

# À propos d'une note de 1926 sur un essai du BCG dans le traitement de la lèpre

## About a note published in 1926 on a BCG vaccine trial in leprosy treatment

C. Chastel · A. Chastel

Reçu le 18 septembre 2012 ; accepté le 15 janvier 2013  
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2013

**Résumé** En 1926, deux médecins français travaillant en Indochine, R. Pons et L. Chastel, ont proposé de traiter la lèpre par des injections sous-cutanées de BCG. Ce traitement s'est montré efficace dans un premier temps : les lésions lépromateuses se sont rapidement effacées et le bacille de Hansen a disparu du mucus nasal. Ces résultats, rapidement confirmés par d'autres auteurs, étaient d'autant plus intéressants qu'à l'époque, on ne disposait que de l'huile de Chaulmoogra et de ses dérivés, peu efficaces sinon mal tolérés. Malheureusement ces résultats n'étaient pas durables. Toutefois, bien qu'il ne s'agisse pas d'une panacée, le BCG a permis de ne pas laisser à l'abandon des malades déjà stigmatisés par leur maladie, en attendant qu'au début des années 1950, on puisse enfin disposer d'un traitement curatif, avec les sulfones.

**Mots clés** BCG · Lèpre · Formes lépromateuses · Thérapeutique · Intradermo-réaction de Mitsuda · Sulfones · Indochine

**Abstract** By 1926, two French physicians working in Indochina, R. Pons and L. Chastel, have suggested to treat leprosy by subcutaneous injections of bacillus Calmette-Guérin. This treatment appeared efficient since the lepromatous lesions quickly regressed and the Hansen bacillus disappeared from the nasal mucus. These results were quickly confirmed by other authors. They were all more appreciated than, at this time, the Chaulmoogra oil and its products, the only available drugs, were poorly efficient against the disease. Nevertheless, although not a panacea, the BCG the-

rapy allowed to relieve these unfortunate patients until the beginning of the 1950's when an effective treatment by sulfones was at length available.

**Keywords** Bacillus Calmette-Guérin · Leprosy · Lepromatous forms · Therapeutics · Mitsuda reaction · Sulfones · Indochina

### Introduction

Dans l'Indochine française des années 1920-1930, survenaient des épidémies récurrentes de peste, de choléra et, à un moindre degré de variole. Les médecins coloniaux de l'époque étaient aussi confrontés à des endémies comme la rage, les maladies vénériennes et la lèpre.

Cette effroyable maladie, mutilante, invalidante, provoquait l'aversion des gens sains et une ségrégation sociale impitoyable. On ne disposait d'aucun traitement curatif. L'huile de Chaulmoogra et ses dérivés étaient peu efficaces, voire mal tolérés. Il n'existait évidemment aucun vaccin, *Mycobacterium leprae*, le bacille de Hansen, n'était ni cultivable ni inoculable à l'animal de laboratoire. Pour l'ensemble du monde, vers 1930, on estimait le nombre des lépreux entre 2 et 5 millions [18] et pour l'Indochine, entre 4 000 et 6 000, probablement beaucoup plus.

La découverte, à Saïgon, par deux médecins français, que le bacille bilié Calmette et Guérin, le BCG, pouvait avoir une activité thérapeutique dans la lèpre, en particulier dans les formes lépromateuses, apportait l'espoir de pouvoir enfin soulager ces malades.

### Histoire des recherches sur l'activité du BCG

La courte note de R. Pons et L. Chastel 1926 [17] sur l'action curative du vaccin antituberculeux BCG dans la lèpre comportait deux séries de cinq patients chacune, des lépreux

C. Chastel (✉)  
3, rue Rouget de l'Isle, 29200 Brest, France  
e-mail : chastelc@aol.com

A. Chastel (✉)  
Service des Urgences,  
Hôpital d'instruction des armées A. Laveran,  
BP 60 149, 13384 Marseille cedex 13  
e-mail : anne.loretchastel@gmail.com

qui avaient été traités précédemment par l'éther chaulmoogrique, sans succès. Ils reçurent, par voie sous-cutanée, trois injections de 0,01 g de BCG dilué en eau physiologique (première série), soit une dose unique variable, de 0,01 à 0,10 g de la même préparation (deuxième série). Les résultats furent un peu meilleurs dans la première série, mais en fait très comparables.

