

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE ET PATHOGÉNIE DE LA LÈPRE TUBERCULOÏDE

DR. RABELLO, Jnr.

Docent de la Clinique Dermato-Syphiligraphique de
l'Université (Directeur: Prof. Ed. Rabello). Expert du
Centre International de Léprologie - Rio de Janeiro.

Nous donnons le nom de *lèpre tuberculoïde* à des altérations bacillo-gènes de nature léprotique dans la peau, le nerf et le ganglion lymphatique, dont l'ensemble est caractérisé par l'existence de lésions parvi-bacillaires granulomateuses à structure tuberculoïde, et par la propriété d'accuser des réactions plus faibles aux tests d'infection et, au contraire, des réactions énergiques aux tests de réaction spécifique.

lère Partie: ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE.

Critériums de la nature lépro-gène de la lèpre tuberculoïde. — Les aspects objectifs sous lesquels se présente la lèpre tuberculoïde, les doutes suscités par des altérations tissulaires si tuberculoïdes, l'absence ou la rareté remarquables des bacilles spécifiques, l'inexistence de critères biologiques stricts pour le diagnostic de cette forme; tous ces facteurs constituent autant d'autres difficultés pour son étude étiologique, et partant pour son admission définitive entre les formes habituelles de la maladie.

Ces doutes et ces difficultés, comme nous l'avons exposé dans notre rapport de Juin 1935, ont déjà trouvé, sur bien de points, une solution plus ou moins satisfaisante dans ces derniers temps. Une question de méthode nous conduit à grouper, de nouveau, les preuves actuelles de la nature léprotique des lésions tuberculoïdes

de la lèpre. En suivant l'orientation déjà proposée par Lewandowsky pour l'étude étiologique de la tuberculose cutanée, nous distinguerons par la suite:

1) — *Preuves de premier ordre* (constatation du bacille de la lèpre en rapport avec les lésions). — Cette preuve peut être obtenue, pour la lèpre tuberculoïde, exclusivement par les techniques d'examen direct du tissu tuberculoïde. du moment qu'on ne peut, malheureusement pas, rien espérer de la culture du microbe dans le tissu tuberculoïde, ni de son inoculation aux animaux de laboratoire: à s'agit en effet d'un matériel déjà très pauvre en unités bactériennes. Des techniques spéciales de coloration, comme par exemple le Gram prolongé de Much, certains artifices de la différentiation comme par l'acide sulphurique à 5%, liquide de Gabbett, chloroformisation préalable des coupes, etc.; l'enrichissement du matériel par l'emploi de l'antiformine, ainsi que beaucoup d'autres procédés, vont nous permettre de démontrer l'existence de formes bacillaires typiques dans un nombre certainement élevé de cas, en dehors de la rencontre, relativement fréquente, de granulations et débris acido-résistants d'une identification plus difficile. Nous tenons donc, pour une complication inutile, l'hypothèse du rôle causal des formes infra-visibles dans la genèse des lésions tuberculoïdes. Ce rôle paraît, d'ailleurs, d'autant plus improbable, que la connaissance des "réactions tuberculoïdes" est venue démontrer que les lésions tuberculoïdes peuvent être pour un temps, au moins, très riches en bacilles.

2) — *Preuves de deuxième ordre* (réactions provoquées par le bacille de la lèpre ou par des antigènes apparentés). — Nous savons déjà par l'histoire des "tuberculides", que l'étude de ces différentes réactions a pour but d'établir le contact de la forme problème avec les formes classiques de la maladie. Sous ce jour, et malgré l'existence de certaines différences, nous pouvons faire la preuve de l'identification de la lèpre tuberculoïde aux autres formes de la maladie. Les réactions à la tuberculine, si fréquemment positives dans les formes communes de la lèpre et, selon toute probabilité, en rapport avec une fréquence égale de tuberculose interne; ces réactions sont fréquemment négatives dans la lèpre tuberculoïde, spécialement par les *voies sous-cutanée* et intra-dermique. Des résultats nettement opposés sont obtenus avec l'intradermo-réaction de Mitsuda, c'est-à-dire un antigène léprotique: réactions presque nulles dans les formes communes, et au contraire des réactions très énergiques dans la lèpre tuberculoïde. Pour ce qui se rapporte aux réactions sérologiques, nous pouvons mentionner d'abord la réaction

proposée par Witebsky, Klingenstein et Kuhn pour la tuberculose et très étudiée par nous dans la lépre tuberculoïde. Dans ce dernier cas, bien au contraire de ce qui se passe avec les formes ordinaires de la lépre, nous rencontrons en effet une grosse négativité. Il en reste, d'ailleurs, un peu plus de 30% de résultats positifs que semblent bien serrer les liens qui rattachent la forme-problème au tableau classique. Un autre aspect de la question est celui qui se rapporte aux phénomènes de labilité humorale: vitesse de sédimentation des Erythrocytes et facteur léprotique de Rubino. La négativité de la réaction de Rubino déjà élevée et proche des 50% dans les formes communes de la lépre, tombe profondément dans le cas de la lépre tuberculoïde. Pour ce qui a trait à la vitesse de sédimentation des Erythrocytes, nous avons tout le contraire des formes communes, très soumises à des "réactions" fréquentes, et avec des valeurs élevées: donc, pour la lépre tuberculoïde des valeurs très basses, même dans le cas des "réactions tuberculoïdes" (Schujman, Fernandez).

3) — *Preuves de troisième ordre.* (réactions morphologiques opposées par les tissus au bacille de la lépre) — Nous savons aujourd'hui fort bien, depuis les travaux déjà classiques de Jadassohn, Lewandowsky, Volk, Oppenheim et Kyrle en Allemagne: de Gougerot, Nicolas et Favre en France, que la structure histologique de type tuberculeux n'est pas le privilège d'une ou d'autre infection spécifique, mais surtout une expression immuno-biologique. Cette preuve, donc, aussi bien pour le cas de la lépre que pour celui d'autres affections, ne possède qu'une valeur trop limitée. L'analyse minutieuse des altérations tuberculoïdes dévoile cependant, des étroits rapports génétiques entre les formes lepromateuse et maculo-anesthésique d'une part, entre ces dernières et la forme tuberculoïde d'autre part; il en découle une certaine unité pour tout le processus anatomo-pathologique. Les léprides maculeuses simples peuvent se "tubériser" et verser dans le léprôme, ou au contraire accuser des phénomènes de métamorphose régressive, en subissant une "épithélioidisation" pour se transformer en des léprides tuberculoïdes. Parmi les réactions de modalité spécifique il y a, comme partout, un type de réaction plus fréquemment observé et d'autres plus ou moins éloignés "du type principal. D'autre part, il faudra s'attendre à voir des combinaisons de réaction spécifique et non-spécifique, et tout aussi bien une série de types de transition qui établissent des liens entre les différentes modalités. Jadassohn a dit cela d'une manière très élégante en remarquant que: "ce que nous nommons disposition, peut présenter, quantitativement, certaines différences, et aussi être composée de facteurs assez différents, possiblement combinés de la manière la plus variée".

4) — *Preuves de quatrième ordre* (fréquence avec laquelle la lèpre tuberculoïde s'accompagne d'autres phénomènes typiques de lèpre, façon de se comporter sous le traitement). — Sous ces divers points de vue, la preuve est largement faite, puisque une lèpre classique:

- peut accuser des réactions de type tuberculoïde (Tisseuil, Montel);
- peut se transformer dans une lèpre tuberculoïde (Tisseuil);
- peut se combiner avec des lésions tuberculoïdes (Gans, Tryb, Gougerot);
- peut succéder à une lèpre tuberculoïde (Kedrowski, Lowe, Rabello jnr.).

