6 A PROPOS DU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL HISTOLOGIQUE DE LA LÈPRE LÉPROMATEUSE ET DE LA LÈPRE TUBERCULOÏDE

PROF. R. NOËL
*Laboratoire de Biologie
Faculté de Médecine de Lyon*

AND SOEUR MARIE-SUZANNE
*Laboratoire de Recherches de la Propagation
de la Fai, Facultés catholiques de Lyon, France*

Le diagnostic histologique différentiel entre la lèpre nodulaire et la lèpre tuberculoïde paraît souvent assez difficile. Cette difficulté tient à une similitude relative qui est surtout d'ordre topographique; cytologiquement les lésions semblent assez différentes et nos recherches nous ont montré qu'il est, peut-être, possible de trouver quelques caractères assez nets pour permettre d'établir, entre les deux catégories de lésions, une discrimination assez aisée.

Nous étudierons successivement ici, en les comparant dans l'une et dans l'autre affection, les lésions à la période d'état, à leur début et au cours de leur évolution régressive. Nous rappellerons, évidemment, des faits déjà bien connus, mais en y ajoutant quelques considérations d'ordre général susceptibles, selon nous, d'apporter quelques éclaircissements sur la pathogénie des lésions et partant sur le mécanisme de leur évolution. Nous signalerons aussi quelques détails, à notre avis très importants, et qui semblent n'avoir pas suffisamment retenu jusqu'ici l'attention des anatomo-pathologistes.

LES LÉSIONS A LA PÉRIODE D'ÉTAT

LÈPRE LÉPROMATEUSE

Topographie. — L'épiderme est aminci, parfois recouvert d'une mince couche desquamante. Les couches épidermiques, réduites en épaisseur, ne présentent plus la régularité qui caractérise l'évolution normale; elles appaissent plus ou moins intriquées et chevauchent les unes sur les autres. Quelques éléments dyskératosiques apparaissent discrètement çà et là. Mais la chose essentielle et caractéristique est l'effacement des papilles. La basale devient à peu près linéaire, sous-tendant, d'un trait presque rectiligne, l'épithélium malpighien amenuisé.

Le derme est formé de deux parties bien tranchées. Parallè-

lement à la face inférieure de la basale, on note une lame de tissu cellulo-fibrillaire absolument libre de tout élément réactionnel (Fig. 1). Cette bande claire est depuis longtemps connue comme un des éléments typiques de la lèpre lépromateuse. Au-dessous de ce matelas sous-épidermique, le derme est infiltré par des plages cellulaires plus ou moins vastes, plus ou moins confluentes, séparées par des tractus fibreux denses plus ou moins épais qui les limitent et les séparent les unes des autres. Sur les préparations colorées par le Ziehl, elles apparaissent formées d'amas fuchinophiles qui sont des amas de bacilles de Hansen. Si leur structure histologique échappe au faible grossissement, on peut cependant se rendre compte qu'elles sont parcourues, no peut dire centrées, par des capillaires sanguins dont l'existence constante est, parfois, difficile à constater du fait de la compression qu'exerce, sur eux, la masse des éléments cellulaires réactionnels qui les entoure de toutes parts et les réduit à une lumière presque virtuelle.

Autour des glandes sébacées ou sudoripares, on retrouve une réaction inflammatoire de même type qui entoure les acinis d'une sertissure d'épaisseur variable. Le tissu adipeux de l'hypoderme est parcouru par des traînées réactionnelles qui s'inscrivent, suivant les vaisseaux capillaires, entre les plages de vésicules adipeuses.

Cytologie.—Les plages réactionnelles, à la période d'état, sont constituées par des éléments assez divers. A côté de lymphocytes nombreux on peut voir, parfois, quelques rares mastocytes. Il n'existe jamais de polynucléaires éosinophiles. Les éléments essentiels et les plus abondants sont les histiocytes, à divers stades d'une évolution et d'une différenciation dont le terme est la cellule multi-vacuolaire, la cellule de Virchow. Mélangés aux lymphocytes, les histiocytes présentent leur aspect habituel: le noyau est clair, finement réticulé, pourvu de un ou deux nucléoles. Le protoplasme, homogène, discrètement acidophile, apparaît presque toujours surchargé d'innombrables bacilles de Hansen qui occupent la totalité de sa masse et le transforment en une sorte de buisson épineux. Il est curieux de constater que cette accumulation de bacilles paraît être sans grand inconvénient pour la cellule hôte. A en juger par les tests cytologiques habituellement utilisés, cet envahissement microbien réalise une cohabitation sans dommages. Le noyau histiocytaire conserve sa structure habituelle, son réticulum ténu, ses nucléoles. On ne constate, en effet, aucune trace de pycnose ou de caryolyse.

