

ETUDE HISTOLOGIQUE DES LÉSIONS PROVOQUÉES
CHEZ LE RAT SAUVAGE PAR L'INOCULATION
DE BACILLES DE HANSEN

PROF. R. NOËL

*Laboratoire de Biologie
Faculté de Médecine de Lyon*

ET SOEUR MARIE-SUZANNE

*Laboratoire de Recherches de la Propagation
de la Foi, Facultés Catholiques de Lyon*

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la transmission de la lèpre humaine à divers animaux (5).¹ Ces recherches antérieures à 1912 ont porté sur le lapin, le singe et le rat; elles semblent n'avoir donné que des résultats douteux ou négatifs. Cependant, Bayon (1), par injections de bacilles humains dans le testicule du rat, a réussi à provoquer après 4 mois, des lésions renfermant des bacilles dont la réinoculation à d'autres animaux a donné, au bout de six mois, des lésions lépreuses dans la rate, le foie et les ganglions avec, selon l'auteur, multiplication évidente des germes. Marchoux et ses collaborateurs, ayant repris ces expériences, concluent que les bacilles de Hansen inoculés dans le testicule du rat sont susceptibles de se conserver pendant deux ans au point d'inoculation, mais sans provoquer de généralisation.

Watanabe, en 1935 (7), travaillant sur le rat, voit, après injection de tissu lépreux, la formation d'un tissu connectif avec quelques cellules géantes et des bacilles acido-résistants. Les nodules et les bacilles disparaissent entre 70 et 100 jours. Le même auteur, se plaçant dans les mêmes conditions expérimentales, mais utilisant une suspension de bacilles, observe, en 1938 (8), une réaction constitué d'abord par une infiltration de cellules rondes avec nodules épithélioïdes, dont le centre, parfois nécrose, contient des bacilles qui donnent l'impression de s'être multipliés. Ultérieurement, on peut voir des globi et des cellules géantes. Des nodules pseudo-tuberculeux ont été trouvés dans les ganglions.

Flye-Sainte-Marie (3), et Fite (2), travaillant l'un et l'autre sur le rat inoculé avec du matériel de lèpre humaine observent des agglomérats nodulaires de cellules épithélioïdes typiques

¹ For considerations of space, several references to work done with animals other than rats have been eliminated from this article.—EDITOR.

entourées de lymphocytes. Mais, tandis que le premier de ces auteurs déclare que la recherche des bacilles sur les coupes est restée négative, Fite constate que ces édifications renferment, pendant les premiers mois, de nombreux bacilles qui disparaissent ensuite.

EXPERIMENTAL

Nous avons repris cette étude, du seul point de vue histologique, en utilisant diverses races de rats: rat sauvage, rat blanc, et rat pie provenant du croisement des deux races précédentes. 43 séries d'animaux, constituant un total de 175 rats, ont été mis en expérience.

Dans le présent travail nous rapportons seulement les résultats obtenus sur les animaux de race sauvage parce que, chez eux, la rapidité relative de l'évolution des lésions, ainsi que les réactions provoquées, nous paraissent particulièrement nettes et significatives.

Protocole.—15 rats sauvages, 8 mâles et 7 femelles, de tailles sensiblement égales et paraissant d'un âge à peu près identique, ont été capturés en même temps, dans la même cave. Endormis dans les masses de capture, ils ont subi, le même jour, une injection du même inoculat préparé à partir d'un nodule prélevé sur le lobe de l'oreille d'un lépreux C3, puis écrasé avec une pince dans du sérum physiologique et filtré sur une couche de coton entre deux épaisseurs de gaze, afin d'avoir une suspension de bacilles aussi pure que possible.² Toutes ces manipulations ont été faites suivant les règles de l'asepsie la plus stricte. Les mâles ont été inoculés dans les testicules, les femelles dans la peau de l'aîne. Chaque animal a reçu 0.1 c. c. de l'émulsion.

Pendant la durée de l'expérience, 8 animaux étaient perdus ou sont morts 11 rats seulement ont pu être utilisés: 7 mâles et 4 femelles. Les testicules des rats mâles ont été prélevés à des intervalles de temps variables, suivant leur état physique, entre le 10^e et le 90^e jour, pour 6 d'entre eux. Un animal a pu être conservé 10 mois. Les femelles ont été sacrifiées 14, 16, 19 et 20 mois après l'inoculation. Des prélèvements de peau ont été faits sur elles en vue d'étudier les résultats tardifs de l'inoculation sur des lésions anciennes.

Les pièces, testicules et peaux, ont été fixées par le liquide de Hollande, puis colorées soit par le Ziehl-bleu de méthylène, soit par l'hématéine-éosine, soit par le trichrome de Masson avec,

² L'élimination des déchets cellulaires nous paraît indispensable à l'obtention d'une lésion spécifique, uniquement due au bacille lui-même.

dans certains cas, coloration combinée des bacilles suivant la technique mise au point par l'un de nous (4).

A. ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS
OBSERVÉES SUR LE TESTICULE

Sur les sept mâles utilisés pour cette étude, neuf prélèvements ont été pratiqués, les 10e, 15e, 30e, 37e, 43e, 58e, 60e, 64e et 300e jour après l'inoculation du même filtrat de léprosome humain.³ Nous engloberons dans la même description d'ensemble l'évolution des lésions constatées les huit premiers animaux, évolution qui semble représenter la marche habituelle du processus. Au contraire, l'évolution constatée chez le rat sacrifié au 10e mois, nous paraissant comporter certaines particularités remarquables, un compte-rendu spécial lui sera consacré.

1) ÉVOLUTION HABITUELLE DES LÉSIONS: TYPE TUBERCULOÏDE

Un certain nombre de stades peuvent être distingués.

