

Apport de l'examen histologique dans le diagnostic des réactions lépreuses

Alain Gaulier (anatomo-pathologiste, La Garenne Colombes, France)

L'importance de l'étude histologique dans le diagnostic de la lèpre et de ses états réactionnels est établie. Si elle est malheureusement loin d'être toujours accessible, l'anapath participe à l'établissement d'un diagnostic précis et précoce, permettant un traitement adapté afin d'éviter des complications nerveuses invalidantes et irréversibles (6,7,13).

L'importance de l'étude histologique a pu être relativisée (10). Corrélée à l'étude de l'index bacillaire et au bilan clinique, elle reste pourtant un élément utile au diagnostic (6,12) pour de nombreux auteurs.

Les réactions correspondent à des poussées « d'aggravation » de la maladie, avant, pendant, ou après traitement antibactérien (25)

CONDITIONS POUR LA REALISATION DE BIOPSIES UTILES ET INTERPRETABLES

Comme toujours en matière de maladie de Hansen, il s'agit de biopsies incluant l'hypoderme de façon à visualiser le plexus nerveux profond (1,5,11), réalisées au centre d'une zone anesthésique ou en bordure d'une lésion saillante (11). La biopsie est immergée en fixateur standard (formol tamponné, Harmann Lowy) et transmise avec des renseignements cliniques détaillés, concernant en particulier les antécédents, l'index bacillaire(11,25), surtout s'il s'agit, comme dans la majorité des cas, de différencier une réaction lépreuse d'une rechute de la maladie.

REACTIONS DE TYPE1 (T1R)

Elles sont observées dans les formes BB, et peuvent alors concerner pratiquement 100% de ces formes (2), accessoirement dans les formes subpolaires BT, BL, LLs (1,17), et sont considérées comme des épisodes d'hypersensibilité retardée par rapport aux antigènes du BH (4). Il existe une expression accrue de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , iNOS, TGF β) (28), traduisant un profil Th1 de la réponse immunitaire (29).

Elles sont le plus souvent étiquetées « *reversal reaction* » ou « *upgrading reaction* », par opposition aux épisodes de « *downgrading reaction* », moins fréquents et liés à une diminution de l'immunité en l'absence de traitement à visée bactériologique (2,4). Ces différentes réactions peuvent provoquer des lésions nerveuses irréversibles.

Elles surviennent surtout durant la première année du traitement, parfois spontanées avant même le début de celui-ci, ou encore durant le post-partum (2,14). Elles peuvent être également observées à distance du traitement (jusqu'à un an après la fin de celui-ci, voire au-delà).

Cliniquement elles se traduisent par un œdème, une infiltration des lésions préexistantes qui pouvaient avoir disparu, et souvent une névrite aiguë.

Histologiquement, les réactions T1R associent (2,4,15,16,27) :

- un Infiltrat lymphocytaire intra-granulomateux, à la différence de l'infiltrat lymphocytaire péri-granulomateux des formes BT et TT (27)
- un œdème interstitiel et intra-granulomateux
- l'apparition de cellules géantes de type Langhans ou de réaction à corps étranger et de cellules épithélioïdes, avec dissociation des granulomes par l'œdème et infiltration par de la fibrine
- d'éventuels foyers nécrotiques et une ulcération de surface
- une expression des protéines HLADR par les cellules inflammatoires mais pas par les cellules épithéliales (15)

Les lésions sont volontiers asynchrones et de localisation possiblement multiples : derme superficiel, hypoderme, nerfs, lympho-épidermotropisme, hyperkératose réactionnelle. Des localisations viscérales extra-cutanées sont possibles (ganglions, rate, foie, glandes salivaires, épидидyme, surrénale, globe oculaire).

L'étude de l'index bacillaire est importante pour différencier cette T1R d'une réaction de dégradation. Dans la T1R, les BH sont fragmentés, alors qu'ils sont entiers et bien colorés dans une réaction de dégradation. Dans cette dernière, l'infiltrat est diffus, mal limité, les cellules géantes sont indifférenciées, des cellules de Virchow apparaissent et la charge bacillaire augmente. Un infiltrat lymphocytaire abondant est en faveur d'une *upgrading reaction*, ainsi que la présence de granulomes à limites nettes et l'apparition de cellules géantes type Langhans et de cellules épithélioïdes

REACTIONS DE TYPE 2 - Erythème noueux lépreux (ENL).