Au fond, rien ne s'oppose à ce que, dans la lèpre, les différentes modalités réactionnelles se substituent en des délais naturellement pas trop courts — il faut compter avec le caractère extrêmement torpide de tout le processus. Dans la syphilis et dans la tuberculose ces mutations peuvent se réaliser en beaucoup moins de temps, ainsi par exemple, pour toutes les deux, le passage, des lésions de type primaire à celles de type secondaire ou tardif. Pour les deux aussi, d'ailleurs, on rencontrera de nouveau le paradigme de la lèpre: pour la syphilis, dans l'édition tardive des lésions gommeuses tertiaires deshabitées, et les lésions ultra-tardives de la paralysie générale très riches en tréponèmes; pour la tuberculose, dans les diverses transformations de certaines formes non bacillifères à structure tuberculoïde en d'autres formes, très riches en bacilles à structure inflammatoire commune, et réciproquement.

Nous avons enfin, *ex juvantibus*, l'épreuve thérapeutique et le fait aujourd'hui bien reconnu de la docilité caractéristique avec laquelle les lésions tuberculoïdes de la lèpre répondent presque toujours rapidement au traitement par les chaulmoogriques, et même aussi à certaines médications dermatologiques classiques (cf. les résultats du traitement par l'arsenic inorganique mentionnés par Rabello jnr. et par Schujman).

Conditions étiologiques générales; géographie et épidémiologie de la lèpre tuberculoïde. — Nous avons dans la lèpre tuberculoïde une affection très répandue dans le monde, donc il sera bon de bien connaître sa distribution géographique. Dans ce moment, le nombre des cas publiés dépasse en Bros les deux centaines, cela surtout depuis que la lèpre tuberculoïde commence à être étudiée dans les grands foyers de la maladie, aux Indes, en Afrique du Sud, au Brésil. Par rapport à sa diffusion géographique, la lèpre tuberculoïde a déjà été signalée:

- en Europe: Norvège, Prusse, Léttonie, Russie Méridionale, Italie, Grèce, Portugal;
- en Afrique: Algérie, Maroc, Madagascar, Congo beige;
- en Asie et Océanie: aux Indes, Indochine, Java, Sumatra et Bornéo, Chine, Japon, Phillipines, Nouvelle Calédonie, Australie;
- en Amérique: États-Unis, Amérique Centrale, Guyane et Antilles françaises, Brésil, Uruguay, Argentine.

C'est une affection, on he voit bien, absolument ubiquitaire comme les autres formes de la lèpre, et dont la fréquence est tres variable, d'accord avec les observations réalisées en différents foyers. Ainsi par exemple, au foyer hindou Muir rencontre déjà 50% de *cas* tuberculoides dans sa pratique léprologique à Calcutta, et Lowe admet aussi une fréquence de 2%, seulement pour les cas de névrite tuberculoïde. Une fréquence tout aussi grande est admise au Japon, et en Chine, Reiss nous parle de 40 a 50% de tous les cas de lepre qui cherchent son service. La fréquence de la lèpre tuberculoïde est beaucoup moindre déjà dans l'archipel phillipin, où Rodriguez admet une fréquence de 20%. En Afrique du Sud (Wade), Nouvelle Calédonie (Tisseuil), Antilles françaises (Des Essarts et Lefrou) , l'incidence de la lèpre tuberculoïde est encore un peu moindre, puisqû on nous parle de 15 20%. Pour le Brésil, comme nous l'avons déjà signalé, nous n'exagérerons pas en admettant une proportion de 10%, et cette proportion serait peut-être la même en Argentine.

En résumé, on peut affirmer que, comme nous l'avions déjà remarqué, "la lèpre tuberculoïde, bien que moias commune, nest pas moios repandue que les autres formes de la maladie". La très forte proportion des cas tuberculoides dans les foyers de lèpreen Asie a été mise en rapport, par voie d'hypothèse, avec l'ancienneté de ces foyers. Ces vues, admises par E. Rabello, ont été reconduites par nous à la notion plus concrète de "dominante épidémiologique". Il est de fait que cette plus grande fréquence de la lèpre tuberculoïde va de pair avec une fréquence tout aussi remarquable de lésions tuberculoides — et d'une façon plus générale parvibacillakes, localisées aux nerfs périphériques: "aux Indes, près de 30% des cas de lèpre s'accompagnent de l'épaississement des nerfs superficiels, dont 17% où l'épaississement atteint plusieurs nerfs ces chiffres nous semblent caractéristiques du foyer hindou et d'une façon générale des foyers à dominante neurale". Si on s'accorde avec Jadassohn pour rapporter la lésion *des* troncs nerveux au developpement de l'allergie spécifique, on pourra peut-être admettre avec Rabello que le foyer asiatique est en voie de développer une augmentation très large de la résistance (disposition) spécifique à l'égard de l'infection par le bacille lépreux. Ces considérations wont nous conduire à étudier de plus près he sujet de la:

Disposition et exposition comine facteurs étiologiques. — La lépre tuberculoïde ne semble pas se présenter comme un *primaetaffekt*, au moios pour la très grande majorité des cas, it s'agit plutôt, comme nous allons le voir, d'un processus hémato-gène secondaire. Il convient donc d'examiner les différents aspects de la disposition générale et spéciale pour faire des lésions tuberculoïdes.

Par rapport à l'âge, et bien au contraire de ce qu'on voit pour les différentes formes de la tuberculose cutanée, on n'observe pas la même prédilection par l'enfance, ce qui n'empêche pas que la lépre tuberculoïde snit une affection assez commune chez l'enfant. Nous pouvons fixer ce contraste, en rappelant quelques statistiques levées sur la tuberculose cutanée (en general, le lupus tuberculeux): entre 0/11 ans 31,4% selon Rost, Keller et Marchionini, 54% d'après Leloir; entre 0/20 ans 62,1% suivant les premiers, 76% d'après Leloir. La fréquence du lupus va en diminuant, selon la remarque de Lewandowsky, après les 30 ans, alors que dans notre material de lépre tuberculoïde, 50% des cas sont groupés entre les 20 et les 40 ans. Même en admettant que beaucoup d'enfants ne sont pas soumis à l'examen parce qu'ils sont porteurs de lésions si bénignes, it n'en reste pas moios Evident que la lépre tuberculoïde est bien loin d'affecter les jeunes aussi fréquemment que le fait le lupus vul-gaire. Void d'ailleurs les données que nous a voas pu réunir dans près de 120 cas de lépre tuberculoïde:

0/19 ans	17,3%
20/39 ans	46,4%
40/49 ans	17,5%
50/69 ans	18,8%

Il est intéressant de signaler qu'il y avait settlement 11,8% de malades entre 50 et 60 ans, et 7% entre les 60 et les 70 ans. Ce fait prend un certain relief avec l'observation déjà faire, de la plus grande bénignité de la lépre chez le vieillard et aussi vrai de la tuberculose de la peau: bénignité plus grande du lupus chez le vieillard (Leloir, etc.) , fréquence beaucoup moindre du lupus dans les Ages avancées (d'après Rost, Keller et Marchionini — 4,1% entre 50 et 60 ans, 2,3% entre 60 et 70 ans, chiffres comme on le voit très rapprochés des nôtres).

Par rapport au *sexe*, on observe déjà, em certain foyers de la lépre, une fréquence sensiblement plus grande des formes bénignes maculeuses et tuberculoïdes chez la femme, et cela même dans ces pays où, malgré un excédent démographique net pour le sexe féminin, la lépre infecte 2 à 3 fois plus le sexe masculin (c'est le cās du Japon, et probablement aussi de la Chine et des Indes). Dans

cette question, l'analogie est grande avec la tuberculose cutanée qui affectionne de même le sexe féminin (ainsi par exemple dans la statistique de Kropatsch, entre 1.332 cas de tuberculose cutanée, l'incidence chez les femmes s'élève à 58,4%).

Sur l'importance qu'aurait la *race*, nous connaissons déjà les opinions de Ehlers, Noel et Ed. Rabello, d'une fréquence très grande de la lèpre tuberculoïde parmi les individus à peau colorée. Dans notre matériel de lèpre, nous avons cherché à fixer la fréquence relative entre lépromes et tuberculoïdes chez les blancs d'une part, chez les colorés d'autre part, en arrivant à la conclusion d'une disposition à peu près égale des deux races pour faire des lésions tuberculoïdes ou lépromateuses. Cette constatation ne doit pas obscurcir cet autre fait, savoir que la lèpre tuberculoïde reste toujours beaucoup plus fréquente dans les foyers à population colorée plus dense.

