

La microradiographie et la microscopie de fluorescence appliquées à l'étude des lésions osseuses de la lèpre (*)

PAR

L. COUTELIER et A. RENDERS

Résumé — Les auteurs appliquent à l'étude des séquelles osseuses de la lèpre, des techniques d'investigation relativement récentes : microradiographie de coupes non décalcifiées et microscopie de fluorescence après injection *in vivo* d'un marqueur de l'ostéogenèse et de la calcification.

Les descriptions sont faites en se basant sur la confrontation des documents obtenus. Bien que le nombre de prélèvements montrant des déformations radiologiques typiques soit assez réduit et sous réserve d'investigations ultérieures, on peut dégager plusieurs points précis : aspect microscopique de la dégradation osseuse, allure du remaniement, productions osseuses pathologiques sous deux formes, relations entre érosion périphérique de la corticale et comblement de la cavité médullaire.

Introduction

Les lésions osseuses de la lèpre ont fait l'objet d'enquêtes approfondies fondées sur les images radiologiques (Nègre et Fontan, 1955, 1956; Paterson, 1955 et 1956; Lechat, 1960; Carayon et Languillon, 1961).

De plus les études histologiques sont peu nombreuses et nous avons pensé que le sujet méritait d'être repris à l'aide de techniques nouvelles.

On sait que les recherches sur la structure des os tirent le plus grand avantage du recours à la corrélation entre la microradiographie et la microscopie de fluorescence (Ghosez, 1959; Hulth et Olerud, 1963; Coutelier, Dhém et Vincent, 1963; Dhém, 1967).

Nous avons déjà utilisé ces corrélations dans une étude préliminaire sur les remaniements osseux dus à la lèpre (1965). Les données encore fragmentaires de ce premier travail indiquaient qu'une enquête plus vaste était souhaitable.

Le présent article dresse le bilan de nos résultats actuels.

(*) Laboratoire de Recherches du Service de Chirurgie Orthopédique de l'Université de Louvain (Prof. P. Lacroix) et Fonds de la Recherche Scientifique Médicale.

Matériel et techniques

Les quarante-deux pièces examinées proviennent d'amputations thérapeutiques pratiquées à la léproserie de Iyonda (Congo-Kinshasa). Il s'agit, le plus souvent, de phalanges ou de métatarsiens. Il n'a pas toujours été possible de faire des observations sur des os entiers. Certaines pièces ont dû être éliminées de la série, en raison d'une surinfection dont les manifestations se superposaient aux lésions lépreuses et troublaient trop profondément la description de celles-ci.

Avant le prélèvement, on a pris soin d'administrer, au patient, une tétracycline. La dose habituelle, renouvelable pendant plusieurs jours, était de 1 g *per os* ou 500 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Certains malades avaient reçu pour diverses raisons des injections de tétracycline longtemps avant le prélèvement. Cette circonstance heureuse nous permet de connaître la chronologie du dépôt osseux.

Après fixation au formol à 10 p. cent ou simple déshydratation à l'alcool méthylique, passage au chloroforme et au toluol, les pièces sont enrobées, sans décalcification préalable, dans du méthacrylate de méthyle en voie de polymérisation. Elles sont ensuite débitées en minces lamelles, d'une épaisseur moyenne de 100 microns, au moyen d'une scie diamantée (Gillings-Hamco, Rochester, N. Y.). Ces lamelles sont usées sur verre dépoli et leur épaisseur est ramenée à environ soixante-dix microns. Une usure plus poussée donne de meilleures images en fluorescence mais aux dépens de la qualité des microradiographies correspondantes, lesquelles deviennent ternes et manquent de contraste.

La mise en évidence du complexe « calcium-tétracycline » se fait en microscopie de fluorescence. Nous utilisons l'Ultraphot II de Zeiss avec lampe à rayons ultra-violet HBO 200 Watts, filtre d'excitation BG 12 et filtre d'arrêt n° 53.

Les microradiographies sont obtenues par l'emploi d'un générateur (Balteau, Liège, Belgique) alimentant un tube Machlett Type AEG. Les coupes sont étroitement appliquées sur la plaque sensible (Kodak spectroscopic, type 649-0). L'exposition se fait à une distance de 12 cm pendant quinze minutes, sous 13 kilovolts et 16 milliampères. On développe dans le révélateur D 19 de Kodak. Les plaques sont montées au D. P. X. (British Drug House).

Les coupes épaisses peuvent ultérieurement subir, en surface, une coloration histologique ordinaire. La qualité des documents ainsi obtenus est naturellement inférieure à celle que nous donnerait la procédure utilisée pour les coupes minces.

Observations

Remarquons tout d'abord que toutes nos pièces proviennent d'adultes, c'est-à-dire d'un matériel où, chez des sujets normaux, les appositions périphériques et centrales sont taries et où le remaniement haversien n'est plus intense.

