

Ecole Nationale de médecine et de pharmacie du Mali

Année 1985

N°

**Aspects actuels des érythèmes noueux
lépreux chez les malades traités
par polychimiothérapie à propos de 96 cas**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le 29 Novembre 1985
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie
du Mali.

Par **Kassim TRAORE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat).

Membres du Jury

Président : Professeur Souleymane SANGARE

Docteur Max NEBOUT

Membres : Docteur Gerard GROSSETETE

Docteur Boubacar CISSE.

TI NA/MAIGA

ECOLE NATIONALE D E MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACAD EMIQUE 1984-1985

--- ---

Directeur Général..... Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint..... Professeur Bocar SA LL
Conseiller Technique..... Professeur Philippe RANQUE
Secrétaire Général..... Monsieur Demba DOUCOURE
Econome..... Monsieur Philippe SAYE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Docteur MILLIET..... O.R.L.
Professeur Francis MIRANDA..... BIOCHIMIE
Professeur Alain GERAULT..... BIOCHIMIE
Professeur Michel QUILICI..... IMMUNOLOGIE
Docteur François ROUX..... BIOPHYSIQUE
Professeur Humbert GIONO-BARBER..... PHARMACODYNAMIE
Professeur Oumar SYLLA..... PHARMACIE CHIMIQUE
Docteur Jean REYNIER..... PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Mlle Marie Hélène ROCHAT..... PHARMACIE GALENIQUE
Docteur Guy BECHIS..... BIOCHIMIE
Docteur Mme GIONO-Paulette BARBER..... ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES
Monsieur El Hadj Maktar WADE..... BIBLIOGRAPHIE

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA..... OPHTHALMOLOGIE
Professeur Bocar SALL..... **ORTHOPEDIE**-TRAUMATOLOGIE
Professeur Philippe RANQUE..... PARASITOLOGIE
Professeur Mamadou DEMBELE..... CHIRURGIE GENERALE
Professeur Souleymane SANGARE..... PNEUMO-PHTISIOLOGIE
Professeur Ag RHALY..... MEDICINE INTERNE
Professeur Aly GUTINDO..... GASTRO-ENTEROLOGIE
Professeur Mamadou Kouréissi TOURE..... CARDIOLOGIE
Professeur Yaya FOFANA..... HEMATOLOGIE
Professeur Mahamane MAIGA..... NEPHROLOGIE
Professeur Mamadou Lamine TRAORE..... CHIRURGIE GENERALE-MEDICINE LEGALE
Professeur Abdel Karim KOUHARE..... ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE

Professeur Bréhima KOUMARE.....	MICROBIOLOGIE
Professeur Siné BAYO.....	HISTO-EMBRYOLOGIE-ANATOMIE- PATHOLOGIE
Professeur Boubou DIARRA.....	BACTERIOLOGIE
Professeur Moussa ARAMA.....	CHIMIE ORGANIQUE-ANALYTIQUE
Professeur Niamanto DIARRA.....	MATHEMATIQUES
Professeur N'GOLO DIARRA.....	BOTANIQUE
Professeur Salikou SANOGO.....	PHYSIQUE
Professeur Mamadou KOUMARE.....	PHARMACOLOGIE-MATIÈRES MÉDICALES
Professeur Sidi Yaya SIMAGA.....	SANTÉ PUBLIQUE
Professeur Souleymane TRAORE.....	PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE
Professeur Yéya Tiémoko TOURE.....	BIOLOGIE
Professeur Amadou DIALLO.....	GÉNÉTIQUE-ZOOLOGIE

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA.....	PARASITOLOGIE
Docteur Sory Ibrahima KABA.....	SANTÉ PUBLIQUE
Docteur Balla COULIBALY.....	PÉDIATRIE
Docteur Boubacar CISSE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Issa TRAORE.....	RADIOLOGIE
Docteur Sidi Yéya TOURE.....	ANESTHÉSIE-REANIMATION
Docteur Baba KOUMARE.....	PSYCHIATRIE
Docteur Jean Pierre COUDRAN.....	PSYCHIATRIE
Docteur Aly Bouhoun DIALLO.....	MÉDECINE INTERNE
Docteur Mamadou Marouf KEITA.....	PÉDIATRIE
Docteur Toumani SIDIBE.....	PÉDIATRIE
Docteur Moussa TRAORE.....	NEUROLOGIE
Docteur Eric PICHARD.....	SEMILOGIE MÉDICALE-HEMATOLOGIE
Docteur Gérard GROSSETETE.....	DERMATO-LEPROLOGIE
Docteur Marc JARRAUD.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Bénitiéni FOFANA.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Mme SY AL DA SOW.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Amadou Ingré DOLO.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Kalilou QUATTARA.....	UROLOGIE
Docteur Mamadou Lamine DIOMBA.....	STOMATOLOGIE
Docteur Massoulé SAMAKE.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Salif DJAKITE.....	GYNECO-OBSTÉTRIQUE
Docteur Abdou Alassane TOURE.....	CHIRURGIE-SEMIO-CHIRURGICALE

Docteur Djibril SANGAR E CHIRURGIE
 Docteur Sambou SOUMARE..... CHIRURGIE
 Docteur LE DU..... PARASITOLOGIE
 Docteur Moussa I ssa DIARRA..... BIOPHYSIQUE
 Docteur Mme THIAM ATSSATA SOW..... BIOPHYSIQUE
 Docteur Daouda DIALLO..... CHIMIE MINERAL E
 Docteur Abdou laye KOUMARE..... CHIMIE GENERALE-ORGANIQUE-ANALYTIQUE
 Docteur Hana CISSE..... CHIMIE GENERALE
 Docteur Sanoussi KONATE..... SANTE PUBLIQUE
 Docteur Georges SOUIA..... SANTE PUBLIQUE
 Docteur Pascal..... SANTE PUBLIQUE
 Docteur Boubacar CISSE..... TOXICOLOGIE
 Docteur Elimane MARIKO..... PHARMACODYNAMIE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérald TRUSCHEL..... ANATOMIE-SEMILOGIE CHIRURGICALE
 Docteur Boukassoum HAIDARA... GALENIQUE
 Professeur N'Golo DIARRA..... BOTANIQUE
 Professeur Souleymane TRAORE..... PHYSIOLOGIE GENERALE
 Professeur Niamento DIARRA..... MATHEMATIQUES
 Docteur Boubacar KANTE..... GALENIQUE
 Professeur Bouba DIARRA..... PARASITOLOGIE
 Docteur Abdoulaye DIALLO..... GESTION
 Docteur Bakary SACKO..... BIOCHIMIE
 Docteur Souleymane DIA..... PHARMACIE CHIMIQUE
 Docteur Modibo DIARRA..... BIOCHIMIE - NUTRITION
 Docteur Jacqueline CISSE..... BIOLOGIE ANIMALE
 Monsieur Cheick Tidiani TANDIA..... HYGIENE DU MILIEU
 Monsieur Ibrahim CAMARA..... HYGIENE DU MILIEU
 Docteur Sory Ibrahima KABA..... SANTE PUBLIQUE

DEDICACE



DEDIE CE TRAVAIL

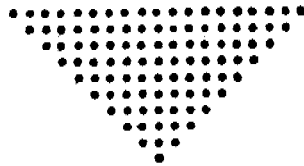
A MON PERE

A MES SOEURS

A MON FRERE

A MES ONCLES

QUE REPOSENT EN PAIX VOS AMES



/-) MA MERE
A TOUS MES ONCLES
A TOUS MES FRERES
A TOUTES MES TANTES
A MES SOEURS ET MARIS

Ce travail est le vôtre.

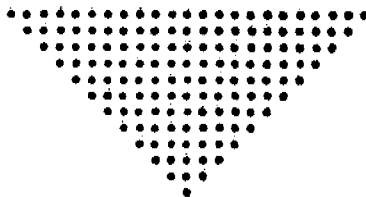
A MES AMIS

OUSMANE M'BAYE
MOUSSA DIALLO
MAMADOU MAMBY KEITA
BINA COULIBALY
LAMINE TRAORE

Amicale reconnaissance.

A MONSIEUR SEYBOU KOUYATE ET FAMILLE - BAMAKO
A MONSIEUR ISAK KEITA ET FAMILLE - BAMAKO
A MONSIEUR BALLA SISSOKO ET FAMILLE - BAMAKO
A MONSIEUR NOUHOUN MAIGA ET FAMILLE - BAMAKO
A MONSIEUR BOULEYMANE TRAORE ET FAMILLE - KOUTIALA
A MONSIEUR MAMOUROU TANGARA ET FAMILLE - KOUTIALA
A MONSIEUR KALILOU TRAORE ET FAMILLE - KONINA

Merci pour tout ce que vous m'avez fait durant mes études.



AUX FAMILLES

TRAORE ASOLA - KOUTIALA - BAMAKO
M'BAYE A BAMAKO - SEGOU ET SAN
DIALLO A BAMAKO (Lafiabougou)
KEITA A BAMAKO (Lafiabougou)
FOFANA A BAMAKO (Hamdalaye)

Trouvez-ici tout mon attachement.

A TOUTE LA PROMOTION 1979 - 1985

sincères remerciements.

A TOUT LE PERSONNEL DE L'INSTITUT MARCHOUX.

A MES COLLABORATEURS - SOEUR DOROTHEE

ALEXISTIENOU
YAYA DIARRA
OUSMANE KEITA
NESTOR KONE
MADOU FOMBA

Fidèles reconnaissances et merci pour les efforts fournis pour la réalisation de cette thèse.

AUX DOCTEURS : DENIS DAUMERIE ET FAMILLE
SANOUSI NANAKASSE ET FAMILLE
SOMITA MALIK KEITA ET FAMILLE
Mme KONARE HABIBATOU DIAWARA ET FAMILLE
IBRAHIMA COULIBALY ET FAMILLE

Je suis reconnaissant pour tous les soutiens moraux et matériels que vous m'avez faits. Plein succès dans vos études et sincères remerciements.

A MON "AMIE" KOROTOUMOU FOFANA.

Je ne pourrai jamais t'oublier, à cause de ta gentillesse, de ta sincérité, de ton humanisme. Je me souviendrai toujours de tes paroles combien encourageantes, apaisantes, rassurantes. Trouves ici l'expression de ma parfaite confiance.

A MES COUSINES : HAISSATA TRAORE
MARIAM TRAORE
MAIMOUNA DIALLO
ASSETOU DIALLO

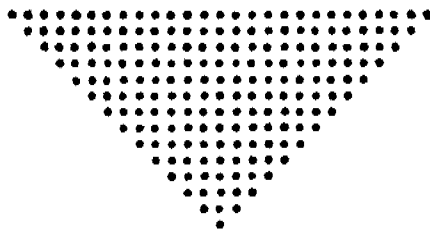
Sincères remerciements pour tout le soutien.

A MA SECRETAIRE DACTYLO : OUMOU DIOUF

C'est vous qui avez finalisé ce travail avec toutes les exigences que cela a demandé. Trouvez ici mes remerciements sincères.

A MONSIEUR OUSMANE MINTA PROFESSEUR D'ANGLAIS A L'EN.SUP.

Je n'oublierai pas les longues heures passées ensemble pour la traduction de mes articles. Reconnaissance profonde.



A NOTRE PRESIDENT DE JURY

PROFESSEUR AGGREGÉ SOULEYMANE SANGARE CHEF DU SERVICE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE
HOPITAL DU POINT - "G".

En acceptant de venir présider cette thèse malgré vos multiples préoccupations, nous voyons tout l'intérêt que vous accordiez à notre jeune Ecole.

Aussi, votre sérieux dans le travail, vos qualités de clinicien averti, votre enseignement clair à notre jeune Ecole, font de vous un exemple à suivre.

Soyez Monsieur le Professeur, assuré de notre Profonde gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY.

AU DOCTEUR MAX NEBOUT

DIRECTEUR DE L'INSTITUT MARCHOUX.

Votre disponibilité à toute épreuve et à chacun, votre simplicité, votre gentillesse vous ont valu l'admiration de tout l'Institut Marchoux.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de notre amitié sincère.

AU DOCTEUR BOUBACAR GISSÉ CHEF DU SERVICE
DE DERMATOLOGIE HOPITAL GABRIEL TOURE.

Nous sommes heureux de vous compter parmi notre jury,
aussi vous manifester encore une fois l'importance que vous
accorder à notre jeune Ecole.

Veillez, Monsieur le Docteur accepter nos reconnais-
sances les plus sincères.

A NOTRE MAÎTRE DE THÈSE.

LE DOCTEUR GERARD GROSSETTE. MEDECIN CHEF DE L'UNITE
DERMATOLOGIE INSTITUT MARCHOUX.

Votre clarté, votre courage inlassable, vos expériences,
ont éclairé notre chemin quant à la réalisation de cette thèse.

Je me souviendrai toujours de vos gestes combien de fois
humanitaires à l'égard non seulement de nos malades, des consul-
tants et de tous vos collaborateurs. Votre gentillesse, votre
amour sincère pour chacun ont fait de vous un personnage phare
à l'Institut Marchoux comme dans toute la ville.

Ce travail a pu être réalisé grâce à votre disponibilité
entière de nuit comme de jour.

L'honneur vous revient de juger ce travail.

Veillez accepter chez Maître mes remerciements les plus
profonds. /

C M M A I R E

INTRODUCTION :

1ère partie : RAPPELS SUR L'ENL.

I.	Historique.....	1
II.	Etiologie.....	1
III.	Etude Clinique.....	2
	1° Prodromes.....	2
	2° Phase d'état.....	2
	A Formes typiques.....	2
	a Manifestation cutanées.....	2
	b Manifestations extra-cutanées.....	4
	1 -Localisations nerveuses.....	4
	2 -L'œdème aigu localisé.....	4
	3 -L'appareil locomoteur.....	5
	4 -Les adénopathies.....	5
	5 -Hépatosplénomégalie.....	5
	6 -Localisation oculaire.....	5
	7 -L'orchépididymite.....	6
	8 -Atteinte de la sphère digestive.....	6
	9 -Les poussées de gynécomastie.....	6
	B Formes cliniques.....	6
	a -Formes symptomatiques.....	6
	1 -ENL Subaigu ou type I.....	6
	2 -ENL aigu ou ENL type II.....	6
	3 -ENL Suraigu ou ENL type III.....	7
	4 -Equivalents réactionnels.....	7
	b Formes évolutives.....	7
C	Les signes biologiques.....	8
	1 -Signes d'inflammation spécifique.....	8
	2 -Signes dysimmunitaires.....	8
	3 -Signes d'exploration de la maladie de hansen chez ces lepromateux.....	9

D.	SIGNES HISTOLOGIQUES.....	9
1.	Une congestion vasculaire.....	9
2.	Affluence de polynucléaires.....	9
3.	Vascularite leucocytoclasique.....	9
4.	Les filets nerveux.....	10
5.	L'infiltrat lépromateux préexistant.....	10
E.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	10
1.	Devant les signes cutanés.....	10
2.	Devant un syndrome général.....	10
F.	TRAITEMENT.....	11
1.	Les prescriptions hygiéno-diététiques.....	11
2.	Les antialgiques et les sédatifs légers.....	11
3.	Les anti paludéens de synthèse.....	11
4.	Les antihistaminiques.....	11
5.	Les antiinflammatoires non stéroïdiens.....	11
6.	Certains médicaments sont utilisés.....	11
7.	Les antiinflammatoires stéroïdiens.....	12
8.	Thalidomide.....	12
9.	Pour mémoire.....	12
10.	Les localisations extracutanées.....	12
G.	PATHOGENIE.....	13
I.	Mécanisme immunologique.....	13
1.	La vascularite à complexes immuns circulants.....	13
2.	Rôle de l'hypersensibilité cellulaire.....	14
II.	Histopathogénèse.....	15
1.	Atteintes cutanées.....	15
2.	Atteintes nerveuses.....	15
3.	Atteintes ganglionnaires.....	15
4.	Atteintes articulaires.....	16
5.	Atteintes rénales.....	16

2e PARTIE : NOS OBSERVATIONS

-	Observation n° 1 : Phénomène de Lucio sur lèpre lépromateuse non traitée.....	17
-	Observation n° 2 : ENL récidivant.....	18
-	Observation n° 3 : ENL nécrotique bulleux.....	21
-	Observation n° 4 : ENL nécrotique mortel.....	22
-	Observation n° 5 : ENL phlycténulaire.....	23

3e PARTIE : DISCUSSION

I.	Epidémiologie.....	25
1.	Fréquence des ENL observés.....	25
a)	Fréquence globale.....	25
b)	Evolution chronologique.....	25
c)	Rôle du sexe.....	26
d)	Dépendance aux tranches d'âge.....	26

II - Facteurs étiologiques	27
A. Causes déclenchantes	27
B. Statut bactériologique	28
1- Chronologique de l'ENL par rapport au traitement	28
2- Rapport ENL Index bactériologique	28
III - Discussion clinique	29
1- Prodromes	29
2- Phase d'état	30
a- Lésions cutanées	30
b- Lésions muqueuses	32
c- Manifestations extracutanées	32
d- Localisations nerveuses	33
e- Localisations ostéoarticulaires	34
f- Localisations ganglionnaires	34
g- Manifestations digestives	35
1- L'orchépididymites	35
h- Localisations oculaires	35
i- Localisations rénales	36
3- Equivalents réactionnels et formes particulières	36
4- Diagnostic différentiel	36
5- Problèmes nosologiques	37
6- Etude biologique	39
a Biologie standard	40
b Exploration immunitaire	40
c Résultats histologiques	41
1- ENL commun	41
2- ENL nécrotique	41
3- ENL atypique	42
7- Evolution	42
a Evolution de la poussée d'ENL	43
b Evolution générale	44
8- Traitement	45
a- Les moyens utilisés	45
b- Indications	46
c- Résultats	46
d- Tolérance	47
4° <u>PARTIE : CONCLUSION</u>	49
B I B L I O G R A P H I E	51

I N T R O D U C T I O N

La lèpre est une maladie infectieuse et immunitaire d'évolution très lente qui touche essentiellement la peau et les nerfs périphériques. L'agent étiologique est le Mycobactérium Leprae ou Bacille de Hansen.

