

Détection de la sensibilité cutanée à la brucellose humaine par un antigène phénolo-soluble et prophylaxie de cette maladie par l'utilisation de la fraction phénolo-insoluble

G. Biron¹

M. C. L. Bentejac¹

N. Ajjan¹

BIRON (G.), BENTEJAC (M. C. L.), AJJAN (N.). Détection de la sensibilité cutanée à la brucellose humaine par un antigène phénolo-soluble et prophylaxie de cette maladie par l'utilisation de la fraction phénolo-insoluble. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, 40 (4) : 365-367.

Le dépistage de l'état allergique vis-à-vis de la brucellose peut être conduit par un test intradermique utilisant la fraction phénolo-soluble extraite de *Brucella abortus* biotype 1, souche B 19. Ce test apparaît comme satisfaisant à la fois comme test de sélection des sujets à la vaccination et comme test témoin d'une infection brucellique chez une population vaccinée ou non vaccinée. La fraction phénolo-insoluble extraite de la même souche B 19 délipidée s'avère antigénique et protectrice. Elle fut appliquée à 68 sujets appartenant à une population d'employés d'abattoirs, négatifs à l'IDR et en sérologie. Dix-sept p. 100 des sujets ont présenté une réaction fébrile avec, parfois, de l'asthénie. Ces symptômes, apparus en quelques heures ont duré en moyenne 48 heures. *Mots clés* : Homme - Brucellose - Diagnostic - Prophylaxie.

INTRODUCTION

En dépit de la régression, en Europe tout au moins, de la brucellose animale, la brucellose humaine reste dans de nombreux pays une maladie endémique. La raison en est que les seules mesures d'hygiène ne sont pas suffisantes pour permettre l'élimination des *Brucella*. C'est dire tout l'intérêt de la vaccination dans la prophylaxie active de la brucellose humaine.

Cette vaccination ne peut être effectuée en toute sécurité qu'à la seule condition d'être précédée d'un dépistage de l'état allergique du sujet vis-à-vis de la brucellose, dépistage qui a conduit à la réalisation d'un test intradermique utilisant la fraction phénolo-soluble extraite de bactéries délipidées de *Brucella abortus* biotype 1, souche B 19.

Cette fraction permet de révéler l'hypersensibilité retardée chez les sujets antérieurement sensibilisés aux *Brucella*.

L'antigène phénolo-soluble (PS) a une activité qui suit une loi dose/effet reliant le diamètre de la réaction cutanée à la dose d'antigène injectée. Cette loi a permis de définir l'unité biologique et la standardisa-

tion de la dose humaine à 3,3 U.M. pour 0,1 ml.

Le spectre d'activité de cette fraction est démontré par les réactions croisées obtenues chez des cobayes sensibilisés par *B. abortus*, *melitensis* ou *suis*.

Son utilisation chez l'homme s'opère selon la technique suivante :

- injections intradermiques de 0,1 ml sur la face antérieure de l'avant-bras
- lecture à la 48ème heure
- mesure des deux diamètres principaux des réactions ovalaires (appréciation de l'érythème et de l'oedème)
- moyenne des deux diamètres en mm.

Ce qui a permis de confirmer :

- d'une part sa fiabilité : utilisé chez des patients connus brucelliques, le test a révélé un état d'hypersensibilité retardée chez 95 p. 100 des sujets, alors que les réponses sont restées négatives chez les sujets ayant contracté une brucellose récente ou qui étaient atteints d'un état pathologique anergisant ;
- d'autre part sa spécificité : dans la population témoin, aucun sujet n'a révélé un état d'hypersensibilité retardée.

Ces résultats ont conduit à proposer ce test phénolo-soluble pour :

- l'aide au diagnostic de la maladie,
- l'évaluation épidémiologique de la prévalence et de l'incidence des brucelloses,
- la sélection des sujets à vacciner,
- le dépistage des sujets hyperergiques en vue de leur désensibilisation.

