit 37 %, présentent une réaction positive à la tuberculine.

Parmi ceux-ci 31 soit 26 % sont de sexe féminin et 13 soit 11 % sont de sexe masculin.

2°) Le maximum de réaction négative se recrute dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans.

Il faut noter que 32 enfants de malades âgés de 0 à 8 ans ont reçu en février 1977, la vaccination par le BCG. Trois d'entre eux tuberculino-réaction négative lors de la vaccination sont devenus tuberculine positif un an après la vaccination. Par ailleurs, deux enfants ont vu leur test de Mitsuda se positiver un an après la vaccination par le BCG corroborant apparemment la notion de co-allergie entre BH et BK.

COMMENTAIRES DU TABLEAU V

De l'examen du tableau V il ressort que :

1°) 16 sujets contacts sur 58, soit 27 %, présentent une réaction positive à la candidine.

Parmi ceux-ci 14 soit 24 % de sexe féminin et 2 soit 3 % sont de sexe masculin.

2°) Ce test a été pratiqué chez 3 sujets dans la tranche d'âge de 0 à 5 ans de façon tout à fait fortuite.

COMMENTAIRES DU TABLEAU VI

De l'examen du tableau VI il ressort que :

17 sujets contacts sur 57, soit 29 %, présentent une réaction positive à la trichophytine. Parmi ceux-ci, 12, soit 21 %, sont de sexe féminin et 5 soit 8 % sont de sexe masculin.

COMMENTAIRES DU TABLEAU VII

De l'examen du tableau VII il ressort que :

1°) 6 sujets contacts sur 56 soit 10 % présentent une réaction positive au streptocoque A.

2°) 11 sujets contacts sur 56, soit 19 %, présentent une réaction douteuse. Parmi ceux-ci 9 sujets sur 56, soit 16 %, sont de sexe féminin tandis que 2 sujets sur 56 soit 3 % sont de sexe masculin.

COMMENTAIRES DU TABLEAU VIIIa

De l'examen du tableau VIIIa il ressort que :

1°) Pour ce qui est du personnel né en pays d'endémie lépreuse :

a) Sur les 7 sujets dont nous avons les résultats de Mitsuda tous soit 100 % ont une réaction positive avec une moyenne de diamètre supérieure à 10 mm.

b) Sur les 3 sujets bactériologiquement positifs (cf tableau Ia) un seul a bénéficié d'un bilan complet. Il s'agit du n° 20. Ce dernier présente une bacilloscopie positive à 3+, une lépromino-réaction de Mitsuda à 15 mm. Ce qui classiquement pourrait faire présumer d'une certaine immunité. Le TIMM par contre montre des valeurs élevés (0,82 et 0,81) respectivement à la phytohémaglutinine et à la lépromine, ce qui témoignerait d'une moindre résistance. La sérologie, enfin, est négative reflétant l'absence d'anticorps. (*)

Si l'on se réfère aux constatations faites par P. SAINT ANDRE sur les formes TT - BT suivies pendant plusieurs années (85), il peut s'agir d'un sujet T subissant une poussée bacillaire et gardant encore son Mitsuda très positif peut-être par réaction immunoallergique. Il risque fort de le voir diminuer et se négativer dans les mois à venir. Le pronostic de ce sujet est inquiétant.

2°) Pour ce qui est du personnel né en pays non endémique :

a) 2 sur 7 sont bactériologiquement positifs.

b) Sur les 7 sujets explorés 4 ont une réaction de Mitsuda négative. Parmi ceux-ci, 3 présentent un indice de migration à la lépromine élevé, témoin probable d'une moindre résistance vis-à-vis du BH.

c) 3 sujets sur 7, soit 42 %, ont une réaction de Mitsuda positive.

d) Seulement 2 sujets sur 7 présentent une sérologie positive à des taux que l'on ne peut considérer comme pathologiques si l'on se réfère aux cotations de MERKLEN et OTTELOT en la matière (41).

En ce qui concerne les 2 sujets BH+ :

L'un a un Mitsuda fortement positif même nécrotique et un TIMM à 0,45 pour la PHA et 0,71 pour la lépromine pendant que sa sérologie est négative. Celui-ci semble avoir une bonne défense.

L'autre, par contre, a un Mitsuda négatif, un TIMM à la lépromine de 0,83 et une sérologie négative à cinq ^{souches} de mycobactéries. Ici le pronostic semble devoir être plus réservé. Ce sujet doit être l'objet d'une surveillance toute particulière.

(*) L'examen clinique est négatif chez ce sujet.

COMMENTAIRES DU TABLEAU VIIIb

De l'analyse du tableau VIIIb il ressort que :

1°) 10 sujets sur 26 soit 38 %, présentent une bacilloscopie positive avec des indices bactériologiques variant de une croix à 4 croix selon la classification de RILEY et JOPLING. Parmi ceux-ci, on trouve 4 enfants malades présentant deux formes indéterminées, une forme BT, et une forme lépromateuse.

D'autre part, 7 sujets sur 26, soit 26 %, présentent une bacilloscopie positive sans manifestations cliniques évidentes de lèpre.