Cette maladie millénaire reste d'une actualité brûlante du fait :

- de sa prévalence encore importante, 15 à 20 millions de malades dans le monde.
- De sa gravité malgré les progrès de l'antibiothérapie : plus de la moitié des lépreux sont menacés d'une incapacité physique permanente et progressive.
- De ses difficultés thérapeutiques :
 - . importance croissante de la chimio-résistance
 - . difficultés de mise en place de la polychimiothérapie sur le terrain
 - . fréquence des réactions lépreuses, névrites et érythèmes noueux lépreux qui ont un retentissement très péjoratif sur le pronostic.
- Le but de ce travail est :
 - 1) d'étudier sur une série de 148 malades multibacillaires traités par polychimiothérapie, l'aspect actuel de l'Erythème Noureux Lépreux, en le comparant à ce qui a été décrit chez les malades traités en monothérapie par la Dapsone.
 - 2) De rapporter certaines observations cliniques inhabituelles :
 - . par leur gravité : ENL ulcéreux, nécrotiques, récidivants.
 - . par leur aspect clinique trompeur.
 - 3) D'évaluer le retentissement de cette réaction sur le pronostic global de la maladie.

-- R A P P E L D E L ' E N L --

R A P P E L

- HISTORIQUE

La première description dans la littérature eut lieu en 1798 par R. WILLIAM sous le nom de dermite contusiforme. Après lui, nombreux furent les léprologues qui observèrent des nodosités très ressemblantes dans la lèpre (12): D.C. DANIESEN et W. BOECK en 1848 ; H. LOLOIR en 1899, PLUTZ en 1887, L. BROCC en 1890, G. A. HANSEN et C. CLOFT en 1895 ; CLUCK en 1897 et L. PHILIPPSON en 1899.

Tous ces auteurs évoquèrent l'ENL sur un plan tout à fait secondaire, le confondant presque toujours avec des exacerbations de lépromes préexistantes.

La première observation de "toxilepride noueuse" fut publiée en 1905 par H. HALLOPEAU et GRANDCHAMPS ; il s'agissait de lésions des quatre membres de type érythème noueux et érythème polymorphe survenant après quatorze années d'évolution d'une lèpre lépromateuse : éléments fugaces disparaissant en quinze jours et survenant par poussées récidivantes, douloureuses, s'accompagnant de fièvre et ne comportant pas de bacilles à leur niveau.

En 1911, A. LEBCEUF le décrivait sous le nom de "pseudo-érythème noueux d'origine lépreuse". L'éruption était composée de nodules rares, survenant après trois ans d'évolution, siégeant aux quatre membres ; ces éléments étaient sensibles, ils disparaissaient en huit à douze jours sans laisser de traces mais récidivaient plusieurs fois, ils contenaient des bacilles granuleux, prenant mal le Ziehl (12).

Les termes d'érythème noueux lépreux (ENL) communément employés aujourd'hui furent utilisés pour la première fois par le japonais MOSUKA MURATA en 1912.

En réalité, il y a eu de nombreuses confusions sur la notion d'ENL ou réaction lépromateuse qui englobait toutes les manifestations aiguës ou subaiguës de la lèpre (13). C'est ainsi que le congrès de Rio en 1963 a permis de clarifier le problème de l'ENL en ce qui concerne la lèpre lépromateuse. Il existe deux types de réactions :

- les réactions de type I comprenant les réactions de reversion et de gradation qui surviennent surtout chez les malades BL, BB et BT.
- Les réactions de type II ou ENL qui constituent l'objet de ce travail, ne s'observe que chez les malades BL et LL .

Actuellement on considère l'ENL comme un syndrome aigu ou subaigu, atteignant le lépromateux traité ou non, caractérisé par des nouures dermo-hypodermiques associées à des manifestations variées et qui correspond à une vasculite à complexes immuns circulants. Comme nous le verrons plus tard, l'immunité à médiation cellulaire n'est pas étrangère à ce phénomène.

I - ETIOLOGIE

On connaît un certain nombre de facteurs déclenchant cette réaction lépromateuse, mais il reste actuellement impossible d'expliquer la nature de la prédisposition

individuelle qui est un élément essentiel.

En effet, certains lépromateux font de l'ENL tandis que d'autres, dans les mêmes conditions, n'en font pas. LANGUILLON a rapporté l'observation de jumeaux univitel-
lins qui font des ENL simultanés (18).

Les études immuno-génétiques actuelles permettent sans doute d'éclairer cette don-
née.

Ceci dit, l'ENL peut survenir avant traitement, au cours de celui-ci, ou plusieurs
années après. On estime que la moitié des lépromateux présente un jour ou l'autre
ce type de réaction. Parmi ceux-ci, 33,2 % font des formes récidivantes (12).

Les facteurs déclenchant sont très variés :

- infections intercurrentes, virales, microbiennes ou parasitaires
- les agressions physiques (blessures, interventions chirurgicales, efforts exces-
sifs, accouchements) ou psychologiques (conflits, stress)
- certaines vaccinations (antivariolique, BCG, DT, TAB...).
- le rôle réactogène de certains médicaments, y compris les médicaments spécifiques,
est admis par la plupart des auteurs ; nous y reviendrons.

III - ETUDE CLINIQUE

1. PRODROMES

L'éruption d'ENL est presque toujours précédée d'un ou de deux jours d'un ensemble
de signes prémonitoires. Le malade ressent une sensation générale de malaise avec
asthénie, anorexie, insomnies, céphalées, sueurs, troubles gastro-intestinaux. Sou-
vent peuvent s'ajouter des myalgies profondes surtout des mollets, parfois des os-
téalgies.

La fièvre, quelqu'en soit son degré, est quasiment constante. Autrefois cette pous-
sée fébrile a valu à l'ENL le nom de "Lepra fever". La température est d'autant
plus élevée que les éléments éruptifs sont ou seront plus nombreux et plus aigus.
Parfois la température représente un des symptômes majeurs atteignant 40 à 41°5,
se doublant de frissons. D'autrefois, elle est moins élevée, ne dépassant pas 38°
et subissant certaines recrudescences avec alternances de journées d'apyrexie, cha-
que poussée fébrile correspondant à des poussées éruptives nouvelles.

2. Phase d'état

A. Formes typiques

a) Manifestations cutanées

Sur ce fond de malaise général fébrile, apparaît brutalement soit en une seule
poussée, soit en poussées successives l'éruption :

- . La lésion élémentaire : est un nodule ou nodosité ou nouure. qui apparaît
en un point quelconque des téguments : visage, tronc, membre. Ces nodules

sont dermo-hypodermiques, rose carminés sur une peau claire. Cette nodosité infiltrant le derme est plus ou moins saillante ; au début plus palpable que visible, nécessitant un examen à jour frisant.

- . Sa taille : varie depuis celle d'un grain de riz, à celle d'une grosse noix ses contours sont flous. Elle est ferme, chaude, sensible, spontanément douloureuse, puis le nodule ne devient sensible qu'à la pression. Lorsque les éléments sont très gros, le seul frôlement avec les vêtements reveille des douleurs vives, rendant souvent pénible leur port.
- . Le nombre des nouures est variable : habituellement quelques éléments, puis quelques dizaines, parfois une centaine. Ils sont d'autant plus nombreux que la réaction est plus intense et que les éléments sont plus aigus. Ils peuvent confluer en larges placards inflammatoires (12) plus ou moins bosselés.
- . Leur siège est ubiquitaire : la disposition est symétrique. Sont atteints avec prédilection : les joues, les régions malaires, les lobules des oreilles, les paupières supérieures, les faces d'extension des avant-bras, les faces antérieures des cuisses, les fesses et sans particulière électivité : les jambes. Dans les formes profuses le tronc est atteint ; les éléments y prennent une orientation métamérique et respectent la ligne médiane sauf sur la paroi abdominale et le scrotum. La paume des mains et la plante des pieds et le cuir chevelu sont presque toujours respectés, par contre les doigts sont assez souvent atteints sur les faces dorsales. Avant leur évolution, ces nodules subissent des fluctuations nyctémérales : légères variations quotidiennes de taille et de rougeur (12).

Evolution

Habituellement en huit ou dix jours, les éléments subissent une diminution de l'infiltration, l'épiderme prenant une teinte rouge sombre ou violine et se plissant comme une fonte d'œdème. Puis ce nodule s'affaisse et s'entoure d'une couronne desquamative périphérique vers la troisième semaine. Enfin la douleur locale diminue, tandis qu'on assiste à l'involution progressive puis à la disparition de l'infiltration laissant une macule plus ou moins violacée, puis bistrée qui s'efface sans cicatrice aux environs des 15e, 20e jours ou en laissant une légère hyperpigmentation.

EN règle générale, tous les éléments contemporains subissent la même évolution indépendamment des éléments correspondant aux autres poussées. Lorsque les poussées sont subintrantes ou se suivent de très près, on peut observer un aspect multicolore caractéristique dû à la juxtaposition des teintes rose-carminées, violacée et bistrée, elles-mêmes se rapportant à des éléments d'âges différents. Cet aspect est absolument pathognomonique de l'ENL chez un lépreux et lorsqu'il est isolé, il doit faire penser à la lèpre (12) (41).

b) Manifestation extracutanées

Qu'elles soient accompagnatrices ou qu'elles soient isolées, toutes les localisations non cutanées ne doivent pas surprendre si l'on admet que l'ENL représente en fait l'extériorisation cutanée d'un désordre immunitaire humoral et cellulaire pouvant atteindre tous les visères. C'est ainsi qu'au syndrome général et au tableau cutané peuvent s'ajouter :

1) localisations nerveuses

Il s'agit en général d'une multinévrite et elle est la plus fréquente des lésions extracutanées. Elle précède souvent l'éruption et se caractérise par la triade habituelle : douleurs, troubles sensitifs, troubles moteurs, avec dans les formes subaiguës, récidivantes une note neurotrophique progressive. Parfois elle n'apparaît qu'au decours des lésions cutanées.

- . La gravité en est très variable : quelquefois les névrites sont minimes, simple hypersensibilité du tronc nerveux, sans autre modification ni de son calibre, ni de sa forme et de sa consistance. Ce phénomène, lorsqu'il est isolé, est considéré par W. H. JOPPLING comme un "équivalent sans réaction" (12).
- . Plus fréquemment, il s'agit d'une hypertrophie douloureuse du tronc, des nerfs. Certaines formes très localisées ont été décrites en 1956 par R. N. MIRANDA qui leur donna le nom de "Nodosis acutae leprae" (12).
- . D'autrefois les névrites sont très importantes, le tronc nerveux devient très gros, irrégulier, empâté et très douloureux. C'est dans ces cas que peuvent s'observer la collection d'abcès intra-neuraux hyperalgiques ; d'exceptionnelles fistulisations à la peau ont d'ailleurs été rapportées : en 1951 par K. SAIKAWA, puis en 1952 par K. FUJITA au niveau de plexus cervicaux superficiels (12).

. Le siège de prédilection est celui observé habituellement dans les névrites hanséniennes :

- les défilés ostéoligamentaires où la réaction inflammatoire aboutit à la compression du nerf : médian au poignet, cubital au coude, tibial postérieur à la cheville.
- les zones de frictions où les surfaces osseuses exposent aux traumatismes : plexus cervical superficiel, nerf sciatique poplité externe au niveau de la tête du péroné.

2) L'œdème aigu localisé

Il est lié à la névrite et l'accompagne généralement. Il s'agit de poussées d'œdème que l'on distingue aisément des autres œdèmes réactionnels par leur caractère plus dur, et par ce qu'il est strictement localisé, atteignant plus volontiers les segments distaux des membres et le scrotum. Presque toujours accompagné d'une éruption d'ENL, il peut être solitaire ou seulement précé-

der et annoncer les nodules. Il est souvent symétrique, mais peut être unilatéral et localisé. Cet œdème siège habituellement sur la loge antéro-externe des jambes, la face antérieure des poignets, aux dos des mains et des pieds. Lorsque le scrotum est atteint, il ne s'agit pas d'un œdème diffus, mais d'un nodule œdémateux médian. Cet œdème disparaît en même temps que les éléments cutanés ou peu après sous l'influence du traitement.

3) L'appareil locomoteur est atteint de façon variable.

- a) les douleurs articulaires déjà citées lors de l'étude du syndrome général prémonitoire, celles-ci atteignent surtout les grosses articulations se répétant souvent d'une manière stéréotypée aux mêmes endroits. Parfois elles s'accompagnent d'épanchements liquidiens : hygromas du coude, épanchement de la tibiotalarienne, hydarthrose du genou. Ces manifestations sont uniquement fluxionnaires, elles ne s'accompagnent pas de lésions radiologiques, la ponction ne ramène qu'un liquide clair et stérile, la régression totale et sans séquelle se fait en règle avec la défervescence des éléments cutanés.
- b) Les douleurs musculaires : il s'agit de douleurs musculaires profondes évoluant au cours de poussées d'ENL et disparaissant sans trace en quinze jours. Ces douleurs musculaires surtout des mollets se rencontrent presque constamment, en particulier au début des poussées.

4) Les adenopathies

Souvent l'éruption s'accompagne d'une tuméfaction prononcée des ganglions lymphatiques. Il s'agit presque toujours d'adenopathies crurales isolées survenant un ou deux jours avant l'éruption. Elles sont douloureuses à la pression, renitentes mais sans périadenites. Exceptionnellement, ces adenites peuvent être très aiguës, exquisement douloureuses, avec augmentation de la chaleur locale et parfois un érythème de la peau sous-jacente ; jamais elles n'aboutissent à la suppuration. Ces ganglions regressent avec la poussée, mais ne disparaissent jamais complètement. Dans certains cas, ces adenites peuvent être généralisées : axillaires, humérales, épitrochléennes, prétragiennes, sous mentales et même juxta-costales.

5) Une hépatosplénomégalie est souvent retrouvée lorsqu'on la recherche (12) principalement dans les formes hyperfébriles.

6) Localisation oculaire : sont essentiellement à type d'uvéites antérieures ou postérieures, il peut s'agir :

- a) uvéite aiguë : œil rouge, douloureux avec myosis, photophobie, larmoiement. Elles sont en général bilatérales et peuvent entraîner une baisse ou une perte complète de la vue.

