




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



FICHE THÉMATIQUE / HISTOPATHOLOGIE CUTANÉE

Lèpre cutanée

Histopathology of leprosy

L. Pinquier , sous l'égide du groupe d'histopathologie cutanée de la Société française de dermatologie

Service d'anatomie pathologique, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

Disponible sur Internet le 13 octobre 2011

Introduction

La lèpre cutanée présente un grand polymorphisme clinique et histologique qui dépend du statut immunitaire du patient et du développement de son immunité cellulaire vis-à-vis de *Mycobacterium leprae*, lesquels peuvent évoluer au cours de l'histoire la maladie, avec ou sans traitement.

La classification de l'OMS distingue les formes paucibacillaires et multibacillaires sur des critères cliniques et bactériologiques, sans tenir compte de l'aspect histologique.

La classification de Ridley et Jopling est plus précise. Elle associe aux critères cliniques et bactériologiques, des critères histologiques (les critères immunologiques ne sont plus utilisés depuis l'indisponibilité de la lépromine) et distingue cinq formes anatomocliniques. Elle place à un pôle du spectre la forme tuberculoïde (TT), qui se caractérise par une forte immunité cellulaire, une faible charge cellulaire et un faible nombre de lésions; et à l'autre pôle, la forme lépromateuse (LL) avec une faible immunité cellulaire, une charge bacillaire forte et de nombreuses lésions. Entre ces deux formes polaires, TT et LL, on peut distinguer trois formes interpolaires, forme intermédiaire ou borderline tuberculoïde (BT), forme intermédiaire ou borderline lépromateuse (BL) et forme intermédiaire ou borderline borderline (BB).

- La biopsie cutanée a de multiples intérêts :
- elle peut permettre le diagnostic positif notamment dans les pays d'Europe où, du fait de sa rareté, la lèpre peut ne pas être envisagée cliniquement dans un premier temps ;
 - elle permet de classer la maladie au sein du spectre, selon la classification de Ridley, ce qui, avec l'index bacillaire et la clinique, guidera le traitement ;
 - elle peut avoir un intérêt évolutif notamment dans les états réactionnels.

Diagnostic positif de lèpre

Il faut évoquer systématiquement la possibilité d'une lèpre sur une biopsie cutanée, surtout en Europe où le diagnostic de lèpre peut être méconnu par le clinicien. Il s'agit d'un infiltrat histiocytaire dermique superficiel et plus ou moins profond, avec une topographie évocatrice périvasculaire, péricapillaire et périnerveuse. Cet infiltrat est organisé en granulomes plus ou moins lymphocytaires, à disposition serpignieuse ou en fusée. (Fig. 1)

Classer la lésion au sein du spectre nécessite l'analyse de l'infiltrat

Les histiocytes

Il est important de distinguer plusieurs types de cellules. Les macrophages « jeunes » avec peu de cytoplasme, assez

Adresse e-mail : laure.pinquier@sls.aphp.fr

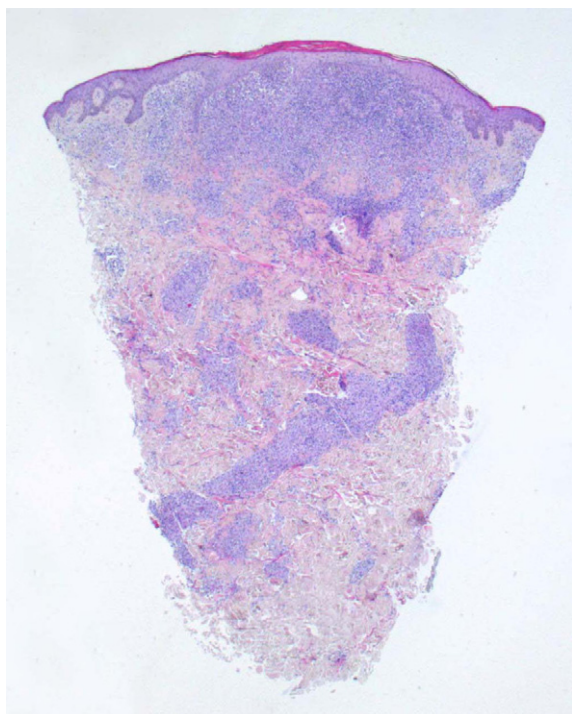


Figure 1. Infiltrat histiocytaire organisé en granulomes serpigi-neux.