Premier stade.—Dès le 10e jour, le point d'inoculation apparaît constitué par des histiocytes tantôt isolés, tantôt confluents et groupés en nodules: tous sont chargés de bacilles nombreux, intensément fuchsinophiles, inclus dans le protoplasma. Des cellules lymphocytoïdes infiltrent les interstices qui séparent les histiocytes en même temps qu'elles se répartissent à la périphérie du granulome.

En dehors du point d'inoculation le testicule paraît, topographiquement, normal (Fig. 1). Les travées de tissu interstitiel ne sont pas augmentées de volume; les tubes séminifères sont intacts. Cependant, l'examen à l'immersion montre que les cellules histiocytaires qui forment les minces trabécules intertubulaires renferment, presque toutes, quelques rares bacilles qui ont déjà émigré, même très loin, du point d'inoculation. On peut apercevoir, de loin en loin, un élément lymphocytoïde (Fig. 2) et quelques rares polynucléaires éosinophiles.

Deuxième stade.—On voit, au point d'inoculation, des édifications nodulaires nombreuses formées de cellules épithélioïdes très caractéristiques, juxtaposées, sans lymphocytes intercalés entre elles. De nombreux bacilles, souvent groupés "en fagots," sont inclus dans les corps protoplasmiques; quelques-uns sont disséminés, à l'état isolé, entre les cellules. On remarque de rares cellules géantes avec bacilles inclus. Des lymphocytes

³ Les prélèvements des 10e et 15e jours ont été faits sur le même animal, ainsi que ceux des 43e et 60e jours.

entourent ces plages histiocytaires épithélioïdes à la manière d'un cercle assez dense, mais discontinu.

En dehors du point d'inoculation, le tissu interstitiel est, dans l'ensemble, inchangé. On remarque, cependant, quelques points un peu épaissis au niveau desquels les forts grossissements décèlent l'existence de petits nodules, toujours axés par des vaisseaux capillaires, et formés d'histiocytes dont le protoplasme renferme de nombreux bacilles tassés les uns contre les autres. Les lymphocytes, venus par diapédèse, commencent à s'égréner dans les espaces intertubulaires en s'insinuant entre les groupes d'histiocytes bacillifères, comme dans les larges intervalles qui séparent les histiocytes encore isolés, mais de plus en plus riches en bacilles, qui continuent de former l'essentiel des trabécules non épaissis du tissu interstitiel.

Troisième stade.—Les édifications épithélioïdes du granulome d'inoculation restent ce qu'elles étaient au stade précédent, sauf en ce qui concerne la sertissure lymphocytaire périphérique, toujours discontinue mais devenue plus dense. Les bacilles inclus dans les nodules sont manifestement moins nombreux.

En dehors du point d'inoculation, le tissu interstitiel paraît encore inchangé dans son ensemble, mais le nombre des nodules à cellules claires est plus considérable qu'au stade précédent. Les bacilles ne sont plus tassés, mais dispersés et moins nombreux dans les corps protoplasmiques. En revanche, les lymphocytes sont plus abondants. Presque partout épars sans ordre, ils montrent cependant une tendance nette à se concentrer autour des petites plages claires et les histiocytes ont pris une allure épithélioïde nette. La région sous-capsulaire paraît être celle où les nodules épithélioïdes typiques se constituent de la façon la plus précoce (Figs. 3 et 4). Quelques éosinophiles sont à signaler.

Quatrième stade.—Le point d'inoculation est représenté par un foyer nécrotique entouré par une épaisse couronne réactionnelle histio-lymphocytaire, formée d'ilots adjacents de cellules épithélioïdes ponctués de cellules géantes, le tout serti par une marge lymphocytaire d'épaisseur inégale, encore discontinue, mais dont l'importance paraît encore accrue (Fig. 5). Les bacilles existent encore, souvent réduits à l'état de granulations fuchsinophiles, parfois encore en fagots, dans le protoplasma des histiocytes épithélioïdes et des éléments multinucléés.

En dehors du point d'inoculation, les tubes séminifères sont toujours intacts. Le tissu intertubulaire est ponctué de nodules épithélioïdes de plus en plus nombreux, mais sans que cela

entraîne un épaississement global de l'ensemble des trabécules interstitiels. Ces nodules épithélioïdes sont presque tous entièrement encadrés par des lymphocytes et l'on n'y rencontre plus que quelques rares bacilles, presque tous granuleux. Au contraire, et faisant contraste, les bacilles restent nombreux et intensément fuchsinophiles dans les histiocytes restés libres, en dehors des amas épithélioïdes entourés de leur sertissure lymphocytaire périnodulaire (Fig. 6).

Cinquième stade.—Au point d'inoculation, ilots nécrotiques centraux, cellules épithélioïdes et cellules géantes apparaissent comprimés, enserrés dans l'encadrement lymphocytaire désormais continu et épais. Il n'existe plus de bacilles identifiables, mais seulement quelques granulations rougeâtres ou ocrées, par endroits réfringentes, avec quelques rares batonnets également réfringents, les uns et les autres situés à l'intérieur du protoplasma des cellules épithélioïdes et des cellules multinuclées.

En dehors du point d'inoculation le tissu interstitiel a pris, en certains endroits, une épaisseur telle que les tubes séminifères immédiatement adjacents sont refoulés et plus ou moins comprimés; mais il ne paraît pas que l'épithélium séminal en soit, pour autant, altéré, du moins dans l'immense majorité des cas (Figs. 7 et 8). Les nodules épithélioïdes, augmentés en nombre et surtout en dimension, apparaissent, comme dans le granuloma d'inoculation, entièrement encerclés par une marge lymphocytaire importante. Quelques éosinophiles sont épars çà et là. Les bacilles sont alors complètement absents. Seules existent quelques granulations ocre et réfringentes. On ne rencontre de bacilles de Hansen reconnaissables que dans les très rares nodules où la sertissure lymphoïde est encore incomplète.

En somme, l'étude des six testicules examinés permet de résumer de la manière suivante le film évolutif des lésions observées.