- b) Uvéite chronique : œil parfois rouge, peu douloureux avec une évolution in-
oïdieuse. A long terme, elle donne une altération du segment antérieur avec
baisse de la vue.
- c) Uvéite nodulaire : il s'agit de petits nodules jaunâtres fixés sur l'iris,
de taille variable appelés perles d'iris ; on peut avoir un ou deux gros no-
dules.
Ces uvéites peuvent accompagner une poussée d'ENL ou évoluer isolement : dans
ce cas, elles constituent un équivalent d'ENL.
- 7) L'orchépididymite : volontiers bilatérale, nodulaire, aiguë, peut accompagner
l'éruption d'ENL ou la précéder. Une structure histologique d'ENL a été observée
dans le parenchyme glandulaire par plusieurs auteurs (FUKUSHI et SAKURAI) (12)
- 8) L'atteinte de la sphère digestive est fréquente. A côté des troubles gastro-
intestinaux prémonitoires banaux, il faut reconnaître l'éventualité d'épi-
sodes diarrhéiques et de vomissements réalisant des tableaux particulièrement
trompeurs, surtout lorsqu'il s'agit de poussées suraigues et hautement fébriles.
- 9) Enfin les poussées de gynecomastie sont assez fréquentes chez l'homme. La masse
glandulaire durcit et devient sensible, en même temps qu'elle augmente de volu-
me ; le processus s'accroît à mesure que les poussées se repètent. La participa-
tion du mamelon est fréquente mais non constante (12).

B. Formes cliniques

L'érythème noueux lépreux présente beaucoup de variantes cliniques.

a) Formes symptomatiques : selon la gravité du syndrome général et l'intensité des
signes d'accompagnement, on distingue généralement trois niveaux :

1) ENL subaigu ou ENL type I : il s'agit d'éléments superficiels, en petit nom-
bre, peu douloureux, s'accompagnant par des phénomènes généraux modérés et
souvent fugaces, compatibles avec une vie quotidienne normale. La guérison
sous traitement survient en 10 à 15 jours.

2) ENL aigu ou ENL type II : c'est le type le plus fréquent. Il correspond à la
poussée typique décrite plus haut avec des signes prodromiques : fièvre à
38°5-39°, céphalées, arthralgies et des nouures sensibles. L'atteinte de l'
état général est prononcée. L'hospitalisation ou le repos à domicile sont
de règle.

L'aspect des nouures est caractéristique ; elles sont profondes, en grand
nombre, inflammatoires et très douloureuses. Ici la guérison sous traitement
est obtenue au bout de trois semaines (12).

3) ENL suraigu ou ENL type III : c'est le type le plus dangereux et heureusement le moins fréquent. Il s'agit d'une poussée hyperfébrile (40-41°) accompagnée d'une atteinte marquée de l'état général et d'un malaise intense. On distingue deux formes :

- ENL dit nécrotique ou bulleux : sur la peau, les nodules sont aigus, très inflammatoires, très sensibles. Un à deux jours après leur apparition, les nodules se recouvrent d'une vésiculo-bulle à contenu louche. Il faut savoir que le pus est amicrobien ; il ne contient que des leucocytes, des lymphocytes et des bacilles granuleux non viables (12) (34).
- ENL associé à des complications telles que névrites grave, uvéite, arthropathies aiguës, néphrite...

Ces formes sont invalidantes pour le malade et nécessitent parfois plusieurs mois d'hospitalisation. Après guérison, les nécrotiques donnent des cicatrices déprimées, atrophiques, stellaires, parfois mutilantes sur le visage, les pavillons des oreilles, les bras et avant-bras, et la poitrine.

4) Equivalents réactionnels : il s'agit des manifestations extracutanées qui accompagnent habituellement la poussée d'ENL ou la précèdent. Elles peuvent également survenir isolément ; ce sont : les névrites, irido-cyclites, les arthropathies, la protéinurie, les douleurs osseuses, les adenopathies superficielles et les rhinites obstructives. (34)

b) Formes évolutives

- . Poussée d'ENL modéré : épisodique, guérissant en quelques semaines sans altération grave de l'état général.

- . ENL récidivant : les poussées sont plus ou moins rapprochées, parfois itératives, nécessitant alors plusieurs mois d'hospitalisation. A la longue ces formes peuvent aboutir à un retentissement loco-régional et général.

- * Retentissement loco-régional : il peut s'agir de :

- Placards dermo-hypodermique bosselés, inflammatoires, regressant incomplètement et pouvant aboutir aux aspects xylodermiques (12). Ce sont des indurations ligneuses recouvertes d'une peau pigmentée, brunâtre ou noire, tendue, luisante, sans élasticité et adhérant plus ou moins au plan profond. Il est rare d'y voir des cicatrices sauf en cas de nodules superficiels évoluant vers la nécrose.

Le siège d'élection est la face d'extension des bras, le dos des mains et la face antéro-latérale des cuisses. Ces plaques s'organisent lentement au bout de six mois à deux ans et chaque nodule évolue vers la sclérose et conflue avec son voisin. La progression se fait en général le long de l'axe des

des membres, les plaques peuvent fusionner en manchons très durs aboutissant à des aspects sclérodermiformes. Ces plaques, lorsqu'elles se sont développées le long des nerfs superficiels et les ont englobés, restent très sensibles, même en dehors de toute évolutivité.

Aggravation des troubles trophiques (nouures subaiguës ou chroniques des extrémités, arthropathies inflammatoires) et des signes fonctionnels invalidants.

Retentissement général : représenté par la cachexie progressive due aux diarrhées et vomissements et à l'amylose rénale. C'est pourquoi ces formes sont les plus mortelles.

C) Les signes biologiques

1. Les signes d'inflammation non spécifiques

- L'hyperleucocytose à polynucléaires : environ 10 à 15 000 a toujours pu être notée chez les malades atteints de réaction lépromateuse.

- La V.S. : elle est en général très élevée, souvent supérieure à 100 dès la première heure.

- Parmi les protéines de la réaction inflammatoire (acute phases protéins)(11) un grand nombre a pu être dosé dans l'ENL entre autres : la CRP ou "C" Réactive Protéine, l' α 1 antichymotrypsine, l'orosomucoïde, aphtoglobuline, l' α 1 antitrypsine, la ceruloplasmine, le fibrinogène.

La CRP s'élève dès la 8e heure du début de la réaction clinique. Elle s'élève dans les affections bactériennes et parasitaires et peut atteindre parfois 600 mg/l, mais elle reste inchangée en cas de virose.

On a trouvé des macrophages spumeux dans les liquides synoviaux de malades atteints d'ENL (12).

Ces signes n'indiquant que la présence d'une infection ou d'une inflammation, ne peuvent être utilisés comme critères certains de poussées d'ENL puisque leurs élévations dépendent de beaucoup de facteurs comme les parasitoses diverses, les troubles nutritionnels rencontrés avec une grande fréquence dans les régions d'endémie lépreuse.

2. Signes dysimmunitaires

L'électrophorèse des protéines du sang de malade atteint d'ENL montre une élévation des γ 2 et des globulines.

L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit des immunoglobulines A et G.

Le taux du complément, en particulier les fractions C3, C₄ et B sont très rapidement effondrés mais transitoirement au début de la poussée d'ENL, pour ne revenir à la normale dès le 5e jour (33). On a pu également découvrir la présence de cellules L.E et surtout des cryoglobulines, de même que des anticorps antinucléaires et d'agglutinines froides.

Mais ceci est également classique dans la lèpre lépromateuse polaire en dehors de toute poussée d'ENL. Toutes ces manifestations ne sont que la conséquence d'un déséquilibre brutal de l'immunité humorale.

En réalité, il est rare de réunir les arguments d'une maladie à immuns complexes :

- baisse du complément sérique (la consommation est compensée par une augmentation de la synthèse).
- présence d'Ig et de C₃ dans les vaisseaux en immuno-fluorescence directe (ces aspects précoces et fugaces) se rencontrent seulement dans 50 % des cas.

Donc il n'y a pas de profil microbiologique ni immunologique spécifique de l'ENL. Plus intéressantes sont les études actuelles concernant l'immunité cellulaire qui, classiquement, n'entraîne pas en jeu dans l'ENL (43) :

- rétablissement partiel d'une défense cellulaire
- diminution des cellules T suppressives

(Nous reviendrons sur ces données au chapitre physiopathologie).

3. Signes d'exploration de la maladie de Hansen chez ces lépromateux

- . La réaction de Mitsuda : reste négative
- . La bacilloscopie : l'index bactériologique est supérieur ou égal à 2. Mais les bacilles sont toujours granuleux dans les lésions d'ENL.

D) SIGNES HISTOLOGIQUES

L'analyse histologique d'une nouure d'ENL montre :

- 1) Une congestion vasculaire : intense du derme avec vasodilatation et œdème interstitiel (29).

L'exsudat imprègne également tout le derme et le granulome lépromateux. Dans certaines lésions, il prédomine en superficie, gonflant le derme papillaire ou même soulevant l'épiderme dans les formes bulleuses.

- 2) Affluence de polynucléaires qui traversent les parois vasculaires dilatées et aboutissant à une infiltration leucocytaire de l'ensemble du derme, mais à prédominance périvasculaire. Certains de ces nodules se nécrosent en leur centre avec apparition de micro-abcès.

- 3) La vascularite leucocyto clasique : est un des éléments majeurs de l'histologie avec initialement turgescence endothéliale des capillaires (34) puis panvascularite granulomateuse (cf angeite d'hypersensibilité). Ça et là on voit de petits points hémorragiques ou thrombotiques, cernés d'une nécrose fibrinoïde avec des polynucléaires pycnotiques. Ces lésions de vascularite thrombosante sont parfois intenses surtout dans les formes ulcérées.

- 4) Les filets nerveux : observés sont aussi concernés par le phénomène inflammatoire : périnèvre, épinèvre sont épaissis et infiltrés d'œdème et de lymphocytes expliquant bien les manifestations de compression.
- 5) L'infiltrat lépromateux préexistant dermique moyen et profond, constitué exclusivement d'histiocytes globuleux à cytoplasme spumeux (cellules spumeuses de Virchow) n'est pas épargné par le phénomène. Mais fait particulier, les BH sont rares dans ces lésions : les vacuoles des cellules de Virchow apparaissent déshabitées, ne contenant que quelques bacilles granuleux, de plus on observe quelques lymphocytes et plasmocytes (34).

A côté de ces aspects classiques, on peut observer d'autres lésions rappelant celles observées dans le phénomène de Lucio (13). Des phlyctènes apparaissent intraépidermiques, multiloculaires parfois sous épidermiques. Cette cavité contient une sérosité éosinophile.

Remarque : ces lésions d'ENL diffèrent de celles de l'érythème noueux non lépreux. Dans ce dernier cas, les lésions sont hypodermiques et l'infiltrat cellulaire à polynucléaires est moins massif ; il n'y a pas de nécrose et les lésions vasculaires sont moins intenses.

E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est relativement facile d'éliminer :

1) Devant les signes cutanés :

- l'érythème noueux non lépreux : c'est une éruption dermo-hypodermique aiguë, d'étiologie très variée dont le tableau reste très différent (3). Il est plus fréquent chez les jeunes et chez les femmes ; les noueurs sont surtout situés sur la face antéro-externe des jambes, au niveau des fesses, des membres supérieurs et plus exceptionnellement au niveau du visage. Habituellement les éléments sont peu nombreux, moins d'une dizaine. Le syndrome général est moins grave : fébricule à 38° ; arthralgies modérées.
- L'exacerbation lépromateuse aiguë : il s'agit de tuméfactions nodulaires, non douloureuses survenant dans un tableau d'aggravation lépromateuse rapide.
- Il n'est pas toujours aisé d'éliminer certaines formes de réactions reverses qui se présentent sous forme d'éruptions dermo-hypodermiques inflammatoires multiples, isolées ou confluentes, dans l'ensemble, ces éléments sont moins douloureux que ceux de l'ENL.
- Certaines formes d'urticaires d'aspect trompeur qui ne posent pas en fait de problème diagnostique, compte tenu du contexte clinique.

2) Devant un syndrome général ou digestif isolé, le diagnostic de début est plus difficile. La symptomatologie clinique évoque une infinité d'affections.

- un syndrome grippal
- une parasitose à la phase d'invasion
- la phase prémonitoire d'une hépatite virale
- un embarras gastrique fébrile
- une syphilis secondaire
- un accès palustre

IL faut cependant savoir que l'ENL est parfois associé ou consécutif à ces affections générales.

F) Traitement

D'innombrables moyens ont été utilisés avec des succès variables et il n'y a pas de schéma thérapeutique univoque.

- 1) Les prescriptions hygiéno-diététiques restent essentielles : repos, nutrition correcte, apaisement du malade ; de même que la correction d'un facteur déclenchant essentiel (diarrhée, sinusite, parasitose...)
- 2) Les antalgiques et les sédatifs légers : glafenine, meprobamate etc... jouent un rôle bénéfique sur les poussées d'ENL modérées.
- 3) Les anti paludéens de synthèse continuent d'être utilisés par de nombreux léprologues, en raison de ^{leurs} propriétés immuno-modulatrices (18) (19). La dose habituelle d'attaque est de 600 mg/j.
- 4) Les antihistaminiques utilisés comme sédatifs et antagonistes de l'inflammation peuvent, dans certains types d'ENL subaigus, donner de très bons résultats.
- 5) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - a) Acide acetyl salicylique : est utilisé surtout dans les composantes fébriles et douloureuses qui accompagnent l'ENL à la dose de 3g/jour (20).
 - b) La clofazimine : a une action bactériostatique et anti-inflammatoire (42) (12) (14). Elle est utilisée dans le traitement de la maladie de Hansen non seulement comme médicament spécifique, mais aussi comme médicament antiréactionnel lors des poussées d'ENL. La dose habituelle est de 100 mg/jour chez l'adulte et de 50 mg/jour chez l'enfant.
 - c) La colchicine : elle a été utilisée avec succès dans le traitement du syndrome de Behcet et les lésions cutanées de vascularites nécrosantes. Pour ses propriétés antivasculaires et immunorégulatrices sur les lymphocytes, on l'utilise aussi dans les poussées d'ENL (26). 24 heures après le début de la prise de colchicine, il y a une chute thermique avec résorption progressive des lésions cutanées.
La dose d'attaque est de 2 à 5 mg/jour repartis : la dose d'entretien est de 1 mg/j. L'utilisation de colchicine comme entretien, permet de diminuer les poussées d'ENL. En plus les risques encourus semblent être moindres que ceux

des stéroïdes ou de la thalidomide pour une période prolongée.

- 6) Certains médicaments sont utilisés : il s'agit du chloramphénicol et du T.A.O (35). On ne connaît pas avec certitude leur mécanisme d'action, leur effet est modeste mais indéniable sur l'ENL. La dose est de 3g par jour pendant la 1ère semaine, puis on diminue jusqu'à 1g par jour la 3e semaine. Il faut régulièrement faire la numération formule sanguine chez ces malades et même, s'il le faut, la ponction sternale pour détecter une éventuelle aplasie médullaire.
- 7) Les antiinflammatoires stéroïdiens : ont été utilisés depuis longtemps dans le traitement de l'ENL en raison de leur effet antiinflammatoire et de leur effet immunodépresseur (18). La dose est de 1 à 2 mg/kg et par jour chez l'adulte avec dégression progressive. Durée : 3 semaines à 1 mois. L'inconvénient majeur est la survenue d'un phénomène de rebond quasi inéluctable (au sevrage), aboutissant progressivement à une corticodépendance.
- 8) Thalidomide : est le maître des antiréactionnels (10). Son action est immédiate sur toutes les composantes du tableau d'ENL, y compris les névrites associées (38) ; en 3 semaines tout rentre dans l'ordre. Elle est utilisée dans l'ENL pour son action immuno-suppressive. La dose est de 300 mg/jour pendant une semaine, on diminue progressivement jusqu'à 100 mg/jour à la 3e semaine. Inconvénient : effet tératogène chez les femmes enceintes. Quelques échecs ont cependant été observés (Merkleu).
- 9) Pour mémoire, citons les nombreux traitements empiriques utilisés par certains auteurs avec succès : auto hémothérapie (19), l'acide epsilon aminocaproïque.
- 10) Les localisations extracutanées bénéficient selon l'intensité du tableau, soit d'un antiinflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien. Dans tous les cas, les uvéites antérieures post-ENL bénéficient d'un traitement ophtalmologique à savoir :
- atropine
 - corticoïdes locaux, collyres ou en injection sous conjonctivale
 - collyres antiseptiques.
- En réalité le traitement des localisations extracutanées (articulaires, funiculaires, nerveuses, etc...), repose sur les corticoïdes qui donnent de très bons résultats.