Nous envisagerons successivement les aspects de simple destruction osseuse, puis ceux de dépôt d'os nouveau et enfin les situations dans lesquelles les deux phénomènes existent simultanément et sont intriqués. Cette manière de procéder permet un premier classement plus aisé dans l'exposé des faits. Elle ne préjuge en rien d'une classification définitive, mais elle facilite la discussion ultérieure.

1. Les aspects de destruction osseuse

Dans cette première catégorie, les pièces examinées n'ont montré en fluorescence, aucune rétention de tétracycline. Les microradiographies ne fournissent aucun indice d'un dépôt minéral récent ou ancien qui serait distinct du remaniement normal.

La figure 1 représente la microradiographie d'une coupe transversale passant par la diaphyse de la première phalange du quatrième orteil, enlevé en totalité pour plaie ulcéreuse voisine chez un lépreux tuberculoïde en évolution depuis huit ans et traité au sulfarétard, *per os*, au moment de l'amputation. La radiographie classique, qu'il est superflu de reproduire, ne montre aucune modification de structure des trois phalanges enlevées mais les métatarsiens, surtout le premier, montrent des zones de raréfaction et de destruction des corticales au niveau des métaphyses distales.

Examinons cette image en détail.

Il existe de nombreux ostéons saisis à des stades divers au moment du prélèvement. La plupart présentent les caractères d'un dépôt achevé : lumière centrale très réduite et minéralisation complète identique à celle des blocs interstitiels. Certains ostéons sont encore faiblement minéralisés et sont centrés sur un canal de Havers largement béant.

Les phénomènes de destruction sont autrement évidents et se manifestent d'une manière très complexe. D'une part, une érosion périphérique représentée par un bord en festons, mordu d'innombrables encoches, a fait perdre à la phalange son pourtour-ovalaire régulier, creusant même, çà et là, de vastes cratères. Une érosion similaire se remarque à la face endostique de l'os. Des espaces lacunaires de dimensions excessives siègent au sein de la corticale, leurs bords sont crénelés et anfractueux. Des galeries irrégulières, à point de départ médullaire, se sont frayé un chemin au travers de la corticale et certaines sont sur le point d'aboutir à la périphérie de l'os.

Une seconde observation nous est fournie chez un lépromateux ancien (25 ans) porteur de lésions actives et présentant une nécrose d'un doigt. Une section transversale diaphysaire de la première phalange donne (figure 2) en microradiographie les constatations suivantes : la structure générale est fortement bouleversée, le contour général se devine malgré le creusement d'un canal entre la cavité médullaire et la périphérie, l'aspect grignoté de la surface externe et les vastes échancrures entamant profondément la corticale. Ces énormes cavités se retrouvent au sein de l'os compact. D'autres, de

dimensions plus réduites, sont centrées sur des ostéones dont elles ont déjà largement mordu la substance.

Nous limitons à ces deux images la description des destructions pures et nous en ferons la discussion après l'exposé complet de nos observations.

2. *Les dépôts d'os nouveau*

Sous ce titre, seront groupés quelques aspects de dépôts osseux divers, examinés en microradiographie et en fluorescence et qui ne sont pas accompagnés de destructions quelconques, sauf le creusement normal des cavités de résorption qui précèdent le tout premier dépôt des ostéones.

Un lépreux tuberculoïde de vingt-sept ans présentait d'importantes lésions d'ostéite et d'ostéoarthrite du pied gauche avec gangrène surajoutée. L'amputation haute nécessitée par l'étendue de ces lésions, nous a fourni des fragments de péroné. La microradiographie d'une coupe transversale (figure 3) montre autour d'une corticale ancienne, dont on peut saisir les limites primitives, l'existence d'un dépôt osseux nouveau, tantôt en couches successives régulières et lamellaires, tantôt en formations exubérantes séparées par de profonds sillons et creusées de grandes cavités qui lui donne localement un aspect d'os spongieux. L'os cortical primitif présente les nombreux stades d'un remaniement normal auquel s'ajoutent quelques cavités certainement anciennes puisqu'on ne décèle à leur surface aucune anfractuosité marquée.

Notre enquête n'a utilisé jusqu'à présent que la microradiographie. Nous savons que cette technique indique l'état de la calcification au moment du prélèvement. La fluorescence va nous permettre de nous faire saisir avec précision l'histoire des lésions.

Un lépromateux atteint d'ostéite de la tête du deuxième métatarsien et des phalanges correspondantes doit subir l'amputation totale de ces os. Il a reçu deux injections de tétracycline, l'une trois mois auparavant, l'autre la veille du prélèvement. L'examen a porté sur la partie proximale de la diaphyse métatarsienne. En microradiographie (figure 5), une abondante production osseuse très ramifiée et même démesurée entoure la corticale ancienne. Celle-ci est légèrement modifiée en périphérie par le creusement de cavités irrégulières.