1°—Au niveau du point d'inoculation, constitution d'un bloc réactionnel très précoce, avec magma central plus ou moins nécrotique, entouré d'une coque constituée par des cellules épithélioïdes noyées dans une nappe plus ou moins épaisse d'histiocytes et de lymphocytes. Ce bloc réactionnel refoule plus ou moins les tubes séminifères situés à sa périphérie immédiate, sans que ceux-ci semblent avoir subi, de ce fait, une altération appréciable.

2°—En dehors du point d'inoculation, dans le tissu conjonctif intertubulaire, pendant une première période de durée variable suivant les animaux, le tissu conjonctif intertubulaire conserve,

dans son ensemble, son aspect normal en trabécules ténus. Entourés de minces fibrilles collagènes, on trouve, là, des capillaires entourés d'histiocytes d'allure banale, de quelques éosinophiles, et de quelques fibrocytes. Il n'existe partiquement pas de lymphocytes; mais, fait très important, certains histiocytes contiennent, très tôt et très loin du point d'inoculation, des paquets de bacilles fuchsinophiles, et cela dès le 10ème jour.

Ultérieurement, en même temps que s'accroissent certains points nodaux du réseau interstitiel, on assiste à l'apparition de quelques lymphocytes dont le nombre ira en augmentant progressivement et qui s'insinuent, sans ordre apparent, entre les histiocytes.

Enfin, l'organisation nodulaire s'installe, d'abord exclusivement formée par des histiocytes qui, peu à peu, s'étirent en cellules épithélioïdes en se tassant les unes contre les autres. Les nodules sont ensuite progressivement entourés par des lymphocytes qui finissent par constituer une sertissure continue (Fig. 9). A l'intérieur de ces édifications on ne voit pratiquement plus de bacilles de Hansen identifiables comme tels, mais seulement des granules fuchsinophiles dispersés qui sont peu à peu remplacés par des granulations brunâtres, plus ou moins réfringentes, qui persistent seules lorsque la sertissure lymphocytaire est constituée.

Il s'agit, en somme, d'une évolution histologique rappelant, de très près, les caractères essentiels présentés par la lèpre tuberculoïde humaine.

II) EVOLUTION DE TYPE MIXTE: TUBERCULOÏDE ET LEPTOMATEUSE

Un animal, sacrifié dix mois après l'inoculation, a présenté une évolution assez différente de celle qu'on vient de lire, pour mériter une description spéciale.

Le tissu interstitiel apparaît, dans presque toute l'étendue du testicule, très augmenté de volume et constitué par de larges travées qui refoulent les tubes séminifères, dont le revêtement séminal paraît, ici, assez souvent altéré (Figs. 10 et 11). En quelques rares points, cependant, où les trabécules intertubulaires ont conservé leur épaisseur normale, on remarque des plages, assez mal délimitées à leur surface et dont la structure semble, au faible grossissement, assez confuse. Il s'agit là, en réalité, de deux types de lésions histologiques différentes, dont la coexistence caractérise une évolution particulière à l'animal en cause.

a) Dans les travées de tissu interstitiel augmentées de volume, on retrouve soit des histiocytes arrondis, bourrés de

bacilles, apparemment normaux et mélangés sans ordre avec des lymphocytes et quelques éosinophiles; soit des plages où les histiocytes se groupent en prenant l'allure de cellules épithélioïdes tandis que les lymphocytes s'ordonnent autour d'eux, constituant une sertissure plus ou moins régulière et d'épaisseur variable; soit encore des nodules épithélioïdes complète avec encadrement lymphocytaire complet (Figs. 14 et 12). A l'intérieur de ces formations nodulaires on ne voit plus que quelques bacilles, assez difficilement identifiables comme tels, et voisinant avec des granulations libres et agminées, généralement teintées en marron avec un vague reflet rouge, dont certaines paraissent intracellulaires, tandis que d'autres sont libres, vraisemblablement à la suite de la désintégration du protoplasme des cellules épithélioïdes qui les renfermaient. Certaines de ces granulations, dont il paraît logique d'admettre qu'elles représentent des débris bacillaires, apparaissent réfringentes lorsqu'on abaisse le condensateur. Ailleurs, ces granulations intra- ou extra-cellulaires, isolées ou groupées en amas, sont dépourvues de toute coloration et ne sont plus visibles que par leur réfringence. On les voit tantôt arrondies, tantôt en courts bâtonnets, tantôt allongées et offrant alors l'aspect de minuscules cristaux, avec extrémités anguleuses. Il y a là un fait curieux, peut-être à retenir au point de vue de l'origine possible des gros cristaux rencontrés dans certaines lésions lépreuses particulièrement avancées et qui ont été signalées chez l'homme, par l'un de nous, en collaboration avec Peyron (6).

b) A côté de ces lésions qui reproduisent, en somme, celles d'allure tuberculoïde déjà décrites à propos des autres rats en expérience, il existe, en deux ou trois endroits, des amas mal délimités (Fig. 15), constitués par des cellules intensément fuchsinophiles qui attirent le regard même au faible grossissement. Un examen plus précis montre que ces amas sont, en réalité, axés par un ou plusieurs capillaires; ils sont péricytaires. Autour des vaisseaux coupés transversalement ou plus ou moins obliquement, dans les mailles du réticulum collagène ou précollagène, beaucoup d'histiocytes, répartis sans ordre, apparaissent littéralement bourrés de bacilles intensément fuchsinophiles, isolés ou tassés en fagots denses dans toute la surface de l'aire protoplasmique et offrant toutes les apparences d'une vitalité intense (Fig. 13). Dans ce champ histiocyttaire, farci de bacilles de Hansen, on ne voit pratiquement pas de lymphocytes, mais on constate la présence de globis.