éosinophiles, à noyau rond ou allongé, ont tendance à s'orienter dans la même direction, venant enrichir le granulome quand la charge bacillaire est forte. Ils n'ont pas encore ingéré de bacilles et peuvent se multiplier. Ils sont capables de se différencier encore en cellules épithélioïdes ou en cellules de Virchow. Ils sont parfois difficiles à distinguer des cellules épithélioïdes.

Les macrophages spumeux ou cellules de Virchow ont un large cytoplasme d'apparence savonneuse, légèrement basophile. Ils contiennent les bacilles, mis en évidence par la coloration de Ziehl.

Les macrophages microvacuolaires et macrovacuolaires, chargés de lipides, apparaissent quand la multiplication des bacilles est ralentie, en même temps que les bacilles sont morts ou dégradés. Les vacuoles sont d'autant plus grosses que les macrophages sont pauvres en bacilles, notamment dans les lèpres traitées et les régressions, où l'apparition de cellules géantes est caractéristique.

Les cellules épithélioïdes, à durée de vie plus courte, à noyau allongé un peu plus grand que celui d'un macrophage, se disposent en différentes directions. Elles ont un cytoplasme assez grand, bien que ne contenant pas de bacilles, de forme irrégulière, plus éosinophile et un peu hyalin.

Les lymphocytes

Ils sont nombreux dans les lèpres TT et BL, peuvent être présents dans les formes BT, mais sont rares dans les formes BB et LL. Dans la forme TT, ils sont à prédominance *helper*, et se trouvent en contact avec les macrophages de la périphérie du granulome. Ils sont rares et dispersés à l'intérieur du granulome. Dans les formes lépromateuses, il y a une prédominance de lymphocytes T suppresseurs, qui diminuent

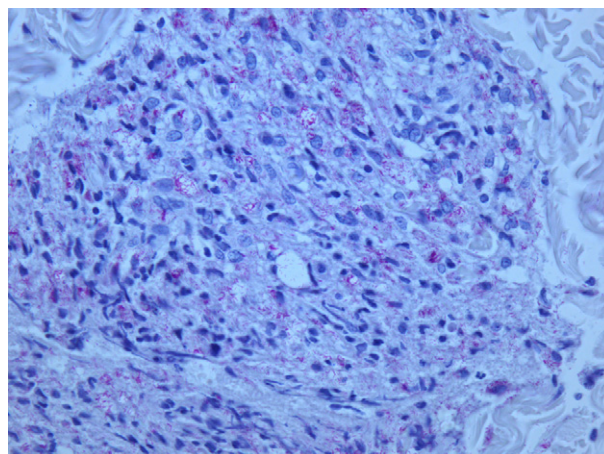


Figure 2. Coloration de Ziehl montrant les bacilles de Hansen dans une lèpre lépromateuse.

sous traitement. Ils forment des petits amas à l'intérieur des granulomes dans les formes LL et BT.

Les plasmocytes

Ils peuvent être présents et sont alors évocateurs d'une régression.

Les nerfs

En présence de bacilles de Hansen (BH), il y a hypertrophie et multiplication des cellules de Schwann qui contiennent les bacilles, puis brèche du périnèvre.

La désorientation des noyaux des cellules de Schwann et la désorganisation de la structure d'un nerf ou du périnèvre sont évocateurs du diagnostic. La présence de bacilles ou d'un granulome dans un nerf est spécifique.

Dans les formes BB, BL, LL, les filets nerveux sont hypertrophiques avec un aspect lamellaire en peau d'oignon. Dans les formes T, le filet nerveux peut être détruit par le granulome et ne plus être reconnaissable.

Œdème

L'œdème révèle la tendance à la réaction dans les BT ou BB non traitées, soit de réversion soit de dégradation. On le remarque plus aisément avec la dilatation des lymphatiques du derme en superficie. Il se recherche également dans les nerfs.

Coloration de Ziehl

La coloration de Ziehl met en évidence les bacilles de Hansen (Fig. 2). Leur nombre est apprécié de façon semi-quantitative. Dans les formes actives, ils sont intacts, allongés, situés dans des macrophages inertes ou spumeux. Quand ils sont nombreux, ils sont souvent groupés en globi. Quand ils sont moins nombreux, on les cherche dans les macrophages sous l'épiderme, dans les filets nerveux, l'endothélium et la média des vaisseaux, dans les glandes sudorales et les muscles pilo-arrecteurs. Dans les formes traitées en régression, les bacilles sont dégradés, granuleux, non viables.

