

TRAITEMENT DE SEIZE CAS DE LÈPRE LÉPROMATEUSE PAR LA D-CYCLOSERINE RESULTATS APRES UN AN ET PLUS DE TRAITEMENT

L. CHAMBON, M.D.
ET M. PESTEL, M.D.

*Institut Pasteur
Saigon, Viet Nam*

Nos premiers essais de traitement de la lèpre par la D-cyclosérine nous donnèrent l'impression que cet antibiotique possédait une grande activité antibacillaire et des propriétés réactogènes en rapport avec la posologie utilisée (^{1,3}). La poursuite de notre expérimentation nous amena à préciser les caractères de ces manifestations réactionnelles (²). Dans une étude publiée simultanément, Rollier et Reboul (⁴) firent état de conclusions moins favorables que les nôtres, mais signalèrent l'évolution histologique particulière des lésions sous l'effet du traitement.

Après un an d'observation de seize malades lépromateux, nous possédons les éléments suffisants pour porter un premier jugement d'ensemble sur les résultats que l'on peut attendre de l'emploi de la D-cyclosérine dans le traitement de la lèpre maligne.

I. CONDITIONS D'EXPERIMENTATION

Il s'agit de malades dont aucun n'a reçu antérieurement de traitement antilépreux et qui ont fait l'objet d'un examen complet au point de vue clinique, bactériologique, histopathologique et immunologique. Tous ont été régulièrement suivis pendant au moins un an et ont subi des contrôles trimestriels mettant en oeuvre les mêmes moyens d'investigation qu'au moment de la mise en traitement.

Les bacilles de Hansen ont été recherchés dans le mucus nasal et dans les lésions cutanées les plus évolutives. Les examens histopathologiques, par contre, ont souvent été pratiqués au niveau d'une même lésion afin d'en suivre l'évolution en particulier pendant les manifestations réactionnelles et au cours de leur régression.

Des réactions de Mitsuda ont été faites tous les trois mois par injection intradermique de 0.1 ml. de lépromine standard de l'Institut Pasteur ou de lépromine préparée dans nos laboratoires et préalablement testée sur un malade atteint de forme tuberculoïde. La lecture de ces réactions a été faite 3 à 4 semaines après l'injection et les résultats ont été notés de la façon suivante: réaction négative (-): absence de réaction locale; réaction douteuse (+): infiltration d'un diamètre inférieur à 3 mm.; réaction positive (+): lésion nodulaire d'environ 3 mm. Nous n'avons jamais observé de réaction d'un diamètre supérieur à 3 mm.

L'hémogramme a été régulièrement suivi chez tous les malades. L'étude de l'électro-encéphalogramme n'a été faite que pour un malade qui présentait des antécédents neuro-psychiques.

II. OBSERVATIONS

(a) Examens cliniques.—

Obs. I: Début apparent datant de 5 mois. Lèpre lépromateuse caractérisée par des lépromes rouges, turgescents et, sur le thorax et les membres, par de larges infiltrations rouges, à bords diffus; infiltration du lobe de l'oreille gauche. Le système nerveux périphérique est indemne. Traitement: D-cyclosérine, 201 g. en un an et 411 g. en 19 mois.; anti-inflammatoire, butazolidine.

Obs. II: Début il y a 3 ans. Macules et papules rouges, mal limitées, sensibles, sur

la face et sur le tronc. Infiltrations diffuses sur les membres. Aucun signe d'atteinte nerveuse. Traitement: D-cyclosérine: 202 g. en un an et 292 g. en 16 mois; anti-inflammatoire, néant.

OBS. III: Début apparent depuis 2 mois. Nombreuses papules et macules, mal limitées par des bords, parfois surélevés mais toujours diffus, anesthésiques. Hypertrophie du nerf cubital gauche sans anesthésie ni paralysie dans le territoire correspondant. Traitement: D-cyclosérine, 187 g. en un an et 292 g. en 17 mois; anti-inflammatoires, butazolidine et vitamine K.

OBS. IV: Début apparent il y a 6 mois par une infiltration diffuse. Nombreux lépromes sur la face et sur le dos, placards et infiltrations diffus sur les membres et nombreuses papules rouges, turgescents et anesthésiques sur le thorax. Les nerfs cubitaux et SPE sont augmentés de volume des deux côtés sans anesthésie ni paralysie. Traitement: D-cyclosérine, 280 g. en un an; anti-inflammatoires, butazolidine et INH, puis hydrocortancyl.

