

Sur la sensibilisation à la tuberculine

L. PLACIDI et L. SAUNIÉ

La question de la « sensibilisation » à la tuberculine reste toujours discutée. Nombre d'auteurs pensent encore que l'inoculation de tuberculine à un sujet neuf peut influencer la réponse d'une injection ultérieure. Pourtant, il n'a pas été possible, jusqu'à présent, de provoquer expérimentalement chez un sujet non tuberculisé l'apparition d'une réaction par l'injection de la tuberculine seule.

On connaît l'importance du problème en hygiène animale, où la prophylaxie de la tuberculose bovine repose entièrement sur la réaction allergique.

* * *

Le principe de la sensibilisation des organismes à la tuberculine a été admis par Von PIRQUET lui-même dès 1907.

Il écrivait que la répétition des injections de tuberculine à l'occasion des tests de diagnostic chez un individu réagissant pouvait permettre d'obtenir des réactions plus intenses surtout dans les formes de l'infection tuberculeuse à évolution lente. La possibilité de cette « sensibilisation » a été confirmée par divers auteurs. On a montré par exemple, que l'injection intraveineuse de tuberculine pouvait réveiller l'activité d'une réaction locale antérieure; celle-ci peut également être accentuée par une simple inoculation intradermique. Le procédé de l'inoculation seconde préconisé dans la pratique courante paraît basé sur ce principe.

BASS (1918) a fait remarquer que chez l'individu tuberculisé, il devient parfois possible d'obtenir la réaction avec une dose qui antérieurement eut été insuffisante pour la provoquer.

Diverses variantes expérimentales ont étudié le moyen d'utiliser l'existence de cette « sensibilisation » ou son absence comme un test dans le diagnostic ou le pronostic de l'infection tuberculeuse.

D'une façon générale, l'expérimentation a confirmé les observations de Von PIRQUET pour ce qui a trait aux tests cutanés. Depuis 1907, de nombreux auteurs (et parmi les plus récents HONKANEN, 1944), ont émis l'avis que, dans un organisme infecté de bacille de

Koch, les injections répétées de tuberculine pratiquées à l'occasion des diagnostics courants provoquent des modifications telles que les réactions les plus récentes peuvent différer sensiblement des premières.

Il convient d'ailleurs de remarquer que le mode d'évolution de l'infection paraît être un facteur important. On note, en effet, et l'observation est très généralement confirmée, que ces phénomènes de « sensibilisation » n'apparaissent pas chez les sujets atteints de tuberculose évolutive. Parmi les recherches les plus récentes, celles de O'GRADY (1956-1957) sur l'homme ont confirmé quelques points importants. Sur des sujets inoculés une première fois dans certaines conditions et réinoculés quelques jours plus tard (de 2 à 9 jours) on peut observer soit l'« activation » de la réaction, si celle-ci s'est montrée plus ou moins nette à la première épreuve, soit l'apparition de cette réaction dans le cas où la première injection était restée inopérante.

Chez un sujet sain, on peut constater parfois, après une première injection restée sans résultat, qu'une deuxième inoculation est suivie d'une réaction simulant parfaitement celle qui eût été observée chez un tuberculeux.

Chez des sujets réagissants à une certaine dose (I.O.T.U. p. ex.) l'injection d'une faible dose, qui eût été auparavant inefficace, peut donner lieu à réaction. Dans ces derniers cas, il y a apparence de « sensibilisation ».

L'auteur confirme que ces réactions ne se manifesteraient pas dans les cas de tuberculose active, ce que Von PIRQUET avait déjà signalé au début du siècle ; elles seraient plus rares encore chez les sujets réagissant normalement aux doses habituelles. On constaterait en outre qu'à mesure que s'accroît l'intervalle entre les deux inoculations, le nombre des cas de « sensibilisation » serait plus important.