2°) Pour ce qui est des malades :

- Le n° 4 (BT) présente un Mitsuda négatif, un test positif à la candidine, un TMM à la lépromine élevé 0,91.
- Le n° 5 (LL) présente une tuberculino-réaction positive, un TMM à la lépromine élevé alors que le TMM à la PHA donne des valeurs satisfaisantes. Ceci est conforme aux constatations de divers auteurs d'une spécificité de la carence CMI vis-à-vis du BH dans la LL.
- Le n° 7 (LI) présente une bacilloscopie à 2+, une tuberculino-réaction positive, un Mitsuda à 3 mm mais un TMM 0,85 à la lépromine. Il y a tout lieu de penser que son Mitsuda va se négativer par la suite.
- Le 17 (LI) présente une bacilloscopie à 1+ une tuberculino-réaction positive, une réaction de Mitsuda à 8 mm mais sa sérologie est au 1/40. Nous n'avons malheureusement pas les chiffres du TMM.

Donc, sur les quatre malades, les trois explorés ont un TMM à la lépromine très élevé : 0,91, 0,90, 0,85. Deux classés LI ont un test de Mitsuda positif l'un à 3 mm, l'autre à 8 mm. Mais, le TMM élevé leur accorde un mauvais pronostic évolutif.

Au total, les enfants malades présentent une carence CMI spécifique du BH. Tous ont une tuberculino-réaction positive et 3 sur 4 ont au moins un test aux agents animés positifs.

3°) Chez tous les sujets à bacilloscopie positive ne présentant pas de signes cliniques de lèpre maladie, le TMM à la lépromine est élevé ou très élevé, que le test de Mitsuda soit positif ou non.

Cette constatation BH+ concordant avec un TIMM élevé, paraît donner plus de valeur pronostique au TIMM qu'à la réaction de Mitsuda. Il sera intéressant de suivre ces sujets sous les rapports clinique, bactériologie, Mitsuda et TIMM dans les mois ou années à venir.

Ces constatations vont dans le sens de l'idée que la lèpre T Mitsuda positive n'a pas un statut de titulaire de la résistance au bacille et que le Mitsuda témoigne tout autant d'une immunoallergie que des capacités immunologiques au sens défense (85).

4°) Si l'on considère les 15 sujets contacts bactériologiquement négatifs 11 ont un Mitsuda positif.

a) 6 ont un Mitsuda positif et TIMM dans les normes (n° 1, 3, 18, 19, 21, 25).

- Le n° 1 a TIMM lépromine 0,61 et 1 test agents animés +.

- Le n° 13 a TIM lépromine 0,51 et 4 test agents animés très positifs mais une sérologie positive au 1/100 qui nous paraît témoigner simplement du contact avec le BH et ne permet pas de le classer comme lépreux (en contradictions avec ce qui a été avancé par d'autres auteurs sur la valeur de l'immunofluorescence sur bacille Stéfansky dans le diagnostic de lèpre).

- Le n° 18 a TIMM lépromine 0,50 et les tests aux agents animés négatifs (il s'agit d'un enfant de moins de 5 ans).

- Le n° 9 a TIMM lépromine 0,61 et deux tests agents animés + avec sérologie + 1/20.

- Le n° 21 a TIMM lépromine 0,45 et deux tests +.

- Le n° 25 a TIMM lépromine 0,65 et 3 tests +.

Chez ces sujets il y a concordance dans tous les signes favorables à une bonne défense.

b) 4 sujets ont un Mitsuda positif à 3 mm et TIMM élevés (n° 12, 16, 24, 25)

- Le n° 12 a TIMM lépromine 0,78 et 1 test + (Tuberculine).

- Le n° 16 a TIMM lépromine 0,95 et les tests aux agents animés négatifs.

- Le n° 24 a TIMM lépromine 0,87 et 1 test + (tuberculine).

- Le n° 15 a TIMM lépromine 0,89 et 3 tests d'allergie retardée +.

A priori, ils devront être suivis de près dans l'avenir.

5°) En ce qui concerne les sujets Mitsuda négatif à bacilloscopie négative : (n° 2, 13, 20, 22).

- Le n° 2 a TIMM lepromine 0,78, une tuberculino-réaction négative, une sérologie + 1/20 (il s'agit d'un enfant de moins de 5 ans).
- Le n° 13 a TIMM 0,85 et les tests aux agents animés négatifs.
- Le n° 20 a TIMM 0,82 et tuberculine + (enfant de moins de 5 ans).
- Le n° 22 a TIMM 0,61 et 1 test +.

Sauf le n° 22 ces sujets sont à surveiller par la suite.

Nous retrouvons la valeur du TIMM pour le pronostic.

COMMENTAIRES DU TABLEAU IX

Répondre à la question de savoir si les enfants à CMI déficiente feront ou pas une maladie ultérieure demande l'observation du même échantillon de population sur une assez longue période en raison de la durée de l'incubation de la maladie.

Aussi, le temps qui nous est imparti pour réaliser ce travail ne nous permet pas d'y répondre dans l'immédiat. Nous allons essayer cependant de répondre en partie à cette question grâce à un document que nous avons retrouvé dans les archives de l'Institut. Il s'agit en l'occurrence d'une étude clinique et immunologique limitée au Mitsuda, portant sur des familles de malades admis à Marchoux en 1968 et sortis depuis. Nous déplorons seulement l'absence du critère bactériologique de ce bilan que nous allons essayer de comparer à celui que nous avons pratiqué en Août 1978. Sur les 11 familles explorées en 1968 nous avons pu ^{en} récupérer 6. Notre étude portera donc exclusivement sur ceux des membres de ces familles vus il y a 10 ans.