OBS. V: Début apparent il y a 4 mois. Infiltration des oreilles et de la joue gauche. Macules rosées, sensibles, à limites diffuses sur le tronc. Quelques nodules superficiels et de nombreux nodules profonds sur les membres supérieurs et infiltration discrète des membres inférieurs. Pas d'atteinte du système nerveux périphérique. Traitement: D-cyclosérine, 301 g. en un an; anti-inflammatoire, butazolidine.

OBS. VI: Début il y a 4 ans par une infiltration des oreilles. Infiltration du pavillon des oreilles et de la lèvre supérieure; macules rosées, à limites diffuses, sensibles, sur le tronc; infiltration discrète et diffuse des membres. Hypertrophie du cubital droit avec anesthésie du bord cubital de la main et de l'avant-bras. Traitement: D-cyclosérine, 230 g. en un an; anti-inflammatoire, hydrocortancyl.

OBS. VII: Début il y a 1 an et demi. Placards infiltrés, les uns violacés, les autres rouges et diffus, sur les fesses, les membres inférieurs et le membre supérieur droit. Infiltration du lobe de l'oreille droite. Hypertrophie du nerf cubital droit sans anesthésie ni paralysie. Traitement: D-cyclosérine, 255 g. en un an; anti-inflammatoire, hydrocortancyl.

OBS. VIII: Deux léprides cicatricielles datant de 3 ans; apparition de lésions évolutives il y a deux ans. Infiltration rouge et diffuse des deux joues et nombreuses papules sensibles, mal limitées, souvent confluentes, sur le tronc et les membres. Nerfs cubitaux palpables sans anesthésie ni paralysie. Traitement: D-cyclosérine, 256 g. en un an; anti-inflammatoire, hydrocortancyl.

OBS. IX: Début il y a 1 an et demi. Infiltration diffuse de la face et du pavillon des oreilles; nombreuses papules rouges, les unes assez bien limitées, les autres à bords diffus. Hypertrophie des nerfs cubitaux sans anesthésie ni paralysie et des nerfs SPE avec, à droite, anesthésie du pied et de la jambe, léger steppage et ulcération au niveau du premier orteil et du talon. Traitement: D-cyclosérine, 345 g. en un an; anti-inflammatoires, butazolidine et INH, puis hydrocortancyl.

OBS. X: Début il y a 2 ans. Rougeur diffuse des joues et discrète infiltration rosée de la partie moyenne du tronc, en avant surtout. Véritable semis de petits lépromes superficiels en particulier sur les extrémités des membres et quelques nodules profonds sur les membres supérieurs. Un gros léprome étalé à surface ridée sur la cuisse droite. Hypertrophie des nerfs cubitaux sans anesthésie ni paralysie. Anesthésie du bord externe du pied droit. Léger oedème des mains et des pieds. Traitement: D-cyclosérine, 314 g. en un an; anti-inflammatoire, butazolidine.

OBS. XI: Début il y a 2 ans. Infiltration de la face et des oreilles. Papules rosées, sensibles et mal limitées. Marbrures infiltrées couvrant tout le dos et placards infiltrés sur la face antérieure du thorax et sur les membres. Gros nerfs cubitaux. Anesthésie du bord externe des deux pieds. Traitement: D-cyclosérine, 306 g. en un an; anti-inflammatoire, butazolidine.

OBS. XII: Début apparent il y a 5 mois. Infiltration diffuse de la face et des oreilles. Nombreuses petites papules. Sur les membres et le thorax, placards rouges ou violacés, infiltrés, hypoesthésiques, en général mal limités. Hypertrophie des nerfs cubitaux sans anesthésie ni paralysie. Traitement: D-cyclosérine, 248 g. en un an; anti-inflammatoires, butazolidine et INH.

OBS. XIII: Début il y a 1 an. Infiltration diffuse de la face et nodulaire des oreilles. Macules et papules rosées, sensibles, mal limitées, sur le tronc et les membres

supérieurs. Infiltration diffuse des extrémités des membres. Hypertrophie des nerfs cubitiaux et du nerf SPE gauche sans anesthésie ni paralysie. Traitement: D-cyclosérine, 285 g. en un an; anti-inflammatoire, hydrocortancyl.