L'image en fluorescence (figure 6) fait ressortir une première imprégnation dominante — blanche sur l'illustration — qui épouse la forme de la plus grande partie des néoformations exubérantes qui, trois mois avant le prélèvement, venaient de se former et de se calcifier. Ce premier marquage est enfoui sous de nouvelles couches osseuses d'épaisseur très mince dont la dernière est délimitée en gris

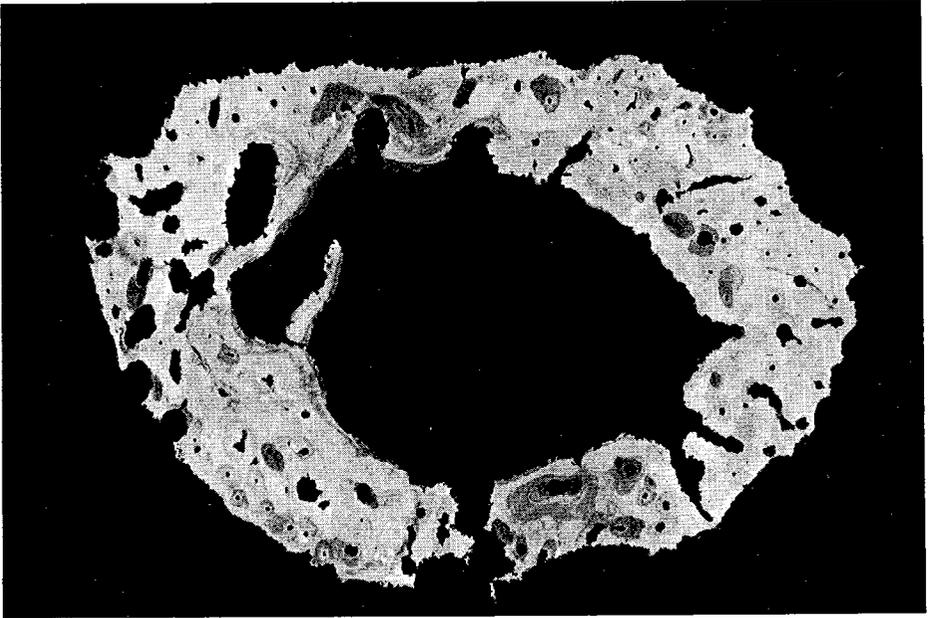


Figure 1 : Microradiographie ($\times 17$) d'une coupe transversale de phalange provenant d'un lépreux tuberculoïde en évolution.

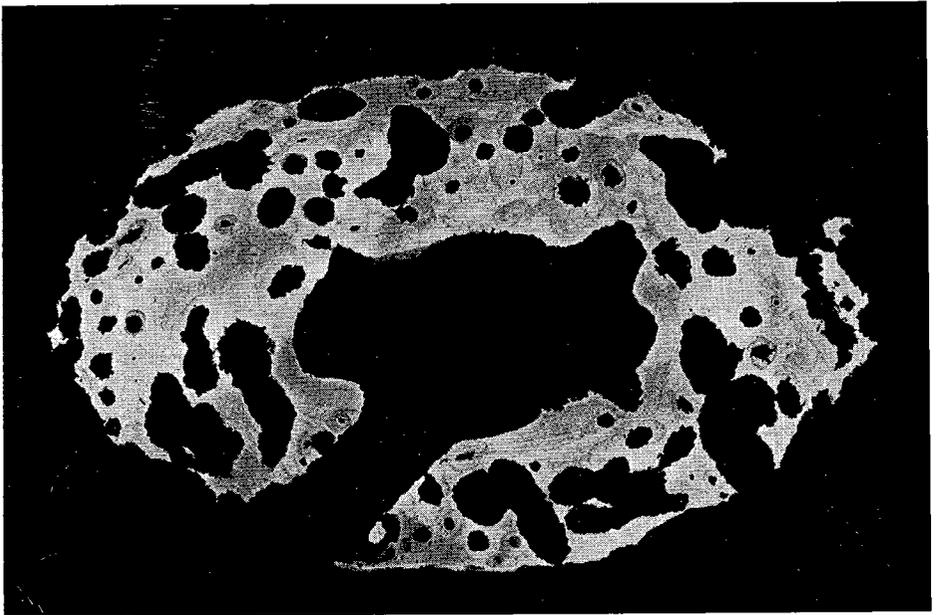


Figure 2 : Microradiographie ($\times 18$) d'une coupe transversale de phalange provenant d'une main de lépreux lépromateux ancien.