De l'examen du tableau IX il ressort que :

1°) 3 sujets contacts présentaient en 1968 des lésions de type HANSEN tuberculoïde. Il s'agit d'épouses de malades contagieux. Quand nous les avons examinés aucune ne présentait de lésions cliniques, mêmes elles sont libérées des contrôles, voilà déjà quelques années, après traitement. Confirmation si besoin était de la guérison de la lèpre T banale par les sulfones.

2°) Du bilan effectué en 1978 :

a) 4 sujets contacts sur 19 soit 21% sont devenus bactériologiquement positifs. Ces derniers se recrutent parmi ceux qui en 1968 présentaient une réaction de Mitsuda négative ou douteuse.

b) Cliniquement seul le n° 2 présente des signes de lèpre indéterminée avec Mitsuda positif.

Le fait que les 4 contacts trouvés bactériologiquement positifs en 1978 présentaient en 1968 une réaction de Mitsuda négative ou douteuse signifie une déficience de l'immunité de ces sujets, ce qui est conforme aux idées admises.

Il conviendra d'effectuer chez eux des tests immunologiques.

Nous constatons que 4 sujets dont 3 positifs ou douteux en 1968 ont acquis un Mitsuda hyper-positif nécrotique.

Il y a là, une hyperergie indésirable sans doute due aux pauci-infections répétées du type de celle qu'on observe dans les syphilis endémiques avec réactions tissulaires violentes nécrotiques, mutilantes de type tertiaire, confirmés par un intrademo-réaction à la luétine très positive voire nécrotique.

En revanche, un cas Mitsuda nécrotique se retrouve 10 ans après avec un Mitsuda simplement positif, semblant s'être débarrassé de sa tendance hyperergique (85).

COMMENTAIRES DU TABLEAU X

Le tableau X nous permet d'aborder la question de savoir si les enfants soumis à Marchoux à la chimioprophylaxie par DDS semblent avoir été protégés malgré une carence de la QMI ? Pour répondre à cette question nous avons considéré deux groupes d'enfants d'importance inégale certes, mais représentant ceux pour lesquels nous avons pu recueillir des renseignements formels. D'un côté nous avons un groupe d'enfants prophylactisés, de l'autre un groupe d'enfants non prophylactisés tenant lieu de témoin.

1°) Pour ce qui est des enfants prophylactisés, 3 sur 14, soit 21 %, présentent une bacilloscopie positive dont 2 présentent manifestement une carence de la QMI comme en témoignent la négativité du Mitsuda et les valeurs élevées du TIMM (moyenne = 0,95).

2°) Pour ce qui est des enfants non prophylactisés, 5 sur 30, soit 16 %, présentent une bacilloscopie positive. Tous les 5 présentent une réaction de Mitsuda négative. Parmi eux, un seul le n° 15 a un bilan complet qui montre une carence totale de la QMI (Mitsuda négatif, valeurs élevées du TIMM PHA 0,86 - l'épromine 0,91).

L'échantillon sur lequel a porté notre enquête ne nous paraît pas statistiquement significatif pour que nous puissions aboutir à des conclusions valables. Cependant, 3 enfants prophylactisés sur 34, soit 21 % présentent une bacilloscopie positive. Deux d'entre eux semblent présenter une carence de la QMI (n° 5 et 11). Il conviendra de les surveiller particulièrement car le risque d'apparition de lèpre maladie est grand. Nous notons par ailleurs à nouveau l'excellente concordance de la positivité de la réaction de Mitsuda et des TIMM lorsqu'ils ont été pratiqués, chez les sujets bactériologiquement négatifs. Ces sujets ont les meilleures chances de résister.

Quant à la positivité éventuelle d'une sérologie, elle nous paraît ici aussi témoigner seulement du contact avec les bacilles et ne présenter aucun caractère péjoratif quant au pronostic c'est le cas du n° 12.

COMMENTAIRES DU TABLEAU XI

Nous avons pratiqué le test au DNFB avec deux protocoles différents dont le principe de base consiste en un premier temps dit de "sensibilisation" avec une certaine concentration et un second temps, dit de "révélation" avec une concentration 10 à 100 fois plus faible que la première.

Nous avons utilisé avec le premier protocole la solution de DNFB diluée dans de l'acétone respectivement à 5 % pour l'induction et à 0,05 % pour la révélation. En ce qui concerne le second protocole nous avons pratiqué l'induction et la révélation avec la solution de DNFB à 0,05 %.

Sur le plan des résultats nous trouvons avec le premier protocole une réaction de type caustique à l'induction alors que la révélation demeure constamment négative. Ceci semble prouver qu'il n'y a pas eu de sensibilisation.

Nous avons repris le test avec le second protocole qui ne donne ni réaction caustique ni réaction d'hypersensibilité retardée.

Cependant nous retrouvons sensiblement les mêmes résultats que LÉCONTE dans sa thèse patronnée par le professeur MARCHAND à Dakar (36) en ce qui concerne la causticité du DNFB. Ce fait semble prouver une fois de plus, la plus grande sensibilité de la peau noire au DNFB.

Nous pensons que l'échec de ce test quant à la sensibilisation dans notre cas, est imputable au fait que la réaction caustique a empêché l'installation de toute sensibilisation. Nous ne pouvons donc ici en tirer de conclusion dans l'optique de notre étude.

CONCLUSION

Le but de ce travail a été de voir dans quelle mesure la carence de l'immunité à médiation cellulaire (C.M.I.) étudiée par tous les moyens actuellement possibles conduit à contracter la lèpre.