De tels faits sont très mal connus chez nos animaux. Mais les variations observées dans les réactions à la tuberculine chez les bovins notamment n'ont jamais reçu d'explication convenable et l'on peut se demander si certaines réactions qualifiées « fausses » du fait qu'aucune lésion ne peut-être décelée à l'autopsie, ne seraient pas très simplement explicables par la sensibilisation de l'organisme.

* * *

Les travaux de CHARPY et ses collaborateurs sur l'allergie et plus spécialement sur une « méthode générale de création des allergies de

type retardé », nous ont paru remettre en cause le problème et nous avons jugé utile de tenter de vérifier sur un animal domestique, le résultat de leurs essais sur le cobaye.

Il est nécessaire de rappeler auparavant quelques faits essentiels. Reprenant la classification simple de ZINSSER (1921) on peut, en effet, distinguer les allergies précoces et les allergies de type retardé. Les premières ressortissent à un mécanisme histaminique. Elles apparaissent rapidement et disparaissent de même. Les manifestations des secondes sont tardives (24-48 h); elles sont durables, de type inflammatoire et sans rapport avec l'histamine. A ce dernier groupe, qui s'observe également chez l'animal et chez l'homme, on rattache les allergies « de contact » (eczémas vésiculeux) et les allergies « inflammatoires », dont l'allergie à la tuberculine représente le meilleur exemple. Entre ces deux variétés existent, de toute évidence, des caractères communs ; mais tandis que l'allergie « de contact » peut être obtenue avec une certaine régularité, tous les essais tentés jusqu'à présent pour créer l'allergie tuberculinique chez un sujet non tuberculeux par la simple inoculation de tuberculine sont restés sans succès.

Pourtant, malgré les apparences, il n'y aurait pas de différence fondamentale entre l'allergie de contact obtenue avec un allergène spécifique et la réaction provoquée par l'inoculation intradermique de tuberculine chez un sujet sensible. Selon CHARPY, les tests cutanés, qu'ils soient obtenus dans les allergies « de contact » ou dans l'allergie tuberculinique auraient ainsi la même signification. Dans ces conditions, on doit pouvoir les reproduire par le même procédé. Et les expériences de CHARPY sur le cobaye semblent bien en fournir la preuve.

Sans entrer dans les détails, longuement exposés par les auteurs, rappelons cependant qu'entre autres conditions, l'allergène doit être utilisé à une concentration optimale¹ (1) qui permette une action « cytotoxique » suffisante mais non excessive, aboutissant à la libération de protéines cutanées non dénaturées, susceptibles de compléter la constitution définitive de l'allergène. La tuberculine ne possède, par elle-même, aucun effet cytotoxique. Le pouvoir sensibilisant à la tuberculine (réaction retardée) consécutif à l'inoculation

1. — Des travaux très récents montrent l'intérêt de cette notion de dose optima, peut être essentielle pour la différenciation de la mycobactérie en cause chez le sujet réagissant.

(Freerksen E et Lauterbach D-Zur Diagnostik der Rindertuberkulose mit unterschiedlichen Tuberkulindosen (500 TE und 5000 TE)- Zentrabl. F. Bakt. Paras. Infektionskrankheiten und Hyg-Orig-180-1960-20 P. 205).

de germes ou d'extraits tuberculeux divers est lié à la présence de protides (2).

Le résultat est conditionné par la pénétration à travers les tissus, facilitée à la fois par l'état de la peau (une peau préalablement lésée plus ou moins par exemple par un caustique) et un véhicule approprié (excipient gras, solvant lipidique).

2. — Une de nos expériences, fort simple, vient à l'appui du rôle des protéines dans la réaction. Il avait été démontré que la réaction à la tuberculine est plus régulièrement obtenue et plus intense avec la vieille tuberculine de Koch qu'avec une tuberculine synthétique. Avec cette dernière, elle peut même ne pas apparaître. Cette différence est-elle en rapport avec la qualité des principes actifs de deux sortes de tuberculine ou bien est-elle due à l'action de protéines non tuberculeuses présentes dans la vieille tuberculine, absentes dans la Synthétique ?