Le terme de réaction de type 2 (T2R) dans la lèpre lépromateuse regroupe de nombreux types réactionnels (2,4). Le plus important est l'érythème noueux lépreux (ENL) qui apparaît typiquement 6 mois après le début du traitement en cas de lèpre LLs ou LLp, plus rarement BL, aux différents endroits où existent des granulomes lépreux. Les réactions de type 2 sont également décrites dans d'autres localisations (névrites, adénopathies douloureuses, arthrites, iridocyclite, uvéite, laryngite, orchite, glomérulonéphrite)

L'hypothèse d'une réaction type T2R liée à un phénomène d'Arthus (2,3,27) doit être nuancée (26). La présence de complexes Ag/Ac ou de complément dans les vaisseaux n'a pas été retrouvée par tous les auteurs. Il n'y a notamment pas de réaction type T2R à distance des

granulomes lépromateux (4). Dans les réactions T2R, l'activation de cellules T mémoires a été rapportée (18,19,23,2), ainsi qu'une diminution des cellules T régulatrices (Fox P3+) et une augmentation du rapport des cellules T CD4+/CD8+ (18).

Histologiquement, une vascularite aigue leucocytoclasique est caractéristique (27) avec nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux (4) ; ceci peut nécessiter la pratique de plans de coupe multiples. Les images de leucocytoclasie dépendent du stade auquel la biopsie a été effectuée ; trois stades ont ainsi été décrits (4) :

- Grade 1 : vascularite lymphocytaire, présence de quelques polynucléaires neutrophiles
- Grade 2 : intense infiltrat de neutrophiles, nécrose fibrinoïde des parois vasculaires, possibles thrombi
- Grade 3 : phénomènes nécrotiques, abcédation, thrombi vasculaires

La présence de polynucléaires neutrophiles dans un granulome lépreux n'est pas toujours synonyme de T2R : ils peuvent être observés dans une réaction locale d'exacerbation (LER), alors toujours associée à un grand nombre de BH, ainsi que dans une réaction T1R dès lors qu'existent des foyers de nécrose.

Quelques polynucléaires éosinophiles et plasmocytes peuvent être vus en phase tardive. La diminution des cellules de Virchow aboutit à la présence de cellules vacuolisées, chargées de lipides.

Dans les granulomes lépreux classiques (4), les macrophages sont CD163+ et CD68+. Dans la T2R, un afflux de macrophages CD 163+ - CD 68- est constaté.

La localisation élective de cette réaction se fait là où les antigènes bactériens sont présents : muscles horripilateurs, glandes sudorales et sébacées, hypoderme (avec cytotéatonecrose possible), filets nerveux...

Le diagnostic différentiel avec des dermatoses plus ou moins fortuitement associées à la maladie lépreuse ne doit pas être méconnu : vascularite allergique d'une autre étiologie, érysipèle, syndrome de Sweet, toxidermie, hématoxidermie, connectivite, érythème polymorphe.

Surtout, il est important de souligner que ces réactions, aussi de bien de type 1 que de type 2, peuvent précéder le diagnostic de lèpre. Dans ces circonstances, une confusion diagnostique peut survenir avec certaines connectivites (polyarthrite rhumatoïde ou périartérite noueuse notamment), aboutissant à des errances diagnostiques parfois prolongées.

FIG 1a. Homme de 64 ans, lèpre multibacillaire traitée depuis 2 ans, éruption annulaire à bordure érythémateuse, violine, infiltrée du tronc et des membres supérieurs. Infiltrat lymphoïde péri et intra granulomateux, œdème diffus (HES, grossissement initial x100). **FIG 1b.** Même patient : infiltrat lymphoïde intra-granulomateux, présence de cellules géantes type Langhans et à type de réaction à corps étranger. *Diagnostic proposé* : réaction type T1R (HES, grossissement initial x500).