De pareilles images, où l'on voit un dispositif péricyttaire,

avec d'innombrables bacilles, uniquement constitué par des histiocytes typiques sans trace de lymphocytes, contrastent avec les lésions nodulaires épithélioïdes entourées d'une sertissure lymphocytaire et qui ne renferment plus que des débris bacillaires. Ici, l'idée s'impose, presque à l'évidence, qu'il s'agit de lésions très comparables, sinon morphologiquement identiques, à celles observées dans la lèpre lépromateuse. En tout cas, leur présence prouve, sans contestation possible, que les bacilles de Hansen existent encore, en parfait état apparent, dix mois après leur inoculation dans le testicule et sans que se soit encore organisé autour d'eux le complexe nodulaire défensif, de type tuberculoïde, formé par les amas épithélioïdes entourés de lymphocytes.

Sans doute, un pareil type de lésions est rare. Il n'existe qu'en deux points du testicule qui, partout ailleurs, présente les images nodulaires tuberculoïdes, avec désintégration bacillaire totale. Bien qu'exceptionnel, il n'en mérite pas moins d'être signalé et souligné.

En somme, nous assistons, chez cet animal, à une évolution lésionnelle apparemment double: l'une, la plus fréquente, qui se rapproche de la lèpre tuberculoïde; l'autre, la plus rare, qui semble comparable à la lèpre lépromateuse. L'une est caractérisée par l'existence de nodules épithélioïdes avec sertissure lymphocytaire plus ou moins parfaite,⁴ disparition des formes bacillaires normales et apparition de granulations brunâtres réfringentes. L'autre est signée par une réaction péricytaire de type histiocytaire sans ordonnancement nodulaire épithélioïde, sans lymphocytes, mais avec présence de bacilles morphologiquement intacts. C'est là une constatation histologique incontestable, quoique peu habituelle et qui n'a été vue par nous que chez un seul animal, celui, précisément, qui a été sacrifié le plus longtemps après l'inoculation (10 mois).

B. ETUDE HISTOLOGIQUE DE L'ÉVOLUTION DES LÉSIONS OBSERVÉES DANS LA PEAU

Il s'agit, ici, de rates femelles, inoculées dans la peau en même temps et avec la même suspension de bacilles que les mâles dont il vient d'être question. Ces femelles ont été sacrifiées 14, 16, 19 et 20 mois après l'inoculation. Tous ces animaux présentaient une réaction de Mitsuda positive. Les lésions

⁴ La réaction éosinophile, bien que constante, est, chez le rat sauvage, relativement faible. Elle apparaît beaucoup plus intense chez le rat pie et le rat blanc, comme nous le montrerons dans un travail ultérieur.

observées à ces différentes périodes sont sensiblement identiques et une description commune peut en être faite, sans inconvénient.

Le faible grossissement montre, tant au-dessus qu'au-dessous de la glande mammaire, dans l'hypoderme, de gros nodules dont la partie centrale apparaît claire, tandis que la périphérie est beaucoup plus foncée. L'examen, au fort grossissement, montre que ces formations sont en réalité constituées, chacune, par une plage de cellules épithélioïdes caractéristiques, entourées par une coque plus ou moins continue de lymphocytes. Il s'agit d'édifications tuberculoïdes typiques avec sertissure lymphocytaire, comparables, à notre avis, à celles qui caractérisent la lèpre tuberculoïde humaine (Figs. 16 et 17).

Dans ces formations nodulaires, au sein de la masse épithélioïde centrale, on aperçoit, inclus dans les corps cellulaires, des édifications fuchsinophiles de formes très diverses: boules de toutes les tailles, plus ou moins irrégulièrement teintées, mottes à contours irréguliers, quelques, rares filaments de longueurs variables; certaines assez nombreuses ont une teinte brunâtre, beaucoup sont réfringentes. Il semble logique de considérer ces formations comme des débris de corps bacillaires. On ne rencontre, en effet, jamais de bacilles de Hansen identifiables morphologiquement. Tous ces débris, nous tenons à le spécifier, sont localisés à l'intérieur du nodule épithélioïde central; on ne les rencontre pas dans la sertissure lymphocytaire périnodulaire périphérique.

Signalons encore que ces formations nodulaires existent souvent en des points très éloignés du point d'inoculation, toujours identifiable par la nappe autolysée, constituée par un magma éosinophile de dimensions relativement importantes, à la surface duquel on retrouve un tissu réactionnel formé, comme ailleurs, par des nodules épithélioïdes entourés de lymphocytes, avec quelques polynucléaires éosinophiles.

Les acini mammaires, noyés dans le tissu cellulo-adipeux de l'hypoderme, montrent des espaces inter-acineux infiltrés par des lymphocytes, avec quelques histiocytes, quelques mastocytes et quelques éléments d'allure plasmocytaire. Aucun bacille de Hansen n'est reconnaissable; mais on voit, de loin en loin, des histiocytes chargés de granulations brunâtres, réfringentes, dont quelques-unes possèdent encore une certaine fuchsinophilie.

En somme, l'hypoderme apparaît, dès le 14ème mois, infiltré par des édifications tuberculoïdes typiques dans lesquelles il n'existe plus trace de l'agent infectant, mais qui n'en continuent pas moins d'exister intactes et toujours en place, au 20ème mois.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Tels sont les faits qu'il nous a été donné d'observer, tant au niveau du testicule que de la peau, sur un lot de rats sauvages capturés le même jour, dans le même local, qui paraissaient très semblables entre eux et furent tous inoculés avec la même émulsion de bacilles de Hansen.