Pour ce faire, l'on a étudié un échantillon de population jugé à haut risque épidémiologique pour la lèpre. Cet échantillon se composait de 175 sujets se ventilant comme suit :

- 131 sujets provenant de 60 familles de malades contagieux.
- 44 personnels médical et para-médical en service à l'Institut Marchoux dont 36 personnels nés en pays d'endémie lépreuse et 8 personnels nés en pays non endémique.

L'on a étudié cet échantillon en utilisant la bactériologie, le test à la lépromine, les tests d'allergie retardée avec divers antigènes, le test au DNFB, le test d'inhibition de la migration des macrophages et l'immunofluorescence sur cinq souches de mycobactéries à savoir : Marianum, Stéfansky, Vietnam, Rhodésie et B.K. c'est-à-dire en pratique en mettant en oeuvre le bilan bactériologique et le bilan de l'immunité cellulaire comparé à celui de l'immunité humorale. Cette batterie d'exams paracliniques nous a permis de déterminer la proportion de sujets à bacilloscopie positive et de porter un pronostic sur l'attitude immunologique des sujets étudiés vis-à-vis de la maladie de HANSEN. L'on s'est efforcé de retrouver les considérations classiques tout en les discutant dans les circonstances particulières que l'on a pu rencontrer au cours de nos observations.

Sur le plan bactériologique, l'on a trouvé des bacilloscopies positives dans les deux groupes étudiés. Il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre la proportion des sujets bactériologiquement positif dans le personnel médical et paramédical nés en pays non endémique et celle du personnel médical et paramédical nés en pays d'endémie lépreuse. La même observation a été faite quand on a comparé les contacts familiaux et le personnel de l'Institut. L'on a pu faire cette constatation permanente que dans les deux lots, de nombreux sujets se révèlent bactériologiquement positifs sans pour autant présenter de manifestations clinique de "lèpre-maladie".

Nous rejoignons en cela les thèses de T. CODAL déjà avancées en 1972 (25-26-27). Cette constatation a bouleversé le fondement même de l'épidémiologie de la maladie de HANSEN. En effet, il était classique de dire qu'une bacilloscopie positive était toujours la preuve de la maladie. Tout comme le bacille de KOCH, le bacille de HANSEN peut-être l'hôte de l'organisme humain sans correspondre infailliblement à une maladie véritable. Ceci nous amène à la notion bien connue de "portage sain". Donc, loin d'être cette maladie infectueuse que l'on a tant particularisée, la lèpre se révèle être une maladie infectueuse comme les autres.

On pensait dans la théorie classique que la lèpre était une maladie peu contagieuse. Ceci est vrai quand on se réfère au fait qu'une faible proportion seulement d'individus développent une "lèpre-maladie" après le contact avec les malades contagieux c'est-à-dire avec la bacille de HANSEN. Aujourd'hui, de plus en plus, l'on tend à penser qu'il y aurait plutôt une variabilité dans la résistance de l'hôte vis-à-vis du bacille de HANSEN. C'est ce qui nous a conduit à pratiquer un bilan immunologique aussi complet que possible chez une population à haut risque épidémiologique.

Dans le cadre de cette étude immunologique, l'on retrouve la valeur absolue du test de Mitsuda. En effet, celui-ci est positif à la fois chez 89 % du personnel médical et paramédical nés en pays d'endémie lépreuse, 50 % du personnel médical et paramédical nés en pays non endémique et 63 % des contacts familiaux. Ces pourcentages semblent être le témoin immunoallergique du contact avec le bacille de HANSEN.

L'on n'a accordé qu'une valeur de comparaison aux tests d'allergie retardée étant donné que de nombreux auteurs reconnaissent la spécificité de la carence immunitaire vis-à-vis du B.H.

L'on a pratiqué aussi le test au DNFB dans l'espoir de retrouver sa valeur évaluatrice de l'immunité cellulaire. On a obtenu seulement des réponses de type caustique, très évidemment indésirables. Ceci prouve bien la fragilité cutanée du mélanoderme déjà constatée par divers auteurs (36 et 86). L'on note simplement ce test pour mémoire sans pouvoir en tirer pour autant de conclusions dans l'optique de cette étude.

A l'opposé, le test d'inhibition de la migration des macrophages nous est apparu comme un test très intéressant en ce qui concerne sa valeur évaluatrice du pronostic de la maladie. C'est là une donnée essentielle qui ressort de façon très nette de ce travail. En effet, chez les sujets à bacilloscopie positive ne présentant pas de signes cliniques de lèpre maladie, le TMM à la lépromine est élevé ou très élevé, que le test de Mitsuda soit positif ou non.

Cette constatation : bacilloscopie positive concordant avec TIMM élevé paraît donner plus de valeur pronostique au TIMM qu'à la réaction de Mitsuda. Ces constatations vont dans le sens de l'idée que la lèpre "T Mitsuda positive" n'a pas un statut de titulaire de la résistance au bacille et que le Mitsuda témoigne tout autant qu'une immuno-allergie que des capacités immunologiques au sens défensive.

Quant à la sérologie, sa positivité éventuelle nous paraît simplement être la traduction du contact avec le bacille de HANSEN. Les taux de positivité de l'ordre de $1/20 - 1/40 - 1/100$ (une seule fois $+ 1/500$) ne peuvent pas être considérés ici comme pathologiques. Aussi, l'on doit s'entourer de la plus grande circonspection lorsqu'il s'agit de se prononcer sur la valeur de l'immunofluorescence sur bacille de stefansky ou autre mycobactérie pour le diagnostic de "lèpre-maladie".