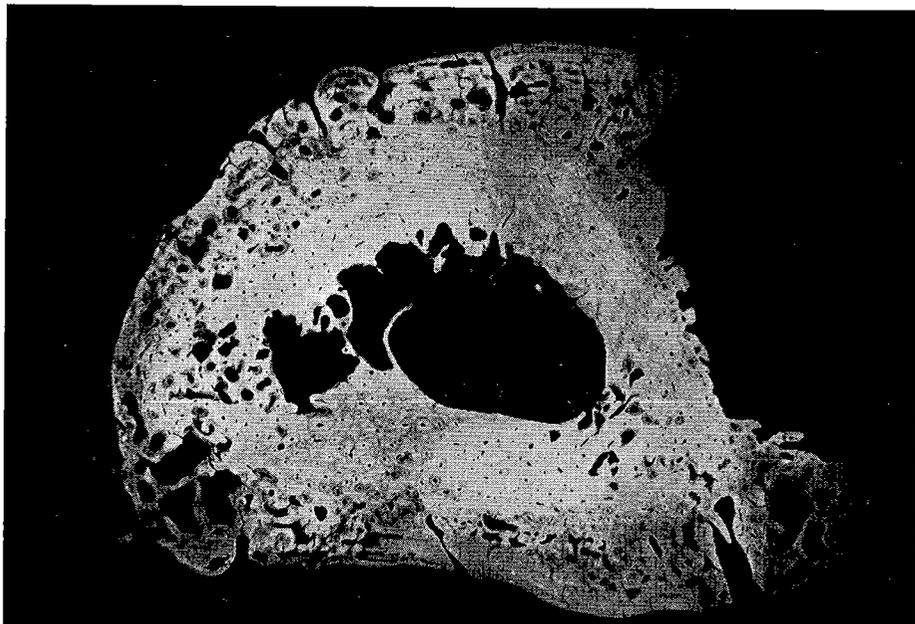


Figure 3 : Microradiographie ($\times 4$) d'une coupe transversale de péroné provenant d'un lépreux tuberculoïde âgé de 27 ans.

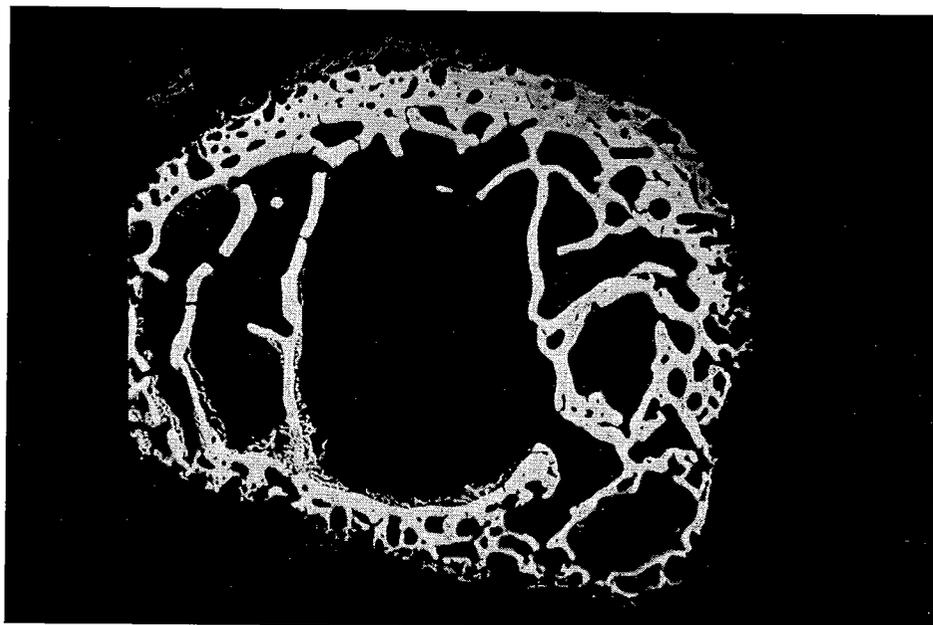


Figure 4 : Microradiographie ($\times 5$) d'une coupe transversale d'une métaphyse métatarsienne provenant d'un lépreux de type indéterminé.

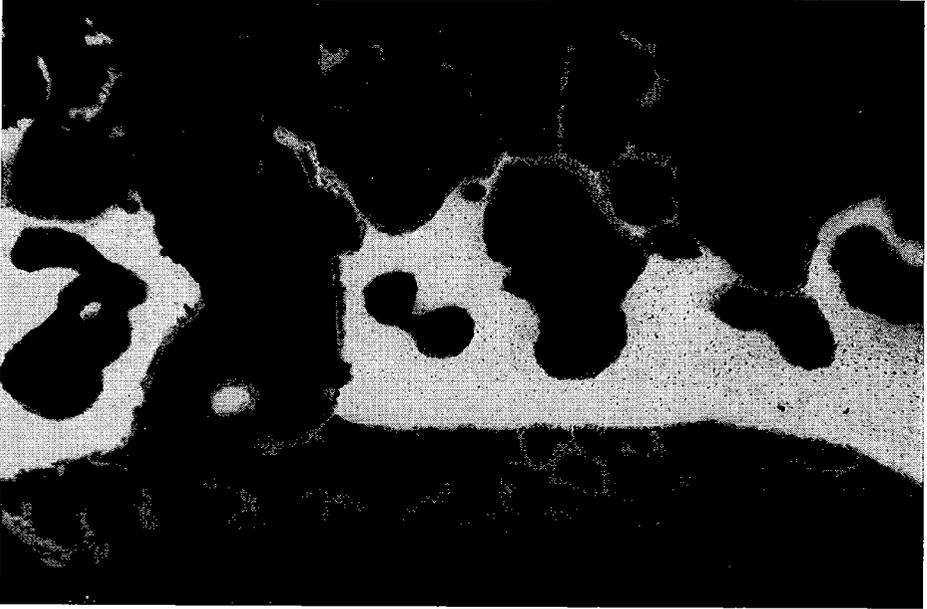


Figure 7 : Microradiographie ($\times 60$) à plus fort grossissement extraite de la figure 4.