Au niveau du testicule.—Cinq animaux ont présenté une évolution progressive des lésions qui se sont étendues en s'éloignant de plus en plus du point d'inoculation, caractérisé par sa zone nécrotique centrale auréolée d'une marge histiocyttaire avec plages de cellules épithélioïdes et de cellules géantes, et infiltrés par des lymphocytes. Pendant un certain temps les espaces situés entre les tubes séminifères conservent leur aspect morphologique normal. Ils apparaissent constitués par un mince cordon cellulaire formé d'histiocytes isolés, ou entourant la paroi endothéliale d'un capillaire. On peut, de loin en loin, apercevoir un lymphocyte. En revanche, en dépit de l'absence de toute réaction visible, et souvent très loin du point d'inoculation, on constate la présence de bacilles abondants dans le corps protoplasmique des histiocytes, cela dès le 10ème jour. L'infestation en largeur est donc très rapide. La réaction tissulaire est beaucoup plus tardive. Elle se manifeste à long terme par l'épaississement progressif des espaces intertubulaires et la constitution de lésions nodulaires typiques à centre épithélioïde et couronne lymphocytaire, à l'intérieur desquelles on ne trouve plus trace de bacilles de Hansen, mais seulement des débris granuleux informes, faiblement fuchsinophiles ou brunâtres et assez réfringents.

Du point de vue du comportement des bacilles, il semble que, d'allure normale dans les histiocytes, voire même dans les cellules épithélioïdes non encore groupées en nodules, ils disparaissent dès que le nodule épithélioïde est complètement entouré de lymphocytes, pour ne plus laisser à leur place que des granulations d'abord fuchsinophiles, puis brunâtres et réfringentes.

Nous assistons là à l'évolution d'une lèpre tuberculoïde qui nous paraît confirmer certains travaux antérieurs, en particulier ceux de Watanabe, de Flye Sainte Marie et Fite.

Chez le dernier animal, sacrifié après dix mois, nous avons constaté une évolution que l'on peut, semble-t-il, qualifier de mixte. Presque partout, autour du point d'inoculation, comme dans les espaces intertubulaires qui en sont éloignés, existent des lésions tuberculoïdes typiques, avec présence de débris bacillaires, lésions analogues à celles précédemment décrites. Mais

en deux points du testicule, on voit des lésions diffuses, non nodulaires, non épithélioïdes, avec présence de bacilles très abondants inclus dans les corps cellulaires, lésions identiques à celles, bien connues de la lèpre lépromateuse humaine.

Il y a, dans ce dernier cas, juxtaposition des deux types fondamentaux de réactions histopathologiques qui peuvent être comparées à celles qui caractérisent, l'une, la lèpre tuberculoïde, l'autre, la lèpre lépromateuse.⁵

Sans vouloir en tirer aucune conclusion définitive, qui risquerait d'être prématurée, on est en droit de dire que, du seul point de vue histologique, l'évolution nodulaire tuberculoïde coïncide avec la disparition des bacilles, tandis que l'évolution non nodulaire, suivant le type péricytaire, sans cellules épithélioïdes et sans lymphocytes, va de pair avec le maintien apparent de la morphologie normale des bacilles de Hansen qui foisonnent comme dans une lésion lépromateuse en pleine activité.

Au niveau de la peau.—Les examens pratiqués après 14, 16, 19, et 20 mois nous ont montré des lésions comparables à celles d'une lèpre tuberculoïde typique, avec nodules épithélioïdes complètement sertis par une coque lymphocytaire et ne contenant plus de bacilles de Hansen décelables.

Il est un point sur lequel nous voudrions, en terminant, attirer l'attention. Quel que soit le résultat provoqué dans un testicule de rat sauvage par l'inoculation du bacille de Hansen, qu'il s'agisse de la production de lésions tuberculoïdes ou de lésions lépromateuses, pour si intenses qu'elles soient, elles n'altèrent ni la topographie générale, ni le volume de la glande génitale qui restent normaux, même après dix mois. Les lésions sont d'ordre microscopique (Figs. 1, 7, 10).

Il en est tout autrement, on le sait, lorsque l'inoculation a été faite avec du bacille de Stéfansky. Très vite, sur un testicule macroscopiquement très augmenté de volume, on constate une homogénéisation progressive du parenchyme testiculaire (Fig. 18). Après six mois, on ne reconnaît pratiquement plus trace de la structure normale; il n'existe plus ni tubes séminifères, ni tissu intertubulaire. On se trouve en présence d'un

⁵ A quoi attribuer ces variations dans l'évolution? L'inoculation ayant été faite avec le même bacille, il paraîtrait peu logique d'en rechercher la raison ailleurs que dans une différence de terrain, dans une variation de la résistance des animaux inoculés. Les recherches que nous poursuivons actuellement sur les rats pies et les rats blancs paraissent devoir étayer sur des bases assez solides la simple hypothèse que nous suggérons aujourd'hui.

champ parfaitement homogène de bacilles acidophiles constituant comme une culture pure. L'envahissement massif n'a rien laissé subsister de l'organe infesté (Fig 19).

La différence d'aspect, sur le testicule du rat sauvage, est telle que l'on peut, au premier coup d'oeil jeté sur une coupe, se prononcer sur le bacille en cause. Il y a là, selon nous, un moyen simple de distinguer, par la seule histologie, le bacille de Hansen du bacille de la lèpre du rat. Peut-être pourrait-il être utilisé conjointement avec le test de Metalnikow et Tourmanoff sur la chenille de *Galletia mellonella* pour l'identification des souches de bacilles acido-résistants.

ABSTRACT

Experimental inoculations of leprosy bacilli have been made in white rats, wild rats, and a cross breed of the two, a total of 175 animals being used. The present report is of the findings in the wild rats, 7 males inoculated in the testicles and 4 females inoculated into the skin.

The histological changes seen in testicles removed at different intervals after inoculation, from the 10th to the 64th day, are described as of five stages of evolution. The essential tissue reaction was of histiocyte type with progression to the epithelioid form—i.e., tuberculoid—accompanied by gradual disappearance of the bacilli. In the case of one animal the examination was deferred until after 10 months, and in that instance there were found both tuberculoid foci with few bacilli and others with numerous bacilli which are regarded as of lepromatous nature.