À la suite des injections, une réaction fébrile à 38-40° C apparaissait, avec une vive congestion des plaques érythémateuses et des lépromes. Mais, très rapidement, les lésions érythémateuses disparaissaient tandis que les lépromes s'affaissaient. Parallèlement, l'état général s'améliorait. Dans le mucus nasal et dans les lépromes, les bacilles de Hansen disparaissaient ou étaient remplacés par des éléments microscopiques granuleux. Au point d'injection, le BCG provoquait des abcès froids, rapidement résolutifs.

Ces résultats furent confirmés, dès 1927, à Dakar, par P. Jouenne et R. Guillet [10], leurs observations étant très proches de celles faites à Saïgon : amélioration très nette de l'état général, pigmentation des lésions, réapparition de la sensibilité cutanée et formation d'abcès aux points d'injection, sans gravité.

## Recherches ultérieures sur le traitement de la lèpre par le BCG

En 1928, au Maroc, Remlinger et Bailly apportèrent un soutien nuancé à la méthode, soulignant son « innocuité absolue », même en utilisant de très fortes doses de BCG, mais indiquant aussi que les résultats n'étaient pas définitifs [19]. Ils ont, en effet, traité un enfant de 10 ans atteint de « lèpre subaiguë », contractée au Pérou, mais diagnostiquée à Tanger, par des injections SC de 1 à 1,5 cg de BCG, répétées tous les 10 à 15 jours, soit une dose totale de 2 g en 6 mois. Dès la première injection, ils ont noté une amélioration des lésions cutanées, « achromiques » ou ulcéreuses, une reprise de l'appétit et une amélioration de l'état général, après l'apparition d'un malaise fébrile et d'un abcès froid au point d'injection, tandis que les bacilles de Hansen devenaient « infiniment moins nombreux » dans le mucus nasal. Malheureusement, ces résultats ne furent pas définitifs et les auteurs insistaient surtout, dans leurs conclusions, sur l'innocuité du BCG, et sur le fait que les résultats étaient « des plus prometteurs », entendant par là que des doses plus élevées de BCG pourraient avoir des résultats encore plus satisfaisants.

En 1929, Madame Delanoë, en Algérie, a proposé d'associer aux injections intraveineuses de novarsénobenzol qu'elle utilisait couramment pour traiter la lèpre, des injections intramusculaires de BCG [4]. Les deux médications étaient administrées à 3-4 jours d'intervalle. Elle a observé la parfaite tolérance de ce traitement mixte (sur deux malades) et la rétrocession rapide des phénomènes morbides. Il est toutefois

difficile de comparer ses observations avec celles rapportées depuis 1926 dans lesquelles le BCG était utilisé seul, d'autant plus que les femmes ainsi traitées étaient atteintes de la forme tuberculoïde de la maladie.

En fait, l'efficacité du BCG, après avoir été admise pendant plusieurs années [2] fut finalement appréciée plus sévèrement. Ainsi, J. Languillon, en 1986, considérait que la BCGthérapie entraînait trop de réactions locales ou générales pour être réellement bénéfique aux malades [12].

Sur le plan social, ce traitement a toutefois permis de prendre en charge des malades auxquels étaient proposés les traitements les plus inattendus : injections intraveineuses de chlorure de calcium, de savon total de Chaulmoogra, de gonacrine, de résorcine, d'eau distillée (!), de cystéine... Les pages de notre Bulletin sont remplies de notes décrivant ces essais hasardeux, entre 1927 et 1940.