Une autre question se rattache à la possibilité d'une *disposition de caractère familial*. Ici, comme c'est le cas pour les tuberculoses cutanées, on peut voir côte à côte chez la même famille, des cas tuberculoïdes et des cas de lèpre ordinaire. Récemment, nous avons communiqué le fait d'une chaîne infectieuse constituée par une forme lépromateuse chez la malade contagieuse qui était la mère, et une forme tuberculoïde chez la malade victime l'e la contamination et c'était la fille. Également à Rio de Janeiro, Ramos e Silva communiqua des observations de lèpre conjugate où des formes lépromateuses avaient donné naissance à des cas tuberculoïdes. On ne devrait pas parler d'une disposition familiale, bien que nous ayons déjà observé le fait intéressant de la constitution d'un tableau tuberculoïde, à peu de temps d'intervalle chez deux sœurs: la contagieuse avait souffert d'une réaction tuberculoïde à bacilles, la contagieuse accusa un type ordinaire de lèpre tuberculoïde. J'en conclus de toutes ces observations que les lèpres de contagion familiale et surtout conjugal, soient fréquemment des lèpres tuberculoïdes, donc bénignes, et cela parlerait pour la création d'un certain degré de résistance à l'infection.

D'autres faits aussi intéressants peuvent être mis en évidence, ainsi par exemple ceux qui se rapportent aux *localisations* des lésions tuberculoïdes de la lèpre, dans un grand nombre de cas. Des différences se voient déjà quant au siège dans la peau ou dans les troncs nerveux. On pourrait peut être parler d'une disposition plus grande pour faire des lésions dans un secteur ou dans l'autre, du moment que l'on s'accorde pour admettre que la lésion des troncs disposition spécifique. À la peau, les lésions sont en général dermiques, moins fréquemment dermo-hypodermiques. Elles semblent

épargner ordinairement les muqueuses, le cuir chevelu et les régions palmo-plantaires, en allant du siège le plus rare aux moias rares, puisque nous avons observé déjà en différentes occasions des lésions palmaires.

Voilà encore d'autres observations ayant trait aux localisations: lésions circonscrites et parfois uniques en 65%; localisées à la face d'extension des membres en près de 40%; en certaines régions, spécialement aux avantbras et à la face, l'incidence s'élève à 15%; au tronc, on rencontre beaucoup moins fréquemment des lésions tuberculoïdes. En se rappelant ce qui se passe avec le lupus tuberculeux, on se rendra compte que la lèpre tuberculoïde se présente beaucoup moins fréquemment sous l'aspect d'une affection circonscrite:

— sur 312 cas de lupus vulgaire réunis par Leloir, il y avait à peine 5,4% avec plus de trois lésions, contre 94,6% où l'affection était circonscrite, et dont 88% seulement pour les lésions faciales;

— dans notre matériel de lèpre tuberculoïde, nous l'avons vu, les cas plus ou moins circonscrits ne dépassèrent pas les 65% du total.

Nous ne laisserons pas cette question des localisations des lésions tuberculoïdes de la lèpre, sans signaler le rôle selon nous pondérable des traumatismes. Chez le malade de Bueler, dans l'observation récemment très étudiée de V. Grieco, il se constitua un tableau de lésion cutanée et névrite tuberculoïde à la région dorsale du pied, après un traumatisme. Dans le cas aussi très intéressant que nous avons observé, un traumatisme chirurgical avec section du nerf radial et savoir un raclage par ostéomyélite, déterminèrent l'éruption de taches belles léprides lupiformes, au bras même où il y avait été réalisée l'intervention. Il n'y a pas lieu de s'étonner puisque ce sont des faits déjà observés dans la syphilis tertiaire (Pasini, Clément Simon) et dans la tuberculose cutanée (Volk). L'apparition des manifestations tuberculoïdes au niveau du point traumatisé peut s'expliquer, comme l'a proposé Clément Simon pour la syphilis, par la mise en liberté d'un foyer de bacilles à siège profond, dans l'os ou peut-être mieux dans le nerf. On pourrait, tout aussi bien, admettre avec Pasini que les tissus de néoformation consécutifs à une lésion traumatique ne sont pas doués, à un même titre, d'un degré d'immunité suffisamment élevé pour que des bacilles conduits par la voie hématogène ne puissent pas s'y fixer et créer la lésion.

Contagiosité de la lèpre tuberculoïde. — Nous pouvons admettre pour cette forme de la lèpre une position relativement identique à celle que nous attribuons à la syphilis tertiaire et à la tuberculose cutanée, par rapport aux syphilis primaire et secondaire,

à la tuberculose pulmonaire, respectivement. En évaluant à 95% le nombre des cas secondaires prenant origine en des malades de la forme lépromateuse de la maladie, il se peut que la lépre tuberculoïde, par excellence la forme "fermée" de la lépre, possède une contagiosité très rapprochée de zero. Ce caractère se déduit facilement:

— du fait que les lésions tuberculoïdes cutanées et nerveuses accessibles sont habituellement deshabitées ou presque, par les bacilles spécifiques;

— du fait de la négativité pratiquement égale à 100% de la muqueuse nasale, principale voie d'élimination pour le bacille lépreux;

— de certaines conditions locales d'involution et de guérison centrale spontanée des efflorescences, et mime en beaucoup de cas la disparition spontanée totale;

— de ce que les lésions tuberculoïdes se présentent dans la plupart des cas sous l'aspect de lésions circonscrites, parfois uniques, ce que diminue d'autant la surface de contact septique entre le malade et l'individu encore saïa.

On doit reconnaître qu'il sous manque encore la documentation statistique nécessaire, cependant on peut affirmer que, du moins jusqu'à présent, on n'a pu pas faire la preuve de la nature secondaire d'un cas de lépre qui se fût constitué à partir d'un cas tuberculoïde de la maladie. Il n'y a là rien qui puisse nous étonner, et il est encore très utile d'établir la ressemblance avec la tuberculose cutanée. Parmi 654 cas de cette dernière affection, Rost, Keller et Marchionini démontrèrent pour le 29% la contagion originée en des malades de tuberculose pulmonaire, alors que seulement pour le 3,3% en des cas de lupus tuberculeux.

2ème. Parties PATHOGÉNIE.

Les échecs subis, depuis plus de 30 ans, par l'expérimentation animale avec du matériel de lépre constituant, toujours, la cause des principales difficultés pour l'exposition, même limitée au cas de la lépre tuberculoïde, de la pathologie générale de la maladie. Nous restions jusqu'ici, pratiquement limités aux recherches cliniques, épidémiologiques et anatomiques. Très peu de chose a été réalisé au terrain immuno-biologique, et cela est bien compréhensible. Nous allons essayer, par la suite, de dégager, dans la mesure du possible, ceux des principaux lineaments de la doctrine de la lépre qui puissent avoir quelque valeur pour la solution du problème des lésions tuberculoïdes. Dans ce but, nous suivrons la méthode suivante: a) distinguer les types de la réaction tissulaire spécifique observés dans la lépre; b) étudier les antigènes du bacille de Hansen dans leurs rapports avec la création des lésions spécifiques; c) signaler

les mécanismes d'adéquation entre le virus et l'organisme; d) vérifier la réactivité de l'organisme infecté par la lèpre, par rapport à certains antigènes connus.

Les types de la réaction tissulaire tuberculoïde. — La structure tissulaire est le résultat de l'activité d'un microbe, ou plus généralement d'une substance spécifique au sein d'un tissu, sous des conditions biologiques différentes. Jadassohn a dit cela d'une façon magistrale, lorsqu'il affirma dès 1912 que la structure histologique n'était autre chose que l'expression d'une réaction biochimique et qu'il serait, peut-être, possible de rattacher "des particularités de la structure histologique à celles des réactions biologiques". Pour le cas de la lèpre tuberculoïde, la fréquence et la régularité sous lesquelles se présentent certains aspects microscopiques à l'observation, semblent indiquer l'existence de types différenciés de la structure spécifique.