Obs. XIV. Début il y a 3 ans. Infiltration généralisée des téguments prédominant au niveau de la face et des oreilles, avec placards rouges, très infiltrés, à bords diffus, sur le tronc et les membres. Rhinite. Hypertrophie des nerfs cubitiaux avec, à gauche, anesthésie de l'avant-bras et de la main et griffe des 3 derniers doigts. Nerf SPE gauche augmenté de volume avec anesthésie du pied gauche et steppage. Oedème des mains et des pieds. Traitement: D-cyclosérine, 286 g. en un an; anti-inflammatoire, hydrocortancyl.

Obs. XV. Début il y a 3 ans. Infiltration nodulaire importante de la face et des oreilles. Infiltration diffuse des téguments sur le tronc et sur les membres qui sont parsemés de nombreux petits lépromes. Rhinite. Hypertrophie du nerf cubital droit avec anesthésie et griffe de l'auriculaire. Oedème et anesthésie des pieds. Traitement: D-cyclosérine, 254 g. en un an; anti-inflammatoire, hydrocortancyl.

Obs. XVI. Début il y a 5 ans. Nombreuses petites papules et macules rosées, sensibles, mal limitées, réparties sur l'ensemble des téguments. Placards infiltrés et rouges sur les jambes et sur les pieds. Hypertrophie des nerfs cubitiaux et SPE, sans paralysie ni anesthésie. Traitement: D-cyclosérine, 160 g. en 8 mois, puis association D-cyclosérine (500 mg./j.) et DDS (200 mg./j.) pendant 9 mois; anti-inflammatoire, hydrocortancyl.

(b) *Examens bactériologiques*.—Avant le début du traitement, tous les malades sont positifs dans les lésions cutanées: 14 ont des bacilles groupés en globi et 2 des bacilles isolés ou disposés en petits amas. La recherche des bacilles de Hansen dans le mucus nasal est négative pour 7 malades sur 16.

(c) *Examens histopathologiques*.—Les infiltrats lépromateux sont

TABLEAU 1.—*Résultats de la recherche des bacille de Hansen avant let traitement et apres 3, 6, 9 et 12 mois de traitement.*^a

Observations	Avant trtmt.	Mucosa nasal				Avant trtmt.	Lésions cutanées			
		Après traitement					Après traitement			
		3 mo.	6 mo.	9 mo.	12 mo.		3 mo.	6 mo.	9 mo.	12 mo.
<i>Premier groupe de malades</i>										
I	2+	0	0	0	0	G	1+bg	1+bg	0	0
II	0	0	0	0	0	G	2+bg	0	0	0
III	0	0	0	0	0	2+	1+	0	0	0
IV	2+	0	0	0	0	G	2+	2+bg	2+bg	1+bg
V	2+	0	0	0	0	G	0	0	0	0
VI	0	0	0	0	0	G	0	0	0	0
VII	0	0	0	0	0	G	2+bg	1+bg	0	0
VIII	0	0	0	0	0	G	2+	2+bg	1+bg	1+bg
IX	0	0	0	0	0	3+	1+	0	0	0
<i>Deuxième groupe de malades</i>										
X	2+	0	0	0	0	G	2+	2+	3+	2+bg
XI	2+	1+	0	2+	0	G	3+	1+	2+	2+bg
XII	2+	0	0	0	0	G	1+	0	0	1+bg
XIII	2+	0	0	2+	1+bg	G	1+	2+	2+	2+bg
XIV	G	3+	1+	1+	2+bg	G	G	3+	3+	2+bg
XV	G	0	1+	0	3+bg	G	3+	2+bg	3+bg	3+bg
XVI	0	0	1+	0	0	G	2+	3+	1+	1+bg

^aG: globies; 3+: nombreux bacilles groupés et isolés; 2+: bacilles isolés; 1+: rares bacilles; bg: bacilles granuleux.

formés de cellules histiocytaïres plus ou moins vacuolisées dont certaines atteignent le stade de cellules de Virchow typiques, bourrées de bacilles en globies. Pour le malade de l'Obs. III toutefois, les bacilles tapissent les petites vacuoles des histiocytes sans former de globies. Pour celui de l'Obs. IX, l'image histologique est plus en faveur d'une forme tuberculoïde réactionnelle que d'une forme lèpromateuse, en raison de la disposition folliculaire d'infiltrats oedémateux lymphohistiocytaïres à cellules vacuolisées contenant des bacilles isolés, et en dépit de l'existence d'une atrophie épidermique régulière et d'une bande conjonctive sous-épidermique.

(d) *Réaction de Mitsuda*.—Tous ces malades sont Mitsuda négatifs.