A côté des ces histiocytes homogènes, chargés de bacilles,

on en voit d'autres, encore identifiables par leur noyau et dont le protoplasme est creusé de une ou deux ou plusieurs vacuoles de petite taille, qui grandissent peu à peu et refoulent progressivement le noyau à la périphérie du corps protoplasmique distendu. Cette évolution est très facile à observer et l'on peut, sans difficulté, sur les coupes convenablement colorées, suivre la genèse progressive de la cellule de Virchow à partir de l'histiocyte (Fig. 7). A un stade plus avancé, on ne retrouve plus trace de noyau; les vacuoles ont fusionné en un vaste trou clair encore limité par une mince condensation protoplasmique périphérique linéaire et dans l'intérieur duquel on trouve, amassés et tassés, des myriades de bacilles. C'est à ces formations, d'aspect bizarre et au premier abord assez énigmatique, que Peyron donnait le nom pittoresque de "poubelles." Il s'agit d'amas bacillaires inclus dans une vacuole géante, englobant la totalité du corps protoplasmique de la cellule de Virchow, dont le noyau a, sans doute, disparu, ou, en tout cas, n'est plus visible, mais dont la limite protoplasmique est encore marquée par une condensation périphérique linéaire limitant le "trou clair."

Dans les amas réactionnels dont il vent d'être question et où on rencontre des lymphocytes et des histiocytes à des stades divers d'une évolution dont le terme est la cellule de Virchow, on ne voit jamais, nous tenons à le souligner, ni polynucléaires éosinophiles, ni cellules géantes.

Au stade que l'on pourrait qualifier de maximum, les lésions modifient légèrement leur topographie et leurs caractères cyto-logiques, sans que rien soit changé dans la bande claire sous-épithéliale qui demeure constituée par un tissu cellulofibrillaire peu dense et libre de tout élément réactionnel. Le tissu conjonctif scléreux qui, en dessous de cette bande sépare les nappes réactionnelles, s'étend, se transforme en plages, qui, désormais, se substitueront aux minces travées pour séparer plus largement les nappes réactionnelles apparemment amenuisées. Le tissu conjonctif sera constitué par de gros trousseaux fibreux entrelacés ou disposés parallèlement les uns aux autres et grâce auxquels seront réalisés la limitation plus précise, l'encerclement et le tassement progressif des amas de cellules inflammatoires.

C'est au sein de ces amas contractés qu'apparaîtront de façon très tardive, on le voit, des cellules multinuclées géantes qu'il faut bien se garder de confondre avec les cellules géantes, d'apparition précoce, qui ont valu son nom à la lèpre tuberculoïde. Les cellules géantes de la lèpre lépromateuse n'existent jamais, nous

l'avons dit, dans les stades initiaux des lésions. De plus, elles sont, ici, caractérisées par la disposition des noyaux, disséminés sans ordre, en amas plus ou moins compacts, au sein du protoplasme, comme dans les macrophages ordinaires ou, encore, comme dans les myéloplaxes. Aucune tendance à la disposition en couronne périphérique. Après coloration par le Ziehl, l'intérieur de ce plasmode apparaît uniformément coloré en rouge. La coloration de Volkonsky, après fixation avec le Nemec, y fait apparaître deux catégories d'éléments (Fig. 2). On aperçoit, colorés en rouge, des cristaux véritables et des éléments filamenteux que l'on peut supposer représenter le chondriome. Un magma grenu, apparemment lysé et qui représente, sans doute, les débris de corps bacillaires est, au contraire, coloré en vert.