--- P A T O G E N I E ---

G) P A T H O G E N I E

- MECANISME IMMUNOLOGIQUE

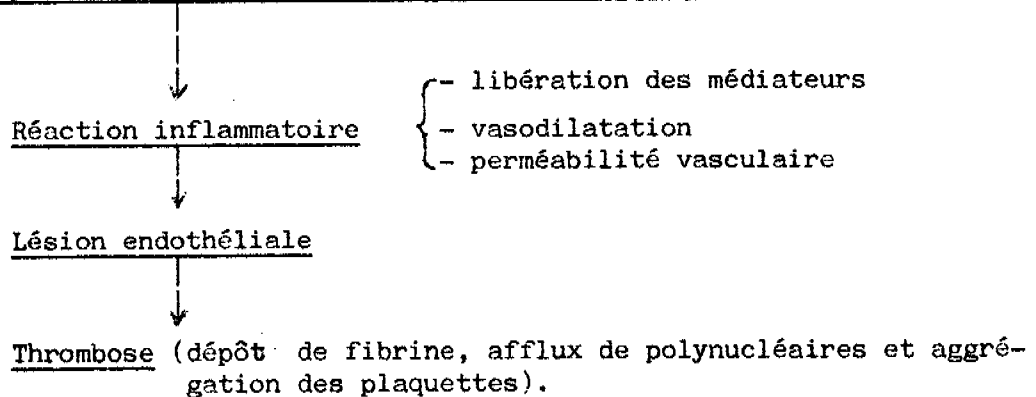
L'ENL a longtemps été expliqué comme un accident aigu et subaiguë l'hypersensibilité humorale : vascularite liée à la formation de complexes immuns circulants. En réalité, les études récentes montrent combien sont étroites les interactions entre la réponse humorale et cellulaire.

1) La vascularite à complexes immuns circulants

Manifestation d'hypersensibilité type III de Gell et COOMBS.

- Son rôle a été démontré par la mise en évidence des complexes antigènes-anticorps complément au niveau des lésions cutanées par immuno fluorescence directe (WENAMBU & TURK).
- En effet, toutes les conditions sont réunies chez le lépromateux pour cette manifestation.
- Production de grandes quantités d'anticorps : comme en témoignent :
 - . l'hypergammaglobulinémie polyclonale prédominant sur les IgG et les IgE, présence fréquente d'autoanticorps (anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïdes, faux BW positifs) fréquence des cryoglobulines.
 - . Présence d'une très grande quantité d'antigènes mycobactériens tissulaires chez ces malades (qui sont libérés en quantité massive en particulier sous l'effet du traitement°).
 - . Les complexes immuns circulants formés fixent le complément et la cascade caractéristique du phénomène d'Arthus se produit.

Dépôt des complexes immuns circulants sur la paroi vasculaire



- . Les polynucléaires neutrophiles sont stimulés et se fixent aux complexes immuns pour les phagocyter.
- . Le système reticulo-endothélial participe aussi activement à leur élimination (cf l'hypertrophie hépato-splénique classique).
- . Certains organes sont électivement atteints par les dépôts d'immuns complexes :
 - le rein : surtout du fait de la structure endothéliale du glomérule
 - les synoviales articulaires.

SI le rôle de ces complexes immuns semble le détonateur principal de la réaction, il n'est sûrement pas le seul ; en effet, dans bon nombre de cas, il reste impossible de mettre en évidence ces complexes aussi bien dans les lésions cutanées que dans le sang.

D'autre part, seuls certains lépromateux sont sujets à ces réactions.

Tous ces arguments ont conduit à établir la mise en jeu d'autre mécanisme.

2) Rôle de l'hypersensibilité cellulaire

- Ce rôle a été suspecté dès 1977 lorsqu'il est apparu à SKINSNES que le cyclophosphamide donné à petite dose chez le cobaye, peut déclencher une réaction d'Arthus.
- De même la Thalidomide est sans action sur le phénomène d'Arthus.
- Aussi, lors des essais de stimulation immunitaire, on s'est aperçu que la vaccination par le BCG déclenchait les ENL en série ; de même qu'après une vaccination antivariolique.
Le rôle des lymphocytes T apparaissait dès lors déterminant.
- L'utilisation des anticorps monoclonaux permet actuellement de mettre en évidence la responsabilité des différentes populations lymphocytaires T.
- C'est ainsi que l'ENL correspondrait à une variation brutale de ^{UA.} TOLERANCE IMMUNITAIRE qui caractérise la maladie de Hansen multibacillaire (D. WALLACH).(43)
- Le M. leprae stimule des mécanismes immuno-suppresseurs au niveau des macrophages et au niveau des lymphocytes des facteurs solubles dont le glycolipide phénolique qui stimulent la production de lymphocytes supresseurs (OKT₃) ; ceux-ci inhibent la sécrétion d'interleukine II et d'interferon gamma normalement émis par les lymphocytes Helpers (OKT₄) pour activer les macrophages. (37) (43)
- Chez le sujet normal, le rapport Helpers/suppresseurs varie de 1 à 3.
- Chez le lépromateux non traité et/ou le malade multibacillaire non sujet aux ENL, ce rapport est toujours inférieur à 1 (en moyenne 0,83 contre 1,80 chez les sujets normaux pour WALLACH et Coll.).

- Au cours de l'ENL, ce rapport tend à se normaliser : il se produit donc une levée de l'immuno-suppression correspondant à un renforcement de l'immunité cellulaire.
- Les sujets totalement anergiques ont donc l'avantage de ne pas développer d'ENL.
- Ceci est confirmé par les études cliniques.
 - . Normalisation des tests d'hypersensibilité cellulaire au cours des ENL.
 - . Tests de transformation lymphoblastique au DNCB et la concanavaline A.
 - . Etude des cellules lymphocytaires T cytotoxiques (STACH - FUMOUX).

HISTOPATHOGENESE

1) Atteintes cutanées

Nous ne reviendrons pas sur les conséquences de la vascularite à immuns complexes évoquée dans le chapitre I. Insistons sur l'importance des altérations du tissu conjonctif où le microscope électronique met en évidence des débris bacillaires associés à des macrophages et des polynucléaires très nombreux.

Les études histologiques ont révélé la présence de nombreux médiateurs de l'inflammation (α_1 antitrypsine, α_2 macroglobuline, CRP, plasminogène...).

2) Atteintes nerveuses

L'histopathologie confirme l'importance de la vascularite (CARAYON) :

- . avec afflux de polynucléaires puis de lymphocytes.
- . Œdème responsable d'une compression à l'intérieur de l'épinèvre inextensible.
- . Nécrose fibrinoïde pouvant aboutir à la constitution d'abcès intraneuraux.
- . Épaississement à l'intérieur de l'épinèvre (couronne sous-épineurale provenant de la transformation fibroblastique des cellules de SCHWANN périphériques). Cette différenciation de ces cellules est secondaire aux lésions vasculaires : (destruction et épaississement de l'intima avec protrusion luménale) ; mais aussi à l'hypertension intraneurale.

- Les névrites évoluées sont caractérisées par une transformation en collagène des cellules de SCHWANN et par une fibrose hypertrophique ou à l'inverse une atrophie scléreuse.

- Cliniquement, elles se traduisent :

- . soit par des névrites suraiguës avec déficit neurologique rapidement total
- . soit par des névrites plus progressives par étranglement canalaire aboutissant à la neuropraxie (démýélinisation partielle réversible).
- . soit par des abcès intra-neuraux hyperalgiques qu'il faut évacuer d'urgence.

3) Atteintes ganglionnaires sont marquées cliniquement par une turgescence parfois spectaculaire, Ceci correspond :

- d'une part à un afflux de polynucléaires parallèle à la leucocytose sanguine.
- D'autre part à un repeuplement partiel des aires paracorticales par des lymphocytes et des cellules épithélioïdes. La tendance épithélioïde tend au cours de ces poussées, à l'emporter sur l'aspect macrophagique ou histiocytaire.

Certains auteurs ont signalé au niveau du suc de ponction ganglionnaire une négativation bactériologique lors des phases aiguës des poussées et une réapparition des bacilles lors de la défervescence.

FUKUSHI confirma cette observation en mettant en évidence au centre des ganglions, une nécrobiose histologique avec dégénérescence des bacilles.

4) Atteintes articulaires

Les synoviales articulaires sont avec le parenchyme rénal une des cibles privilégiées des réactions d'hypersensibilité à complexes immuns. On connaît depuis longtemps l'existence de bacilles dans le liquide synovial. On a remarqué un aspect inflammatoire de ce liquide avec un taux de protéine élevé, de nombreux globules blancs altérés, des bacilles à l'état libre et intramacrophagiques mais toujours dégénérés.

Notons à ce sujet que l'aspect est différent dans les tableaux de polyarthropathies distales rencontrées au cours de l'évolution de la maladie.

5) Atteintes rénales

Du fait de la structure particulière de l'endothélium vasculaire du glomérule et du gradient de filtration entre le capillaire gloméculaire et l'espace de BOWMANN. Des dépôts gloméculaires en "amas" sont retrouvés sur la membrane basale et surtout dans le mésangium car les complexes immuns circulants sont ici de grande taille : ils ont été étudiés par divers auteurs en immunofluorescence. (1)

Dans les formes récidivantes et chroniques de l'ENL, la complication fréquente est représentée par des dépôts amyloïdes aboutissant à une insuffisance rénale.

-- NOS OBSERVATIONS --

Les malades suivants ont été hospitalisés et suivis à l'aide d'un protocole d'examen cliniques et paracliniques identiques, comportant :

- 1) L'hémogramme et la vitesse de sédimentation.
- 2) Les données biologiques de terrain, glycémie, urée, transaminases, phosphatases plus une recherche de protéinurie
- 3) Un culot urinaire et un examen parasitologique des selles à la recherche d'une étiologie infectieuse.
- 4) Pour la surveillance de la maladie de Hansen :
 - . bacilloscopie
 - . Histologie d'une lésion cutanée spécifique et/ou réactionnelle.
 - . une recherche de Dapsone dans les urines par colorimétrie.
- 5) Une exploration de l'hypersensibilité retardée par :
 - . Les tests à la plépromine
 - . et le multitest Merieux comportant 7 antigènes microbiens : tétanos, diphtérie, streptocoques groupe C, tuberculine, candidine, trichophyton, mentagrôphytes, et protéus , ainsi qu' un antigène témoin : la glycérine.

Le test est considéré comme positif si le diamètre moyen est supérieur ou égal à 2 mm, soit un total de 14 mm pour les antigènes.

- Observation n°1 : phénomène de Lucio sur lèpre lépromateuse non traitée

Foulem KAN : 26 ans

Il s'agit d'une jeune fille venue de la région de Kayes dans un tableau de lèpre multibacillaire floride associée à des lésions bulleuses inflammatoires évoquant un phénomène de Lucio.

. Histoire de la maladie

A l'interrogatoire, le début de la maladie remonte à 8 mois avec l'apparition de lépromes sur le visage, accompagné de rhinite et de baisse de l'état général. Peu à peu son état s'est aggravé et c'est l'apparition de lésions phlycténulaires qui l'a incitée à venir consulter.

. A l'examen clinique

On est frappé par l'infiltration dyschromique cuivrée, diffuse associée à des nodules lépromateux prédominant au visage et sur le thorax.

Les extrémités sont boudinées.

Surtout, on remarque des lésions bulleuses de 1 à 2 cm de diamètre sur une base inflammatoire mais non infiltrée. Le centre est volontiers hématique, contusiforme.

Certains aspects évoquent l'érythème polymorphe. Les lésions sont disséminées sur les membres et sur le tronc. Certaines sont excoriées. Elles sont précédées par des lésions érythémateuses arrondies, inflammatoires et douloureuses. L'état général est altéré, il existe une fièvre à 38°.

. Les examens complémentaires révèlent :

- un Mitsuda négatif
- une bacilloscopie positive avec un index bactériologique moyen à 4+ pour la peau, 3+ pour le mucus nasal.
- la numération montre une leucocytose à 11 000 avec 71 % de polynucléaires.
- la biopsie pratiquée sur une lésion phlyctenulaire a montré :

- . un décollement dermo-épidermique sous la membrane nasale avec nécrose partielle du derme sous-jacent, infiltrat inflammatoire composé outre des histiocytes spumeux bourrés de bacilles, des leucocytes à noyau pycnotiqué et quelques lymphocytes.

- . Les vaisseaux sont altérés par une nécrose fibrinoïde.

Conclusion : image histologique, décollement bulleux supra-basal, granulomes dermiques avec cellules histiocytaires, quelques macrophages, bacilles uniformément colorés, œdèmes et vascularite nécrosante à polynucléaires neutrophiles.

Il s'agit d'une lèpre LL avec phénomène de Lucio.

- Evolution : sous traitement polychimiothérapique, l'amélioration a été très nette dès le 1er mois, et la malade n'a pas refait de nouvelles poussées.

Observation n° 2 : ENL récidivant

Smaïla TRA.

Il s'agit d'un jeune paysan bambaara de 39 ans, traité durant 2 ans (novembre 1978-novembre 1980) pour une maladie de Hansen multibacillaire BL, par le traitement suivant :

RMP 900 mg 1 jour sur 7 x 3 mois

Pro 500 mg 6 " " 7 x 3 mois

DDS 100 mg 6 " " 7 x 24 mois.

Actuellement en observation sans traitement depuis 5 ans.

- Histoire de la maladie

Dès le 4e mois du traitement, commencent les poussées d'ENL.

- 3 poussées au cours de la 1ère année (environ 1 mois d'hospitalisation^à chaque poussée).
- L'année suivante 1980 : 5 poussées
- 1981 : 7 poussées (8 mois d'hospitalisation)
- 1982 : 5 poussées toujours aussi intenses avec cette fois apparition d'éléments nécrotiques bulleux. Sous thalidomide (3 comprimés/jour les 5 premiers jours, puis 2 comprimés/jour les 8 jours suivants, puis 1 comprimé les 8 derniers jours). L'évolution de la poussée était jugulée.
- 1983 : 4 nouvelles poussées avec névrite maîtrisée par l'indométhacine ou la butazolidine.
- 1984 : on enregistre trois poussées mais dont la durée d'évolution est prolongée car les récurrences apparaissent dès le sevrage de la thalidomide.

L'état général est très médiocre : amaigrissement de 10 kg par rapport au poids de départ.

- A l'examen clinique réalisé le 3 janvier 1985 à l'occasion d'une récurrence, on remarque :
 - . chez un malade fébrile (39°9 à 40°2) une éruption profuse de nouures inflammatoires, très douloureuses, avec multinévrite prédominant aux membres inférieurs parésie des 2 nerfs SPE depuis 10 jours environ.
 - . On ne perçoit pas de splénomégalie mais des polyadénopathies diffuses bien nettes et sensibles.
 - . La congestion muqueuse est intense avec obstruction nasale ++, dyspnéisante.
 - . Une orchioépididymite droite est notée.
 - . Des arthropathies inflammatoires des poignets, des doigts, et des pieds avec œdème distal aggravant encore l'impotence fonctionnelle.
- Les examens paracliniques : objectivent
 - a) pour la lèpre :
 - un IB à 3,3 : pour la peau
 - 0 : pour le mucus nasal
 - 7ans auparavant, il était à :
 - 4,6 sur la peau, 5+ pour le mucus nasal
 - le Mitsuda reste négatif
 - l'examen histologique retrouvait les stigmates de la forme BL.

- l'inoculation à la souris irradiée, thymectomisée est restée négative.

(Dr COLSTON - Londres)

b) Le reste du bilan paraclinique n'a pas apporté de données étiologiques particulières comme d'ailleurs à chacune des poussées antérieures : notamment :

- pas de foyer infectieuse microbien ou parasitaire

- retenons cependant l'existence depuis 3 ans d'un contexte familial et professionnel perturbé.

c) L'exploration de l'hypersensibilité retardée a montré un score de 10 mm.

Evolution

Au cours des 3 premiers mois de l'année 1985, le malade n'a été hospitalisé que 2 fois, ce qui témoigne d'une très nette amélioration de sa susceptibilité réactionnelle.