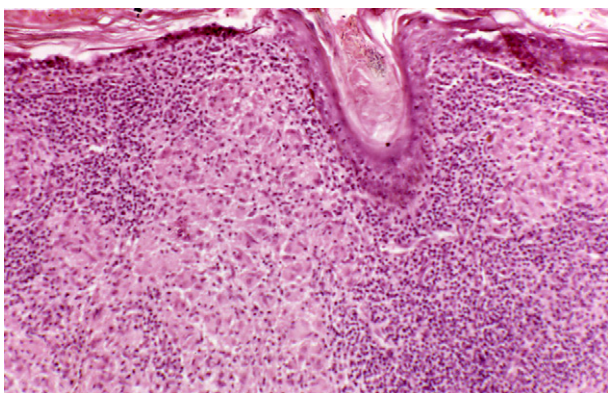


Figure 3. Lèpre polaire tuberculoïde.

L'analyse de l'infiltrat et la quantité de bacilles permet la classification

Les éléments clés sont la topographie de l'infiltrat, avec formation ou non d'un aspect de bande sous épidermique, la présence de cellules de Virchow, la formation de granulomes épithélioïdes, l'importance de l'infiltrat lymphocytaire, et la richesse en bacilles au sein de l'infiltrat à la coloration de Ziehl.

Dans les lésions récentes, l'examen histologique peut être « en retard » sur la clinique. Dans les lésions établies au contraire, il y a une bonne corrélation anatomo-clinique.

En revanche, lors d'une modification de l'état immunitaire, notamment en cas de regain d'immunité, la modification de l'aspect histologique est souvent un peu en avance sur la modification des lésions cliniques.

Lèpre indéterminée de la période de début

Il s'agit d'un infiltrat non spécifique dermique superficiel ou, plus évocateur, d'un infiltrat lymphocytaire péri-pilaire et péricapillaire, éventuellement avec une atteinte des petits nerfs qui peut se limiter à la présence de quelques lymphocytes. Le diagnostic repose alors sur la présence de quelques bacilles dans les sites de prédilection.

Forme polaire tuberculoïde, TT

Définie par une bonne réponse immunitaire à médiation cellulaire, c'est une forme stable qui succède à une forme indéterminée non traitée (Fig. 3 et 4a, b). Elle correspond cliniquement à une seule lésion cutanée ou quelques lésions alors asymétriques à limite nette, souvent de grande taille, toujours hypoesthésiques, généralement accompagnées d'une hypertrophie du rameau cutané du nerf voisin.

La forme TT se caractérise par la présence :

- de l'infiltrat dans le derme superficiel, qui est collé à l'épiderme, celui-ci pouvant même être érodé ;
- de granulomes épithélioïdes ;
- de nombreux lymphocytes qui les entourent ;
- d'une hypertrophie des nerfs, avec présence de granulomes dans les nerfs qui peuvent ainsi être détruits ;
- d'une absence de bacilles ou de la présence de rares bacilles à la coloration de Ziehl.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec les autres infiltrats tuberculoïdes. Le diagnostic de la sarcoïdose peut être parfois difficile, notamment dans les lésions du visage. En effet, les granulomes de la sarcoïdose peuvent englober des nerfs, et les lésions cutanées de la lèpre sont rarement totalement anesthésiques au niveau du visage du fait de la richesse de l'innervation. La présence d'un nerf normal au sein d'un granulome exclut pratiquement le diagnostic. La mise en évidence d'exceptionnels bacilles dans la zone sous épidermique, les nerfs ou les granulomes qui semblent les remplacer, peut permettre le diagnostic.

Forme polaire lépromateuse, LL

Définie par une incapacité de réponse immunitaire vis-à-vis de *M. leprae* avec une charge bacillaire forte, elle se traduit par de nombreuses lésions, annulaires ou à type de lépromes, bilatérales, symétriques, de petite taille, sans troubles de la sensibilité (Fig. 5a et b). Les patients avec une forme LL le sont parfois d'emblée, mais plus souvent après une dégradation d'un état BB ou BL.

La forme LL se caractérise par :

- l'existence d'une bande claire sous épidermique ;
- l'absence de granulome épithélioïde ;
- la présence de nombreuses cellules spumeuses ;
- très peu de lymphocytes ;
- des nerfs avec un aspect de fibrose en bulbe d'oignon du périnèvre, pouvant contenir de nombreux bacilles ;
- de nombreux bacilles à la coloration de Ziehl.

La lèpre histioïde est une forme rare et trompeuse de lèpre lépromateuse ayant un aspect de prolifération, parfois storiforme, de cellules fusiformes qui en imposent pour une tumeur fibrohistiocytaire. La coloration de Ziehl montre cependant de très nombreux BH.

Les formes interpolaires

Elles sont fréquentes et traduisent une instabilité immunologique vis-à-vis de *M. leprae*. Elles présentent des risques de réactions et donc de complications neurologiques.