En étudiant les aspects de l'anatomie microscopique des altérations tuberculoïdes, on peut distinguer quatre principaux types de structure; type 1-pré-tuberculoïde (commun à la forme tuberculoïde et à la forme maculeuse); type 2-sarcoïde; type 3-lupoïde ou folliculaire; type 4-colliquatif (les ainsi nommés Tabcés des nerfs) (*)

Le type pré-tuberculoïde, qui inclut près de 25% des cas dans lesquels on trouve des altérations histologiques tuberculoïdes est commun aux deux formes cliniques (maculeuse, tuberculoïde). Parmi l'important matériel que nous avons pu étudier, nous avons eu l'occasion de rencontrer, histologiquement, toutes les transitions entre le processus "maculeux" caractéristique, et le processus "tuberculoïde" à lésions de type spécifique. En analogie avec les recherches de J. Kyrle sur la phase précoce (caractéristique) de la sarcoïde de Boeck, nous avons remarqué des faits identiques dans la lèpre tuberculoïde: les tubercules "épithélioïdes" se forment aux dépens des tubercules "lymphoïdes". Rien ne s'oppose à ce qu'on vienne à relier les différents types spécifiques avec des réactions gradativement plus complexes d'immunité. Dans ce sens, on peut faire état de nos recherches sur la négativité de la séro-réaction de Witebsky, lorsqu'on abandonne les formes maculeuses simples, à structure tuberculoïde labile, pour la vraie forme tuberculoïde, à granulome tuberculoïde complètement évolué.

Le type sarcoïde doit comprendre, selon nous, des altérations de type spécifique non seulement à la peau mais aussi dans les ganglions lymphatiques et dans les nerfs périphériques. Ce sont des réactions de "système" qui se réalisent au niveau de différents secteurs du système réticulo-endothélial. La ressemblance est frappante avec

(*) Voir notamment nos travaux et ceux de H. Portugal - ces derniers très complets au point de vue anatomo-pathologique.

la soi-disant "sarcoïde de Boeck" — syndrome de J. Schaumann" actuellement décrit en Europe, et, à ce qu'il paraît, lie au bacille de Koch. Le caractère histo-pathologique majeur du type sarcoïde est dans la cellule épithélioïde et dans l'architecture en forme de ruban. L'étude de plusieurs dizaines de cas à la Clinique Dermatologique et au Centre International de Léprologie nous a conduit à rejeter l'opinion défendue par Muir que ces "rubans" soient des infiltrats intranerveux. Le processus tuberculoïde nous semble Bien au contraire relativement indépendant du nerf. Il paraît se former autour des vaisseaux, lesquels montrent très souvent des lésions importantes dans leurs parois, comme si le virus était transporté par le sang, ce qui ne semble pas douteux. Dans la forme tuberculoïde, comme dans la forme maculeuse, le processus a son point de départ autour des vaisseaux et puis dans le tissu conjonctif dermique et dans les glandes cutanées; de là il peut envahir les petits nerfs dermiques. En certains cas, et cela pour les deux formes, des conditions spéciales de l'allergie spécifique pourront déterminer une attaque métastatique plus énergique des nerfs à la périphérie. Donc, le processus tuberculoïde est bien indépendant de la lésion des nerfs cette dernière semble se constituer en étroite solidarité avec la lésion des autres structures de la peau.

Le *type lupioïde ou folliculaire* correspond à la plus grande partie des cas communément dénommés "lèpre tuberculoïde". Nos descriptions s'accordent dans leurs lignes générales, avec les descriptions publiées partout. Les bacilles peuvent être presque toujours trouvés avec quelque effort, toujours très rares, par unités isolées, rarement groupés. Dans ces conditions, il nous semble que toutes les différentes hypothèses et théories relatives à une forme granuleuse ou invisible du bacille de Hansen dans les lésions tuberculoïdes sent jusqu'à présent dépourvues de tout fondement. On reste frappé par ce fait que, dans la lèpre tuberculoïde commune, on observe si rarement des foyers de nécrose. Dans les formes congénères de la tuberculose, la nécrose est presque constante, par exemple dans le lupus miliaire disséminé.

Le *type colliquatif* correspond aux nevromes tuberculoïdes des nerfs (improprement dits "abcès") . Après une étude soignée de la nature des lésions microscopiques de ces cas, nous avons conclu par une grande analogie avec la tuberculose "colliquative", et proposé la dénomination de "névrite nodulaire colliquative" pour ces soi-disants abcès.

En résumé: l'analyse histologique de la lèpre tuberculoïde semble indiquer nettement que toutes ces altérations tuberculoïdes peuvent bien être sous la dépendance de processus allergico-spécifiques, et constituer - cliniquement et anatomiquement, des réactions du-

rabies, et donc des bases stables qui permettent d'étayer l'existence d'une forme spéciale de lèpre.

Les fonctions antigéniques du bacille de la lèpre. — L'idée, que dans les infections d'allure chronique, il se constitue des complexes d'anticorps spécifique, s'est montré utile et, jusqu'à présent, assez exacte. L'analyse des aspects clinico-morphologiques si variés de la lèpre semble indiquer que, dans cette affection comme en d'autres maladies bactériennes, tout le *cursum* du processus pathologique reste subordonné, pour la plus grande part, à des réactions de type antigène-anticorps. Dans ces réactions, où les bacilles agissent en se fixant, sous différentes conditions, à des anticorps spécifiques, il semble que seules sont capables de réaction les substances identiques ou étroitement apparentées. Il semble, en effet, admis depuis Landsteiner, que ces réactions sont liées à des affinités spécifiques, déterminées, par des différences dans la *composition* et la *structure physique* des antigènes. D'autre part, des recherches récentes dans le domaine de la tuberculose (par exemple celles de Br. Lange) montrent que ces phénomènes se développent à la faveur de conditions toutes spéciales de réactivité organique.

Au fond, toutes les transformations accusées par l'organisme infecté peuvent être reconduites à des altérations de nature non spécifique, et de nature allergico-spécifique. Dans les deux cas, ces transformations paraissent déterminées par des modifications histogènes correspondantes. Or, le grand intérêt des recherches actuelles sur la question est, justement, d'établir les rapports de causalité entre virus et lésions, sur un plan nouveau: celui des composantes physico-chimiques des microbes spécifiques. Des recherches déjà réalisées en des différents secteurs, nous signalerons surtout celles qui se rapportent au bacille de Koch. L'intérêt pour la lèpre de ces études sur le bacille de Koch, revient surtout: aux étroites analogies entre les deux bacilles, et encore aux faits très caractéristiques de co-infection par la tuberculose et que nous avons comparé à ce que nous connaissons dans la maladie de Hodgkin-Sternberg.

Les recherches de Sabin et collaborateurs ont beaucoup contribué à la connaissance de l'activité biologique des différentes composantes du bacille tuberculeux. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec la fraction phosphatidique: l'injection intrapéritonéale de cette substance, au lapin, provoquait l'apparition de cellules épithélioïdes au 4^{ème} jour, et ces cellules augmentaient beaucoup jusqu'à la 2^{ème} semaine. L'inoculation de doses massives de ces phosphatides bacillaires détermina la constitution d'un tissu hautement spécifique, à cellules épithélioïdes et à cellules géantes. On constatait également des phénomènes de caseification.

Que savons-nous sur les composantes physico-chimiques qui puissent être responsabilisées par les propriétés antigènes du bacille de la lèpre et spécialement au point de vue de la création du tissu tuberculoïde? Sur ce point, il faut bien le reconnaître, nous ne savons presque rien. Les recherches biochimiques publiées par Anderson se rapportent à des bacilles acido-résistants cultivés dans les leprômes, et cela, malheureusement, possède une valeur trop relative pour qu'on puisse en déduire quelque chose de sur. Quoiqu'il en soit, d'ailleurs, de la valeur intrinsèque de ces constatations, c'est un fait que l'inoculation des différentes fractions obtenues de ces bacilles acido-résistants n'a pas conduit aux mêmes résultats que précédemment -- en particulier, Sabin a montré que la phosphatide ne déterminait pas les lésions nettement tuberculoïdes de la substance correspondante du bacille tuberculeux.