Nous ne savons rien sur la valeur et la nature des édifications cristalloïdes intracellulaires teintés en rouge (4, 2). La seule chose que l'on puisse dire est qu'elles nous ont paru signer un pronostic assez défavorable, du fait que tous les malades chez lesquels de pareilles concrétions ont été vues, ont évolué assez rapidement vers une issue fatale. Il y a là, peut-être, un indice qui pourrait être important, si les recherches ultérieures confirment la valeur que nous sommes tentés de lui attribuer.

LÈPRE TUBERCULOÏDE

Topographie.—L'épiderme légèrement aminci présente, ici encore, une bande sensiblement rectiligne traduisant un effacement plus ou moins complet des papilles. Mais la bande claire sous épithéliale n'existe pas (Fig. 3). L'infiltration réactionnelle arrive au contact de la partie profonde de l'épiderme, supprimant toute transition entre l'épiderme et le derme. Le derme apparaît massivement envahi par des nodules inflammatoires d'un type très particulier et au sein desquels, dès le faible grossissement, on reconnaît les îlots de cellules épithélioïdes centrés par des cellules géantes, exactement comparables à ceux rencontrés, en particulier, dans la tuberculose (Fig. 4). Autour de ces nodules épithélioïdes, dans la masse des autres éléments réactionnels, on saisit les sinuosités des capillaires sanguins qui, ici, comme dans la lèpre lépromateuse servent d'axe à ces édifications.

Cytologie.—Les nodules montrent la structure classique du nodule tuberculeux (Fig. 5). Une nappe d'éléments plus ou moins allongés, à protoplasme acidophile, disposés parallèlement les uns aux autres ou intriqués sans ordre: les cellules épithélioïdes bien connues de tous. Souvent, au milieu d'elles, ou

placées plus ou moins excentriquement, une cellule géante multinuclée dans laquelle les noyaux forment une couronne marginale disposée en demi-cercle; le protoplasme qui occupe le reste de la surface cellulaire ne renferme jamais rien qui de près ou de loin puisse ressembler à des bacilles de Hansen.

Autour de ces nodules épithélioïdes, nous retrouvons une sertissure plus ou moins épaisse d'éléments réactionnels. Il y a, surtout, des lymphocytes, quelques histiocytes indifférenciés, et des éléments dont l'importance nous paraît capitale (1): des éosinophiles en nombre variable, mais d'existence constante (Fig. 8). Il s'agit de polynucléaires éosinophiles que l'on voit non seulement au contact plus ou moins immédiat de la périphérie des nodules, mais souvent assez loin et comme perdus dans le tissu conjonctif scléreux qui encercle, ici comme dans la lèpre vraie, les édifications inflammatoires.

Les caractères cytologiques de ces éléments sont donc absolument différents de ceux du plasmode de type macrophogique rencontré au stade ultime de la lèpre lépromateuse. On peut dire, à notre avis que la présence de polynucléaires éosinophiles est, avec les cellules épithélioïdes et les cellules géantes à couronne de noyaux périphériques, un des meilleurs caractères histologiques de la lèpre tuberculoïde. On ne les rencontre jamais dans la lèpre lépromateuse.

LES LÉSIONS A LA PÉRIODE DE DÉBUT

Topographie.—Le diagnostic différentiel entre la lèpre lépromateuse et la lèpre tuberculoïde est très difficile, sinon impossible, au cours de la période initiale de l'évolution des lésions. Dans l'un et l'autre cas on constate, autour des vaisseaux capillaires du derme, une augmentation de l'épaisseur du revêtement périthélial. Cet épaissement est surtout dû à une sorte de dissociation des éléments du périthélium d'Eberth (3). Cette dissociation, qui paraît être le phénomène le plus remarquable, est cependant accompagnée d'une multiplication des cellules réticulo-endothéliales du périthélium qui s'exprime parfois par la présence de mitoses (Fig. 9).

Aux histiocytes, seuls présents au début des lésions, et qui sont des éléments préexistant sur place, s'ajoutent, peu à peu mais toujours secondairement, des lymphocytes. La réaction initiale est uniquement péricytaire et se développe exclusivement, d'abord, avec l'aide des éléments réticulo-endothéliaux locaux du périthélium d'Eberth. C'est à leur présence que l'on doit l'aspect

péri-vasculaire caractéristique des lésions observées au début de la lèpre tuberculoïde comme de la lèpre lépromateuse.