Forme intermédiaire ou borderline borderline, BB

Peu de patients sont vus avec cette forme qui est instable. Sans traitement, les patients évoluent vers la forme BL ou LL ; sous traitement, ils deviennent BT.

La forme BB se caractérise par la présence de macrophages épithélioïdes, mais pas organisés en granulomes bien distincts, avec peu de lymphocytes et une coloration de Ziehl positive.

Forme intermédiaire ou borderline tuberculoïde, BT

Il y a présence de granulomes épithélioïdes et de lymphocytes, le long des axes vasculonerveux, péricapillaires et dans les muscles pilo-arrecteurs, avec infiltration voire destruction des nerfs, mais avec respect de l'espace sous épidermique. La coloration de Ziehl est négative ou faiblement positive.

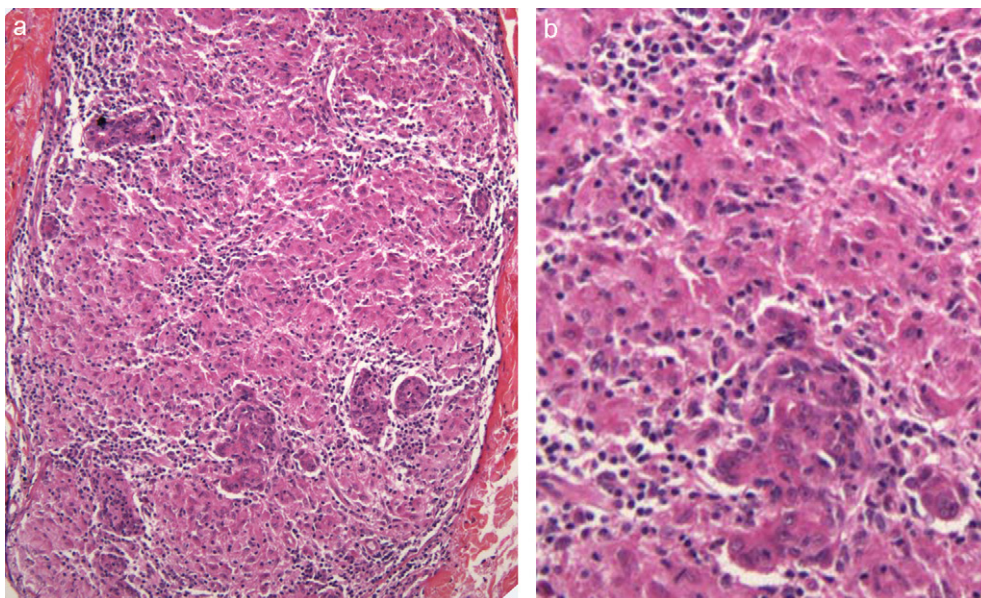


Figure 4. a : lèvre polaire tuberculoïde ; b : lèvre polaire tuberculoïde.

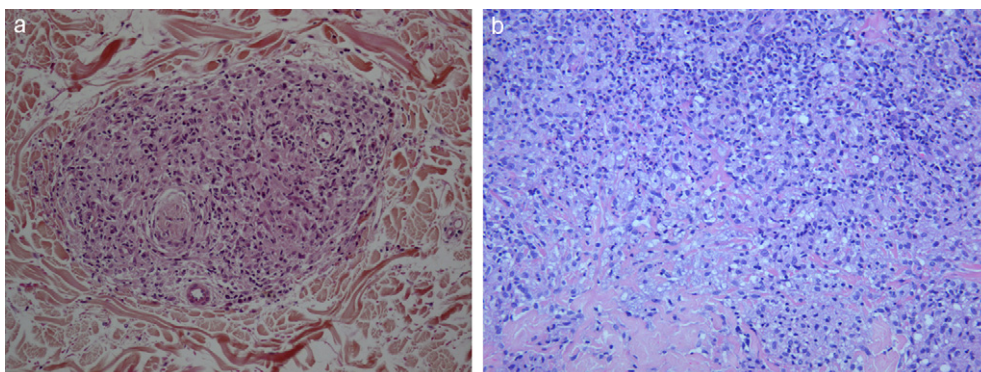


Figure 5. a : lèvre polaire lépromateuse. b : lèvre polaire lépromateuse : cellules de Virchow.

Forme intermédiaire ou borderline lépromateuse, BL

Ce groupe est moins exposé que la forme BB à la dégradation.