(e) *Classification*.—Les résultats de ces examens nous ont amené à classer ces seize malades de la façon suivante: 13 formes lèpromateuses; 1 forme pré-lèpromateuse (Obs. III); et 2 formes lèpromateuses atypiques (Obs. VIII et IX).

(f) *Traitement*.—Nous avons indiqué à la fin de chaque observation clinique la dose totale de D-cyclosérine ingérée, et la nature des anti-inflammatoires utilisés.

Dans un premier temps (Obs. I et II), le traitement consiste en l'administration de 750 mg. de D-cyclosérine par jour pendant une semaine, puis de 500 mg. par jour jusqu'à ce que la cessation des phénomènes réactionnels permette de nouveau d'atteindre 750 mg. à 1 g. par jour.

Pour une deuxième série de malades, nous adoptons une posologie progressivement croissante: 250 mg. par jour pendant une semaine, 500 mg. par jour les deux semaines suivantes, puis 750 mg. à 1 g. par jour. Des réactions se manifestent cependant qui rendent la progression des doses variable suivant les malades et souvent plus lente que celle initialement prévue.

Une troisième série de malades est traitée simultanément par la D-cyclosérine et par des anti-inflammatoires employés comme préventifs des réactions: hydrocortancyl (Obs. XIII et XV), ou butazolidine (Obs. V, VII, X, XI), ou butazolidine et INH, puis INH seul pendant de longues périodes (Obs. IV, IX, XII).

III. RESULTATS

Les résultats du traitement sont très différents suivant les malades qui, à cet égard, peuvent être divisés en deux groupes nettement distincts.

A. *Premier groupe des malades*.—Dans neuf cas (Obs. I à IX) l'évolution est marquée par une "réaction d'inversion" [Wade ⁽⁶⁾], comparable à la "pseudo-exacerbation réactionnelle" de Souza Lima ⁽⁵⁾, dont nous avons analysé par ailleurs les circonstances et les effets ⁽²⁾.

Très précocément, et avec une intensité proportionnelle à la quantité de D-cyclosérine ingérée, la réaction débute par une phase aigue sans phénomènes généraux importants; les malades souffrent seulement de céphalées et de myalgies. Les lésions cutanées, déjà existantes ou nouvellement apparues, sont le siège d'une infiltration turgescence, rouge sombre, d'aspect parfois érisypéloïde, prurigineuse et donnant une sensation de brûlure; les membres sont oedématiés, surtout à leurs extrémités.

Après deux ou trois mois de réaction aïgue, la régression se fait d'une façon variable suivant l'intensité des phénomènes inflammatoires, la nature des altérations cutanées, et leurs sièges. Les lésions les moins infiltrées, souvent marquées par un léger érythème au cours de la réaction, disparaissent assez rapidement sans laisser de séquelles. Les lésions proliférantes desquamant, s'affaissent et sont progressivement mieux limitées; elles prennent une coloration violacée, brune ou chamois.