Finalement, c'est seulement à la fin de la Deuxième Guerre mondiale que fut clairement démontré que les sulfones étaient réellement efficaces dans le traitement de la lèpre [6,7]. Elles furent très largement utilisées seules, jusqu'en 1963, date à laquelle *M. leprae* a commencé à résister à la dapsonne (4,4', diméthyl diphenyl sulfone), ce qui a conduit à faire appel, de plus en plus, à des polychimiothérapies [8] plus coûteuses, le composant thérapeutique majeur de ces traitements étant la rifampicine.

## Bases physiopathologiques du traitement de la lèpre par le BCG

On peut supposer que l'idée originale de R. Pons et L. Chastel, en 1925, était qu'il devait être possible de traiter une maladie provoquée par une mycobactérie strictement humaine (*M. leprae*), par une autre mycobactérie d'origine bovine, mais atténuée (le BCG), suivant en cela les principes pasteurien.

On sait aujourd'hui, grâce aux progrès de nos connaissances sur l'immunologie de la lèpre, que les formes lépromateuses et indéterminées de la maladie s'accompagnent généralement d'une réactivité immunologique faible (intra-dermoréaction de Mitsuda à la lépromine négative) ce qui n'est pas le cas des formes tuberculoïdes où la réaction de Mitsuda est habituellement positive.

En fait, le BCG était surtout efficace chez les lépromateux parce qu'il agissait comme un « immunostimulant » non spécifique [5]. Il activait les défenses cellulaires et la synthèse de cytokines chez ces malades. D'ailleurs, de nombreux léprologues ont montré, par la suite, qu'il existait une relation directe entre la vaccination par le BCG et l'apparition d'une réaction de Mitsuda positive signant l'établissement des défenses immunitaires des lépreux vis-à-vis du bacille de Hansen (2,3,5,15). Par ailleurs, à la Martinique, E. Montestruc a montré que la vaccination généralisée des

Essais sur l'action curative du vaccin  
antituberculeux B C G dans la lèpre,

R. PONS et CHASTEL.

Nous nous sommes proposés de rechercher si le vaccin antituberculeux B C G, dont l'Institut Pasteur de Saïgon a entrepris l'essai par voie buccale sur les nouveau-nés, était susceptible de donner quelque résultat dans le traitement de la lèpre.

Deux séries de malades ont été traités. Dans la première série, composée de cinq lépreux, nous avons pratiqué trois injections sous-cutanées de 0 g. 01 de B C G, émulsionnés dans 2 cm<sup>3</sup> de liquide, les 4 mars, 11 mars et 21 mars 1925. Dans la deuxième série, nous avons injecté sous la peau une dose unique de 0 g. 01, 0 g. 03, 0 g. 05, 0 g. 05, 0 g. 10 respectivement à cinq autres lépreux.

Ces malades, antérieurement soumis au traitement par l'éther chaulmoogrique, n'avaient pas présenté d'amélioration notable.

A la suite des injections de B C G ils ont manifesté une réaction thermique variant de 38° à 40°, avec une sensation de courbure générale, une vive congestion des taches érythémateuses et des lépromes.

Le traitement a eu pour conséquence d'amener la décoloration et la disparition des plaques érythémateuses, l'affaiblissement des lépromes, une amélioration nette de l'état général.

Les cinq premiers malades qui avaient des bacilles de HANSEN, dans le mucus nasal et dans les lépromes, ne présentèrent plus à la suite des trois injections de 0 g. 01 de B C G, de bacilles dans le mucus nasal, l'un d'entre eux n'avait plus de bacilles dans les lépromes. L'examen a révélé chez les quatre autres la persistance de quelques bacilles granuleux dans les lépromes.

Dans le second groupe, un malade après une seule injection de 0 g. 01 de vaccin B C G ne présente pas de changement notable au point de vue microbien. Sur trois autres sujets ayant reçu respectivement 0 g. 03, 0 g. 05, 0 g. 10 de vaccin B C G deux n'ont plus de bacilles dans le mucus nasal et dans les lépromes; le troisième n'a plus de bacilles dans le mucus. Mais quelques bacilles granuleux apparaissent encore dans les lépromes. Un dernier malade cliniquement lépreux, mais pour lequel l'examen n'a montré de bacilles ni avant ni après le traitement, a manifesté une amélioration notable des lésions locales.