A un sujet réagissant habituellement à la tuberculine, on injecte séparément en 4 points des plis sous-caudaux de la tuberculine synthétique, de la vieille tuberculine, de la tuberculine synthétique additionnée de bouillon de viande de bœuf et enfin du bouillon seul. Le résultat est d'une clarté parfaite. Tandis que le bouillon et la tuberculine synthétique ne provoquent aucune réaction, celle-ci apparaît déjà nettement avec la vieille tuberculine, mais elle se manifeste avec une intensité extrême au point d'inoculation de la tuberculine synthétique additionnée de bouillon. Le rôle du bouillon de bœuf est ici déterminant. Il ne s'agit pas de protéines sécrétées par le bacille tuberculeux ou transformées à l'occasion de sa culture. Il s'agit de protéines de même espèce que celle de l'animal éprouvé. Les protéines du bouillon ne réalisent-elles pas l'équivalent des protéines tissulaires libérées *in situ*, dans l'expérience de ЧАРРУ, après application de la tuberculine, succédant à l'action de la soude ?.

Ce point est évidemment fondamental.

Les fractions les plus actives de la tuberculine sont celles qui contiennent le plus de protéines, et, plus précisément, de lipoprotéines. Celles, qui renferment uniquement des nucléo-protéines sont inactives. Mais, comme l'a fait remarquer DESPIERRES, l'impossibilité de séparer les protéines des lipoprotéines pas plus chimiquement que par électrophorèse, empêche de situer exactement sur les unes ou les autres le support des propriétés antigéniques de la tuberculine ou de préciser que les deux sont nécessaires à la manifestation de ces caractères.

Divers essais de transfert passif de la sensibilité à la tuberculine viennent préciser encore cette question.

Les fractions du plasma contenant la globuline *a* seraient incapables de permettre ce transfert.

Voir sur cette question particulière :

— BRETEY (J.), A propos des tuberculines, Rev. de la tub., T. 19-1955, n° 3, p. 427.

— EHRENKRANZ (M. J.) et WAKMANN (B. H.), J. of Exp. Diseases 104, 6 déc. 1956, p. 1204.

— PARAF (J.), DESBORDES (J.), FOURNIER (E.), ALIX (D.), ROSENBERG (E.) et BLOMET (J.), Contribution à la connaissance des tuberculines et de l'allergie tuberculinique. Rev. de la Tub., t. 20, 1956, n° 4, p. 410.

La réaction ressortirait d'un mécanisme physio-pathologique assez complexe dans lequel le système nerveux aurait un rôle essentiel.

* * *

Nous avons tenté de vérifier pour notre compte les expériences de cet auteur, en choisissant pour animal d'expérience le mouton, réputé généralement sinon réfractaire à la tuberculose, du moins très rarement atteint de cette infection dans les conditions naturelles.

3 sujets adultes de 25 kgs environ ont été tuberculinsés par inoculation intradermique de 1/10 de c3 de tuberculine diluée à 1/4. Aucune réaction n'a été observée.

Quelques jours plus tard, sur deux de ces trois moutons, on fixe à l'aide d'agrafes MICHEL, un pansement composé de 8 épaisseurs de gaze de 12 cm sur 9.

Ce pansement est placé en arrière du coude droit, dans la région de la peau glabre, mince et souple. Il est arrosé régulièrement d'une solution de soude caustique à 1 %.

48 heures plus tard, on retire le pansement à un des deux moutons. Ce sujet reçoit alors chaque jour sur la peau préalablement soumise à l'action de la soude, des frictions avec un mélange de tuberculine brute et d'huile de vaseline à parties égales. Ces mêmes frictions sont appliquées au 3^e mouton qui n'avait reçu aucun traitement, tandis que le pansement du premier est maintenu et imbibé régulièrement de soude caustique jusqu'au 6^e jour ; il est alors soumis aux mêmes frictions que les deux autres. Lorsque les applications de tuberculine sont arrêtées, la situation est la suivante :

1. — Un mouton (n^o 592) n'a reçu pendant 15 jours que des frictions de tuberculine, mêlée à l'excipient.