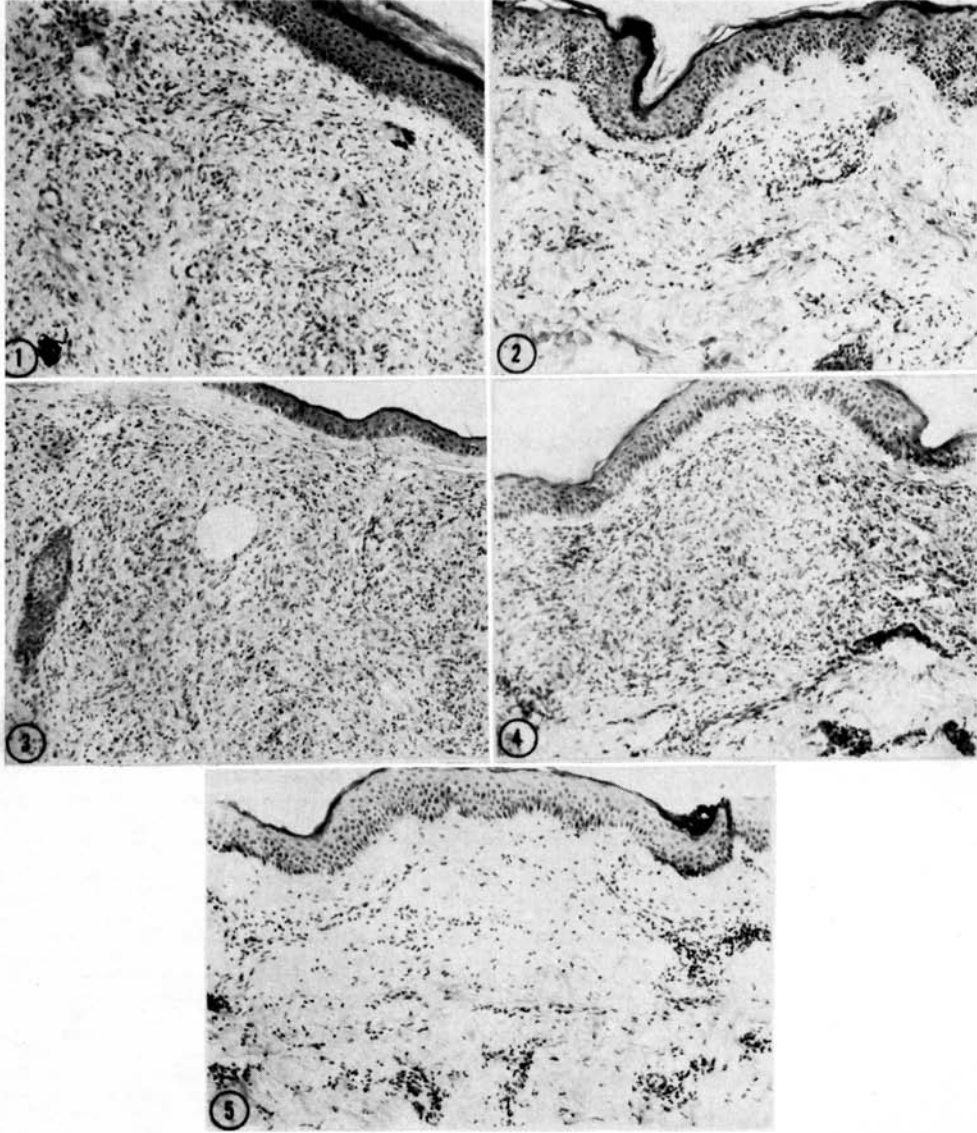
La résolution commence généralement par leurs bords, mais elle peut débiter par leur centre avec un aspect transitoire typique de léprides tuberculoïdes régressives. Cette involution aboutit, en 9 à 12 mois ou plus, à la formation de lésions cicatricielles dont la dépigmentation est lente et dont l'atrophie cutanée est d'autant plus importante que la réaction a été plus violente et plus longue. La poussée réactionnelle est en général unique, mais une réactivation de courte durée peut apparaître au niveau de lésions en régression. Cette régression n'est pas uniforme chez un même malade, qui peut être porteur de lésions à tous les stades d'involution; les lésions de la face et des extrémités des membres sont les dernières à perdre leurs caractères lépromateux.

Les troncs nerveux ne sont pas épargnés par la réaction, qui se traduit à leur niveau par des fourmillements, des anesthésies, plus rarement par des paralysies partielles dans le territoire des nerfs cubitiaux et des nerfs sciatiques poplités externes. Ces troubles disparaissent généralement sans laisser de séquelles; deux malades cependant (Obs. VII et IX) dont les nerfs cubitiaux étaient hypertrophiés avant le traitement, ont conservé une griffe réductible unilatérale de l'auriculaire. La récupération de la sensibilité au niveau des altérations cutanées est précoce en l'absence d'atrophie; elle est variable dans les territoires des troncs nerveux.

Au point de vue bactériologique, la négativation du mucus nasal intervient dans les trois premiers mois du traitement. Au niveau des lésions cutanées, les bacilles de Hansen deviennent granuleux et moins nombreux au cours de la phase aïgue de la réaction; leur disparition totale se produit en un laps de temps variable avec le siège des lésions. Après un an de traitement deux malades sur neuf sont encore porteurs de bacilles granuleux au niveau de la face et des oreilles (Tableau I, Obs. IV et IX).

Au point de vue histopathologique (Figs. 1 à 5), la réaction est caractérisée par un important oedème de l'infiltrat histiocytaire dont certains éléments jeunes se transforment en cellules épithélioïdes; des cellules géantes du type macrophagique peuvent apparaître. Quand une structure folliculaire se manifeste, l'aspect histologique est alors celui d'une forme tuberculoïde réactionnelle.