Les injections de B C G ont donné des abcès, rappelant le phénomène de Koch, dont l'évolution rapide a paru influencer favorablement les effets du traitement. Dans une nouvelle série de malades actuellement à l'étude, une dilution plus étendue du vaccin a permis d'éviter les abcès.

Nous avons cru devoir appeler l'attention sur ces premiers résultats, point de départ d'une recherche qui se poursuit.

*Institut Pasteur de Saïgon et Hôpital de Choquan.*

**Fig. 1** Facsimilé de l'article de R. Pons et Chastel / *Facsimile of article by R. Pons and Chastel (1926, Bull Soc Pathol Exot Filiales, 19(7):520-521)*

jeunes enfants par le BCG a entraîné une très nette diminution du nombre des nouveaux lépreux dépistés dans la classe d'âge de moins de 15 ans [16].

Ces constatations devaient rapidement déboucher sur l'idée, largement acceptée, qu'en dépistant et en traitant énergiquement les malades, tout en vaccinant systématiquement les enfants par le BCG, on pourrait se débarrasser d'un des plus anciens et des plus cruels fléaux de l'humanité. Malheureusement et bien que l'efficacité, au moins partielle, de la vaccination par le BCG dans la prophylaxie de la lèpre, ne soit pas discutée [14,21], force est de constater que la maladie n'est toujours pas vaincue. En effet, en 2011, même si la situation mondiale s'est un peu améliorée, il y a encore eu 219 075 cas nouveaux déclarés à l'OMS par 105 pays [20].

Par ailleurs, le BCG a continué jusqu'à nos jours à être utilisé, comme immunostimulant non spécifique, dans le traitement des cancers, en particulier celui de la vessie, avec comme rançon son inévitable cortège de BCGites, plus ou moins graves [1,9,11].

## Conclusion

La mise en évidence, en 1926, que le BCG avait un effet thérapeutique non négligeable, malheureusement transitoire, sur l'évolution de la lèpre, en particulier dans les formes lépromateuses, a suscité un intérêt évident. Elle a permis de ne pas laisser à l'abandon ces malades, face à leur terrible destin. Elle a permis ainsi d'attendre que la chimie de synthèse nous apporte, à la fin des années 1940, de nouvelles molécules d'une grande efficacité thérapeutique : les sulfones.

## Les auteurs de la note de 1926

René Pons (? – 1967), médecin des troupes coloniales, était, de 1923 à 1935, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Saïgon (microbiologie humaine et vaccins). De 1935 à 1946, il fut Secrétaire Général de la Société de Pathologie Exotique. En 1932, il fut envoyé en mission à l'Institut Pasteur de Dakar pour y étudier l'activité de deux vaccins anti-pestueux. Lorsqu'il a quitté le Corps de Santé Colonial, il était médecin lieutenant-colonel. En 1948, il a publié, avec le Médecin-Général Constant Mathis, un « Manuel de pathologie exotique » [13] (Fig. 1).

Louis Chastel (1883-1970), médecin des Troupes Coloniales, promotion 1910 du Pharo, était alors Médecin-Chef de l'hôpital de Choquan, situé près de Cholon. Cet hôpital de type pavillonnaire colonial qui existe toujours, était destiné à recevoir des patients atteints de maladies contagieuses, en particulier épidémiques (peste, choléra, variole), des prostituées et des lépreux.

Peu après son retour en France (1927), Louis Chastel prit sa retraite et s'installa, comme praticien, à Toulon. Il voyait encore des lépreux. Durant la Deuxième Guerre Mondiale, C.C se souvient très bien qu'à la nuit tombée, alors qu'il n'y avait plus de clients « habituels » dans la salle d'attente, son père recevait des malades ayant contracté la lèpre en Asie, en Afrique ou aux Antilles, auxquels il administrait toujours « son » traitement. Ces malades savaient, par le bouche-à-oreille, qu'ils seraient accueillis avec bienveillance.