Résultant des travaux accomplis à Montpellier depuis 1967 par le Professeur J. ROUX et son équipe, un vaccin a été obtenu à partir de la fraction phénolo-insoluble, dite P.I., extrait de la même souche que le test.

Ce vaccin se présente sous forme d'une suspension de 1 mg d'extrait sec sous un volume de 0,5 ml par dose. Il convient de l'administrer par voie sous-cutanée, en deux injections séparées de 14 jours, suivies

1. Institut Mérieux, 58 avenue Leclerc, 69007 Lyon, France.

G. Biron, M. C. L. Bentejac, N. Ajjan

d'un rappel 18 mois plus tard en fonction de la persistance de l'exposition au risque de contamination et du résultat d'un nouveau test cutané.

La fraction phénolo-insoluble (complexe protéines-glycoprotéines-glycosaminopeptides) est celle qui, tout en étant antigénique et protectrice, est peu allergisante et dépourvue de toxicité immunisante chez la souris et le cobaye. Injectée à l'homme, elle entraîne l'apparition d'anticorps spécifiques.

Grâce à la collaboration des médecins du travail et de la direction des établissements, il a été possible d'intervenir dans 2 abattoirs de la région Rhône-Alpes. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence et l'incidence de la brucellose et de proposer aux sujets indemnes la vaccination contre la maladie.

Le protocole suivant a été adopté :

Tous les 6 mois, le personnel est convoqué pour une consultation médicale au cours de laquelle un test intradermique utilisant la fraction P.S. et une sérologie sont effectués. La lecture de la réaction cutanée a lieu 48 heures plus tard. Les sérologies pour la recherche des anticorps spécifiques ont été effectuées par les méthodes classiques de séro-agglutination de Wright et par immunofluorescence. Trois catégories distinctes de sujets sont ainsi définies, qui rejoignent celles exposées par PILET :

— Sujets positifs à l'IDR et négatifs en sérologie (s 40), considérés comme ayant eu un contage ancien.

— Sujets positifs à l'IDR et positifs en sérologie (≥ 40), considérés comme ayant une infection récente. Ces sujets sont alors l'objet d'une visite médicale approfondie.

— Sujets négatifs à l'IDR et négatifs en sérologie qui se voient proposer la vaccination.

Sur un total de 301 sujets, 106 (soit 35,2 p. 100) avaient une IDR positive, le diamètre moyen de la réaction cutanée étant de 17,35 mm. Cette réaction correspond à une induration, accompagnée le plus souvent d'une réaction de type inflammatoire avec oedème et rougeur. Chez les sujets qui avaient présenté une maladie brucellique, elle s'est accompagnée d'un réaction générale. Il est à noter que 21 sujets connus comme brucellisés ont présenté, sans exception, une IDR positive.

Si l'on considère le temps d'exposition au risque brucellique de ce groupe, on obtient une durée moyenne de 18 ans.

Les postes où l'on rencontre le plus de sujets contaminés sont, par ordre décroissant, le personnel des chaînes, les tripiers et les tueurs, bien qu'il n'existe pas de différence significative du taux de contamination entre ces divers postes. Par contre, le risque de contamination qui est de 50 p. 100 chez les sujets en

contact avec la viande, est significativement plus important que chez les sujets peu en contact, tels que le personnel administratif, le personnel d'entretien, ou celui de la vente. Dans ce second groupe, 16 p. 100 seulement des sujets sont positifs.

Cent soixante-douze travailleurs de la population contrôlée soit 67,5 p. 100 des sujets, avaient une IDR négative. Chez eux, la moyenne de la durée d'exposition au risque était de 10 ans, moyenne très significative par rapport au temps d'exposition des sujets positifs.

Il faut noter également la grande dispersion du temps d'exposition, puisqu'elle varie de 0 à 42 ans avec deux pics distincts : les sujets très anciens mais indemnes et ceux dont la durée d'exposition au risque est brève.