L'on a pesé la question de savoir si les sujets malades ont une carence partielle ou totale de la CMI. Considérant quatre enfants devenus malades, les trois explorés ont des TIMM à la lépromine très élevés : 0,91 - 0,90 0,85.

Deux, classés LI, ont un Mitsuda positif, l'un à 3 mm, l'autre à 8 mm, mais le TIMM élevé leur accorde un mauvais pronostic évolutif. Au total, ces malades présentent une carence de la CMI spécifique du BH. Tous ont, en effet, une tuberculino-réaction positive et 3 sur 4 ont au moins un test d'allergie retardée positif.

L'on est plus réservé quant à conclure sur le fait que les sujets malades présentent telle ou telle forme de la maladie en modulation avec le degré de la carence. A la question de savoir si les sujets à CMI déficiente feront ou ne feront pas ultérieurement une lèpre maladie, nous ne pouvons répondre dans l'immédiat étant donné que l'observation doit se faire sur une longue période. Cependant, nous avons essayé de répondre en partie à cette question grâce à un document retrouvé dans les archives de l'Institut. Il s'agit en l'occurrence, d'une étude clinique et immunologique limitée au test de Mitsuda portant sur des familles de malades admis à Marchoux en 1968 et "sortis" depuis. Nous avons tenté de comparer ce bilan auquel manque malheureusement le critère bactériologique, à celui que nous avons pratiqué chez les mêmes sujets en Août 1978.

Quatre sujets trouvés bactériologiquement positifs présentaient en 1968 une réaction de Mitsuda, négative ou douteuse. Ceci signifiait "à priori" une déficience de l'immunité chez ces sujets conformément aux idées admises. Egalement quatre sujets dont trois positifs ou douteux en 1968 ont acquis un Mitsuda hyperergique nécrotique. Il y a là sans doute, une hyperergie indésirable due aux paucifinfections répétées du type de celle que l'on observe dans les syphylis endémiques avec réactions tissulaires violentes, nécrotiques, mutilantes de type tertiaire, confirmé par l'intrademo-réaction à la luétine très positive voire nécrotique.

Enfin, à la dernière question de savoir si les sujets, ici des enfants, soumis à MARCHOUX à la chimioprophylaxie par DDS semblent avoir été protégé malgré une carence de la CMI nous répondons avec beaucoup de réserve. L'échantillon sur lequel a porté l'enquête ne nous paraît pas statistiquement significatif pour que nous puissions aboutir à des conclusions valables. L'on note cependant que 3 enfants prophylactisés sur 14 soit 21 % présentent une bacilloscopie positive. Deux d'entre-eux semblent présenter une carence de la CMI comme le prouve la négativité du test de Mitsuda et les valeurs élevés du TIMM (0,90 en moyenne). Ici encore, l'on retrouve l'excellente concordance de la positivité de la réaction de Mitsuda et des TIMM lorsqu'ils ont été pratiqués chez les sujets bactériologiquement négatifs non prophylactisés.

En définitive, ce travail vient confirmer la notion que tout habitant d'un pays d'endémie lépreuse fatalement soumis à des contacts plus ou moins répétés avec le BH, voire porteur de BH, court le risque de voir se développer une "lèpre maladie" en fonction de toute diminution de son immunité à médiation cellulaire, quelle qu'en soit la cause, mais essentiellement sous l'effet de la malnutrition et des parasitoses diverses. On retrouve l'importance du rôle du niveau de vie et d'hygiène ainsi que de l'éducation sanitaire dans l'avenir de la lutte contre cette maladie endémique.

--:-- B I B L I O G R A P H I E --:--

--:--:--:--:--

- 1 - AGBETRA MAURICE
" Contribution à l'étude l'immunité tissulaire dans la cirrhose commune de l'africain"
Thèse Med. DAKAR 1974 N°3.
- 2 - AVRAMEAS S. ANTOINE JC TERNYNCK T and PETIT C.
" Developement of immunoglobulin and antibody forming cells in different stages of immune response"
Ann. Immunol. Inst. Pasteur 1976, 127 C, (3-4) : 551-571.
- 3 - BACH JEAN FRANCOIS.
" Immunologie"
Flammarion Médecine Sciences Paris 1976.
- 4 - BEIGUELMAN (B), PINTO (W. JR) PISANE(CCB) VOZZA (JA) ELGUIDY(MEM)
" Lymphocytes transformation and lepromatous leprosy"
CI.E CULT. 2, (2) : 217 - 220
- 5 - BERTHAUX P.
" Enseignement du CES d'immunologie générale de l'université Pierre et Marie Curie"
Editions Médicales et Universitaires. Paris 1975. Tomes 1.2.3
- 6 - BLEUMINK E. WATER JP. and THE H.
" DNCB reactivity and Skin irritation.
N. Engl. J. Med 1973, 288, P 322.
- 7 - BORDET PAUL
" Immunologie"
Collection Médico chirurgicale Flammarion Médecine Sciences PARIS 1972.
- 8 - BUENO NUMEZ ANNE MARIE.
"Contribution à l'étude de la réaction lépreuse"
Thèse Med. Marseille 1973.

9-BULLOCK W.E. et PASAL. P.

"Studies of immune mechanisms in leprosy" III The role of cellular and humoral factors in impairment of the in vitro immune response'
J. Immunol. 1971 106 : 888 - 899.

10 - CANDIDO SILVA and RABELLO NETO A.