Dans ce moment, nous nous sommes mis à étudier le sujet en suivant une méthode différente, savoir par l'analyse biochimique du tissu lépromateux sous le point de vue de l'activité biologique de ses composantes. Avec G. Villela nous étudions actuellement une fraction protéidique douée d'une très forte activité en injection intradermique. Ces études doivent être continuées et le jour n'est peut-être pas loin où la lèpre tuberculoïde pourra être ramené à la libération d'un produit quelconque du bacille spécifique, mis en liberté à l'intérieur des tissus sensibilisés.

Les mécanismes d'adéquation entre virus et organisme. -- Pour le cas de la lèpre tuberculoïde nous ne possédons pas les précisions qui ont été expérimentalement produites pour la tuberculose cutanée, cependant l'investigation clinico-anatomique a pu déjà démontrer toute l'exactitude de la nommée "loi de Jadassohn-Lewandowsky". A ce qu'il nous semble, seulement une certaine partie de cette "loi" a pu attirer l'attention générale. Voici comme on pourrait donner l'essentiel des observations de Jadassohn et Lewandowsky d'une façon aphoristique assez commode:

1.° — le nombre des bacilles et l'intensité de la réaction tissulaire sont en rapports inverses: à réaction plus intense, un nombre d'autant moindre de bacilles, et ce dernier -- le plus insignifiant le devienne-t-il sans tomber à zéro, et d'autant plus chroniques et moins réparables seront les lésions.

2.° — Où les bacilles se multiplient sans entraves dans l'organisme, à ce niveau l'organisme répondra par les réactions ines spécifiques de l'inflammation; où les bacilles sont lentement détruits sous l'action des anticorps, où les albumines sont décomposées par l'activité de ces substances, à ce niveau s'édifieront tubercules et structures tuberculoïdes.

Exposées même de façon aussi complète, les lois formulées par les auteurs allemands ne parviennent pas à satisfaire beaucoup

de points de la pathogénie des affections chroniques. Cela a été du reste bien compris en Allemagne par Kyrle, et indépendamment de tous ces chercheurs, en France par Gougerot. Les recherches de Gougerot publiées en 1908, démontrent déjà à cette époque une identité de fond entre tuberculoses at tuberculides, lésions folliculaires et lésions dites de "tuberculose sans follicule". Il s'agissait en tous les cas de "tuberculoses locales dues à Faction locale du bacille de Koch, agissant par ses poisons adhérents et par ses toxines solubles diffusant localement". En venant à étudier tous les facteurs d'importance pour le déterminisme des lésions atypiques. de la tuberculose, Gougerot indiqua:

— augmentation de la résistance de l'organisme envahi, en s'appuyant en des expériences où des inoculations combinées avec des injections répétées de petites doses de tuberculin, déterminent la survie prolongée des animaux injectés (chez les témoins, caséose diffuse et mort rapide, comme l'a vu aussi Lewandowsky);

— voie d'apport des bacilles: d'autres expériences montraient la constitution de lésions non folliculaires dans le cas des inoculations percutanées, alors que des inoculations en plein derme ou à l'hypoderme déterminaient en général des lésions folliculaires (de même, Volk et d'autres);

— enfin, le facteur le plus important, savoir le nombre des microbes et leur mode de dissémination dans les lésions.

Dans les *lésions non folliculaires, destructrices aiguës et sunaigues*, les bacilles sont en masses diffuses ou en agglomérats, parce que dans ces cas de bacillisation massive Faction toxique a été si puissante et en même temps si brusque et diffuse que les tissus réagissaient par une infiltration abondante leucocytaire et conjonctive, et la réaction fut vive et intense. Les *lésions folliculaires* représentent un type de réaction à une invasion moyenne, et, donc, une réaction intermédiaire entre le groupe antérieur et le suivant: les bacilles se comptent par diverses unités et se présentent en petits groupes ou "micro-amas", sans être doués de la puissance toxique nécessaire pour la nécrobiose en masse, mais en même temps suffisants pour la métamorphose épithélioïde. Enfin, dans les *lésions non folliculaires chroniques*, les bacilles se présentent dispersés à l'état d'unités isolées. Nous pouvons résumer toutes ces observations de Gougerot sous la forme simplifiée d'un troisième aphorisme comme il suit:

3° — Les lésions tuberculiformes se rattachent aux lésions tuberculeuses non spécifiques par le moyen d'une chaîne ininterrompue de modalités réactionnelles, subordonnées à l'intensité de l'action toxique des bacilles: cette dernière, en rapport avec le mode de dissémination des unités infectantes, est soumise à son tour —

au degré de résistance acquise par l'organisme; à la voie de conduction et à la topographie des bacilles; à la capacité de multiplication et au nombre actuel des bacilles.

Nous avons exposé d'une façon intentionnellement détaillée les principes généraux qui semblent régir la genèse des formations spécifiques dans la tuberculose, et maintenant nous allons accentuer le tableau des analogies qu'on peut établir entre les tuberculides et la lèpre tuberculoïde:

— symétrie dans les localisations, lésions des muqueuses entièrement exceptionnelles, lésions uniques et fixées comme en certaines toxicodermies, involution et guérison centrale rapide et spontanée, rareté ou absence des bacilles, démarche chronique avec parfois des poussées aiguës, exanthèmes en foyers multiples, différente disposition des divers secteurs -- follicules pilo-sébacés, derme. hypoderme; métamorphose régressive allant jusqu'à la nécrose de caséification, en certains cas ramollissement puriforme ou colliquatif; enfin, un certain degré d'incompatibilité avec les tissus typiques pour la maladie.

Dans ces conditions, il devient très vraisemblable que tuberculides et lèpre tuberculoïde obéissent à une même pathogénie, et parce que le bacille de Hansen n'a pas de toxine soluble connue, cela signifie autant d'autres preuves pour la théorie bacillaire hématogénique des tuberculides, comme l'avait affirmé dès 1897/98 Hatay, et indépendamment de lui Jadassohn, et ils avaient admis Darier, Pautrier, Gougerot et Lewandowsky: "le comportement constant entre nombre de bacilles et lésion histologique", nous explique Lewandowsky, "devient encore très clair lorsque nous comparons les formes tubéreuse et tuberculoïde de la lèpre. Nous avons déjà remarqué que les altérations vérifiées après l'infection tuberculeuse intra-cardiaque d'animaux normaux, accusait plutôt le caractère de la lèpre que celui de la tuberculose (tuberculose leproïde)". Selon nous, d'ailleurs, il existe de plus grandes différences entre lepromes et tuberculoïdes lépreux qu'entre ces derniers et la tuberculose cutanée, spécialement les tuberculides. Dans le cas de la lèpre, nous voyons très bien que le déterminisme de lésions très semblables aux tuberculides peut être lié à l'action de bacilles atoxiques, et ainsi nous nous expliquons d'une part qu'on n'observe pas généralement les tuberculides lorsqu'il y a de la tuberculose interne très active; d'autre part, qu'il n'est si rare d'observer des lésions tuberculoïdes lorsqu'il existe déjà un tableau généralisé du type lepromateux. Ces considérations vont nous mener à la question des

Voies d'infection et leur signification pour la genèse des lésions tuberculoïdes de la lèpre. Nous avons déjà cherché à démontrer que la lèpre tuberculoïde, contrairement au lupus tuberculeux, n'af-

fecte pas une predilection spéciale pour l'enfance, du moins du me-me degré. Pour le cas du lupus on a pu invoquer cette circonstance pour admettre la possibilité de contagions exogènes, lorsqu'il n'existe pas encore une immunisation solide contre le bacille tuberculeux (Lewandnwsy et Volk) . Pour le cas de la lèpre tuberculoïde, l'hypothèse d'une *inoculation exogène directe* comme pour le lupus devient fort improbable, en outre il faudra compter avec une virulence beaucoup plus faible pour le bacille de la lèpre. L'objection qu'on pourrait produire serait la possibilité d'une incubation anormalement prolongée au cas de la lèpre tuberculoïde, c'est-à-dire une incubation largement supérieure à la moyenne ordinaire de 3 ans: G. Herxheimer a fait observer, en effet, qu'une latence primaire prolongée peut conduire directement à des phénomènes de sensibilisation spécifique.' Cependant, on pourrait encore objecter contre l'existence d'une lèpre tuberculoïde exogène:

— un pouvoir pathogénique extrêmement réduit du bacille lèpreux par rapport au bacille de Koch;

— l'intolérance marquée de la peau, bien démontrée en particulier par le cas des lésions tuberculoïdes des enfants, et des réactions tuberculoides, auxquels cas il se constitue des lésions pour un temps riches en bacilles, et où ces bacilles sont en peu de temps de-fruits;

— enfin, des raisonnements *per analogiam*, qui nous montrent la rareté des lésions primitives de la tuberculose cutanée, même chez l'enfant, et non obstant une virulence beaucoup plus grande du bacille tuberculeux.