Le stade ultime de la régression est marqué par la disparition de la bande conjonctive sous-épidermique, par la présence de petits infiltrats



EVOLUTION HISTOLOGIQUE

A. *D'une lésion d'un malade du deuxième groupe (Obs. XI):*

FIG. 1. Avant le traitement. Infiltrat lépromateux à disposition vaguement nodulaire et présence de nombreux bacilles de Hansen, isolés et en globies.

FIG. 2. Après 12 mois de traitement. Nette régression de l'infiltrat et sclérose importante. Les bacilles sont encore assez nombreux, mais isolés et granuleux.

B. *D'une lésion d'un malade du premier groupe (Obs. VII):*

FIG. 3. Avant le traitement. Epiderme régulièrement atrophique, avec bande conjonctive sous-épidermique nette. Infiltration lymphohistiocytaire du derme. Nombreux bacilles de Hansen, isolés et en globies.

FIG. 4. Après 3 mois de traitement (phase régressive de la réaction). Organisation folliculaire de l'infiltrat; évolution épithélioïde des histiocytes du centre des follicules et prédominance des lymphocytes à leur périphérie. Absence de bacilles de Hansen.

FIG. 5. Après 12 mois de traitement. Présence de petits infiltrats sans caractères spécifiques. Absence de bacilles de Hansen.

lymphohistiocytaires non spécifiques, et par une importante sclérose. Ce stade peut succéder rapidement à l'épisode réactionnel (en particulier quand il s'agit de lésions peu infiltrées), ou entre l'aboutissement d'une lente involution caractérisée par des aspects borderline (coexistence de cellules lépreuses et de cellules épithélioïdes au sein d'une même lésion), par des aspects lépromateux régressifs, ou, le plus souvent, par des aspects tuberculoïdes.

Au point vue immunologique, après 6 à 9 mois de traitement la réaction de Mitsuda devient faiblement positive chez 6 malades (nodule d'un diamètre égal ou inférieur à 3 mm.; Obs. I, III, IV, VI, VII). Après douze mois de traitement, la réaction de Mitsuda ne reste positive que chez un seul malade (Obs. VII). Il n'a pas été vérifié si les infiltrats des nodules traduisant de cette réactivité à la lépromine faible et transitoire présentaient une structure tuberculoïde à l'examen histologique.

Les hormones corticoïdes permettent de limiter l'intensité de cette réaction et d'éviter les effets néfastes qui, au niveau des lésions cutanées et surtout nerveuses, résultent du processus de sclérose succédant à des phénomènes inflammatoires très aigus. L'absence de signes généraux fait qu'elle est assez bien tolérée par les malades; il en résulte une négativation bactériologique et une régression des lésions cutanées beaucoup plus rapide que celle généralement obtenues avec les sulfones.

B. *Deuxième groupe de malades.*—Les sept lépromateux de ce groupe ont réagi au traitement par la D-cyclosérine d'une façon variable par comparaison à des malades témoins traités par la DDS, et différente de celle des malades du premier groupe.

1°) Malades des Obs. X, XI et XII: L'administration de D-cyclosérine amène rapidement l'apparition de myalgies et d'une réaction inflammatoire de faible intensité limitée aux lésions les moins infiltrées. Les lésions proliférantes ne participent pas à cette réaction; elles se désinfectent et prennent les caractères histologiques de lésions lépromateuses régressives fibro-scléreuses où les bacilles de Hansen sont encore nombreux mais granuleux après un an de traitement (Obs. X et XI).

L'amélioration est spectaculaire dès le troisième mois pour le malade de l'Obs. XII; après un an de traitement toutes les infiltrations de la face et du tronc ont entièrement disparu; il ne reste sur les membres qu'un aspect par endroits plissé et scléreux des téguments avec hypoesthésie et des zones de peau saine limitées par une bordure discrète où, histologiquement, les infiltrats sont réduits à de petites traînées scléreuses superficielles et à de petits amas péri-annexiels sans caractères spécifiques contenant de très rares bacilles granuleux.

Dans les trois cas, la recherche des bacilles de Hansen est négative dans le mucus nasal après 3 à 9 mois de traitement (Tableau I); les

lésions nerveuses initiales, d'ailleurs minimales, ont peu régressé, et la réaction de Mitsuda demeure négative.