"Influencia da vacinação pelo BCG Sobre a lepromina reação em pessoas sadias comunicante e não comunicante de casos de lepra" (Influence of BCG vaccination on the lepromin reaction in healthy contacts and non contacts of leprosy cases).
Rev. Brasil de leprologia, 1959, 27, 3, P. 129 - 143.

11 - CHAUSSINAND R.

"The problem of the nature and of the significance of the Mitsuda reaction to lepromin"
Leprosy Review 31, (2) : 120-127, 1960.

12-CHATTERJEE (B.R), TAYLOR (C.E.) THOMAS (J), NAIDU (G.N).

"Acid fast bacillary positivity in symptomatic individuals in leprosy endemic villages around Jhalda in west Bengal"
Lepr. in India 48 (2) : 119-131 (1976).

13 - COHN Z.

"The structure of monocytes and macrophages ; advances in immunology"
Edited by DIXON F.S, KUNKEL H.G. 1958, Vol 9. 163, Academic Press New-York.

14 - CONVIT J.

"Specificity of the 48 Hour reaction to Mitsuda Antigen ; use of a soluble antigen from human and armadillo lepromin"
Bull. W.H.O. 52 (2) : 187-91, 1975.

15 - DASGUPTA (A) MEHRA (N.K.) GHAI (S.K) VAIDYA (M.C.)

"Histocompatibility antigens in leprosy"
Tissue Antigens 5 (2) : 85-87 1975.

16 - DOROTHY R. SAMUEL.

"Clinical and pathological spectrum of leprosy"
Ethiop. Med. J. 11 (2) : 185-87 1973.

17 - DUMONDE D.C.

"In vitro methods of cell mediated immunity"
Ethiop. Med. J. 11, (2) : 173. 1973.

18 - DUMONDE D.C.

" Cell mediated immunity"
Ethiop. Med. J. 11 (2) : 170-71 1973.

19 - DWYEN J.M. BULLOCK W.E. et FIELDS J.P.

"Disturbance of the blood T.B. lymphocytes ratio in lepromatous leprosy".
New Engl. J. Med. 1973, 288 : 1036-1039.

20 FOUGLIEREAU MICHEL.

"Ele ments d'immunologie Fondamentale"
Masson Ed. PARIS. Collection Biologie Maîtrise 196 P. 2e Ed.

21 - GARD ANDRE

"Application de l'Immunofluorescence sur bacille de Stefansky au diagnostic sérologique de la lèpre humaine"
Thèse Med. Paris 1966. N° 773.

22 - GAUTAN S.G. AIKAT B.K. SEHGAL S.

" Immunological^{studies}/in protein malnutrition I humoral and cell mediated immune response in protein deficient mice"
The Indian journal of med research 61, (1) : P. 78-85 1973.

23 - GODAL T.

"Cellular immune defect in lepromatous leprosy"
Ethiop Med J. 1973, 11 : 196.-3

- 24 - GODAL T.
"Epidemiology of leprosy"
Ethiop Med. J. 1973 11 : 196.
- 25 - GODAL T.
"Subclinical infection in leprosy"
Br. Med. J. 1973, 3 : 557 - 9.
- 26 - GODAL T.
"Immunological detection of subclinical infection in leprosy"
Lepr. in India 1975, 47,(1) : 30-41.
27. GODAL T.
"Growing points in leprosy research 3. Immunological detection of subclinical infection in leprosy".
Lepr. Rev. 1974 45 : 22 - 30.
- 28 - GODAL T.
"Lepra reactions"
Ethiop Med. J. 1973 , 11 : 194-5
- 29 - HAN S.H. WEISER R.S. WANG J.J. TSAT L.C. LIN P.P.
"The behavior of leprosy lymphocytes and macrophages in the macrophage migration inhibition test. "
Int. J. Lepr., 1974 42, (2) : 186-192
- 30 - KATZ S.I.
" Production of macrophage inhibitory factor by patients with leprosy ".
Arch. Dermatol. 1971, 103 P. 358. - 51.
- 31 - KAZIMIERA J., GAJL. PECZALSKA, SOODUK LIM, JACOBSON R.R. et GOOD R.A.
"B. Lymphocytes in lepromatous leprosy ".
New Engl. J. Med. 1973, 288 : 1033 - 1035.
- 32 - KEITA SOMITA MALICK.
" Les évolutions inflammatoires dans la lèpre tuberculoïde Etude clinique, histopathologique et thérapeutique ".
Thèse Med. Manako. 1976.

- 33 - HINNEAR BROWN J.A., and STONE M.M.
" Lepromin Sensitivity "
Leprosy Review 1960, 31, (3) : 172 - 177.
- 34 - LAFFAY (JEAN FRANCOIS)
"Fixation d'anticorps dans les lésions cutanées de la lèpre
lépromateuse révélée par immunofluorescence ".
Thèse Med. Paris St. ANTOINE 1972 n°2.
- 35 - LANGUILLON J., et CARAYON A.
"Précis de Léprologie ".
Paris Masson et Cie 1969, 391P.
- 36 - LECONTE MICHEL.
"Résistance aux agressions chimiques de la peau chez le noir
africain ".
Thèse Med. Dakar 1976 . n°10.
- 37 - LINHARD JACQUES.
" Maladie de Hansen et Génétique. Recherche sur l'association
entre différents facteurs génétiques et la lèpre chez l'africain.
Medecine Tropicale 1973, 33, (1) : 9.
- 38 - LIM S.D. et FUSARO R.M.
"Leprosy IV. The quantitation of immune globulins (IgG, IgA
et IgM) in leprosy sera ".
Int. J. Lepr. 1968, 36 : 144 - 153.
- 39 - MALAVIYA A.N., KUMAR R. and KATHPALLA S.C.
" Hypereactivity to skin sensitization with dinitrochloroben-
zene in normal indian subjects".
Indian J. Med. Research 1973 : 61 :232 - 235.
- 40 - MEADE T.W.
" Growing points in leprosy research 2. Epidemiology."
Lepr. Rev. 1974 45 : 15-21.