Un autre fait qui nous semble d'importance est l'observation, déjà vérifiée pour la tuberculose cutanée, de ce qu'il est entièrement exceptionnel le début de l'infection avec des lésions de type tuberculoïde. Volk lui-même, qui admet cette possibilité, fait cependant remarquer: "certes, elle est très rare cette modalité et, aussi, ne doit elle pas conduire toujours à l'infection générale, comme c'est le cas fréquemment dans les infections par circoncision; évidemment parce que, alors, des bacilles abondants et très virulents sont introduits dans un organisme presque sans protection". Pour le moment, nous pouvons resumer la question, comme il suit: étant donné que la lèpre tuberculoïde ne manifeste pas, du moins à un degré comparable au lupus tuberculeux, une predilection spéciale par l'enfance et, donc, par des organismes peu ou pas bacillisés on conçoit que des lésions d'inoculation exogène se constituent très rarement, et alors seront de peu ou pas d'importance pour le développement ultérieur de la maladie.

Ce point de vue peut être appuyé par les récentes vérifications de N. Souza Campos qui a pu suivre la marche abortive de la lèpre chez des enfants, présentant des lésions aussi bien lépromateuses que

tuberculoïdes. Tout se passe comme si pour la lèpre ainsi que pour la tuberculose, il existait des différences de disposition individuelle. Dans ce cas, très suggestive est la différence signalée par Lewandowsky entre l'infection exogène tuberculeuse, respectivement chez le cobaye et chez le lapin. Dans le premier cas, ce sont presque les conditions rencontrées chez le nourrisson, c'est-à-dire, lésion initiale à structure incarcérisée avec beaucoup de bacilles et suivie de généralisation; dans le second cas, des conditions très rapprochées de celles qu'on observe chez l'adulte, savoir des lésions tuberculoïdes rappelant le lupus.

Des recherches ultérieures devront indiquer dans quelle mesure ces observations pourront avoir quelque valeur pour le cas de la lèpre tuberculoïde. Cependant, il doit être rappelé un fait classique chez la tuberculose cutanée, c'est-à-dire que des infections circonscrites de la peau. Dans le cas du lupus, ne semblent pas protéger, au bout d'un certain temps, contre une infection générale, à point de départ aérien et digestif. Il s'agit donc, pour les cas où la peau est atteinte en premier lieu, d'une protection seulement relative, ce que Rost, Keller et Marchionini nommèrent "immunité contentive". Par contre, il est bien connu que la tuberculose pulmonaire prémunit énergiquement contre le lupus. Il se pourrait que le facteur décisif dans les deux cas soit en rapport avec l'organotropie des agents pathogènes: que dans la tuberculose l'attaque du poumon, dans la lèpre l'affection de la peau et des nerfs, viennent à décider de la modalité de réaction de tout l'organisme.

En dehors de la voie exogène, il reste à étudier d'autres modalités qui peuvent aussi être acceptées pour la lèpre tuberculoïde: la *voie endogène de contiguïté*, et la voie hématogène. Il est bien vrai qu'elles ne s'excluent pas l'une l'autre, cependant elles doivent être examinées séparément. Pour ce qui se rapporte à la première, on peut admettre qu'elle ait un rôle important dans le cas de la lèpre ordinaire, à type lepromateux, lorsqu'il se constitue un blocage lent et progressif, en tache d'huile et donc par infiltration de portions toujours plus grandes du tégument. Beaucoup moindre sera son importance, ce nous semble, au cas de la lèpre tuberculoïde et cela par les mêmes motifs qui la restreignent dans la tuberculose cutanée, savoir l'intolérance marquée de la peau envers les bacilles qui s'élèvent des plans sous-jacents comme les ganglions lymphatiques et les nerfs périphériques (voir plus haut les cas de lésions tuberculoïdes mises en évidence par des traumatismes). Nous arrivons ainsi, par exclusion, à étudier de plus près

La *voie hématogène*, sans doute la principale voie d'attaque de tous les systèmes, dans le cas de la lèpre tuberculoïde. Ici, nous

avons de nouveau un parallele presque parfait entre lepre et tuberculose:

— dispersion hematogène d'un nombre extraordinairement grand de bacilles, et manque presque total d'anticorps: dans la tuberculose miliaire disséminée, et dans la lepre de forme lépromateuse;

— dispersion hémotogène d'un nombre relativement grand de bacilles, et production reguliere d'anticorps; dans le lupus hémotogénique, dans la tuberculose colliquative, dans les reactions tuberculoides de la lepre;

— dispersion hémotogène de bacilles arrivant à la peau par untas, et production particulièrement abondante d'anticorps: les tuberculides, et la lepre tuberculoide en general.

La conception hémotogénique de la lepre tuberculoide, en outre de l'explication tres satisfaisante qu'elle en donne de la majorité des cas, a encore l'avantage de nous indiquer que, des choses mame si éloignées l'une de l'autre comme le sone leprôme et les tuberculoides relèvent, au fond, de processus étiogéniquement semblables. A cet égard, nous ne pourrions mieux faire que de transcrire des remarques de Jadassohn, lorsqu'il expose l'étiopathogénie des tuberculides: "maintenant nous nous trouvons dans un terrain entièrement semblable à ce qu'on observe dans la syphilis secondaire et dans la syphilis tertiaire, ou comme dans la lepre tubéreuse et la lepre maculo-anesthésique. On pourrait mentionner un grand nombre de facteurs caractéristiques aussi bien pour l'un que pour l'autre de ces groupes, mais nous devons aussi en bien comprendre qu'il ne s'agit pas de delimitations rigoureuses. Dans Tun et l'autre des groupes morbides, l'étiologie est essentiellement la mame". Et encore: "Dans la lepre aussi, l'analyse plus minutieuse de la symptomatologie par rapport aux structures histologiques, propose une certaine explication des différences dans la forme et dans l'évolution. Les poussées aiguës, dont la teneur en bacilles devient semble-t-il aussitôt minime, et qui peuvent alors se transformer dans les macules histologiquement non caractéristiques, spontanément guérissables, et presque ou totalement non bacillifères: comme aussi dans les formes tuberculoides également parvi-bacillaires tous ces phénomènes rappellent, en effet, les tuberculides...".

Nous voyons ainsi groupées tout autour des tuberculides, prises comme paradigme pathogénique, les exanthèmes aiguës et les léprides maculeuses et tuberculoides, tout en étant possible d'y reconnaître encore quelques différences. Ainsi par exemple, dans les tuberculides et dans la forme maculo-anesthésique de la lepre, nous aurions des processus productifs de très courte durée, avec une tendance très nette pour la résolution spontanée et disparition de la structure tuberculoide. Au contraire, dans le lúpus tubercu-

leux et dans la forme tuberculoïde de la lèpre, des processus torpides, à structure tuberculoïde fixée pendant un temps plus ou moins long. De tout cela, il en résulte, donc, le caractère labile des altérations tuberculoïdes qu'on peut observer dans les lésions cutanées de la forme maculo-anesthésique, ce qui explique fort bien les observations faites de différents côtés de l'apparition de ces altérations spécifiques en des lésions maculeuses simples, et qui ne doit pas nous conduire à l'exagération de voir partout de la lèpre tuberculoïde (la soi-disant "universalité" du tissu tuberculoïde au cours de la lèpre, selon Wade et d'autres).