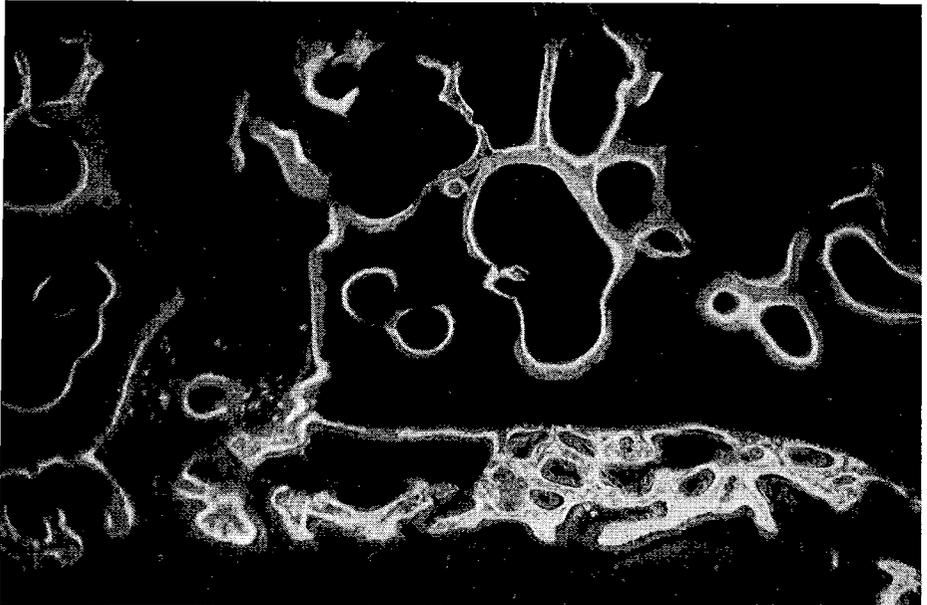


Figure 8 : Image en fluorescence ($\times 60$) correspondant à la microradiographie de la figure 7. Le sujet avait reçu une injection de tetracycline deux jours avant le prélèvement.

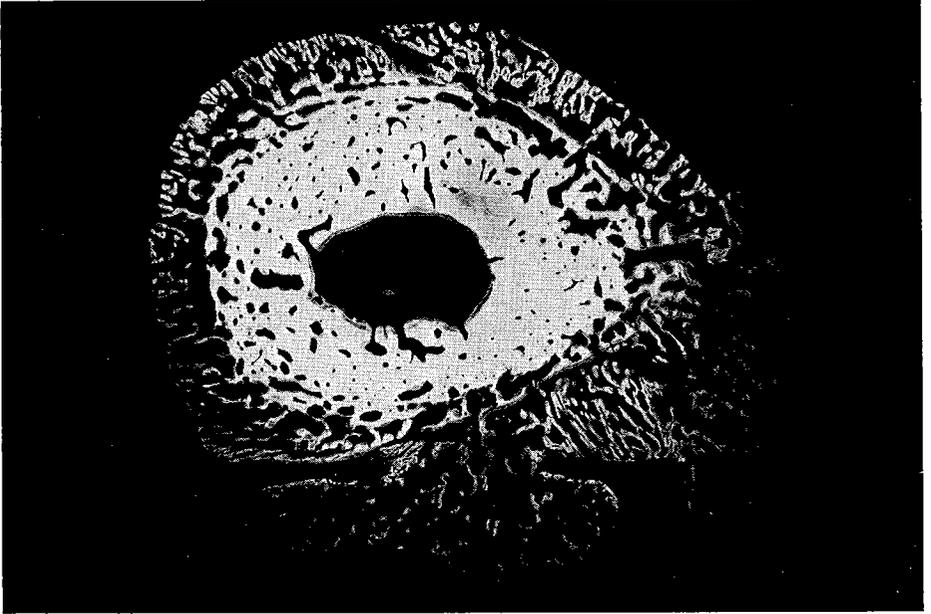


Figure 5 : Microradiographie ($\times 6$) d'une coupe transversale diaphysaire d'un métatarsien provenant d'un lépromateux en évolution.