Observation n° 3 : ENL nécrotique bulleux

Mamad KONA

Jeune homme de 32 ans, présentant une lèpre multibacillaire LL, évoluant depuis 4 ans et traité en 1983 par une polychimiothérapie associant :

RMP 600 mg 1/7

Clo 300 mg 1/30

Pro 500 mg 1/30

DDS 100 mg 7/7

pendant 24 mois.

Histoire de la maladie

Le début de la maladie LL remonte à 1978 par l'apparition de lépromes sur le visage et traitée irrégulièrement par DDS. Le malade vient consulter à l'Institut MAR-CHOUX en juillet 1983 à l'occasion d'une poussée d'ENL.

Trois mois après le début du traitement par PCT, le malade commence ses poussées d'ENL. Ainsi, dans le dernier trimestre de 1983, il fit 2 poussées : en octobre et en décembre.

A partir de cette date, le malade fait régulièrement une poussée d'ENL chaque mois.

1984 : 5 poussées

- janvier 84 à février 84 : une poussée d'ENL nécrotico-bulleux traitée par thalidomide.

- février à juin 84 : ENL type III traité par thalidomide

- juin à octobre 84 : ENL bulleux

1985 : Le malade a été hospitalisé pratiquement 9 mois et traité par corticoïdes à forte dose 0,50 mg à 1 mg/kg

A l'examen clinique : réalisé au cours de la première poussée nécrotique en janvier 1984, on note chez le malade, outre les nouures classiques, des lésions nécrotiques ulcérées très particulières, survenant en 24 heures, et se multipliant au fil des jours :

- il s'agit d'une nécrose circonscrite de 1 à 3 cm de diamètre, à centre escarrotique noirâtre qui se détache en périphérie de la peau saine en se retractant pour constituer une ulcération à l'emporte-pièce profonde, centrée par la zone nécrotique centrale qui s'élimine en quelques jours. Le sous-sol n'est pas inflammatoire. Les lésions sont peu douloureuses.

- Pas de topographie particulière (visage, thorax, membres) mais les lésions sont plus nombreuses sur le tronc.

- Il existe une polyadenopathie superficielle diffuse.

.../...

- Le contexte général est celui d'une hyperthermie à 39° avec polyarthropathie distale inflammatoire entraînant une impotence fonctionnelle.

- Dans les jours qui ont suivi, sont apparues :

- . une paralysie des 2 nerfs sciatiques poplités externes (plus accentuée à droite)
- . une paralysie faciale partielle
- . une perforation du voile du palais (nouure ulcérée).

- Les examens paracliniques

Ils montraient une hyperleucocytose à 13000 GB avec polynucléose (82 %), un syndrome inflammatoire : VS à 105 à la 1ère heure, un taux de CRP à 3 croix. Aucun foyer infectieux ou parasitaire n'a été mis en évidence.

- La biopsie

La biopsie d'une lésion ulcérée n'a montré qu'une nécrose avec inflammation sous-jacente non spécifique.

- Bilan lèpre

Mitsuda négatif, index bactériologique à 3,3 pour la peau, 0 pour le mucus nasal (l'IB initial était à 4,6 18 mois auparavant).

Sous traitement corticoïde (0,50 mg/kg) et Thalidomide (300 mg/jour) l'évolution a été favorable en 2 mois ; mais les récurrences ultérieures ont conféré le malade au lit dans un état grabataire durant 9 mois.

Deux éléments sont à noter :

- la récupération progressive de la motricité des nerfs SPE et facial, en 8 mois.
- La survenue de poussées d'ulcérations nécrotiques en dehors d'un contexte d'ENL franc et d'un contexte fébrile et douloureux important (peu ou pas de névrites).

Après quelques mois d'évolution, les poussées ulcéreuses ont repris au cours de l'année 1985.

Observation n° 4 : ENL nécrotique mortel

Samb. SANG.

Jeune homme de 35 ans, célibataire, atteint d'une maladie de Hansen BL traitée irrégulièrement depuis 3 ans, pris en charge pour une polychimiothérapie de 24 jours en janvier 1984, associant :

RMP 600 mg/jour, Clo : 100 mg/jour, Pro : 500 mg/jour, DDS : 100 mg/jour.

Une semaine après la fin du traitement, apparaissent des poussées d'ENL récidivantes. Le malade en avait déjà connu 2 ans auparavant mais modérées. Dès lors, les réactions vont se succéder de façon itérative chaque mois durant 9 mois : le traitement combiné par thalidomide et antiinflammatoires permettait de maîtriser les poussées sans les prévenir (janvier à novembre 1984).

En novembre 1984, le malade est hospitalisé avec une poussée d'ENL d'intensité inhabituelle, dans un contexte général très altéré : température à 40°, amaigrissement massif, arthropathies inflammatoires

Les nouures sont nombreuses, très inflammatoires, volontiers coalescentes sur la face externe des avant-bras, la face antérieure des cuisses, puis bientôt l'abdomen et les lombes; ces lésions se recouvrent vite d'ulcérations profondes, nécrotiques, sans phlyctène préalable.

Les examens paracliniques montraient pour la lèpre : un IB à 4,7 sur la peau, 0 pour le mucus nasal. Le Mitsuda était négatif.

Le malade est décédé en quelques jours dans un tableau de bronchopneumopathie et d'insuffisance cardiaque non contrôlées par la thérapeutique.

Observation n°5 : ENL phlycténulaire

Tiéko DIAL.

Jeune peul de 22 ans, venant de la région de Ségou est traité durant 3 mois (d'octobre 1981 à janvier 1982) pour une lèpre multibacillaire BL par le traitement : RMP 600 mg 2 jours/7, Protionamide 500 mg 6 jours/7, DDS 100 mg 6 jours/7. Puis le malade est placé sous surveillance.

Histoire de la maladie

C'est au 15e jour du début du traitement : le 27 octobre 1981, que le malade commence sa première poussée d'ENL type II qui dura 2 mois, réfractaire au chloramphénicol, mais résolutif sous thalidomide.

- En 1982 : 4 poussées d'ENL d'environ 2 mois chacune.
- EN 1983 : 4 nouvelles poussées d'ENL dont la dernière a duré 6 mois, de juillet à décembre.
- En 1984 : il a été hospitalisé pendant 7 mois pour des ENL phlycténulaires récidivant jusqu'en août 1984.

L'état général était très altéré avec cachexie extrême, inappétence, chute pondérale de 10 kg en 7 mois, ascite, diarrhée.

L'examen clinique réalisé le 30/04/84 révélait chez ce malade grabataire :

- . une fièvre à 40°C se doublant de frissons le soir.
- . Des éléments rouges, chauds, douloureux au toucher, d'âge différent dont certains se couvrent de phlyctènes à contenu purulent ; d'autres, les plus jeunes sont purement inflammatoires, congestifs et superficiels chez ce malade à peau claire. Ces phlyctènes vont secondairement s'ouvrir en donnant des ulcérations de profondeur variable mais plutôt superficielle.

Le siège : surtout les membres faces antérieures, le front, les joues ; moins nombreux sur le thorax.

Par ailleurs pas de gros foie, mais on notait la présence d'une grosse rate avec de volumineuses adénopathies inguinales et une hypertrophie du nerf cubital gauche hypersensible. Il existait aussi des arthropathies inflammatoires distales des mains et des pieds avec œdèmes.

L'évolution de ces ulcérations se faisait très lentement, la guérison n'étant obtenue qu'au bout de 2 mois de traitement.

Les examens complémentaires

- a) Pour la lèpre : IB à 2 pour la peau, 0 pour le mucus nasal. 4 ans auparavant, ils étaient respectivement de 4 et 4. Le Mitsuda et l'intradermo-réaction à la tuberculine restent négatifs.
- b) Le bilan général est resté longtemps normal hormis la polynucléose et le syndrome inflammatoire. Les récives intenses sont sans étiologie durant 9 mois jusqu'au jour où le tableau classique d'ENL s'est accompagné d'une hépatomégalie douloureuse apparaissant dans un contexte hautement fébrile, qui a été rattaché à une amibiase hépatique et traité par Métronidazole.

Cette amibiase était-elle à la source de ces poussées d'ENL récidivants ? Depuis sa sortie de l'hôpital il y a 12 mois, le malade n'a pas eu d'autres réactions.

-- DISCUSSION --

II - DISCUSSION

I - EPIDEMIOLOGIE

Notre étude a porté sur 148 malades multibacillaires traités par différents protocoles de polychimiothérapie associant la Rifampicine à 1 ou 3 autres antibiotiques (Dapsone, Prothionamide, Clofazimine) pendant une durée variant de 6 semaines à 2 ans.

Sur ces 148 malades, on compte : 37 formes polaires (25 %) : formes LL de la classification de RIDLEY & JOPLING, et 111 formes Borderline-Lépromateuses (BL), soit 75 %.

1. Fréquence des ENL observés

a) Fréquence globale : pour l'apprécier, nous avons utilisé un lot de 96 malades qui vont terminer leur 5e année de prise en charge après le début du traitement. Toutes périodes confondues, 58 malades ont présenté à un moment ou à un autre, une poussée d'ENL, soit 60,4 %. Ces chiffres ne sont qu'un reflet imparfait de la réalité, mais montrent néanmoins la très grande fréquence de cette réaction.

Cependant, il n'y a pas de commune mesure en un accès d'ENL modéré survenu occasionnellement, et des ENL iteratifs au pronostic redoutable.

Aussi nous avons tenté d'établir un profil évolutif moyen en fonction du type clinique de la maladie et du sexe des patients.

b) Evolution chronologique

Le tableau I montre la moyenne des poussées survenues chez 58 malades, en fonction du type clinique et de l'évolution par rapport au début du traitement (sur 5 années d'évolution).

Nous avons été frappés par les éléments suivants :

- Globalement sur 5 ans, 60,4 % des malades font au moins une poussée d'ENL par an. Le pic de fréquence se situe à la 3e année (72 % des malades font au moins une poussée et 30 % des malades en font 3 ou plus. Au cours de cette même 3e année, 81 % des patients présente une réaction lépreuse : névrite et/ou réaction reverse.

- La fréquence des ENL est grossièrement parallèle à celle des réactions en général : elle a un pic de fréquence au cours de la 3e année après le début du traitement. Puis diminue régulièrement : au cours de la 5e année, près de la moitié des hanséniens font encore au moins une poussée par an.

Au cours de leur 5e année de prise en charge, près du tiers des malades nécessitent une intervention médicale 3 fois par an ou plus.

Sur une petite série de 18 malades qui sont dans leur 6e année d'observation, on constate la décroissance régulière de la fréquence des poussées :

5 font une poussée minimum

3 font des poussées répétées.

Après la 7e année, les ENL sont exceptionnels, ce qui^{se} comprend aisément car les index bactériologiques (IB) sont inférieurs ou égaux à 1. EN revanche les névrites continuent d'évoluer.

Dans notre série, les formes BL font d'avantage d'ENL que les formes polaires LL ; mais la différence n'est pas cependant significative.

c) Rôle du sexe

Sur 96 malades suivis durant plus de 4 ans, on compte 13 femmes.

Sur ces 96 malades, 61, soit 64 % ont fait au cours de leur 4e année, au moins une poussée d'ENL. Parmi ceux-ci, seulement 4 femmes, 6,5 %. Donc une proportion nettement moindre que chez les hommes.

d) Répartition par tranche d'âge

La tranche d'âge électivement atteinte est celle des 30-40 ans (39,5 %). Nous n'avons pas observé cette réaction avant 25 ans, ni après 60 ans.

Dans la littérature

La fréquence globale évaluée par différents auteurs à l'époque de la monothérapie par les sulfones apparaît moindre :

En 1962, HARTER, sur une série de 472 lépreux, relève 163 cas d'ENL, soit 34,5 %, parmi ces derniers, 34 cas à manifestations phlycténulaires, 4,7 % (12 % dans notre série).

En ce qui concerne l'âge, nous n'avons relevé que 3 cas survenus avant la puberté (SALOMAO et PEPLER).

Notre pic de fréquence maximum entre 30 et 40 ans est bien concordant avec la tranche d'âge qui consulte à cet âge pour une lèpre multibacillaire.

.../...

Tableau I : nombre moyen d'ENL par année

Année d'évolution après le début du traitement	1ère année	2ème année	3ème année	4ème année	5ème année
LL 19 malades	1,15	1,7	2	1,8	1,2
BL 39 malades	1,2	1,9	2,25	1,8	1,1
Nombre moyen des poussées annuelles survenues chez 58 malades ayant eu au minimum une réaction, sur un total de 96 malades	2,35	3,6	4,25	3,6	2,3
Pourcentage moyen des malades faisant au minimum une poussée d'ENL	50,7 %	66 %	72 %	64 %	49,4 %
Pourcentage des malades faisant 3 ou plus de 3 poussées réactionnelles	50 %	76 %	81 %	75 %	58 %

II - FACTEURS ETIOLOGIQUES

A. CAUSES DECLENCHANTES

1) Parmi 182 hospitalisations à l'occasion d'une poussée d'ENL grave, nous avons retrouvé seulement 34 fois un facteur étiologique susceptible d'être à l'origine de la réaction : soit 18,6 %.

Il s'agit des affections suivantes :

- 12 parasitoses : - Paludisme..... 5
 - AMibiase..... 3
 - Ankylostome..... 1
 - Filariose de Médine..... 1
 - Bilharziose..... 2

.../...

- 14 infections diverses : - Panaris..... 4
- Sinusite..... 3
- Pneumopathie..... 2
- Gastro-enterite..... 3
- Ulcération génitale..... 1
- Abscess dentaire..... 1

- 8 causes variées : - Effort physique important..... 2
- Stress psycho-affectif..... 2
- Intervention chirurgicale..... 4

2) Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé de statistiques sur les facteurs déclenchants habituels. La plupart des auteurs insistent cependant sur le rôle des infections aiguës et des interventions chirurgicales. (34)

3) En réalité, il reste le plus souvent aléatoire de relier formellement la poussée d'ENL à un facteur déclenchant quelconque.

B. STATUT BACTERIOLOGIQUE

1) Chronologie de l'ENL par rapport au traitement

-Parmi nos malades, seuls 2 se sont présentés avec un ENL inaugural, avant tout traitement : l'un avait un tableau d'infiltration diffuse avec micro-lépromes évoluant depuis un an ; c'est la réaction lépreuse nécrotique qui l'a incité à consulter.

L'autre malade présentait un tableau d'arthropathies inflammatoires distales accompagné en second plan de quelques nouures d'évolution subaiguë dans un tableau de dyschromie circonscrite qui était passé inaperçue.

Ces 2 malades, jamais traités, présentaient respectivement un IB à 3,3 et 4,8 avec un index morphologique inférieur à 5 %.

-L'immense majorité des malades voit les réactions apparaître dans les semaines ou les mois qui suivent la mise en route du traitement ; ils ont un index morphologique négatif même si les lésions sont encore actives.

Ceci corrobore tout ce qui figure dans la littérature, à savoir la rareté des ENL avant traitement et inauguraux (Basset).

2) Rapport ENL-Index bactériologique

L'étude de 28 malades dont l'IB initial était \geq 3 et de 24 malades dont l'IB

était ≥ 5 nous a donné les résultats suivants : (tableau n° 2)

	IB ≥ 5	IB ≥ 3
Nombre de poussées en 5 ans par malade (moyenne)	13,25	6,7
Nombre de poussées par an moyenne par malade	2,3	1,6

Ceci confirme le parallélisme entre la charge bacillaire et la fréquence et la gravité des ENL.

Ceci explique également que les cas d'ENL de notre série soient pratiquement nuls après la 7e année.

En effet, la décroissance de l'IB ici observée est de 0,6 logarithme par an : l'index moyen des malade étant de 4,3, celui-ci devient inférieur à 1 à partir de la 6e année.

La seule différence est la précocité d'apparition de la réaction : avant la polychimiothérapie, la réaction était rarement observée avant le 9e mois. Dans notre série, 26 % surviennent entre le 3e et le 6e mois.

III - DISCUSSION CLINIQUE

1) Les prodromes

Dans 29 cas, le malade s'est présenté à la consultation (1 cas sur 5) avant même l'apparition des nouures dans des tableaux cliniques assez stéréotypés.

- Syndrome grippal..... 14 cas
malaise général
- Gastro-entérite fébrile..... 8 cas
(diarrhée, vomissement)
- Douleurs osseuses insomniantes..... 7 cas

Mais nous avons été frappés par quelques variétés cliniques à début localisé. Quatre de nos malades entrent dans la réaction par un aspect inflammatoire, pseudo-infectieux du pavillon ou du lobule de l'oreille, unilatéral. Ce signe précède de 2 à 3 jours l'efflorescence des nouures.