2°) Malades des Obs. XIII, XIV et XV: Pendant le premier ou les deux premiers mois de traitement, ces trois malades présentent un état réactionnel d'intensité moyenne caractérisé par des myalgies, par une turgescence des lésions cutanées, par une aggravation des signes nerveux et—pour le malade de l'Obs. XV—par de volumineux oedèmes de la face et des membres. Tous ces signes cèdent à l'administration d'hydrocortancyl, et la poursuite du traitement par la D-cyclosérine donne les résultats suivants: Obs. XIII d 3ème au 6ème mois, importante amélioration se traduisant par la disparition des nodules de la face et par une désinfiltration des papules qui présentent, à l'examen histopathologique, un épiderme aminci sans bande conjonctive sous épidermique et des infiltrats lymphohistiocytaires en trainées discrètes dans le derme sans bacille de Hansen. Par la suite se succèdent des épisodes sub-réactionnels au cours desquels quelques lésions, rouges et légèrement infiltrées, présentent une structure histologique lépromateuse dans une importante sclérose et des bacilles de Hansen nombreux mais granuleux. Obs. XIV et XV, à une amélioration moyenne des signes cutanées et nerveux succède, à partir du 6ème ou du 9ème mois, un état à peu près stationnaire au point de vue clinique tandis que les infiltrats lépromateux deviennent progressivement scléreux et les bacilles de Hansen granuleux. Chez ces trois malades la positivité du mucus nasal est irrégulière en fonction des fluctuations de la rhinite (Tableau I), et la réaction de Mitsuda demeure négative.

3°) Malade de l'Obs. XVI: Ce malade se comporte comme ceux des Obs. XIV et XV jusqu'au 6ème mois de traitement. A ce moment il fait une crise d'agitation psycho-motrice lorsqu'il est en traitement par 1 g. de D-cyclosérine par jour. Cet incident, unique dans notre série de malades, nous conduit à réduire la dose de D-cyclosérine à 500 mg. par jour et à y associer progressivement de la DDS jusqu'à la dose de 200 mg. par jour. Après 6 mois de traitement par cette association la régression des signes cliniques et histologiques est nette, et s'accompagne d'une importante diminution du nombre des bacilles de Hansen.

Au point de vue clinique, l'activité anti-lépreuse de la D-cyclosérine s'est avérée supérieure à celle des sulfones pour les trois premiers malades de ce groupe; elle lui a été inférieure pour les 4 derniers. Dans tous les cas, cependant, les bacilles de Hansen sont devenus très granuleux après un an de traitement.

IV. DISCUSSION

Des signes réactionnels apparaissent chez tous les malades dès le début du traitement par la D-cyclosérine. Quand ils atteignent une grande intensité le tableau clinique que nous avons désigné par le nom de *réaction d'inversion*, proposé par Wade (⁶), se trouve réalisé. Il en

résulte une évolution vers le type polaire bénin qui semble due à une métaplasie cellulaire spécifique indépendante de la réactivité des malades à la lépromine et conditionnée par des facteurs cellulaires (stades d'évolution des cellules lépreuses) et anatomiques (siège et vascularisation des lésions). Mais l'inconstance de son apparition chez des malades présentant des lésions similaires fait soupçonner l'intervention d'autres facteurs, parmi lesquels il semble logique d'inclure ceux qui règlent l'équilibre hormonal des malades en raison du rôle joué par les hormones corticoïdes dans le mécanisme de la phagocytose.

La D-cyclosérine ne donne des résultats indiscutablement supérieurs à ceux des sulfones que lorsque cette réaction se manifeste. Le problème est alors de la rendre supportable par les malades en la maintenant dans des limites utiles. On peut y parvenir par l'administration de doses de D-cyclosérine dont la progressivité semble échapper à toute standardisation tant est variable le comportement des malades et par l'emploi d'hydrocortisone à doses faibles et pendant de courtes périodes.

Quand cette réaction ne se manifeste pas (ou quand elle n'intéresse qu'une faible partie des lésions), il semble y avoir avantage, comme pour le malade de l'Obs. XVI, à associer la DDS à la D-cyclosérine dès que l'importante amélioration qu'amènent les premiers mois de traitement ne progresse plus ou ne se maintient pas. C'est ce que nous avons fait pour les malades du deuxième groupe après un an de traitement par la D-cyclosérine seule.

Nous avons mis les malades des Obs. I et II en traitement par la DDS après respectivement 19 et 16 mois de traitement par la D-cyclosérine. La régression des lésions résiduelles bactériologiquement négatives s'étant avérée satisfaisante, nous avons effectué cette substitution pour les malades du groupe I après un an de traitement par la D-cyclosérine, sauf pour ceux des Obs. IV et VIII encore porteurs de bacilles de Hansen.