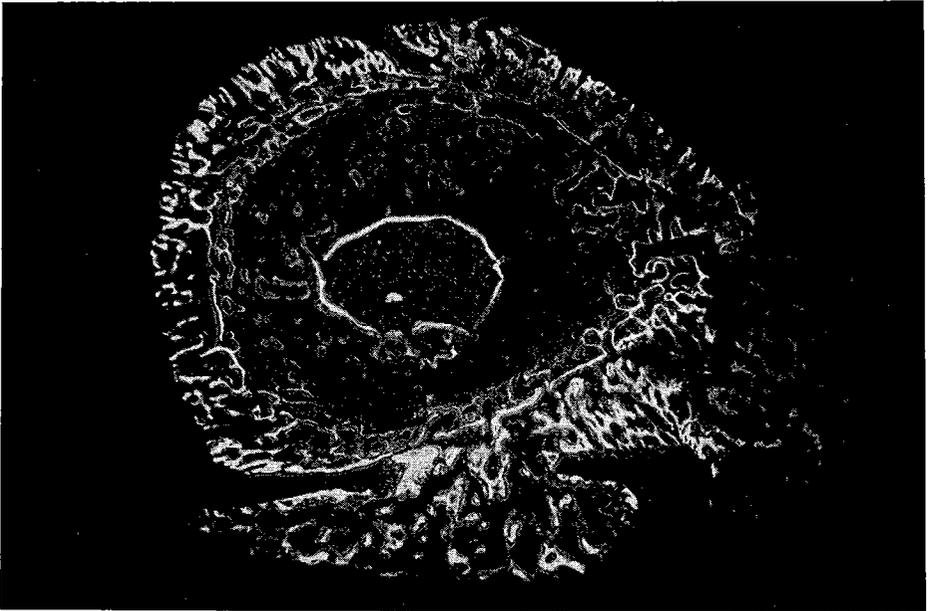


Figure 6 : Image en fluorescence ($\times 6$) de la coupe qui a fourni la microradiographie précédente. Le sujet avait reçu deux injections de tetracycline : l'une trois mois, l'autre un jour avant le prélèvement.

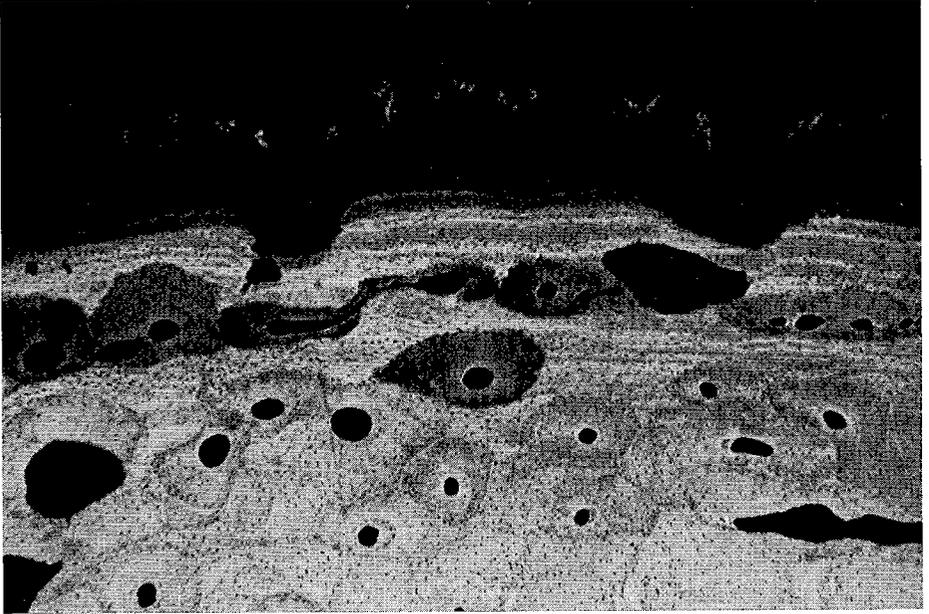


Figure 9: Microradiographie ($\times 55$) de la périphérie d'une coupe transversale de métatarsien provenant d'un lépreux stabilisé de type indéterminé.