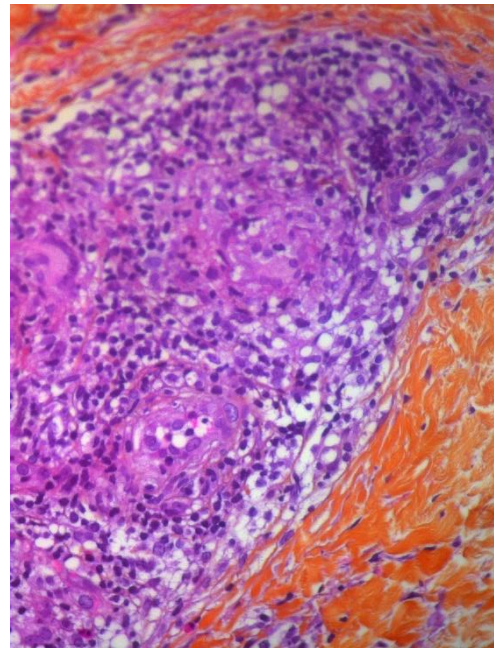
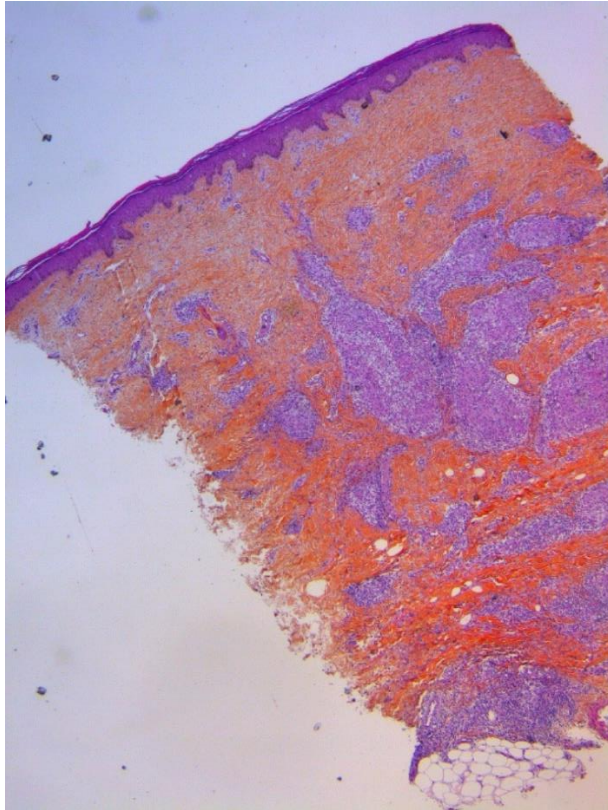
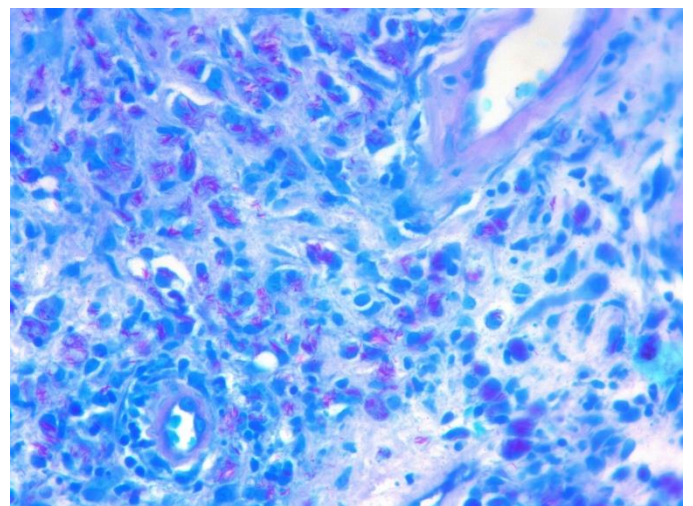
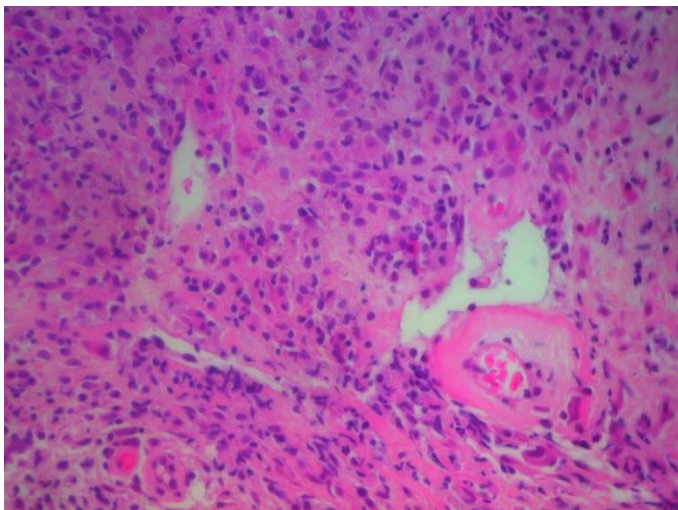


FIG 2a. Homme de 16 ans, suspicion d'ENL après 10 mois de traitement : nécrose fibrinoïde capillaire, exocytose par quelques polynucléaires neutrophiles (HES, grossissement initial x400). **FIG 2b** (même patient) : coloration de ZIEHL objectivant de nombreux BH altérés et une infiltration fibrinoïde de la paroi d'un vaisseau. *Diagnostic final* : aspect parfaitement compatible avec l'existence d'une réaction type T2R (grossissement initial x500).