2. — Un deuxième (n^o 593) a reçu le pansement à la soude pendant 48 heures et les frictions pendant 15 jours.

3. — Le troisième (n^o 591) a été soumis au pansement pendant 5 jours et ensuite aux frictions pendant 12 jours.

4 jours après la cessation des frictions et 21 jours après la première application, les 3 sujets reçoivent une injection intradermique de tuberculine diluée. Tandis que sur le premier (n^o 592), on n'observe absolument rien, sur les deux autres, l'aspect de la peau autour du point d'inoculation impose franchement le doute.

Ces deux derniers moutons reçoivent alors de nouveau le pansement à la soude, dans les mêmes conditions que la première fois. On le maintient pendant 8 jours au cours desquels il est imbibé régu-

lièrement de solution de soude à 1 %. Il est alors enlevé et on reprend les frictions de tuberculine pendant une nouvelle période de 9 jours.

15 jours après le début de cette deuxième série de frictions, la tuberculation est pratiquée par injection intradermique. On n'observe alors aucune modification au point d'inoculation.

4 jours après cette dernière opération, ces moutons ont reçu sous la peau 1c/5 de tuberculine diluée à 1/10^e ; après notation des températures pendant les deux jours précédents.

Les températures les plus élevées ont été observées à la 18^e heure pour les deux moutons 592 et 593 (respectivement 1° et 1°-1 de différence avec la moyenne des températures des 2 jours précédant l'injection de tuberculine), et à la 16^e heure pour le mouton 591. (1°-3 de différence). Le résultat est donc sensiblement le même chez les trois moutons.

L'« attaque » de la peau à la soude, supposée capable de « libérer » des protéines tissulaires, paraît avoir été sans influence. Le point de l'inoculation intradermique n'a pas paru modifié.

La répétition des frictions de tuberculine chez un animal exempt de tuberculose ne semble pas l'avoir « sensibilisé » à une injection intradermique ultérieure.

* * *

Le fait que l'expérimentation ne permet pas toujours d'apporter la démonstration attendue n'est pas suffisant pour éliminer l'hypothèse. En cette question, trop de faits contradictoires interdisent une conclusion. Il n'en reste pas moins que certaines observations ou expériences paraissent nettement favorables à la possibilité d'une sensibilisation des organismes par la tuberculine.

Le fait qu'une « désensibilisation » est parfois possible vient encore renforcer cette opinion. Les expériences de TISON (1955) ont montré que l'on peut, par des injections de concentration croissante à des malades tuberculeux, arriver à inoculer de fortes quantités de tuberculine sans provoquer la réaction.

A fin du traitement, le malade peut supporter sans réaction locale, des injections sous-cutanées de 2 g de tuberculine pure. Les réactions cutanées sont nulles ; l'intradermo est négative et cette désensibilisation persiste pendant très longtemps.

On sait enfin par les travaux de DE ASSIS en particulier, que la réaction cutanée à la tuberculine est inhibée à la suite de la désensibilisation par le B.C.G. TISON a montré que les malades, traités par la tuberculine, devenaient allergiques au B.C.G.

Sur le bétail tuberculeux, ELEK, KERTAY et SZABOSZUCS ont pu, par la réaction de Midlebrook-Dubos mettre en évidence des anticorps tuberculeux après injection sous-cutanée de tuberculine ou simplement après le test oculaire. Les anticorps, absents avant l'injection sont décelés indépendamment de toute réaction à la tuberculine, mais paraissent en rapport avec la quantité de tuberculine injectée.

Dans le cas de la tuberculination seconde, pour les sujets à réaction douteuse ou non réagissants à une première épreuve, mais reconnus porteurs de lésions, on peut admettre que la dose inoculée a été insuffisante ; dès lors, celle qui a été injectée 72 heures après la première vient s'ajouter à cette dernière non encore éliminée en totalité pour constituer finalement celle qui eût été nécessaire et suffisante pour la première inoculation. Mais quelle explication donner dans les cas, relativement fréquents où, malgré une réaction seconde nette, on ne trouve aucune lésion à l'autopsie ?