L'infiltrat est fait de nombreux macrophages spumeux, avec parfois des cellules épithélioïdes, mais pas en *jolis* granulomes, avec des lymphocytes plus nombreux que dans la forme LL. Les nerfs ont un aspect en bulbe d'oignon. La coloration de Ziehl est bien positive.

Intérêt de l'examen histologique dans l'évolution

L'histologie peut être utile au cours de l'évolution sous traitement, quand sont suspectés une mauvaise observance thérapeutique, un état réactionnel, notamment une réversion, plus rarement une résistance à l'un des médicaments. Elle peut confirmer une rechute.

Activité

L'activité de la lésion se traduit par l'importance des macrophages jeunes, pauvres en vacuoles, et la croissance des granulomes. Elle n'est pas totalement corrélée à l'activité bacillaire, notamment dans les rechutes.

La régression sous traitement

Dans les formes lépromateuses, les macrophages perdent leur caractère spumeux et deviennent macrovacuolaires, avec apparition de cellules géantes. Les bacilles deviennent granuleux. Dans les formes tuberculoïdes, les granulomes épithélioïdes disparaissent et sont remplacés par un infiltrat non spécifique.

États réactionnels de type 1

Les formes interpolaires, BT, BB, BL se caractérisent par une instabilité du statut immunitaire qui peut se modifier

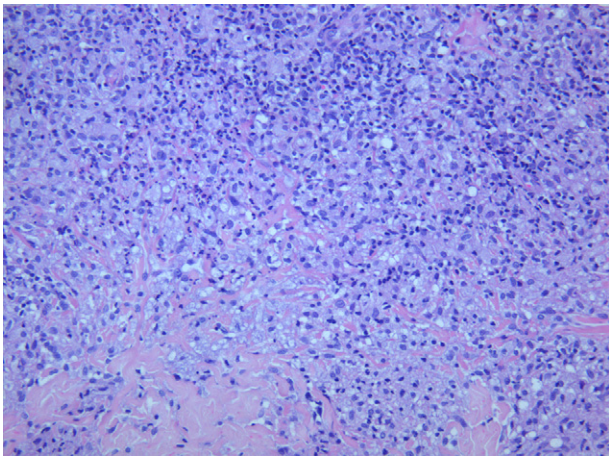


Figure 6. Erythème noueux lépreux.

spontanément, ou sous l'effet d'autres facteurs et notamment du traitement.

Le plus fréquent est la réaction de réversion avec une augmentation de l'immunité cellulaire et un rapprochement vers une forme tuberculoïde, interpolaire ou polaire (BT ou TT).

Sous traitement, elle survient généralement dans les six premiers mois. Elle se caractérise par une exacerbation des lésions cutanées. L'atteinte neurologique associée en fait toute la gravité. L'examen histologique doit alors être comparé avec une biopsie antérieure ou un classement antérieur. La réversion s'apprécie par l'existence d'un œdème dans les granulomes, dans les nerfs et dans le derme avec des lymphatiques dilatés, mais aussi par la présence de plasmocytes, de cellules géantes de type Langhans, sur l'expression de HLA DR par les kératinocytes.

Mais la réversion peut être tardive et parfois alors difficile à distinguer d'une rechute, surtout dans les formes tuberculoïdes. Le nombre de bacilles granuleux augmente dans la réversion, contrairement à la rechute.

La réaction de dégradation est due à une dégradation de l'immunité cellulaire avec un rapprochement vers la forme lépromateuse. Elle se voit dans les formes non ou mal traitées.

États réactionnels de type 2

Érythème noueux lépreux

L'érythème noueux lépreux (Fig. 6) est une réaction lors d'une lèpre LL ou plus rarement BL, qui ne s'accompagne pas de modification du statut immunitaire, avec présence de dépôts d'immuns complexes d'immunoglobulines et de complément dans les parois vasculaires. Il s'agit d'une complication du traitement; cet état peut encore être provoquée par un stress, une infection, une grossesse ou une vaccination. Il se caractérise par un infiltrat dermique qui se prolonge dans l'hypoderme avec l'apparition caractéristique de polynucléaires neutrophiles, de pycnose nucléaire, et de vascularite leucocytoclasique, voire vascularite nécrosante des artères.

Le phénomène de Lucio

Le phénomène de Lucio se voit en Amérique centrale et du sud, dans la forme particulière non traitée de lèpre LL avec infiltration diffuse non nodulaire. Elle se caractérise par l'apparition d'infarctus cutanés multiples et hémorragiques. Histologiquement, il s'agit d'une forme LL avec vascularite leucocytoclasique plus ou moins thrombosante et nécrose épidermique. La prolifération de bacilles dans les cellules endothéliales est caractéristique.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.