Un autre malade, sujet aux poussées récidivantes, entre souvent dans la réaction par un œdème parfois spectaculaire de la lèvre supérieure, chaud, tendu, inflammatoire.

Enfin nous relevons dans la série 12 malades dont le syndrome inaugural est une volumineuse adénopathie, douloureuse, inflammatoire dont le siège est :

- soit inguinal, asymétrique..... 5
- soit cervical : sous angulomaxillaire..... 3
jugulo carotidien..... 3
sous mental..... 1

Dans la littérature

Les observations concernant cette période prodromique sont concordantes :

- Littérature insiste également sur la symptomatologie articulaire et les douleurs osseuses tibiales (14).
- LANGUILLON retrouve une pyrexie toujours élevée d'emblée (39°-39°5) mais avec une rémission matinale 38°-38°5 (12).
- I. A. SUSMAN ne trouve des poussées fébriles que dans 29 % des cas.

Contrairement à HARTER pour lequel le caractère hyper fébrile est plus fréquent au Sud Viênam.

2) La phase d'état

a) Lésions cutanées : nos observations

Aspects observés

Plus des 2/3 des malades présentent la forme classique : nouure dermo-hypoder-
mique profonde, inflammatoire, douloureuse, tout d'abord visible à jour frisant
puis saillante, de la taille d'une noix de karité environ.

Mais nous avons été frappés par le caractère très polymorphe des autres aspects.

Variétés papulo-nodulaires : superficielles : sur élévations côniques de la
peau, sensibles à la pression mais peu inflammatoires d'aspect, sauf dans la
forme phlycténulaire.

Nous l'avons observé 8 fois. Ce sont des formes peu fébriles, ambulatoires,
regressant avec des thérapeutiques mineures en une quinzaine de jours.

Formes urticariennes : il s'agit de nouures superficielles dessinant les arca-
des circinées, volontiers annulaires, avec au centre une zone déprimée pur-
purique ou ecchymotique voire bulleuse pouvant simuler à s'y méprendre un érythème
polymorphe.

Forme à type de décollement sous-cutané : profond, sous l'effet d'une collec-

tion sero-purulente abondante particulièrement visible aux avant-bras (3 cas).

- Formes nécrotiques et bulleuses : nous en avons observé 11 cas sur 88 malades, soit 12,5 % des malades ayant une ou plusieurs poussées d'ENL.

Chez 8 de ces malades, le caractère bulleux nécrotique de l'ENL n'est apparu qu'après des poussées récidivantes de plusieurs mois comme si l'on assistait à un phénomène de seuil critique de la réaction.

Inversement, 4 malades qui étaient admis à l'hôpital 8 mois par an pour ces réactions intenses, ont vu leur état s'améliorer rapidement sans explication.

Cliniquement, nous avons retenu deux cas :

. Le plus fréquent est celui de phlyctènes disseminées apparaissant au sommet de lésions nodulaires très inflammatoires ; il s'agit d'une vésicule-bulle tendue à contenu purulent dont la culture était, soit stérile, soit contenait des bactéries saprophytes.

Il n'y a pas de topographie particulière et surtout, les lésions bulleuses coexistent avec des nouures tout à fait classiques. Ces lésions évoluent vers l'ulcération mais restent superficielles.

. La 2e variété est plus systématisée : il s'agit d'un ENL atteignant avec une intensité particulière la face antéro-externe des avant-bras et la face antérieure des cuisses, épargnant curieusement le tronc : le placard inflammatoire se recouvre en quelques jours d'ulcérations en pomme d'arrosoir parfois confluentes, réalisant des surfaces ulcérées et suintantes particulièrement longues à cicatriser.

Ces formes nécrotiques, phlyctenulaires laissent des cicatrices volontiers atrophiques mais rarement mutilantes, fibrosantes.

- Formes ulcérées d'emblée : il s'agit de malades (cas n°3-4) au long passé d'ENL qui présentent soit à l'acmé de la réaction, soit au decours de celle-ci, des lésions tout à fait caractéristiques d'évolution rapide :

. Prurit localisé au sous-sol inflammatoire mais cliniquement non bulleux.

. Puis en 24 heures apparition à cet endroit d'une zone centrale escarrotique, violine qui se retracte à l'emporte-pièce au centre en découpant ainsi une ulcération à pic à bords nets non inflammatoires, la partie nécrotique centrale s'élimine en 1 à 2 jours, et laisse voir un fond sameux atteignant la graisse hypodermique voire en certaines zones, les tendons ou les aponevroses.

Les lésions ainsi développées ne sont pas très douloureuses, contrairement aux nouures classiques.

- Douleurs ostéoarticulaires

Douleurs osseuses insomniantes..... 13

Arthropathies inflammatoires..... 15

Epanchement synovial..... 2

30 cas, soit 34 %

- Adénopathies.....24 soit 28 %

- Orchiépididymites..... 6 cas, soit 6,8 %

- Uvéites..... 2 cas, soit 2,2 %

- Néphropathies..... 2 cas, soit 2,2 %

(*) Localisations nerveuses

Dans la littérature : la localisation nerveuse est également la plus fréquente. HARTER la retrouve dans 21,6 %, FUJITA dans 34,2 %

Dans la série étudiée : la névrite a précédé la poussée d'ENL de quelques jours dans 14 cas, soit 16 %, l'apparition des nouures nous a fait bien souvent regretter la mise en route parfois trop hative d'une corticothérapie antinévritique.

Dans la plupart des cas, la ou les névrites apparaissaient à l'acmé des poussées voire au decours. Chez 2 malades, nous avons assisté à une paralysie brutale du nerf sciatique poplité externe (bilatérale dans un des cas). La récupération a été obtenue en quatre mois pour l'un, six mois pour l'autre.

Chez les malades soumis aux poussées répétées, nous avons assisté sur 3 ans à l'irréversible cascade de détérioration : troubles sensitifs, amyotrophie, résorption, arthropathie, ulcération.

L'intensité est très variable :

- . simple hypersensibilité des troncs nerveux ; hypertrophies dans plus de la moitié des cas.
- . Apparition d'un nodule douloureux hyperalgique sur le tronc du nerf (8 cas) ayant conduit à l'incision chirurgicale 2 fois. Il n'a pas été trouvé d'abcès intranural mais une congestion circonscrite intense.

Ces faits ont été décrits en 1956 par MIRANDA qui insista sur leur caractère aigu fluxionnaire et regressif avec la poussée d'ENL : l'étude histopathologique a montré une lésion granulomateuse avec vascularite comparable à celle décrite dans le derme.

- . Névrites sévères : 28 % des cas. Elles restent la minorité (12 cas) mais sont

embarrassantes car elles ont nécessité une corticothérapie au long cours chez 5 malades, avec une efficacité médiocre puisque 3 d'entre eux ont dû être confiés au chirurgien pour une décompression.

Nous n'avons jamais observé d'abcédation du tronc nerveux proprement dit. Cette fameuse "névrite colliquative tuberculoïde" a d'ailleurs été rarement observée au cours des ENL (SAKAWA en 1951 puis FUJITA en 1952) puis FUKUSHI en 1958. Citons enfin les observations plus récentes de BASSET (1 cas) et HARTER (2 cas) en 1972.

L'histopathologie montre à ce niveau des foyers de nécrose fibrinoïde avec d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi que des bacilles granuleux.

Localisation ostéoarticulaire

Elles ont été, par ordre de fréquence :

- . les douleurs osseuses pré-tibiales insomniantes, s'accompagnant d'une impotence fonctionnelle (impossibilité de la marche dans 3 cas)
- . Les arthropathies inflammatoires ont concerné essentiellement les articulations métacarpophalangiennes plus rarement les chevilles.
- . Enfin une hydarthrose a été observée 2 fois au genou et un hygroma du coude (1 fois).
- . Citons pour mémoire les myalgies profondes des mollets et des cuisses pratiquement constantes.

Dans la littérature : ces manifestations sont retrouvées dans 15,2 % chez Fujita, 31,8 % chez HARTER.

En 1904, HALLOPEAU et VIEILLARD ont signalé l'apparition d'éléments aigus des gaines tendineuses de l'avant-bras qui ont été retrouvés par d'autres auteurs sur les extenseurs des doigts.

FUKUSHI découvrit à l'autopsie de 2 patients décédés d'ENL avec rachialgies intenses, une leptomeningite avec œdème du cerveau.

Localisations ganglionnaires

Outre les intumescences isolées décrites dans les prodromes, nous avons retrouvé une adénomépalie très nette dans 23 % des cas avec une nette prédominance pour les régions crurales, puis cervicales, épitrochléennes et prétragiennes, et hu-

mérales. Dans 5 % des cas, la gêne fonctionnelle et la douleur étaient au premier plan.

Dans la littérature, cette éventualité a été évaluée avec une fréquence moindre (4,6 % pour FUJITA, 12 % pour MOTTA).

Manifestations digestives

A côté des troubles digestifs, prémonitoires déjà cités (vomissements, nausées, diarrhées), nous avons noté l'existence dans 4,5 % des cas de diarrhées aqueuses intenses (6 à 8 émissions par jour) avec douleurs abdominales, réalisant des tableaux trompeurs parfois pseudo-chirurgicaux.

Ces manifestations ont été décrites pour la première fois par COTTINI puis HARTER. Des phénomènes semblables ont été décrits au cours de l'ENI non lépreux (ulcérations digestives par vascularite).

L'orchépididymite a été trouvée sous forme d'un testicule volumineux, sensible, surmonté d'un gros épидидyme difficile à séparer du testicule à la palpation car atteint de façon diffuse.

Cette orchite était "noyée" au sein d'une hydrocèle dans 4 cas sur 3.

Sur 8 malades suivis durant 5 ans et ayant présenté des orchépididymites et/ou hydrocèles récidivantes, 5 ont actuellement une atrophie testiculaire.

En dehors de cette atteinte testiculaire, sont rencontrées avec une fréquence variable des nouures scrotales volumineuses mais sans atteinte sous-jacente.

Dans la littérature, l'atteinte testiculaire est retrouvée par divers auteurs (5,5 % pour JOB et Coll., 9,7 % pour FUKUSHI).

Localisations oculaires

Deux malades ont présenté une uvéite antérieure dont l'une a nécessité une corticothérapie locale pendant 1 mois. Le tableau clinique était identique dans les deux cas : œil rouge, douloureux, en myosis, cornée légèrement trouble : photophobie et baisse de l'acuité visuelle.

Seize malades ont signalé des douleurs oculaires avec photophobie et simple hyperhémie conjonctivale à l'examen.

UCHIDA et FUKUSHI en 1953 ont décélé au niveau de l'iris et des procès ciliaires au cours d'uvéite, des infiltrats à polynucléaires et à bacilles dégénératifs très évocateurs.

Mais ils ne retrouvent des localisations oculaires que dans 8 % des cas.

En 1963 RENARD et HARTER ont décrit une ulcération aiguë de la cornée par vascularite.

Localisations rénales

Un syndrome néphrotique a été découvert chez 2 de nos malades dont l'un est décédé en 2 mois.

Ces deux cas subissaient des poussées d'ENL itératifs plus de 9 mois. NOUS n'avons pas poursuivi les investigations à la recherche d'une amylose.

La rareté des protéinuries, même transitoire dans les poussées intenses d'ENL nous a surpris.

Nous n'avons pas trouvé d'observations précises relatant cette atteinte dans la littérature.

3) Equivalents réactionnels et formes particulières

Nous avons considéré comme équivalent réactionnel, diverses manifestations apparaissant par intermittence chez certains lépromateux, soit comme prodrome de la poussée d'ENL, soit isolement : elles posent alors de difficiles problèmes diagnostiques. NOUS avons retenu :

- des douleurs osseuses et articulaires des membres inférieurs, isolées ; parfois suffisamment intenses pour interdire la marche : 5 cas (bonne et rapide sédation sous thalidomide).

- Des poussées inflammatoires de névrites des cubitiaux (13 cas) et des sciatiques poplités (7 cas).

- Poussées gynecomastiques : elles apparaissent en moyenne 2 fois par an chez 2 de nos malades. Notre diagnostic initial était celui de réaction reverse tant l'infiltration était superficielle, ferme et figurée, aspect circiné, en atoll circonscrivant des zones de peau saine, siégeant sur la face antérieure des mamelons et les débordant.

L'autre cas présentait une participation glandulaire, profonde, plus évocatrice. Ces atteintes ont été signalées dans la littérature par BROWNE, RODRIGUEZ et JOB.

- Adénomégalies isolées de survenue brutale, inflammatoires.
 . sous angulomaxillaire et jugulocarotidienne..... 8 cas
 . crurales..... 2 cas.

4) Diagnostic différentiel

Dans notre série, les seuls problèmes de diagnostic se sont posés devant :

- . des signes prodromiques isolés
- . des aspects évoquant curieusement une réaction reverse.

Nous ne nous attarderons pas sur la ressemblance étonnante que l'on a constaté sur

clichés photographiques entre par exemple :

- un lymphome d'évolution galopante qui se présentait comme avec éruption de nodules tumoraux (durs au palper) dans un état fébrile.
- une cysticercose avec des kystes sous-cutanés disséminés.

Certains tableaux prodromiques nous ont fait hésiter avec :

- l'accès palustre
- une salmonellose
- une crise drépanocytaire
- une orchépididymite infectieuse
- un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (diarrhée aqueuse, arthropathie du genou, conjonctivite).

Mais certains aspects cutanés restent cliniquement bien difficiles à distinguer de certaines réactions reverses : chez des malades ayant une lèpre Borderline-lépromateuse inflammatoire.

Exemple n° 1 : malade de 40 ans, BL, en observation sans traitement depuis 2 ans (après une polychimiothérapie triple de 2 ans) qui présente des macarons infiltrés inflammatoires, douloureux, superficiels, bien limités, à surface lisse et brillante de consistance ferme ; l'histologie a montré outre l'aspect classique d'une lèpre polaire LL, un granulome inflammatoire riche en polynucléaires, très pauvre en lymphocytes, avec des signes de vascularite.

Exemple n° 2 : Laas. TRAO. Biopsie n° 32063 (Pr COTTENOT) : Hansen BL chez un homme, de 42 ans, en observation sans traitement depuis un an, qui présente habituellement des réactions d'ENL tous les 2 mois.

Au decours de cet épisode, apparaissent des lésions papuleuses, peu inflammatoires, en petits éléments de 5 mm à 1 cm de diamètre, confluant en placards sur la face antérieure du tronc, sur la région lombaire et la face externe des membres.

L'aspect histologique a montré un infiltrat histiocytaire, pericapillaire et periannexiel avec de nombreux polynucléaires neutrophiles.

Le ziehl a mis en évidence de nombreux bacilles granuleux intrahistiocytaires, l'ensemble étant donc en faveur d'un ENL.

5) Problèmes nosologiques

"Formes nécrotiques de l'ENL et phénomène de Lucio".

Ce problème a été abordé dans la thèse de Michal en 1974. (24)

Ces deux entités sont cliniquement bien différentes.

. Le phénomène de Lucio

Il a été décrit en 1851 à Mexico par Lucio et Alvarado sur l'une des 3 formes de lèpre alors décrites :

- la forme nodulaire
- la forme anesthésique
- la forme tachetée, dyschromique ou Lazarine.

C'est sur cette dernière forme particulière en Amérique Latine qu'ils observent le phénomène :

apparition de rougeurs douloureuses en éléments multiples qui s'infiltrent puis subissent en leur centre une évolution bulleuse infra-clinique (zone ecchymotique) ou patente : aspect franchement bulleux sur base inflammatoire, puis ulcération.

. Latapi en 1938 a repris et complété cette description en insistant sur certains caractères.

- Maladie de Hansen infiltrative, diffuse sans lésion figurée.
 - Rhinite intense, destructive
 - Fréquence des complications circulatoires et respiratoires
 - Absence de signes oculaires
 - Absence de nouvelles caractéristiques de l'ENL.

. Medina en 1948 remarque la réponse particulière de ces malades à la lépromine : réaction précoce, dès la 4^e heure, rappelant le phénomène de Sanarelli Schwartzman ; cette réaction d'hypersensibilité non spécifique pourrait être déclenchée par une synergie entre le bacille de Hansen et un germe pyogène.