La vaccination, proposée à ces deux catégories à IDR négative, fut acceptée par 68 d'entre eux (soit 39,5 p. 100). Leur suivi a révélé des réactions locales tels que : douleur (62 p. 100), érythème (22,5 p. 100), induration (12,5 p. 100) ou prurit (8,5 p. 100). Sur le plan des réactions générales, 17 p. 100 des sujets ont présenté, soit à la première, soit à la deuxième injection, une réaction fébrile avec frissons et asthénie dans certains cas. Tous ces phénomènes sont apparus quelques heures après l'injection et ont eu une durée moyenne de 48 heures.

Chez ces sujets et sur d'autres également vaccinés, les résultats sérologiques post-vaccinaux ont montré, tant en séro-agglutination de Wright, qu'en immunofluorescence ou en épreuve à l'antigène tamponné, un taux moyen d'anticorps persistant à un niveau satisfaisant dans l'année qui suit, mais justifiant une vaccination de rappel au 18ème mois.

Un suivi de 12 mois de l'ensemble des travailleurs des abattoirs a montré que chez les sujets non vaccinés, l'apparition répétée du test P.S. restait négative chez ceux qui ne présentaient pas de variations sérologiques. Chez les sujets vaccinés, une étroite corrélation a été constatée entre l'apparition de la positivité de l'IDR et les variations de la sérologie : l'IDR faite 6 mois après la vaccination reste négative chez les sujets qui ne présentaient pas de variation importante de leur sérologie.

CONCLUSION

Les données cliniques exposées précédemment permettent de proposer :

— le vaccin brucellique phénolo-soluble à usage humain à toute personne vivant dans un environne-

ment à haut risque de contamination et si possible avant sa pénétration dans le milieu d'exposition au risque. Les réactions locales ou générales observées après vaccination sont sans commune mesure avec la clinique de la maladie.

BIRON (G.), BENTEJAC (M. C. L.), AJJAN (N.). Detection of cutaneous sensitivity to human brucellosis by means of phenol-soluble antigen, and prophylaxis of this disease by the use of the phenol-insoluble fraction. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, **40** (4) : 365-367.

Allergy to brucellosis can be detected by means of a test using the phenol-soluble fraction extracted from *Brucella abortus* biotype 1, strain B 19. This test appears satisfactory both as a means of selecting subjects to be vaccinated, and as a proof of brucellar infection in a vaccinated or non-vaccinated population. The phenol-insoluble fraction extracted from the same delipidated B 19 strain proves to be antigenic and to afford some protection. It was administered to 68 subjects, belonging to a population of abattoir workers, serologically and IDR- negative. Seventeen p. 100 of the subjects presented feverish reactions, and occasionally, asthenia. These symptoms appeared within a few hours and lasted on average 48 hours. *Key words* : Man - Brucellosis - Diagnosis - Prophylaxis.

— le test phénolo-soluble paraît satisfaisant à la fois comme test de sélection des sujets à la vaccination, et comme test témoin d'une infection brucellique chez une population vaccinée ou non vaccinée.

BIRON (G.), BENTEJAC (M. C. L.), AJJAN (N.). Detección de la sensibilidad cutánea a la brucelosis humana por un antígeno fenolo-soluble y profilaxia de esta enfermedad por el uso de la fracción fenolo-insoluble. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1987, **40** (4) : 365-367.

Se puede establecer un diagnóstico precoz del estado alérgico para con la brucelosis por una prueba intradérmica utilizando la fracción fenolo-soluble extraída de *Brucella abortus* biotipo 1, cepa B 19. Esta prueba parece satisfactoria a la vez como prueba de selección de los pacientes a la vacunación y como prueba testigo de una infección brucelica en una población vacunada o no. La fracción fenolo-insoluble extraída de la misma cepa B 19 sin lipido se revela antigenica y protectora. Se la administró a 68 pacientes perteneciendo a una población de empleados de mataderos, negativos a la IDR y en serología. Diez y siete p. 100 de los pacientes mostraron una reacción febril con, a veces, astenia. Estos síntomas ocurridos en algunas horas permanecieron 48 horas por término medio. *Palabras claves* : Hombre - Brucelosis - Diagnóstico - Profilaxia.