En faisant maintenant la synthèse des données fondamentales exposées jusqu'ici, nous arrivons à admettre que:

— la lèpre tuberculoïde est un syndrome provoqué par le bacille de Hansen; ce microbe est apporté, en général, à la peau et aux nerfs par la voie hémotogène et, à la peau et aux nerfs il est &- fruit par l'entremise de certains processus; cette décomposition du bacille spécifique, produit du temps par l'intensité de tout le processus, détermine la constitution plus ou moins large d'un tissu tuberculoïde allant des types pré-folliculaires, jusqu'aux types granulomateux les plus évolués.

Les aspects immuno-biologiques de la lèpre tuberculoïde. -Jadassohn, le premier, a aduré la lèpre tuberculoïde comme une expression de l'allergie spécifique et, dès 1913, montra bien comprendre la possibilité d'apparaître des lésions tuberculoïdes au décours d'une lèpre tubéreuse, la lèpre tuberculoïde lui semblant constituer une phase intermédiaire de tout le processus. Considérées sous le point de vue immuno-biologique, les altérations tuberculoïdes de la lèpre peuvent être étudiées:

— par l'intradermo-réaction de Mitsuda (leprolin-test), critérium de résistance ou d'allergie spécifique;

— par la séro-réaction de Witebsky, Klingenstein et Kuhn qui a été proposée par nous comme un critérium de la massivité de l'infection;

— enfin, par la tuberculino-réaction, critérium de tuberculose interne, infection comme on le sait très fréquente chez le lépreux et possiblement agissant par co-sensibilisation.

L'intradermo-réaction de Mitsuda ou leprolin-test, c'est un fait universellement reconnu, se présente positive dans près de 100% des cas de lèpre tuberculoïde, comme aussi dans les réactions tuberculoïdes (Schujman. Fernandez). Étant négative pour le 90% des cas de lèpre tubéreuse ordinaire, le test de Mitsuda prend de ce fait un caractère décisif d'opposition — nous l'avons appelée "polaire", entre les deux formes extrêmes de la lèpre. Encore faudrait-il ajouter d'autres aspects du même phénomène, ainsi: a) la ré-inflammation d'intradermo-réactions déjà éteintes, à l'occasion d'une

reaction tuberculoïde (Fernandez), et b) l'histologie pathologique montrant un tissu hautement tuberculoïde au niveau de la reaction intradermique (Schujman). Ces deux faits si intéressants se complètent, d'ailleurs, et nous savons avec Zieler qu'on doit exiger pour affirmer la spécificité d'une cuti-réaction à la tuberculine: l'évolution typique, la re-inflammation d'une réaction déjà éteinte, la structure tuberculoïde. Cette dernière pourrait être considérée, comme l'a aduris récemment Roessle, un critérium générique d'allergie histiogene, et dans ce sens il conviendrait de mentionner l'observation d'altérations tuberculoïdes au niveau d'intradermo-réactions léproliniques, même chez des cas nettement lépromateux doués d'un certain degré de cuti-allergie (cf. Rabello jnr. et Rotberg, Soc. Paul. Leprol., 30.1.37).

La séro-réaction de Witebsky, Klingenstein et Kuhn, une réaction typique de deviation ou fixation du complément d'après Bordet et Gengou, a été proposée moyennant l'emploi d'une nouvelle technique de preparation de l'antigène tuberculeux: l'éloignement des fractions alcool-acéto-solubles et la mise à profit des fractions solubles dans la pyridine et le benzol. On observe des co-réactions dans la diphtérie et surtout dans la lèpre — dans ce dernier cas dans le 90% des cas environ. La séro-réaction a été des lors très étudiée, non seulement dans la tuberculose, comme dans la lèpre. De tout ce qui a été publié, on peut déduire ce qui suit:

— que la séro-réaction est en rapport direct avec le degré d'activité et la richesse en bacilles des lésions tuberculeuses ou lépreuses;

— que dans la lèpre tuberculoïde, d'après les constatations de Rabello jnr., J. C. Machado et Thiers Pinto, la séro-réaction présente ses valeurs les plus basses de positivité, en analogie parfaite avec ce qu'on observe dans la tuberculose cutanée et les tuberculides;

— enfin, que cette diversité dans les résultats de la séroréaction dans les différentes formes de la lèpre et de la tuberculose, semble marcher de pair avec le développement inégal des processus immunisatoires qui se présentent tout le long de l'état infectieux.

Les réactions à la tuberculine, depuis longtemps déjà étudiées dans la lèpre, ont été dans ces derniers temps nettement rattachées à la tuberculose interne chez les lépreux, surtout par les auteurs japonais (Igarashi, Sakurai, etc.). Il est de justice, cependant, de ne pas oublier certaines constatations faites par R. O. Stein en 1916. Ce chercheur, en répétant l'expérience de Bail — c'est-à-dire la sensibilisation de cobayes normaux à la tuberculine moyennant l'inoculation intra-péritonéale de tissus tuberculeux, a été conduit à des résultats entièrement négatifs, lorsque l'inoculation était faite avec du tissu lépreux: "la positivité d'une réaction à la tuberculine chez

le lépreux", en conclut Stein, "n'est pas déterminée par un processus spécifique, mais plutôt provoquée par la coïncidence d'une tuberculose".

Nous avons là mis en évidence un côté de la question. L'autre côté se rapporte à la réactivité réelle du malade de lèpre, à la tuberculine. Depuis un certain temps déjà nous nous occupons avec ce point de la question, et il serait peut-être bon de souligner une fois encore:

— que le malade de lèpre, par rapport à la tuberculisation si diffuse chez les lépreux, et malgré cela — démontre une anergie relative, spécialement à certaines formes d'inoculation de la tuberculine. Pour le moment, nous nous intéressons seulement par les réactions tuberculiniques dans les cas de lèpre tuberculoïde, et ici également on observe encore cette cuti-nergie relative, que nous avons comparé à l'anergie de la sarcoïde de Boeck — syndrome de J. Schaumann.

Comme encore tout récemment, ces affirmations aient été contestées ou non reconnues par quelques auteurs, il convient d'y ajouter quelques mots. D'abord, cette cuti-nergie des cas tuberculoïdes de la lèpre est un phénomène déjà reconnu dans certains travaux classiques: ainsi par exemple chez Jadassohn et tout particulièrement chez Klingmueller qui l'admet comme un caractère différentiel entre lèpre tuberculoïde et tuberculose cutanée. Enfin, tout le monde pourra s'en rendre compte par l'examen tout simple de la littérature du sujet:

— en 17 cas très étudiés sous ce point de vue, nous avons pu réunir onze avec des indications bien précises (Jadassohn, Klingmueller, Tièche, Bruusgaard, Garzella, Bueler, Alonso et Paullier, J. Motta, Tebbutt (deux cas), Lisi et Sebastiani), en tout 65% de *réactions tuberculiniques négatives, spécialement par la voie souscutanée*. Nous avons là, donc, une analogie frappante avec ce qui se passe dans la sarcoïde de Boeck-Schaumann.

Il serait peut-être trop restreint de n'admettre pour la pathogénie de la lèpre tuberculoïde que des phénomènes relevant de l'allergie spécifique. Les recherches récentes de W. Jadassohn pour la trycophytie, et surtout celles de Kallos pour la tuberculose cutanée cherchent à montrer, par le moyen de l'épreuve anaphylactique de Schulz et Dale, l'existence d'un facteur anaphylactogène dans les germes de ces affections. En particulier, les recherches de Kallos ont réussi à opposer nettement la tuberculose de la peau à la tuberculose viscérale, de façon qu'on a pu conclure pour une position *sui generis* de la tuberculose cutanée dans le schéma général de la tuberculose. Est-ce qu'on ne pourrait pas admettre de même une position à part pour la lèpre tuberculoïde?