41 - MERKLEN F.P., COTTENOT F., POITIER J.C.

" Etudes immunologiques dans la lèpre humaine à l'aide du bacille de stefansky de la lèpre murine "

Ann. Med. Interne, 123^e Année. 1972, n°8 - 9, 693 - 702.

42 - MEYERS W.M., KUERNES S., BINFORD C.H.

"Comparison of reactions to human and Armadillo lepromins in leprosy."

Int. J. Lepr. 1975. 43, (3) : 218-225.

43 - MOSS C.

"Leprosy and community : the transmission of human leprosy ".
Lepr. Rev. 1974, 45 (2) : 176-84.

44 - MYRVANG B. GODAL T. RIDLEY D.S. FROLAND S.S. et SONG Y.K.

"Immune responsiveness to mycobacterium leprea and other mycobacterial antigens throughout the clinical and histopathological spectrum of leprosy ".

Clin. Exp. Immunol. 1973, 14 : 541-553.

45 - MYRVANG B.

"The immunological spectrum of leprosy ".
Ethiop Med. J. 1973, 11 : 188-89.

46 - MYRVANG B.

" Immune response to ML in indeterminate leprosy patients ".
Acta Pathol. Microbiol Scand. 1973, 81 : 615-20.

47 - NOWICKI L., BEHNKEN L., MARTIN H.

" Hängigkeit von Hämoglobinanomalien und Hämoglobinopathien bei moçambiquanischen völkerschaften " (Mit vergleich zwischen Leprösen und nicht Leprösen) ".

Blut, 1975, 31, (5) : 283 - 290.

48 - PRADINAUD ROGER.

"Etude comparée des réactions à la lépromine, la marianine, le BCG test et la tuberculine chez les lépreux et les sujets contacts lépreux. "

Thèse Med. Lyon 1963 n°248.

49 - RABELLO F.E.

" Le concept de polarité dans la lèpre "polar types ", "polar system" " polar concept", dichotomy ".
Ann. Dermatol. Syphiligr. 1975, 102, (3) , : 251 - 256

50 - REES R.J. and MEAD T.W.

" Comparison of the mode of spread and incidence of tuberculosis and leprosy".
Lancet 1974, 1 : 47-8.

51 - RIDLEY D.S.

" Histological classification and immunological spectrum of leprosy ".
Bull. W.H.O. 1974, 51 : 451 - 465.

52 - RIDLEY et JOPLING.

" Classification de la lèpre selon l'immunité".
Int. J. Lepr. 1966 Vol 34 : 255 - 273.

53 - RIOU N., BOIZARD G., ALCALLAY D., GOUBE P., DELAFOREST and TANZER J.

"In vitro growth of colonies from human blood lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin ".
Ann. Immunol Inst. Pasteur 1976 , 127 C, (1) : 82-93.

54 - ROITT I.M.

" Immunologie : mécanismes essentiels ".
SIMEP. Editions. Villeurbanne. FRANCE 1975.

55 - SAINT ANDRE P.

" L'allergie retardée de type tuberculinique chez les lépreux ".
Médecine et Armées, 1973, 1 , (2) : 27-34.

56 - SAINT ANDRE P. LOUVET M. ET BERNARD L.

" Epidémiologie de la lèpre en Afrique de l'Ouest ".
Med. Trop. Vol 36 (2) : 121 - 125.

- 57 - SAINT ANDRE P., PIACENTILE M., LOUVET M.
" Exploration de l'immunité à médiation cellulaire chez 17
lépromateux traités par B.C.G. ".
Acta leprologica. 1977, 66 - 67 : 237 - 240.
- 58 - SAINT ANDRE P., BUENO NUÑEZ AM.
" La lèpre, problèmes immuno-allergiques ".
Med. Trop., 35, (1) : 7-15.
- 59 - SAINT ANDRE P.
" La stimulation de l'immunité à médiation cellulaire dans
la lèpre lépromateuse. Etat actuel du problème ".
Med. Trop. 36, (1) : 8.-85.
- 60 - SHEPARD C.C.
" Immunology and animal experimentation in leprosy ".
CUTIS, 1976, 18, (1) : 80-96.
- 61 - SMITH G.S., WALFORD R.L., SHEPARD C.C., PAYNE R., PROCHAZKA
G.J.
" Histocompatibility Antigens in leprosy ".
Vox Sang. 1975 , 28, (1) : 42-49.
- 62 - SCHMITT MONIQUE.
" Valeur antigénique du lépromone murin dans l'étude immuno-
logique de la lèpre humaine ".
Thèse, Med. PARIS Broussais Hôtel Dieu 1971, n°81.
- 63 - STOJAKOVIC M., MACANOVIC K., SALAMON T.
" Über die sensibilisierung lepröser patienten auf DNCB."
Dermatol. Monatssacht 1960, (7) : 570-572.
- 64 - TOPLEY and WILSON'S.
".Principles of bacteriology, virology and immunity ".
London; Edward ARNOLD 1975.
- 65 - TURK J.L.
"The immune system. Morphology and Function ".
Ethiop. Med. J. 1973, 11, (2) : 168-70.