On a souligné que dans les élevages fortement infectés, la plupart des sujets adultes réagissent à une tuberculination seconde. On objectera que le délai de 72 heures peut être jugé trop court pour que la « sensibilisation » ait pu s'effectuer, mais il n'en est pas de même pour des épreuves plus éloignées dans le temps. Le délai de 3 semaines environ, jugé habituellement suffisant pour éliminer toute trace d'une épreuve antérieure est purement empirique et il est bien évident que si l'organisme est « sensibilisé » il l'est pour un temps indéterminé ; aucune limite ne peut alors logiquement être fixée. Sans doute, cette sensibilisation est-elle conditionnée par des facteurs difficiles à préciser ; mais elle ne peut être éliminée et doit figurer parmi les nombreux états physiologiques ou pathologiques susceptibles d'influencer dans un sens ou dans l'autre la réponse à une injection de tuberculine.

* * *

BIBLIOGRAPHIE

- J. CHARPY, J. ODDOZE et P. BONNIOL. — Création d'une hypersensibilité tuberculinique à partir de la tuberculine brute. *C. R. S. de Biol.* 149, 1955, p. 770.
- J. CHARPY, J. ODDOZE et P. BONNIOL. — Création de l'allergie tuberculinique avec la tuberculine elle-même. *Bull. Ac. de Méd.* 139-1955, p. 398.
- J. CHARPY. — Allergie de contact et allergie tuberculinique ; méthode générale de création des allergies de type retardé. *La Semaine des Hôpitaux.* février 1957, p. 261. Pathologie et Biologie. Vol. 5.

- J. CHARPY. — Le mécanisme physio-pathologique des allergies retardées. Le rôle du Système nerveux. *La Sem. des Hôpit.* V. février 1957 (Pathologie et Biologie, n° 3, p. 276).
- P. ELEK, K. KERTAY et J. SZABO SZUCS. — Production d'anticorps chez le bétail tuberculeux pendant la réaction à la tuberculine. *Acta. Vet. Hung* 4, 1954, p. 349.
- H.J. EHRENKRANZ et B.H. WAKMANN. — *The Jor. of. Exper. Disease.* 104, 6 déc. 1956, p. 1204.
- D. GRAY. — Immunité, anergie naturelle et désensibilisation artificielle dans la tuberculose expérimentale. *The Am. Rev. of. Tub. und Pulmon. Dis.*, 8 août 1958, p. 2.
- J. PARAF, J. DESBORDES, Et. FOURNIER, D. ALIX, E. ROSENBERG et J. BLOMET. — Contribution à la connaissance des tuberculines et de l'allergie tuberculique. *Revue de la tuberculose*, 1956, n° 2, p. 410.
- L. PLACIDI, J. SANTUCCI et J. HAAG. — La réaction hémorragique à la tuberculine dans l'épreuve de la tuberculation chez le bœuf. *Recueil de Méd. Vre Alfort*, t. 131, n° 9, septembre 1955, p. 663.
- M. ROLLE et G. WITTMANN. — Signification de la tuberculation seconde dans les élevages de bovidés tuberculeux. *Berl. und Münch. Tierärz. Wochens.* 68, 1955, p. 90.
- F. TISON. — Désensibilisation à la tuberculine par la tuberculine. *Revue de la tuberculose*, t. 19, n° 1011, nov. 1955, p. 202.

Discussion

M. NOUVEL. — Je rappellerai simplement, sans vouloir aborder le problème qui vient d'être traité, que la sensibilité à la tuberculine dans le groupe zoologique des caprins, ovins, cervidés également, est extrêmement différente de celle que l'on observe chez les bovins ; dans ces groupes zoologiques la tuberculine est pratiquement inutilisable en raison du faible pourcentage des réactions correspondant à l'état d'infection qu'elle donne.