La réaction de Medina Ramirez traduit cet état d'hypersensibilité particulière au point d'injection de la lépromine, apparaît un élément identique au phénomène de Lucio, et qui persiste 2 à 3 jours.

. Histologiquement, on observe dans le phénomène de Lucio, une vascularite nécrotique atteignant les vaisseaux de gros calibre, puis une fibrose périphérique.

Beaucoup d'auteurs admettent encore que toutes ces formes cliniques : ENL nécrotique, ENL bulleux, phénomène de Lucio, sont des variantes d'un même phénomène d'hypersensibilité dont la conséquence est la vascularite allergique.

Nous reverrons qu'actuellement, cette conception est débattue et nous ^{re}produirons ici les principales caractéristiques qui opposent point par point les deux phénomènes.

Tableau comparatif entre la forme escarrotique et le phénomène de Lucio

Forme escarrotique d'ENL	Phénomène de Lucio typique
Survient dans la lèpre à éléments figurés	Survient dans la lèpre lépromateuse diffuse et primitive
Au niveau de nodule d'ENL ou d'éléments d'erythème polymorphe	Au niveau de nodules rosés
Grave d'emblée avec éléments nombreux	Éléments rares au début
Siège électif au visage aux mbres	Respecte le visage
Éléments très douloureux	Simple sensation de brûlure locale lors des lèbres poussées
Ulcérations très profondes, voire mutilantes, caractère sanglant	Ulcérations superficielles
Cicatrices fibreuses et radiées	Cicatrices déprimées, atrophiques, à surface géométrique, cerné d'un liseré pigmenté
Nettement en rapport avec le traitement spécifique	Amélioration par le traitement spécifique
Griffe cubitale fréquente (9 cas sur 11)	Griffe cubitale rare
Lésions oculaires possibles	Jamais de lésion oculaire
Mucus nasal négatif 5 fois sur 11	Rhinite lépromateuse constante
BH en voie de generescence (souvent absents aux foyers de necrose	BH très nombreux, en globi
vascularite à point de départ profond hypodermique	Necrose des vaisseaux superficiels et terminaux
Réaction de Medina RAMIREZ négative	Réaction de Medina RAMIREZ positive

a) Biologie standard

Nous avons retrouvé dans notre étude les stigmates classiques.

L'hyperleucocytose

- supérieure à 9 000 dans 88 % des cas, le chiffre maximum observé était de 22 000.
- avec ~~la~~ polynucléose oscillant entre 72 % et 88 %.

La sédimentation globulaire a toujours été supérieure à 100 mm à la 1ère heure, mais nous ne l'avons pas considérée comme un paramètre utile car trop peu spécifique.

De même le dosage de la protéine C réactive

a été souvent négligé car, considéré comme peu spécifique. Ceci bien qu'il nous ait rendu service, pour le diagnostic de certains signes prodromiques de l'état réactionnel.

L'électrophorèse a été pratiquée chez 10 malades, elle a mis en évidence de manière constante :

- une hypoprotidémie (40 g à 52g)
- des gamma globulines élevés (toujours $>27\%$) et un pic de alpha 2 $>12\%$.
- l'étude métabolique a révélé des troubles de la glycémie notoirement plus élevée que dans une population témoin ; cet élément mériterait d'être exploré en pratiquant des contrôles à distance des poussées et des cycles glycémiques.

b) Exploration immunitaire

Nos investigations ne sont limitées à l'étude de l'immunité retardée :

- lepromino-réaction, IDR à la tuberculine
- 7 multitestés Merieux et sensibilisation au DNCE.
- La réaction de Mitsuda proprement dite est restée négative à la 3e semaine. Cependant chez 3 malades présentant un ENL bulleux, l'intradermo-réaction a provoqué en moins de 24 heures une réaction nécrotique rappelant la réaction de Medina RAMIREZ.

Sur les 7 IDR à la tuberculine, 2 se sont révélées faiblement positives.

Sur les 7 multitestés pratiqués, 3 ont eu un score dans les limites de la positivité : 13 mm, 14 mm, 13 mm, les 5 autres étaient $<$ à 6 mm.

Le nombre de malades explorés est trop faible pour tirer des conclusions, mais ces résultats sont compatibles avec ceux qui ont été décrits par différents auteurs et que nous avons décrit au chapitre physiopathologie : rupture de la tolérance immunitaire à l'occasion d'un renforcement des défenses cellulaires consécutif à une levée de l'inhibition des lymphocytes supresseurs.

c) Résultats histologiques

9 examens histologiques ont été pratiqués

3 sur des lésions bulleuses ou nécrotiques, ulcérées

5 sur des lésions qui avaient évoqué une réaction reverse, ou un ENL inhabituel.

1 sur un ENL commun.

α) ENL commun : le prélèvement a porté sur une lésion contusifforme inflammatoire récente et il a montré l'aspect classique associant :

α₁) Les images de l'infiltration lépromateuse

Sous un épiderme œdématié, petits infiltrats péricapillaires et périnerveux, avec nombreux histiocytes et cellules de Virchow bourrées de bacilles.

α₂) Les aspects de vascularite : le derme profond et l'hypoderme sont envahis par un infiltrat massif composé de polynucléaires neutrophiles avec aspects pyknotiques nombreux capillaires nécrosés ou à paroi œdematiée, présence d'hématies libres dans l'infiltrat.

β) ENL nécrotique

NOus ne reviendrons pas sur l'observation n° 1 (FOUL. KANOU).

Le 2e malade KEI. Ousm., biopsie n° 31518 présentait une éruption nodulaire profuse, faite de petits éléments assez superficiels dont certains étaient surmontés d'une phlyctène à contenu louche, le tout dans un contexte de bon état général, sans fièvre, ni douleur importante ; le malade était sous placebo après un traitement de 2 ans (1980-1982).

"Au centre du prélèvement, il existe une pustule, avec ulcération de l'épiderme remplacé par une membrane fibrino-leucocytaire. Sous celle-ci, existent des amas de polynucléaires. Dans le derme, l'infiltrat est composé de cellules de virchow, de polynucléaires neutrophiles avec quelques aspects leucocyto-clasiques; cet infiltrat a une topographie périvasculaire, périnerveuse et périannexielle. Pas de nécrose fibrinoïde mais une infiltration pariétale des vaisseaux par les polynucléaires et les cellules histiocytaires"

"Le 3e malade (Mam; KONATE) observation n°3, lame n° 31620, présentait un ENL ulcéré nécrosant. Le prélèvement a porté sur un élément escarrotique à l'emporte-pièce et n'a montré qu'un tissu nécrotique occupant l'ensemble de la préparation jusqu' à l'hypoderme avec nécrose fibrinoïde complète d'une des veinules et une petite artériole à paroi œdematiée en voie de thrombose"

Etude du liquide de bulle

L'examen cytologique du liquide purulent de la bulle n'a jamais montré de bacille ni donné lieu à la culture d'un germe pathogène.

La première éventualité a été signalée en une seule fois dans la littérature (HARTER). (12)

Tous ces résultats confirment l'homogénéité des atteintes histologiques de l'ENL avec infiltrats granulomateux isolés, périvasculaires, perinerveux, periannexiels, riches en polynucléaires, s'accompagnant d'une altération des vaisseaux profonds.

Pour RIDLEY, l'œdème considérable du derme superficiel est le trait dominant de l'ENL nécrotique.

Ce qui l'oppose au phénomène de Lucio qui s'accompagne d'une nécrolyse épidermique étendue superficielle et affecte les vaisseaux du plexus sous épidermique, superficiel.

L'infiltrat est diffus, sans prédominance périvasculaire et periannexielle.

2) ENL atypiques

La biopsie a été demandée 3 fois chez des malades présentant des éléments nodulaires, classiques avec au decours de la poussée ou associée à celle-ci, apparition de lésions infiltrées en macarons superficiels peu inflammatoires et peu douloureuses.

Devant ces tableaux, nous nous sommes posés la question d'une association inhabituelle ENL-réaction reverse.

Dans 2 cas, la réponse de l'histologiste a été la suivante :

. Aspect histologique compatible avec une maladie de Hansen traitée. Réaction inflammatoire de type ENL (quelques lymphocytes mais vascularite avec présence de polynucléaires).

Dans le 3e cas : DIARRA Youss., lame n° 32068, une plaque infiltrée inflammatoire sur l'abdomen était apparue chez un malade au decours de l'ENL itératif. Malade BL, EOST depuis 18 mois, avec un IR à 1,5.

"Infiltrats dermiques superficiels et profonds pericapillaires et periannexiels avec 2 populations cellulaires : des éléments histiocytaires vacuolisés et des lymphocytes.

Coloration de Ziehl négative".

Donc pas d'éléments en faveur d'un ENL mais il reste difficile d'affirmer un état réactionnel sur ce prélèvement.

C'est le seul malade chez qui l'histologie et la clinique sont compatibles avec la coexistence d'un ENL et d'une réaction reverse.

Nous n'avons jamais lu de telles observations dans la littérature.

Mais nous le rapprochons d'une observation concernant 5 malades ayant présenté des réactions reverses tardives 6 ans après le début du traitement : 3 d'entre eux présentaient un lourd passé d'ENL récidivant.

7) Evolution

a) Evolution de la poussée d'ENL

Evolution spontanée : nous n'en avons pas observé directement à l'interrogatoire ; la durée moyenne d'évolution des poussées modérées varie de 3 semaines à 2 mois.

Certains malades déclarent observer des nouures se succédant par poussées subaiguës durant "plusieurs mois".

Sous traitement, la durée moyenne d'hospitalisation d'une poussée d'ENL était de 19 jours lorsque nous disposions de Thalidomide. Elle est actuellement de 43,2 jours.

- Evolution locale

- Les nouures perdent leur caractère inflammatoire en 10 à 15 jours, puis s'affaiblissent pour disparaître complètement en un mois.
- Certains éléments regressent plus lentement et incomplètement. Il s'agit des nouures juxta ou peri articulaires en particulier sur le dos des mains.
- Dans d'autres cas, les poussées sont récidivantes, et la regression est incomplète ; on aboutit ainsi à la constitution de placards inflammatoires douloureux, bosselés qui évoluent vers l'infiltration scléreuse cicatricielle. C'est le classique aspect de xyloïdermie situé dans notre série sur les faces antéro-externes des avant-bras (5 cas sur 98), plus rarement sur la face antérieure des cuisses.
- Les lésions phlycténulaires déjà décrites sont apparues dans la majorité des cas au niveau des nodules inflammatoires après une évolution de 8 jours. Dans quelques cas, des lésions bulleuses flasques semblaient apparaître plus précocement sur une base cutanée inflammatoire mais sans nouure sous-jacente (2 cas). Elles cicatrisent bien en quelques semaines.
- Enfin nous l'avons vu, les évolutions ulcéranes sont assez stéréotypées : apparition dans un contexte général peu fébrile, mais dégradé, malade amaigri,

anémique, fatigué par un long passé d'ENL itératif. Les nécroses se produisent en 24 heures sans phénomène inflammatoire local important. Les lésions se multiplient au fil des jours, aboutissant à ces ulcérations profondes, à l'emporte-pièce mutilantes qui donnent une cicatrice fibreuse retractile, étoilée.

Les recidives se sont reproduites à côté des anciennes lésions mais jamais sur les cicatrices préexistantes. Ce phénomène "d'immunité locale" sur cicatrice a été signalé par plusieurs auteurs (HARTER, RUBIO), (12)

b) Evolution générale

Relation gravité de l'ENL et schéma thérapeutique.

Notons qu'il n'a pas été trouvé de corrélation significative entre la gravité des réactions et certains protocoles de polychimiothérapie.

Ainsi chez 12 malades traités par Rifampicine 1500 mg, dose unique et Dapsone 100 mg/Jour pendant 24 mois, nous avons observé 3 formes graves d'ENL nécrotiques : alors que cette proposition était moindre (2 sur 16) chez des malades ayant reçu un traitement plus intensif (prises mensuelles de RMP associées au Protionamide et à la Dapsone).

Ces chiffres sont trop minces pour être significatifs : il nous semble que tout se passe comme si la RMP, par son action bactéricide massive et rapide, était un facteur déclenchant et d'entretien de la réaction. L'effet des prises ultérieures de RMP ne jouait qu'un rôle accessoire.

Rappelons cependant que certains avaient soulevé l'hypothèse d'un effet préventif de l'ENL par la RMP qui aurait un effet immuno-suppresseur.

Notre nombre de malades traités pendant plusieurs années par des doses mensuelles de RMP est trop faible pour que nous puissions tirer une conclusion.

Ce qui reste certain, c'est que la monothérapie à la Disulone était sûrement moins réactogène car moins efficace. Nous en avons l'illustration évidente chez nombre de malades traités antérieurement par Dapsone seule pendant 3 à 4 ans irrégulièrement, et qui font des réaction en série dès le 2e mois de traitement par la RMP.

Outre la fréquence des poussées déjà décrites dans le chapitre épidémiologique, nous voudrions citer quelques chiffres qui nous paraissent significatifs du caractère péjoratif des poussées répétées.

86 % des malades ayant eu en 4 ans un nombre d'ENL annuel 3, ont vu leur indice

de mutilation s'aggraver.

Deux de nos malades sont décédés dans un tableau de cachexie fébrile avec insuffisance cardiaque et rénale. Signalons également la fréquence des hyperglycémies découvertes, lors de ces hospitalisations.

Temperons ces considérations pessimistes par l'observation de 3 cas de malades hospitalisés à longueur d'année pour des poussées d'ENL récidivant pendant 9 à 14 mois qui, d'une année à l'autre, ont cessé toute réaction de ce type, et sont en pleine phase de récupération.

Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé d'études chiffrées sur ce retentissement général de l'affection, sauf en ce qui concerne l'amylose.

ADAM, ANDERS et SMITH ont étudié les biopsies rectales de 190 malades hospitalisés en Médecine et on a découvert 16 cas d'amylose secondaire.

Parmi ceux-ci, 20 % étaient des lépromateux. Ce chiffre comporte des variations géographiques dues vraisemblablement à des différences génétiques, diététiques et thérapeutiques. Ainsi trouve-t-on les chiffres de 31 % à Carneville aux U.S.A, 6 % à Mexico, 7,5 % en Inde du sud, 2,5 % en Malaisie.

Mais, partout, il est retrouvé chez ces malades :

- soit un long passé d'ENL récidivant
- = soit des ulcères chroniques d'origine neurothrophique.

Sur le plan biologique, la protéine amyloïde fibrillaire (SAA) est tout à fait différente de l'amylose survenant au cours d'affections chroniques, et le taux d'anticorps correspondant à cette protéine SAA subit des variations parallèles à celui du nombre des polynucléaires neutrophiles au cours des poussées d'ENL. Aussi pense-t-on que les neutrophiles seraient associés à la production de cette protéine amyloïde.

8) Traitement

a) Les moyens utilisés : nous avons eu recours à 6 schémas thérapeutiques, non randomisés mais choisis en fonction de la gravité clinique.

1er protocole : associé

- les salicylés (3g/jour)
- les antipaludéens (600 mg/jour pendant 3 jours puis 200 mg/jour les 5 j suivants.
- le meprobamate et/ou les antihistaminiques sont donnés à raison de 250 mg 3 fois /jour.

2e protocole

Colchicine 3g/jour pendant 3 à 4 jours

2g/jour " 3 à 4 jours

1g/jour " 3 jours.

(associée en fonction de la tolérance à des anti-diarrhéiques).

Meprobamate (750 mg/jour)

3e protocole

Thalidomide 300 mg/jour 3 à 5 jours, puis dégression progressive.

4e protocole

Antiinflammatoires non stéroïdiens : acide niflurique, acide méfenamique, indométacine, clométacine.

5e protocole

Souvent associé au précédent :

Chloramphénicol 3g/jour jusqu'à résolution clinique.

6e protocole : corticothérapie

1/2 à 1 mg/kg et par jour pendant 8 jours, puis dégression sur un mois.

Nous n'avons pas utilisé la Clofazimine, comme antiréactionnelle car nos malades avaient un protocole léprocide qui en excluait l'usage en dehors du traitement.

b) Indications

Le 1er et le 2e protocoles ont été utilisés dans les ENL modérés type I et II, volontiers à titre externe.