The females given cutaneous inoculations—which exhibited positive lepromin reactions—were sacrificed after periods varying from 14 to 20 months. The lesions consisted of gross nodules, located in the subcutis, which contained numerous epithelioid foci in a more or less continuous lymphocytic matrix. No elements which could be identified morphologically as bacilli were found even in the 14-month lesion, only fuchsinophilic elements of various forms regarded as debris of bacillary bodies in the epithelioid foci, and yet the other lesions persisted unabated.

Attention is drawn to the difference between the findings in these animals and what occurs in the testicle of the rat after inoculation with the Stefansky bacillus.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAYON, H. Comparative experimental study of leprosy cultures of Clegg, Duval, Kedrowsky, Rost and Williams. *British Med. J.* **2** (1912) 1191-1194.
2. FITE, G. L. Development of a leprosy process in rats at the site of inoculation with material from human leprosy. *Publ. Hlth. Rep.* **56** (1941) 1919-1922.
3. FLYE-SAINTE-MARIE, P. Tentatives diverses d'inoculation de bacilles de Hansen à l'animal. *Bull. Soc. Path. exot.* **35** (1942) 313-317.
4. MARIE-SUZANNE (SOEUR) et RABILLOUD, B. Technique de coloration combinée du bacille de Hansen sur les coupes histologiques. *Bull. Histol. appliq. et Tech. micros.* **27** (1950) 39.
5. MCKINLEY, E. B. The etiology of leprosy. *Medicine* **13** (1934) 377-504; *Internat. J. Leprosy* **7** (1939) 1-28 & 217-255.
6. PEYRON, A. et 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.
7. WATANABE, Y. Experimental studies on animals concerning leprosy. Report II. Inoculation tests with human leprosy. Part 1. *Kitasato Arch. Exper. Med.* **12** (1935) 139-153.
8. WATANABE, Y. Experimental studies on animals concerning leprosy. Report IX. Inoculation tests with human leprosy. Part 2. *Kitasato Arch. Exper. Med.* **15** (1938) 179-198.

FIGURES (14)

FIG. 1. Vue topographique du testicule en dehors du point d'inoculation. Le tissu interstiteel apparait normal, sauf en quelques points ou l'on remarque des parties épaissies. Rat inoculé avec *M. leprae*; 10 jours après l'inoculation.

FIG. 2. Détail d'une zone épaissie. Premier stade. Structure péri-cytaire; pas de lymphocytes. Bacilles isolés intra-histiocytaires, indiqués à la plume.

FIG. 3. Apparition des édifications nodulaires épithélioïdes et de la réaction lymphocytaire diffuse. Type prétuberculoïde; 14 jours après l'inoculation.

FIG. 4. Détail des lésions de la Fig. 3. Nodule épithélioïde et réaction lymphocytaire diffuse.

FIG. 5. Point d'inoculation. Trente jours après l'inoculation.

FIG. 6. Détail d'une zone épaissie intertubulaire. Multiplication des bacilles, indiqués à la plume. Trente jours après l'inoculation.

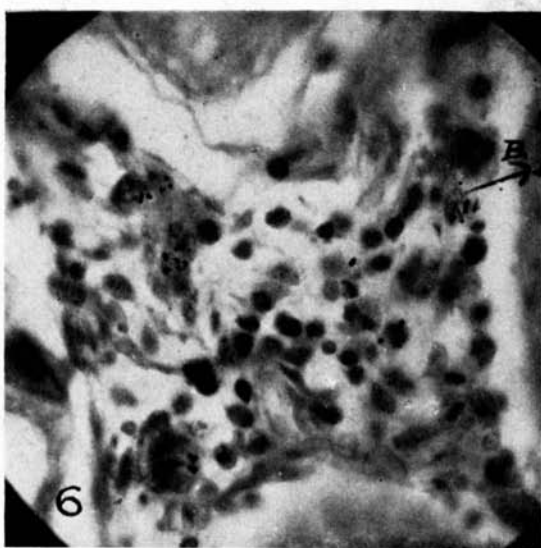
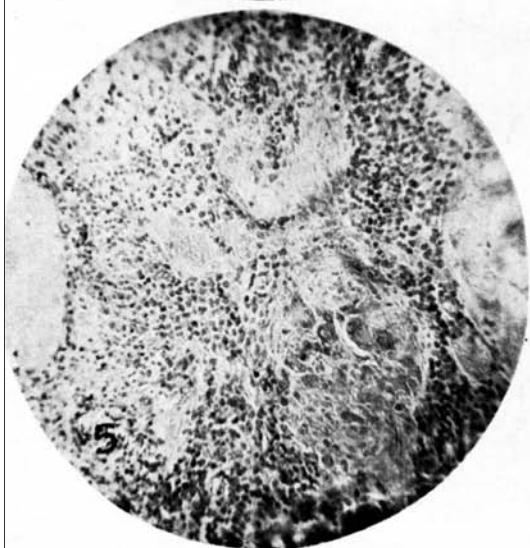
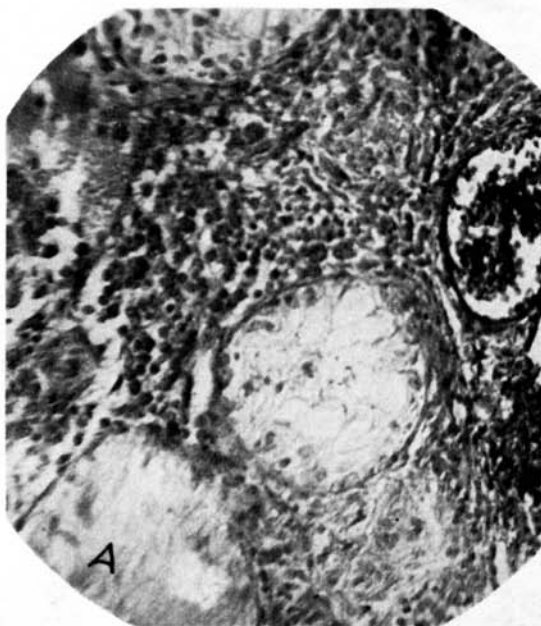
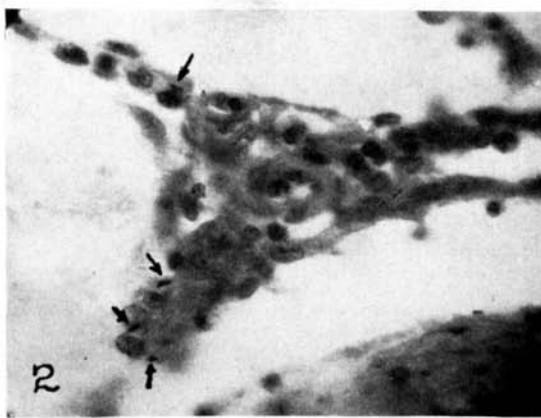


PLATE 14.