**Remerciements** Nous remercions très sincèrement le service des archives historiques de l'Institut Pasteur (Johan Chevillard) et sa médiathèque scientifique (Sandra Legout) pour nous avoir communiqué les renseignements dont elles disposaient sur le Docteur R. Pons.

Les auteurs de cette note sont le fils et la petite fille de L. Chastel.

**Conflit d'intérêt** : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Brosman SA (1982) Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *J Urol* 128(1):17–30
2. Buscher H, Faye I, Languillon J et al (1973) Intérêt d'une stimulation immunitaire par BCG itératif dans le traitement de la lèpre lépromateuse. Nouveau bilan chez treize malades. *Bull Soc Méd Afr Noire Lang Franç* 18(4):470–476
3. Chambon L, Destombes P, Netter R (1957) Étude de l'allergie à la lépromine chez des lépreux vaccinés par le BCG. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 50(5):631–3
4. Delanoë E (1929) Traitement mixte de la lèpre : par l'injection intraveineuse de novarsénobenzol et par les injections intramusculaires de vaccin BCG; parfaite tolérance de cette méthode de traitement, la rétrocession rapide des phénomènes morbides. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 22(10):898–903
5. Floch H, Camain R (1948) Réaction de Mitsuda, immunité anti-lépreuse et vaccination par le BCG. *Arch Institut Pasteur de la Guyane et du Territoire de l'Inini. Publication N° 172 (mai 1948):5*
6. Floch H, Destombes P (1949) Traitement de la lèpre par le diamino-diphényl-sulfone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 42(9-10):434–9
7. Floch H, Destombes P (1950). Supériorité pratique de la diamino-diphényl-sulfone (1.358 F) sur les sulfones disubstitués dans le traitement de la lèpre. *Ann Inst Pasteur* 78(5):559–71
8. Grosset JH (1986) Recent developments in the field of multidrug therapy and future research in chemotherapy of leprosy. *Lep Rev* 57(S3):223–34
9. Hotz C, Juillard C, Feuillet S et al (2012) BCGite du gland révélant une BCGite disséminée. *Soc Fse Dermatologie, séance du 18 mars*
10. Jouenne P, Guillet R (1927) Deux cas d'amélioration de lèpre après traitement par le BCG. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 20(1):109–10
11. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG (1985) Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1,278 patients with bladder cancer. *J Urol* 135(2):272–4

12. Languillon J. (1986) Précis de Léprologie, Masson Edit, Paris, 290–3
13. Mathis C, Pons R (1948) Manuel de Pathologie Exotique. Presses Universitaires de France, Paris, 642 pp
14. Merle CS, Cunha SS, Rodrigues LC (2010) BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines* 9(2): 209–22
15. Montestruc E (1958) Evolution de l'intradermo-réction lépromine au cours de la vaccination par le BCG. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 51(4):472–3
16. Montestruc E (1959). Endémicité lépreuse et vaccination par le BCG de certaines catégories d'enfants à la Martinique. *Int J Leprosy* 27(2):97–102
17. Pons R, Chastel (1926) Essais sur l'action curative du vaccin antituberculeux BCG dans la lèpre. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 19(7):542–3.
18. Rakoto-Ratsimananga A, Ratsimananga-Urverg S, Botteau P (1970) L'Histoire de la lèpre en France peut aider à vaincre ce fléau dans le monde. *L'Aisne* 16:4–14
19. Remlinger P, Bailly J (1928) Essai de traitement de la Lèpre par le BCG. Innocuité absolue de doses très élevées du bacille. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 21(4):283–7
20. WHO (2012). Situation mondiale de la lèpre, 2012. *Weekly Epidemiol Record* 87(34):317–28
21. Zodpey SP (2007) Protective effect of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccine in the prevention of leprosy: a meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 73(2):86–93