Cytologie.—L'évolution cytologique, à l'inverse de l'aspect topographique, permet un diagnostic différentiel relativement facile.

Dans la lèpre lépromateuse, l'examen des espaces péri-capillaires montre des histiocytes assez volumineux, souvent arrondis, libérés de la trame réticulo-endothéliale péricytaire. Il existe, la, fréquemment des bacilles de Hansen isolés ou groupés par 2 ou 3. Une observation attentive montre, parfois, un bâtonnet fuochinophile dans le corps protoplasmique d'une cellule endothéliale (Fig. 10). On peut, enfin dans certains cas observer dès ce stade un ou deux lymphocytes mélangés au histiocytes péricytaires.

Dans la lèpre tuberculoïde, si l'on retrouve la même réaction du S. R. E. péricapillaire, on ne rencontre pas de bacilles de Hansen inclus dans les cellules. Par contre, un élément nouveau intervient tout-à-fait caractéristique, selon nous; les polynucléaires éosinophiles. Leur présence est constante (Fig. 6). Ils existent rarement à l'intérieur du périthélium proprement dit. On les rencontre surtout à la périphérie, à l'état isolé, en un point quelconque du tissu conjonctif. Ces cellules éosinophiles ont un noyau polylobé; leur protoplasme renferme des granulations assez volumineuses, réfringentes, souvent rondes, parfois plus ou moins allongées et prenant alors un aspect vaguement bacilliforme. Elles se colorent par le Ziehl, d'où une confusion possible avec le bacille de Hansen. Il faut cependant souligner que la coloration n'est pas tout-à fait identique. Le Ziehl teinte les granulations éosinophiles en rose grisâtre, tandis que les bacilles apparaissent colorés en rouge foncé brillant. Toute incertitude est, en tout cas, facilement levée par l'utilisation de l'éosine qui colore ces édifications en rouge, mais laisse parfaitement incolore les bacilles de Hansen. Le diagnostic différentiel est, ainsi assez aisé.

Nous avons, assez souvent, observé un fait curieux. Certaines cellules chargées de granules éosinophiles peuvent les essaimer dans le tissu conjonctif ambiant, où elles restent libres. Il se produit là un véritable phénomène de "clamatose" qui aboutit à la libération de grains éosinophiles que l'on peut retrouver, ainsi, en un point du tissu conjonctif, parfois très éloigné de toute cellule éosinophile. Sur des préparations colorées par le Ziehl, ces granulations, isolées ou groupées en amas de formes diverses, peuvent en imposer pour des bacilles ou des débris de

corps microbiens. Là encore, la coloration spécifique par l'éosine leve tous les doutes et démontre la nature exacte de ces formations. Il arrive parfois que ces granulations libérées sont secondairement phagocytées par des histiocytes que l'on voit alors chargés d'un ou deux grains acidophiles intra protoplasmiques, qui, eux aussi, peuvent être pris pour des vestiges bacillaires; leur éosinophilie élective tranchera encore le diagnostic.

Nous osons à préciser que les considérations que l'on vient de lire n'autorisent pas à nier la possibilité de la présence du bacille de Hansen dans la lèpre tuberculoïde, mais, simplement, tendent à souligner que la présence de polynucléaires éosinophiles est caractéristique de cette affection. En effet, comme nous le montrerons dans un travail ultérieur, on peut, sur les préparations de rats inoculés avec le bacille de Hansen, constater la co-existence de bacilles colorés en rouge brillant et de cellules à granulations éosinophiles teintées en rouge grisâtre par la fuchsine, et cela jusqu'à disparition complète des premiers. Nous devons cependant, en terminant, signaler que dans les cas de lèpre tuberculoïde humaine étudiée par nous il n'a jamais été possible d'identifier des bacilles de Hansen.

En somme, si, du point de vue topographique, les lésions initiales sont identiques dans la lèpre lépromateuse et dans la lèpre tuberculoïde avec leurs coulées réactionnelles à disposition périvasculaire, la cytologie peut montrer, dans le premier cas, des bacilles phagocytés par les cellules du périthélium d'Eberth, dans le second cas, elle montre de façon constante une réaction éosinophile qui n'existe jamais dans la lèpre lépromateuse.