FIGURES (15)

FIG. 7. Nodule épithélioïdes inter-tubulaires. Trente jours après l'inoculation.

FIG. 8. Détail de la Fig. 7. Début de l'organisation lymphocytaire périnodulaire.

FIG. 9. Organisation de la sertissure lymphocytaire.

FIG. 10. Zone d'épaississement du tissu interstitiel infiltré par des nodules tuberculoïdes. Dix mois après l'inoculation.

FIG. 11. Détail de la Fig. 10.

FIG. 12. Détail d'un nodule tuberculoïde de la Fig. 14.

FIG. 13. Détail de la structure d'une zone lépromateuse de la Fig. 15.

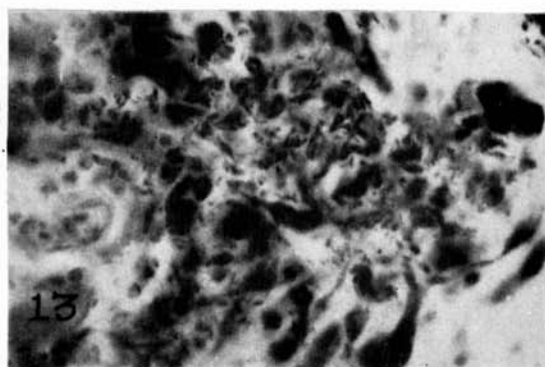
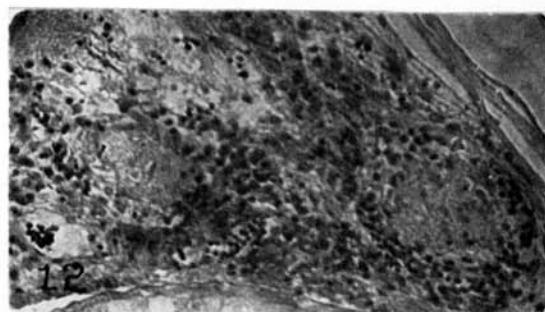
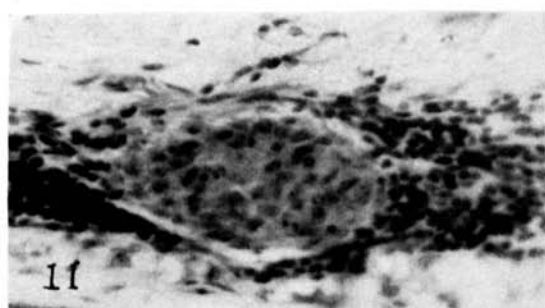
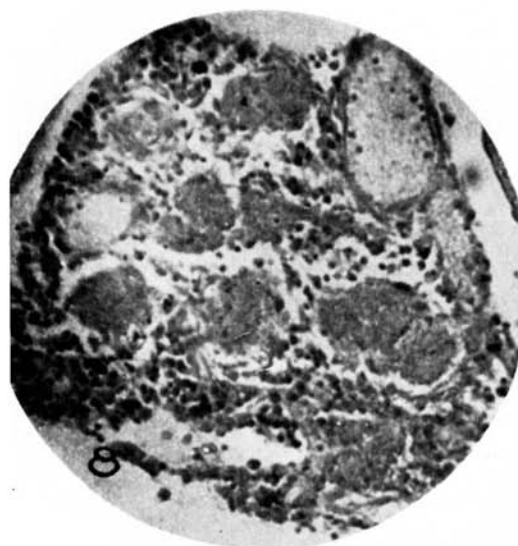
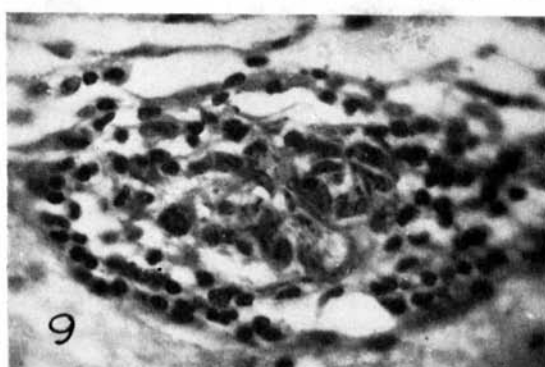


PLATE 15.

FIGURES (16)

FIG. 14. Vue d'ensemble d'une zone tuberculoïde. Dix mois après l'inoculation.

FIG. 15. Vue d'ensemble d'une zone lépromateuse. Dix mois après l'inoculation.

FIG. 16. Peau de rat inoculé avec B. Hansen. Vingt mois après l'inoculation.

FIG. 17. Détail de la Fig. 16.

FIG. 18. Vue d'ensemble d'un testicule de rat inoculé avec B. Stéfanky. Trois mois après l'inoculation.

FIG. 19. Vue d'ensemble d'un testicule de rat inoculé avec B. Stéfanky. Six mois après l'inoculation.