66 - TURK J.L., WATERS M.F.R.

" Cell mediated immunity in patients with leprosy "
Lancet 1969, 2 ; 243-246.

67 - WERNER MAX Und. VIKTOR RUPPERT.

" Pratische allergie diagnostik : Methoden des directen allergennachweises ".

Georg. Thieme Verlag. Stuttgart 1974. 2. Auflage 157 P.

68 - COLLOQUE INSERM, PARIS, 22.24 MAI 1975.

" Le lymphocyte et la réponse immunologique. Les recepteurs de membranes des lymphocytes.

R.P. 1975., 25, 57.

69 - " How do leprosy bacilli leave the body ".

EDITORIAL. Lepr. Rev. 1973, 44 : 47-9.

70 - " How infectious is leprosy ".

EDITORIAL. Lepr. Rev. 1973, 44 : 99-101.

71 - " Immunité cellulaire et résistance à l'infection ".

O.M.S. Ser. Rapp. Techn. 1973, n°519

72 - " Immunological problems in leprosy researchs.

1 Bull. Org. Mond. Santé. 1973, 48 : 345-354.

2 Bull. Org. Mond. Santé. 1973, 48 : 483-494.

 - A D D E N D U M -

73 - CONVIT J. PINARDI . AVILA J. and ARAN ZAZU N.

"Test with three antigens in leprosy endemic and no endemic areas ".

Bull W.H.O. 52 (2) : 193 - 8 1975.

74 - LIM S.D. et GOOD R.A.

" Infusion de leucocytes pour le traitement de la lèpre "
Dixième Congrès International de la lèpre. Août 1973. Resumé P.232.

75 - LU HUYN Th., SALORT A. et COUDERT J.

"Essai d'un immunostimulant dans quelques manifestations de la maladie de Hansen. "

Acta Leprologica, 1975 , 56-60, 127-129.

76 - PONS R. et CHASTEL.

"Sur l'action curative du vaccin antituberculeux BCG dans la lèpre!"

Bull. Soc. Path. Exot. 1928, 21, 283-287.

77 - REMLINGER P. et BALLY J.

" Essai de traitement de la lèpre par le BCG. Innocuité absolue de doses élevées du bacille!"

Bull. Soc. Path. Exot. 1928, 21, 283-287.

78 - RUSCHER H. et FAYE I.

" Modifications cliniques et immunologiques après huit mois de BCG itératif chez des lépreux. résultats préliminaires ".

Acta Leprol., 1972, 48-49, 205-209.

79 - RUSCHER H., MARCHAND P., SARRAT H., OUDART J.L. et CARNUS.

" Intérêt d'une stimulation immunitaire par BCG itératif dans le traitement de la lèpre ".

Acta Leprol, 1974, 55-56, 55-63.

80 - SAINT ANDRE P.

" Résultats après un an de stimulation de l'immunité à médiation cellulaire par Neisseria Perflava dans la lèpre lépromateuse."

Acta Leprol., 1975, 59-60, 131-137.

81 - SAINT ANDRE P. et LOUVET M.

" Stimulation de l'immunité cellulaire dans la lèpre lépromateuse par le lévamisole. "

Méd. et Armées, 1976, 4 , 3 , 223-232.

82 - SAINT ANDRE P.

" Stimulation de l'immunité à médiation cellulaire dans la lèpre lépromateuse. Résultats préliminaires!"

Méd. et Armées, 1974, 2, 6.

83 -- SAINT ANDRE P. LOUVET M. et SCHLECHT. Histologie :G. DISCAMPS.

" Stimulation de l'immunité à médiation cellulaire par le BCG dans la lèpre lépromateuse et intermédiaire"
Méd. Trop., 1976, 36, 2, 133-136.

84 -- SAINT ANDRE P., LOUVET M., GIRAUDEAU P. et SCHLECHT B.

" Effets de la stimulation de l'immunité cellulaire par les lysats et extraits bactériens dans la lèpre lépromateuse."
Méd. Trop., 1976, 36, 2, 137-145.

85 -- SAINT ANDRE P.; LOUVET M., KEITA S., DISCAMPS G.

" Les évolutions inflammatoires dans la lèpre T à propos de 23 Observations "
Acta Leprol. 1977, 66-67, 283-288.

86 -- MEYER FRANCOISE.

" Eczéma de contact sur peau noire "
Thèse Med. Université Louis Pasteur de Strasbourg 1974 n°49.

87 -- MAX B. LURIE

"A pathogenetic relationship between tuberculosis and leprosy : the common denominators in the tissue response to mycobacteria"
Experimental tuberculosis (Addendum on experimental leprosy) 340 - 343
Ciba Fondation. J et A CHURCHILL LTD - London.

88 -- LOWE J.

"the leprosy bacillus and the host reaction to it".
Experimental tuberculosis (Addendum on experimental leprosy) 344 - 354
Ciba Fondation J. et A CHURCHILL LTD - London.

89 -- COCHRANE R.G.

"The reaction of host tissue in relation to mycobacterium leprae"
Experimental tuberculosis (Addendum on experimental leprosy) 355 - 363
Ciba Fondation. J et A CHURCHILL LTD - London.

90 -- JOHN H. HANKS

"Immunological and physiological basis of immunization in tuberculosis and leprosy"
Experimental tuberculosis (Addendum on experimental leprosy) 364 - 377
Ciba Fondation. J et A CHURCHILL LTD - London.

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