V. CONCLUSION

Nous concluons de cette expérimentation effectuée au Sud-Vietnam que le traitement individuel de la lèpre lépromateuse par la D-cyclosérine peut être institué avec à peu près 50 pour cent de chances qu'une réaction contrôlable amène rapidement la disparition des bacilles de Hansen du mucus nasal et des lésions cutanées dont la régression est satisfaisante, parfois spectaculaire. Dans les cas où cette réaction ne se produit pas, les résultats d'une expérimentation en cours nous indiqueront ce que l'on peut attendre de l'association D-cyclosérine plus DDS. Le problème est différent en ce qui concerne les traitements ambulatoires de masse. Ceux-ci ne peuvent être conduits qu'avec des médicaments anti-lépreux aisément maniables grâce à une posologie standard et à l'absence de propriétés réactogènes. Cependant partout où la solution de l'hospitalisation des malades por-

teurs de bacilles est adoptée, la question se pose de savoir si un court traitement par la D-cyclosérine, ou par l'association D-cyclosérine plus DDS, ne serait pas plus rentable pour obtenir une négativation bactériologique rapide qu'un long traitement par la DDS, cette dernière étant réservée au traitement prolongé des malades non bacillifères.

VI. RESUME

Seize malades dont 13 formes lépromateuses, 1 forme pré-lépromateuse et 2 formes lépromateuses atypiques ont été traités au Sud-Vietnam pendant un an ou plus par la D-cyclosérine suivant une posologie variable ne dépassant pas 1 gramme par jour pour des adultes de 50 à 60 kg. Neuf d'entre eux firent une *réaction d'inversion* dont nous décrivons les caractères et qui eut pour conséquence une négativation bactériologique très rapide dans 7 cas. Pour les autres malades l'activité de la D-cyclosérine fut supérieure dans 3 cas et inférieure dans 4 cas à celle de la DDS. Ces résultats nous ont amené à discuter les raisons de cette différence de comportement des malades et à conclure que, pendant la période où ils sont bacillifères, seuls les lépreux sous contrôle médical constant peuvent bénéficier des avantages du traitement par la D-cyclosérine ou, si une expérimentation en cours le confirme, par l'association D-cyclosérine plus DDS.

REMERCIEMENTS — Les examens histopathologiques ont été par les docteurs P. Destombes et Nguyen-van-ai, que nous remercions vivement.

SUMMARY

Sixteen leprosy patients in South Viet Nam, of which 13 were lepromatous, 1 prelepromatous, and 2 atypical lepromatous, were treated for a year or more with cycloserine, using a variable dosage not exceeding 1 gm. per day in adults 50-60 kg. in weight. Nine of the cases underwent an "reversal reaction," the characters of which are described, resulting in very rapid bacteriologic negativity in 7 cases.

For the 7 other cases, the activity of the cycloserine was superior to that of DDS in 3 cases, and inferior in 4 cases.

These results have led us to discuss the reasons for this difference of behavior of the cases, and to conclude that, during the period when they are bacillus positive, only those patients under constant medical control can benefit from the advantages which—if confirmed by an experiment under way—are to be derived from an association of cycloserine and DDS.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEISSEGE, H., CHAMBON, L., NGUYEN-VAN-AI et PESTEL, M. Lèpre lépromateuse traitée par la D-cyclosérine synthétique. Résultats après 5 mois de traitement. Soc. Méd. Hôp. Paris, séance du 11 octobre 1957.
2. CHAMBON, L., PESTEL, M. et NGUYEN-VAN-AI. Contribution à l'étude de la réaction d'inversion dans la lèpre. Bull. Soc. Path. exot. **51** (1958) 554-562.
3. PESTEL, M. et CHAMBON, L. Traitement de la lèpre par la D-cyclosérine. Premiers résultats. Presse Méd. **65** (1957) 1791-1793.
4. ROLLIER, R. et REBOUL, F. Traitement de six cas de lèpre lépromateuse par la D-cyclosérine. Note préliminaire. Maroc Méd. **36** (1957) 1129-1139.
5. DE SOUZA LIMA, L. The "pseudoexacerbation" reactional state in leprosy. Internat. J. Leprosy **23** (1955) 429-434.
6. WADE, H. W. A tuberculoid-like reaction in lepromatous leprosy; a reactional reversal phenomenon. Internat. J. Leprosy **23** (1955) 443-446 (editorial).