Bibliographie

- 1) D.S. Ridley. Skin biopsy in leprosy. Documenta GEIGY: 1977
- 2) D.S. Ridley. Pathogenesis of leprosy. Butterworth-Heinemann Eds : 1988
- 3) DS Ridley. Histopathological classification of leprosy. [PMC2366326.pdf](#)
- 4) RT Soares. Histopathathological diagnosis of leprosy. Bentham Science Publishers: 2021
- 5) Avninder Singh et al. Skin biopsies in leprosy. 2011 <https://doi.org/10.5772/22227>
- 6) S. Doverah et al. 2019. Clinical and histopathological study of leprosy cases. IOSR 2019;18:01-6
- 7) MHK Sajawa. Locate the overall predominance of leprosy responses in different types of disease and the histopathological highlights of the response IAJPS 2020;7:58-61.
- 8) AP GOMES et al. Leprosy : a clinical review. Brazilian J of Health and Medical Science 2021;20:151-160
- 9) RM Bath, C Prakash. Leprosy : an overview of pathophysiology. Interdisciplinary Perspect Infect Dis 2012 doi: 10.1155/2012/181089
- 10) R Joshi. Limitation of histopathology in management and diagnosis of patients with leprosy. Indian journal of dermatol venerol and leprosy 2014;80:389-391
- 11) C Massone et al. Histopathology of the lepromatous skin biopsy. Clinics in Dermatology 2015;33:38-45
- 12) MAB. Trinidad . granulomatous reaction during the course of leprosy reaction or relapse PLOS Negl Trop Dis 2010;4:921
- 13) SS Chaudhary, V RAni . Trends in lepra reactions: a study from a tertiary care centre. IOSRJ 2020 ;19 :22-29
- 14) M Meyer et al. Polyarthrite papuleuse révélant une lèpre Rev Med Int 2008 ;29 :242-5
- 15) DN Lockwood et al. Histopathological diagnosis of leprosy reaction type1. J Clin Pathol 2008; 29: 242-245
- 16) N Patnalk et al. Evaluation of key histologic variables in skin biopsies of patients of BL with type1 lepra reaction. IJDVL 2014;80:402-408
- 17) JAC NERy et al. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment : a way to avoid disability in leprosy. Annals Brasileiros Dermatol 2013;88 787-792
- 18) E Negera. New insights into the pathogenesis of ENL. Role of activated memory T cells. Front Immunol 2017 doi: 10.3389/fimmu.2017.01149
- 19) E. Negera et al. T cell regulation in ENL PLOS Neg Trop Dis 2017 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006001>

- 20) I. Nath et al. The effect of antigen presenting cells on the cytokine profiles of stable and reactional lepromatous leprosy patients. Immunology Letter 2000 ;75:69-76
- 21) I Nath. Immunology of human leprosy. Clin Dermatol 2015;33:90-8
- 22) I Nath et al. Inhibition of IL2 production by adherent cell factors from lepromatous biopsy patients. Clin Exp Immuno 1984 ;58:531-8
- 23) RB Narayanan et al. Differences in predominant T cell phenotypes and distribution pattern in reactional lesions of tuberculoid and lepromatous patients. Clin Exp Imm 1984;55:623-8
- 24) S Laal et al. Natural emergence of Ag reactive T-cells in lepromatous patients with ENL. Infect Immunity 1985;50:887-92
- 25) DAR DEwi et al. Immunopathogenesis of type 1 and type 2 reaction : an update review. Cureus 2023;15 10.7759/cureus.49155
- 26) A Polycarpou et al. A systematic review of immunological studies of ENL. Front immunol 2017 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00233>
- 27) P. Ravisse 1995 Histopatologie de la lèpre. In : La Lèpre, Sansarricq ed, Ellipse pub ;1985 : p 170.
- 28) DNJ Lockwood et al. Cytokines and proteins markers of leprosy reaction. PLOS Negl Trop Dis 2011 <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001327>
- 29) D Little et al. Immunohistological analysis of cellular infiltrate in T1R. Infection Immunity 2001;69:3413-3417
- 30) P K Nigam et al Fine niddle aspiration cytology in reactional and non reactional leprosy. 2007 Indian JDVL 2007;73:247_9