Ils nous ont permis de traiter ainsi les malades en ambulatoire dans près de la moitié des cas.

Les autres protocoles ont été réservés aux malades hospitalisés avec un ENL grave.

La corticothérapie a toujours été réservée aux complications non jugulées par les antiinflammatoires non stéroïdiens.

La Thalidomide réservée aux hommes et accessoirement aux femmes après test de grossesse et contraception parentérale préalable.

c) Résultats

Nous ne nous prononçons pas sur l'efficacité obtenue avec les petits moyens (salicylés, antipaludéens) ; leur action est certaine mais insuffisante dans plus de la moitié des cas.

La colchicine associée aux antalgiques et aux sédatifs dans une préparation commerciale, s'est révélée, avec l'acide méfenamique, la thérapeutique de choix dans les cas de gravité moyenne.

La Thalidomide nous a toujours séduit par son action spectaculaire, mais il faut bien reconnaître que son caractère dangereux en limite l'usage à titre externe. Utilisée à petite dose : 1/4 à 1/2 comprimé/jour, elle a permis de prévenir les poussées d'ENL pendant 6 mois chez un malade.

Le chloramphenicol a été utilisé surtout chez les femmes, après échec ^{des} antiinflammatoires non stéroïdiens pour retarder ou éviter l'usage des stéroïdes. Ceci en raison de sa lenteur d'action (défervescence thermique au 8e jour pour 50 % des malades). Son efficacité est difficile à juger car elle a toujours été associée aux antiinflammatoires.

Les résultats brillants de la décompression chirurgicale réalisée chez 2 malades sujets à des poussées de névrites concomitantes, mal calmées par les corticoïdes.

L'une des deux ~~névrites~~ névrites antérieures a nécessité un traitement par injections sous-conjonctivales de corticoïdes, 1 fois par semaine, pendant 6 semaines.

d) Tolérance

• Digestive : nous avons été frappés par la bonne tolérance digestive des anti-inflammatoires, 7 cas sur 48 ont nécessité l'utilisation de pansements gastriques.

De même la colchicine semble mieux supportée qu'en Europe : à 200 mg/jour, 40 % des malades peuvent se passer d'antidiarrhéiques.

• Hématologique : les numérations globulaires n'ont jamais mis en évidence de leucopenie chez les malades traités au chloramphénicol.

• Neuro-psychique : à 300 mg/jour, la Thalidomide est bien supportée : à 400 mg on observe des phénomènes de somnolence, sensations vertigineuses et il nous a pas semblé que les améliorations soient plus rapides à cette dose.

Comme pour la colchicine, se pose le problème de sa neurotoxicité surtout dans une affection aussi neurotrophe.

Nous nous sommes posé la question surtout dans 2 cas d'ENL récidivants pour lesquels la Thalidomide était présente à une dose totale de 45g/an (123 mg/jour).

Dans la littérature on trouve surtout des études sur l'efficacité de la colchicine, du chloramphénicol, de la Thalidomide et de la clofazimine.

Avec la colchicine, les auteurs anglo-saxons ont obtenu des résultats supérieurs aux antiinflammatoires classiques.

Pour la clofazimine : son action antiréactionnelle a été longuement étudiée par KARAT. Chez 120 malades traités par clofazimine 100 mg/jour pendant 12 mois, la fréquence des réactions était notablement moindre que le groupe traité à la Disulone. (16)

Notons la possible incompatibilité de la Dapsone et la Clofazimine notée par IM-KAMP et Coll. lors du traitement des ENL.

En effet, nous avons vu le rôle des polynucléaires neutrophiles dans l'histopathologie de l'ENL. La Clofazimine inhibe la migration des polynucléaires alors que la Dapsone la potentialise. La logique voudrait donc que l'on supprime la Dapsone lorsqu'on utilise la clofazimine comme antiréactionnelle.

Précisons que cette étude n'a été réalisée qu'in vitro par l'étude des tests de migration des neutrophiles.

Des études récentes ont mis en évidence la toxicité digestive (entéropathie micro-cristalline) et cutanée (atrophie, chalazodermie) de la clofazimine donnée à forte dose pendant plus de 3 mois.

L'action du chloramphénicol a été signalée depuis 1970 (BELDA) puis fut l'objet de deux thèses (BUENO en 1973 et FERAL en 1974) et de plusieurs publications (ST ANDRE & Coll.). Ces derniers considèrent que cette drogue est, certes beaucoup moins active que la Thalidomide, mais active dans plus de 80 % des cas.

-- C O N C L U S I O N S --

R E S U L T A T S

C O N C L U S I O N

R E S U L T A T S

L'étude des différents aspects cliniques et évolutifs des ENL chez les malades traités par polychimiothérapie nous a amené aux observations suivantes :

- La fréquence globale nous a paru plus élevée que celle observée chez les malades traités en monothérapie.
- L'aspect clinique des réactions de type II est conforme avec celui que nous avons relevé dans la littérature. Un seul cas de phénomène de Lucio a été observé, mais un nombre important de formes nécrotiques et bulleuses, soit 12,5 % , et ulcérées.
- Nous avons été frappé par le polymorphisme des lésions et parfois leur caractère trompeur puisque dans 7 cas le diagnostic clinique était celui de réaction reverse.
- Le profil évolutif de ces réactions est très variable : la majorité des malades ne fait pas plus de 3 poussées par an sur 4 ans.
- L'étude nous a appris que les réactions augmentaient graduellement de fréquence entre le début du traitement et la 3e année, puis s'atténaient pour disparaître autour de la 6e-7e année lorsque l'IB devient ≤ 1
- On insiste actuellement sur le caractère de récupération immunitaire qui sous-tend cette réaction,
Mais le pronostic péjoratif est confirmé par le parallélisme entre la fréquence des poussées et l'aggravation de l'indice de mutilation.

Le pronostic est plus grave dans les redoutables formes ulcérées qui échappent à toute thérapeutique, hormis la Thalidomide (2 décès)/

La recherche de facteur étiologique est restée très décevante et les facteurs déclenchants éventuels ne jouent probablement qu'un rôle secondaire.

Par son importance en pratique quotidienne, l'ENL reste un souci majeur du léprologue.

Par les problèmes physiopathologiques qu'elle soulève, cette réaction lépreuse est au cœur de la recherche sur la tolérance immunitaire et les interactions entre les différentes réactions immunitaires.

L'ENL était assimilé à un phénomène d'hypersensibilité par complexes immuns circulants (phénomène d'Arthus) induisant une vascularite allergique responsable des

lésions cutanées et viscérales.

On s'est aperçu récemment qu'il s'agissait d'un phénomène immunologique complexe dont le point de départ se ferait au cœur même du tissu conjonctif avec trois protagonistes :

- le bacille ou plutôt les antigènes (AG) variés qui résultent de sa dégradation.
- Les macrophages et les polynucléaires.
- La levée du retrocontrôle négatif exercé par les lymphocytes T suppresseurs aboutirait au déclenchement de la poussée, rupture de la tolérance immunitaire, synthèse de certaines immuno-globulines, formation de complexes immuns extra cellulaires et/ou intracellulaires (50 %) selon les individus : ces différences de réactions biologiques et cliniques pouvant être dues à des variations de position dans le spectre immunologique. Cette position est en relation avec le système majeur d'histocompatibilité.

C'est ainsi que le groupage HLA B₂₇ prédispose aux affections à complexes immuns circulants.

Les recherches modernes permettront peut-être de trouver un immuno-modulateur ou un anticorps susceptible de bloquer la réaction ou de masquer l'antigène responsable.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 -- ADAM (K.P.W.J.), ANDERS (R.F.), SMITH (S.R.)
Association of amyloidosis with érythema nodosum leprosum. Reactions and récurrent ; neutrophil leucocytosis in leprosy. The Lanc, 1 975, 27, 572 - 575.
- 2 -- ANDREOLI (A), BRETT (S.J.) et al.
Changes in circulating antibody levels to the Major phenolic Glycolipid during- érythema nodosum leprosum in leprosy patients. Int. J. lepr., 1985, 53, 2, 212 - 215.
- 3 -- AUJERET (N.). Enquête étiologique devant un EN. Rev. Prat. XXXII ; 14.
- 4 -- BHCH (M.A.) et al. Studies on T cell subsets and functions in leprosy. Clin. Exp. Immun. 1981.
- 5 -- BHATIKI (W.S.) et al.
Reversal réaction in lepromatous patients induced by a vaccine containing killed JCRE bacilli : a rapport of five cases. Int. J lepr. 1983, Dec : 5 (4) : 466 - 72.
- 6 -- BOTTASSO (O.A.) et al.
Immunosuppression mechanism in leprosy.
Medecina (B. Aires) ; 1983, 43 (5) : 566 - 74.
- 7 -- BUENO - NUNEZ (A.M.)
Contribution à l'étude de la réaction lepreuse. Thèse red. Marseille, 1973.
- 8 -- CASSOU (M.) et al.
Vasculitis with mixed cryoglobulinemia disclosing leprosy : a rapport of a case. Rev. Rhum. Mal. steartic 1984 Febr., 51 (2) : 109 - 11
- 9 -- DEGOS (L.).
Lymphocytes B et T. Rev. Prat. XXIII. 5.
- 10 -- G A D. (S.M.) et al.
Thalidomide induces imbalances in T. Lymphocytes sub populations in the circulating blood of hearly males. Lepr. Rev. 1985, 56, 1 : 35 - 39
- 11 -- HAREGENOIN (A.), MSHANA (R.M.), HARBOE (M.) Thymus, dependant Lymphocytes in leprosy. T Lymphocytes sub population définided by monoclonal antibodies. Int. J. lepr., 1982, 50, 291 - 6.
- 12 -- HARTER. (P.) L'Etythema nodosum leprosum de MURATA. Revue de la litterature ; étude de 185 cas. Bull. Soc. Path. Exo. 1965, 3 - 334 - 91.
- 13 -- HARTER (P), Melle TRINH - THI - KIM - MONG - DON.
Les formes escarrotiques d'érythema nodosum leprosum et leurs relations avec le phenomène de LUCIO. Bull. Soc. Path - Exo. 1962, 6 : 993 - 1021.

- 14 - HIMKAMC (F.M.J). clofazimine (Lamprène ; B 663) in lepra reactions. L pre Rev. 1981, 52, 135 - 140.
- 15 - HUSSER (J.A.), BAQUILLON (G.), LAGADEC.
Essai de prévention des érythèmes noueux lepreux par la monotherapie à base de clofazimine journalière à haute dose. 23è confer. techn. O C C G E : 1983, 1 - 15.
- 16 - KARAT (A.B.A.). Long-term follow-up of clofazimine (lamprène) in the Management of réactive phases of leprossy. Lepr. Rev. 1975, 46, 105 - 109.
- 17 - LAGRANGE (P.H.). B.G.G. et Lèpre.
Bull Soc. Path. Exo. 1983, 76, 236 - 42.
- 18 - LANGUILLON (J.), CARAYON (A.).
Précis de leprologie : clinique et thérapeutique de la lèpre en Afrique Noire. Paris VIè, Masson, 1969, 392 p.
- 19 - LEGRAND (A.) Essai de traitement par auto-hemotherapie de la réaction lèpreuse. A propos de 27 cas suivis à l'Institut Marchoux.
Med. Trop. 1974, 34, 4 : 498 - 507.
- 20 - LOVIE (S.J.) et al. Lèpre cells in synovial fluid of a patient with érythema nodosum leprosum. New. Engl. J. Med. 1973, 27, 1410 - 1411.
- 21 - MAFRAT (Y) et al. L'acide epsilon - aminocaproïque dans les états réactionnels. Bull. Med. Afr. Noire. (ang. Fr. 1970, XV. (2) : 300 - 304.
- 22 - MARIAN (J) et al.
The immuno pathology of erythnema nodosum leprosum, The rôle of extravascular complexes. Lepr. Rev. 1983, 54, 95 - 107.
- 23 - METGE (P) et al.
OEIL et réaction lèpreuse. A propos desatteintes du segment post. Med. Trop. 1974, 34, 2 : 250 - 58.
- 24 - MICHAL. Formes nécrotiques d'ENL et phénomène de LUGIO. A propos de 3 observations. Thèse Med., Paris, 1974.
- 25 - MILLER (R.A.) et al. Antibodies TO mylobacterial arabinomannan in leprosy : correlation with réactional states and variant during treatment. Int. J. Lepr. 1984, 52, 2, 133 - 9.
- 26 - MONCADA (B.), BARANDA (ML), GONZALEZ-A MARO (R.). Thalidomide. Effect on T cell subsets as a possible mecanism ofaction. Int. J. Lepr. 1985, 53, 2 : 201 - 204
- 27 - MSHAN. (R.N.) Hypothesis : Erythema nodosum leprosum is produced by an enlance of T lymphocytes. Lepr. Rev. 1982, 53, 1-7.
- 28 - NEBOUT (M.).
LA lutte contre la lèpre en Afrique Intertropicale. Paris, Fondations Raoul Follereau, 1979, 157 P.

- 29 - RIDLEY (D.S.) et al.
The histologie of Erythema Nodosum Leprosum variant formes in new Guineans and other ethnique groups. Lepr. Rev. 1981, 52, 65 - 78.
- 30 - RIDLEY (M.J.) et al.
Erythema Nodosum leprosum (ENL) Ultrastructure of the connective tissue response. Int. J. Lepr. 1984, 52, 1 : 61 - 65.
- 31 - RICHARD RIDEEL (P.)
Suppression de la reponse d'hypersensibilité retardée chez les malades atteints de la forme polaire lepromateuse de la maladie de HANSEN : Aspect immunologique. These Med. Lille 1, 1981, N° 108.
- 32 - SAHA (K.) et al.
Polyéthylène glycol precipitates in serum during and after érythema nodosum. Study of their composition and anti complémentary activity. Int. J. Lepr. 1984 52 (1) : 44 - 8.
- 33 - SAHA. (K.) CHAKRABORTY. (A.K.) et al.
An appraisal of third complément component (C3) and breakdow product (C3 d) in ENL. Lepr. Rev. 1982, 53, 253 - 260
- 34 - SAINT-ANDRE (P.) ; Discamps. (G) et al.
Vascularite lepromateuse on ENL. Etude clinique et histopathologique. Med. Trop. 1973 33 (5) ; 483 - 491.
- 35 - SAINT-ANDRE (P.), FERRACI (G)
BAQUILLON (G.). Traitement des érythèmes nouveaux lèpreux par le chloramphénicol : comparaison avec la thalidomide. Acta. Lèpr. 1983.
- 36 - SAROJIMI. USE OF COLCHICINE IN MANAGEMENT OF ENL. LEPR. REV. 1983, 54, 2
- 37 - SERRAIN (C.M.) et al. conA. induced suppressor cells in lepromatous leprosy patients during and after erythema nodosum leprosum. Int. J. Lepr. 1983, 51, 3, 321 - 325.
- 38 SHESKIN. Un aperçu du traitement de l'ENL par la thalidomide. Acta. Lepr. 1983, 1, 1.
- 39 - STACH (J.L.), FUMOUX (F.), DIGOUTTE (J.P.).
Y-A-T-IL réactivation de l'Immunité cellulaire au cours de l'ENL. Acta. Lepr. 1981, 85.
- 40 - STACH (J.L.), STROBEL (M), BACH (A.M.).
Defect in the génération of cytotoxic T, cell in lepromatous leprosy. Lepr. Rev. 1981.
- 41 - STROBEL. (M), N'DIAYE (B), MARCHAND (J.P.).
Les réactions lepreuses : problèmes de diagnostic : (a propos de deux observations). Conc. Med. 1982, 26, 104. 4157 - 4168.

- 42 - TSALA - MBALA (P.). Réaction lepreuse ou Erythème noueux lepreux et B 663 (clofazimine). Thèse. Med. DAKAR. 1971, 12.
- 43 - WALLACH (D), COTTENOT. (F).
Imbalances in T cell subpopulations in lepromatous leprosy. Int. J. Lepr. 1982, 50, 3, 282 - 290.
- 44 - WALLACH. (D), FLAGEUL (B), BACH (A.M.)
The cellular content of dermal approach. Int. J. Lepr. 1984, 52, 3 : 318- 326.
- 45 - Etude du Statut immunitaire des lepreux par utilisation d'un stimulant cutané.
Bull. Soc. Med. Afr. Noire. 1983, 28, 1.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