ETUDE DES STADES DE RÉGRESSION

Possibles quoique exceptionnels dans la lèpre lépromateuse, les phénomènes de régression sont constants dans la lèpre tuberculoïde. Ils consistent, essentiellement, dans la pénétration progressive et la dissociation des plages réactionnelles, caractéristiques de la période d'état, par de la fibrose à gros faisceaux qui, peu à peu, se substitue à elles, en les amenuisant progressivement. Le résultat de cette pénétration est la réapparition, lentement progressive, de l'ordonnance péri-capillaire du tissu réactionnel caractéristique de la période initiale. Cette ordonnance était pratiquement impossible à reconnaître au sein des nappes étendues et denses de la période d'état. Dégagés peu à peu, les capillaires réapparaissent à la phase de guérison entourés de leur gaine péricytaire et dessinant les contours des trousseaux fibreux dans l'intérieur desquels ils continuent à circuler.

RÉSUMÉ

Le but de ce travail a été d'indiquer et de souligner quelques différences morphologiques fondamentales qui doivent permettre, selon nous, de distinguer, du point de vue histologique, la lèpre lépromateuse de la lèpre tuberculoïde.

1. *Cellules géantes*.—(a) Dans la lèpre lépromateuse, leur apparition est tardive; elles n'existent jamais qu'en petit nombre et renferment toujours des bacilles de Hansen. Les noyaux sont répartis dans toute la masse protoplasmique comme dans les macrophages et les myéloplaxes. Le protoplasme a des limites floues. Il n'existe jamais de cellules épithélioïdes, mais seulement des lymphocytes mélangés aux histiocytes réactionnels.

(b) Dans la lèpre tuberculoïde, l'apparition de cellules géantes est très précoce; leur nombre est toujours important; elles ne renferment jamais de bacilles de Hansen. Ces noyaux sont, comme dans la cellule géante tuberculeuse, disposés en couronne à la périphérie d'un protoplasme à limites nettes. Elles sont, enfin, comme dans la tuberculose, toujours incluses dans une nappe de cellules épithélioïdes caractéristiques.

2. *Cellules éosinophiles*.—Les polynucléaires éosinophiles ne se rencontrent pas dans la lèpre lépromateuse; ils existent d'une façon constante dans la lèpre tuberculoïde dont ils constituent, d'après nos observations, un élément très caractéristique.

Rappelons que la réaction péricytaire, commune aux deux types de la lèpre, est primitive. C'est un phénomène local qui a pour point de départ et pour siège le système réticulo-endothélial péricapillaire, le périthélium d'Eberth, et précède l'extravasation lymphocytaire qui est un phénomène secondaire d'apparition plus tardive.

BIBLIOGRAPHIE

1. MARIE-SUZANNE (SOEUR) and NOËL, R. Sur la présence de polynucléaires éosinophiles et de mastocytes dans les lésions cutanées de la lèpre tuberculoïde. *Bull. Histol. Appl.* (1948) 5-7 (No. 1).
2. MARIE-SUZANNE (SOEUR) and POLICARD, A. Recherches cytologiques sur les inclusions astéroïdes de certaines cellules géantes lépreuses. *Bull. Histol. Appl.* **23** (1946) 143.
3. NOËL, R. and MARIE-SUZANNE (SOEUR). The role of the capillary perithelium in the formation of the cutaneous leproma. *Internat. J. Leprosy* **17** (1949) 61.
4. PEYRON, A. and MARIE-SUZANNE (SOEUR). Sur la distinction des bacilles et des mitochondries dans les lésions de la lèpre humaine. *Compt. rend. Soc. Biol.* **135** (1941) 213.

LÉGENDE DES FIGURES

PLATE 15

- FIG. 1. Lèpre lépromateuse, topographie des lésions.
- FIG. 2. Lèpre lépromateuse, cellules géantes avec inclusion cristalloïde.
- FIG. 3. Lèpre tuberculoïde, topographie des lésions.
- FIG. 4. Lèpre tuberculoïde, nodule constitué.
- FIG. 5. Les cellules géantes dans la lèpre tuberculoïde.
- FIG. 6. Lèpre tuberculoïde, éosinophile dans un vaisseau.