Dans le cas de la lèpre nous avons une affection prédominante à la peau et aux nerfs périphériques, tardivement une invasion viscérale presque dépourvue de phénomènes réactionnaires. Cependant, un autre facteur et, à ce qu'il semble, de grosse importance, vient intervenir c'est la tuberculose interne du lépreux, beaucoup étudiée dans ces derniers temps. Les phénomènes réactionnaires à type anaphylactoïde, très fréquents dans la forme lépromateuse lorsqu'il y a en même temps des lésions léprotiques et tuberculeuses viscérales, sont beaucoup moins fréquents dans la forme maculoanesthésique où il y a un minimum de lèpre viscérale, mais où sont encore très fréquentes les lésions tuberculeuses internes. La presque absence, ou la très grande rareté des phénomènes réactifs dans les formes maculeuses simples et dans la forme tuberculoïde, correspond cette fois à un minimum de lèpre interne, et également une fréquence beaucoup moindre de tuberculose viscérale. De tout cela il en découle des caractéristiques très spéciales pour la lèpre tuberculoïde, et cette impression est renforcée par l'occurrence d'un type spécial de réaction, apparemment sous la dépendance aussi de processus allergico-spécifiques.

La première mention de l'occurrence de réactions de type tuberculoïde est en Wade, d'après des observations faites par lui en Afrique du Sud. Cependant, l'étude minutieuse du nouveau syndrome est due surtout à Schujman, et dernièrement Fernandez. En voici les principales caractéristiques:

— début insidieux, évolution apyrétique avec bon état général, durée moyenne de 3 à 6 mois;

— involution au bout d'un certain temps complète, moyennant de l'atrophie cutanée au niveau des lésions;

— bacilles présents en nombre régulier, surtout lorsqu'on les recherche en pleine poussée éruptive;

— histologie tuberculoïde, intradermo-réaction léprolinique toujours positive, des valeurs peu élevées d'hémo-sédimentation.

Telles sont les principales caractéristiques de ces réactions, nous y ajouterons en lui donnant beaucoup d'importance l'observation faite par Fernandez de la re-inflammation d'une intradermoreaction déjà éteinte, à l'occasion de la réaction tuberculoïde. Bien que Fernandez n'ait pas eu connaissance d'une opinion déjà antérieurement communiquée par nous -- nous croyons avoir été le premier à invoquer une pathogénie allergico-spécifique pour le cas spécial des réactions tuberculoïdes, comme il suit (cf. notre communication à la Soc. Paul. Leprol. (Mars 1937) : —

Nous avons distingué trois formes différentes de réaction léprotique dont les mécanismes pathogéniques semblent différents. Le premier type, provoqué par l'action d'un antigène comme le virus

vaccinal ou la tuberculine, où il semble exister une plus grande sensibilité dans les formes où il y a des plus grandes quantités de bacilles, et dont le mécanisme ne se cadrerait pas, selon nous, sous le concept de parallergie, lln *deuxième type*, comprenant les réactions communément observées, à valeurs élevées d'hémo-sédimentation et Mitsuda négative, et dont le mécanisme pourrait être reconduit à des phénomènes de sensibilisation polyvalente. Dans un *troisième type*, enfin, c'est le cas des réactions tuberculoides, à valeurs peu élevées d'hémo-sédimentation, Mitsuda positive et histologie tuberculoïde, nous aurions un mécanisme de modalité allergicospécifique.

Sur l'étiopathogénie des soi-disant "abcès des nerfs", à propos desquels Muir et d'autres exprimèrent quelques doutes sur leur nature réellement bacilligène, à Taut reconnaître que de si grandes destructions de tissu difficilement peuvent être rattachées à l'action de rares bacilles acido-résistants. Cependant, dans la tuberculose expérimentale avec les recherches de Pagel, Bieling et d'autres, ce fait a été déjà largement étudié et son explication déduite d'autres faits d'observation. Il est de fait qu'une des caractéristiques de l'hypersensibilité, à l'occasion des réinfections, c'est que les foyers de nécrose se présentent dès le début très larges et de sitôt circonscrits, et toujours parvibacillaires. Ainsi, par l'entremise de la sensibilisation, de très rares bacilles peuvent déterminer des réactions extrêmement nocives pour la vitalité du tissu, et on doit y voir une preuve expérimentale en plus, de la loi de Jadassohn, des "rapports inverses" entre nombre de microbes et intensité réactionnelle.

Dans la lèpre tuberculoïde, il devient admissible que la bénignité générale du processus puisse se traduire d'emblée, dès les premières embolies hémotogènes, par les phénomènes les plus caractéristiques de l'hypersensibilité, exactement comme il est observé chez certains animaux soumis à une primo-inoculation avec des bacilles de Koch. Dans ce cas. l'"inflammation péri-focale", c'est-à-dire les follicules épithéloïdes déshabités prédominent largement dans le tableau anatomique, et en constituent le caractère principal. L'expansibilité du processus tout aussi bien à la peau qu'à des autres secteurs est facultative, elle peut manquer, et par conséquent il y aura des lésions tuberculoides circonscrites, ou alors les réactions et les lésions disséminées. En outre, à l'occasion des poussées tuberculoides, circonscrites ou diffuses, il sera possible de voir manquer plus ou moins complètement la structure spécifique dans l'un ou l'autre des secteurs affectés (par exemple peau et nerfs, ou peau, ganglions lymphatiques et nerfs). Le tableau anatomique rappellera alors, et par la systématisation et par l'aspect des lésions, certaines réticuloses et spécialement le syndrome lympho-granulo-

mateux de J. Schaumann. Dans ces cas, quelques uns des secteurs affectés manifesteront au maximum, un certain "potentiel réactif" sans autre caractere de spécificité. Ce sont des conditions très semblables aux observées dans les expériences de ré-infection avec les bacilles de Koch, et il devient possible aussi pour le cas de la lèpre tuberculoïde, qu'un foyer profond situé en un point quelconque, fournisse du matériel infectant pour le courant circulatoire, et qu'il en résulte ainsi une ré-infection endogène.

Cette reinfection profonde de la peau, tout aussi Bien que Celle des nerfs et des ganglions lymphatiques, *ne se ferait pas au hasard*, puisque pour la lèpre tuberculoïde les choses ne doivent se passer d'une manière différente que pour la tuberculose et la tricophytie. Dans ce dernier cas, non obstant une grande distance entre les micro-organismes respectifs, il se manifeste des conditions de très large signification générale et qui peuvent éclaircir tout ce sujet. Dans les expériences de Bloch et son Ecole il est resté démontré, en effet, que pour la tricophytie il existe une stricte dermatotropie, voire même de la kératophilie. Pour le cas de la tuberculose, les conditions changent déjà un peu, puisque le bacille tuberculeux est une substance infectante primaire pour les tissus le plus différents (en tout cas dans un degré beaucoup moindre pour la peau, que pour le poumon, le ganglion lymphatique et autres viscères). Cependant, une organotropie beaucoup plus limitée apparaît lorsqu'il s'agit d'organismes déjà une fois infectés, et donc sensibilisés par le bacille spécifique. Les expériences de Pagel, Nakada, Lurie et d'autres montrent, en effet, que chez des animaux une fois infectés, la ré-infection tend à s'isoler justement dans l'organe le plus sensible et le poumon, et cela indépendamment de la voie choisie pour la deuxième inoculation (aérienne, intra-veineuse, ou sous cutanée).

Ces observations nous semblent décisives, pour la conception générale de toute la pathogène de la lèpre tuberculoïde, du moment que nous savons déjà que, précisément la peau, le ganglion lymphatique et le nerf périphérique constituent les organes sensibles par excellence pour la colonisation du bacille lépreux. On s'expliquerait, ainsi, que sous certaines conditions d'évolution du processus lépreux, les réactions des tissus et organes sensibles au bacille de Hansen, puissent présenter la forme des réactions opposées par l'organisme, dans les tissus et organes réfractaires, au bacille de Koch et ses produits.