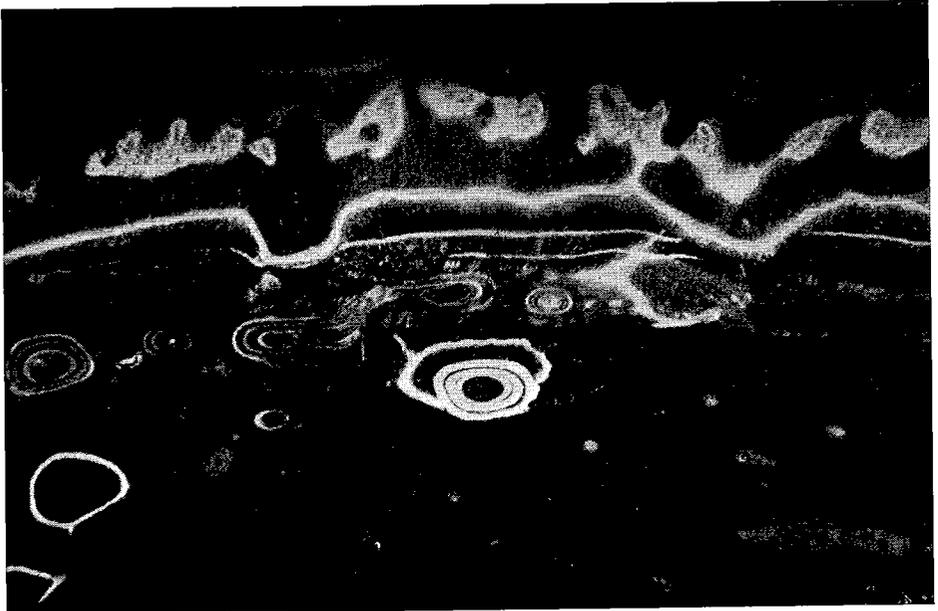


Figure 10: Image en fluorescence ($\times 55$) correspondant à la microradiographie de la figure 9.

par le marquage terminal plus discret et assez proche de la première empreinte. Il signifie que, pendant les trois mois écoulés, très peu d'os nouveau s'est formé et que le premier marqueur a saisi un moment précis où l'apposition osseuse était abondante.

Il signifie aussi que le recours à un marquage isolé aurait pu nous induire en erreur sur l'importance du mécanisme et sur sa permanence que le second marqueur a réduit à de plus modestes proportions. Nous comprenons déjà l'intérêt du double marquage qui met en évidence deux formes d'apposition d'allure très différente.

Quelques variantes particulières peuvent s'observer dans l'aspect des productions osseuses pathologiques.

Un malade, de type indéterminé, doit subir l'exérèse d'un premier métatarsien. Deux jours plus tôt, il avait reçu une injection de tétracycline. Une section de la métaphyse (figure 4) montre en microradiographie que les néoformations osseuses se manifestent ici tant en périphérie qu'à la surface de quelques travées d'os spongieux. Une vue à plus fort grossissement (figure 7) fait ressortir la délicatesse de forme et l'aspect en dentelles de cet os dont le dépôt est récent comme le démontre la fluorescence correspondante (figure 8). Ces fines travées nouvelles ont inclus des logettes ostéocytaires de formes et de dimensions irrégulières.

Un marquage terminal et unique indique l'ostéogenèse en cours, mais ne permet pas d'écrire l'histoire de l'ostéogenèse passée comme le montre l'examen de la pièce suivante.

Nous avons pu disposer d'une pièce d'amputation provenant d'un malade ayant reçu plusieurs injections de tétracycline, dont, malheureusement, nous ne connaissons pas les dates précises. Cependant, la comparaison, maintenant traditionnelle, de la microradiographie et de la fluorescence reste utilisable. Nous avons isolé une zone périphérique du métatarsien enlevé.

La microradiographie (figure 9) montre, au sein de l'os compact, tous les stades du remaniement : cavité de résorption, ostéones béants et faiblement minéralisés, ostéones fermés dont la calcification se complète, ostéones pleinement déposés et pleinement minéralisés. La périphérie de cet os est formée de lamelles régulières mais dont le degré de calcification est variable. Enfin, en dehors de l'os compact, on remarque un dépôt d'os nouveau à travées irrégulières et où l'on peut distinguer de nombreuses logettes ostéocytaires de grandes dimensions.

L'image en fluorescence (figure 10) fait ressortir les diverses imprégnations par les tétracyclines injectées à des moments différents. Le remaniement ostéonique est bien présent; on aperçoit, à gauche sur l'illustration la trace de l'ostéogenèse débutante dans un ostéone encore béant; on voit aussi l'aspect caractéristique

des marquages concentriques successifs des ostéones actifs au moment des injections de produit fluorescent. De plus le dépôt périphérique est illuminé par deux marquages linéaires et réguliers, tandis que la tétracycline terminale a imprégné, à la fois, un dernier dépôt lamellaire et les travées irrégulières qui venaient de se former au moment du prélèvement de l'os.

3. Destruction et construction pathologiques simultanées

Jusqu'à présent, nous avons décrit des documents simples; nous savons pourtant que les lésions osseuses de la lèpre sont habituellement plus complexes.

Si nous en jugeons par une radiographie ordinaire (figure 11), nous serons tentés d'admettre que les dommages, subis par ce métatarsien provenant d'un lépreux lépromateux résiduel, se limitent à

une érosion banale en surface et que la texture de l'os compact ne semble pas modifiée. Cependant, des microradiographies pratiquées sur des coupes transversales dont les niveaux sont indiqués par quatre flèches blanches numérotées mettent davantage en évidence le remodelage de l'os malade (figure 12). On constate, en effet, qu'un comblement progressif de la cavité médullaire est intervenu et que, parallèlement, l'érosion périphérique est de plus en plus accentuée, car, si nous examinons plus particulièrement la microradiographie distale (n° 1), on voit assez nettement les traces de cette érosion périphérique tandis que la cavité médullaire est presque virtuelle. Par contre, l'image n° 4 ne montre que peu d'érosion périphérique et pratiquement pas d'apposition endostique nouvelle.