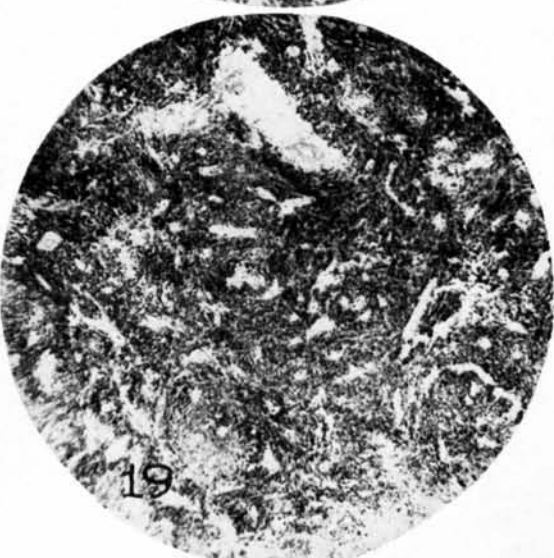
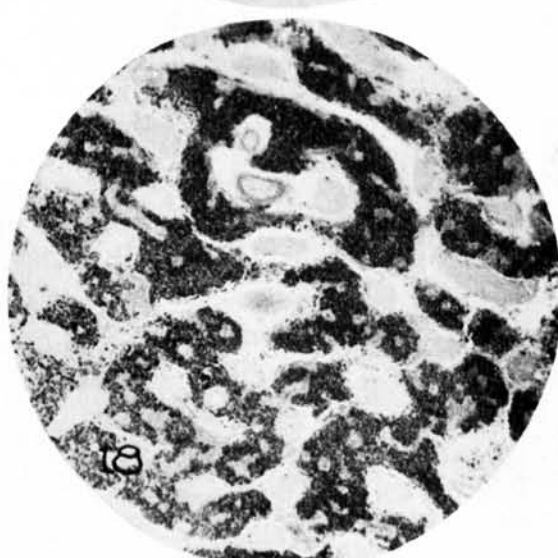
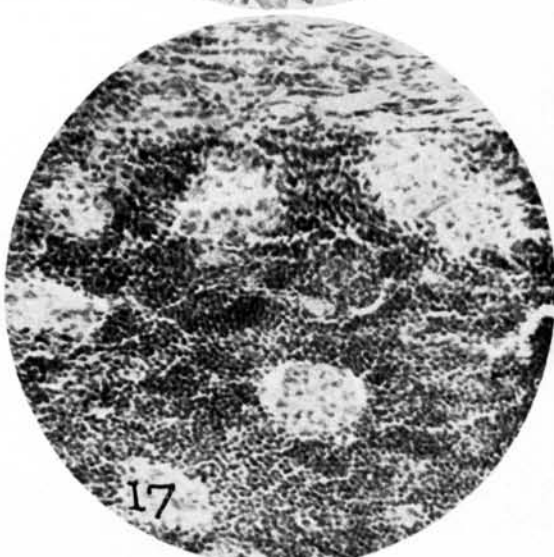
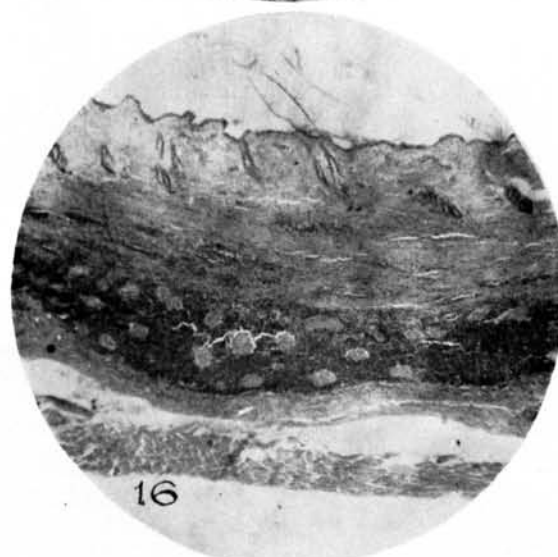
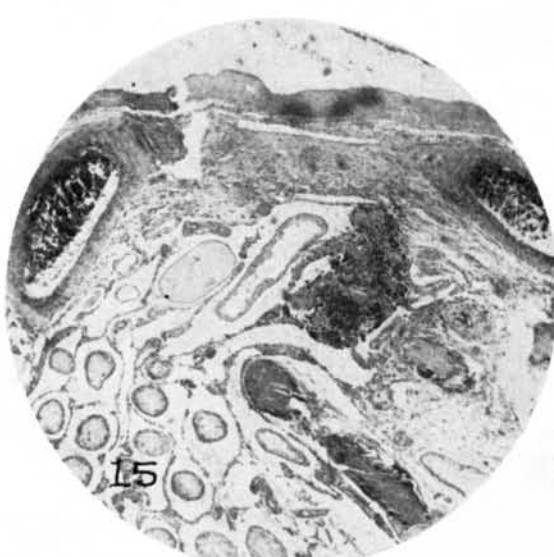
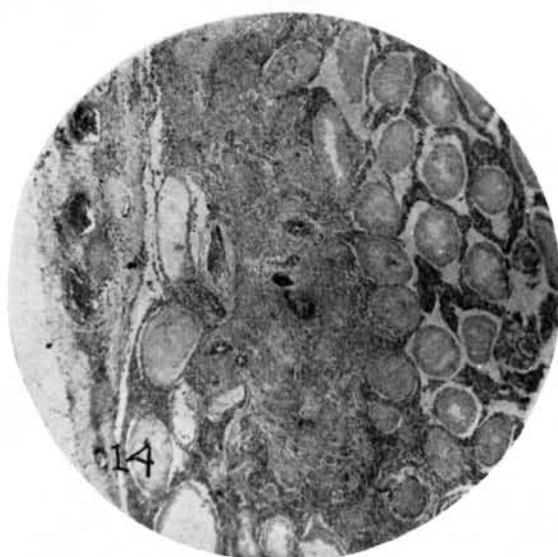


PLATE 16.