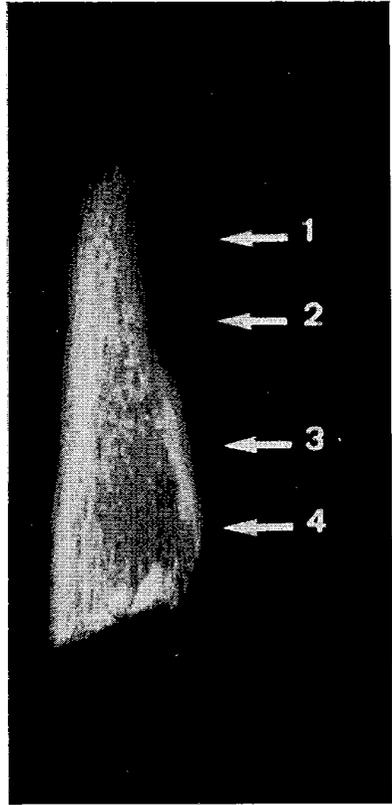


Figure 11 : Radiographie (× 2)
d'un métatarsien
provenant d'un lépreux lépromateux
résiduel.

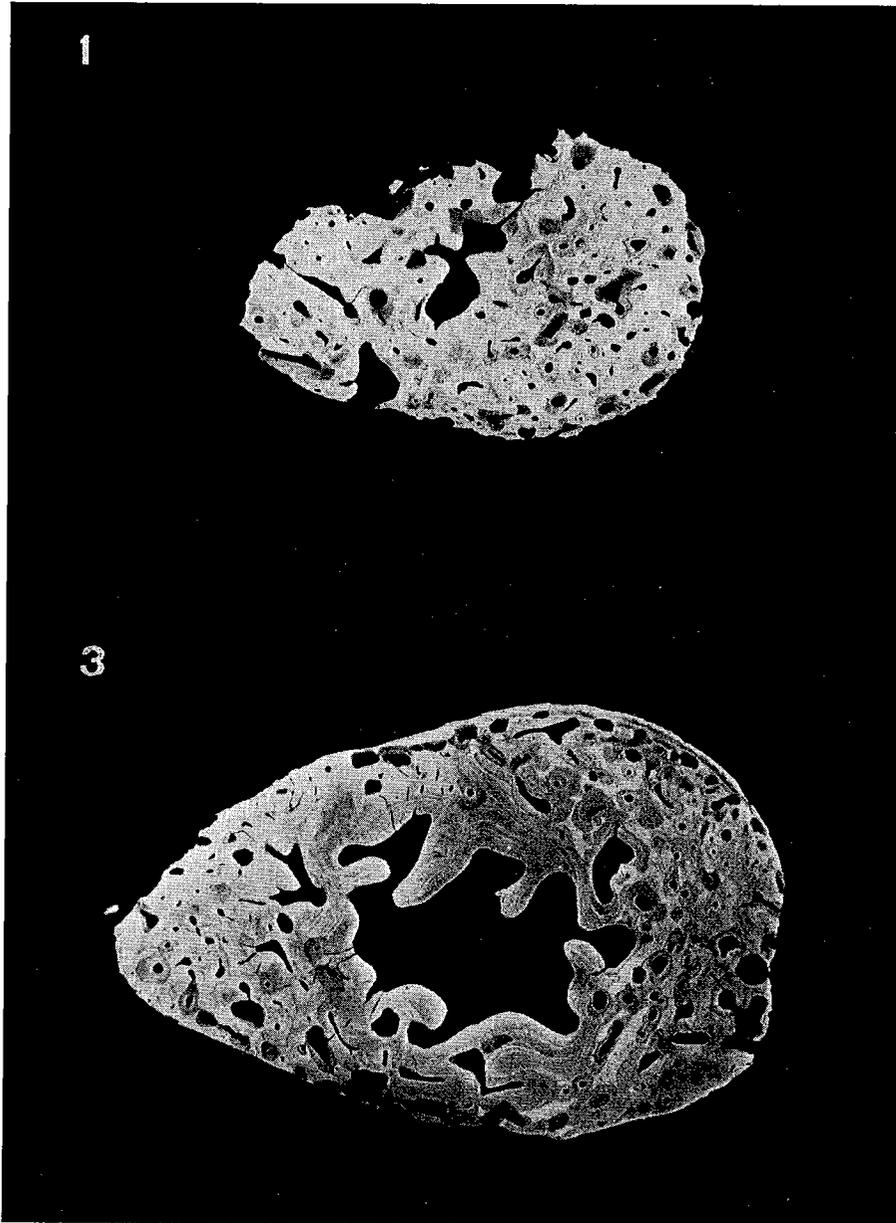


Figure 12 : Microradiographie ($\times 11$) des coupes trans:

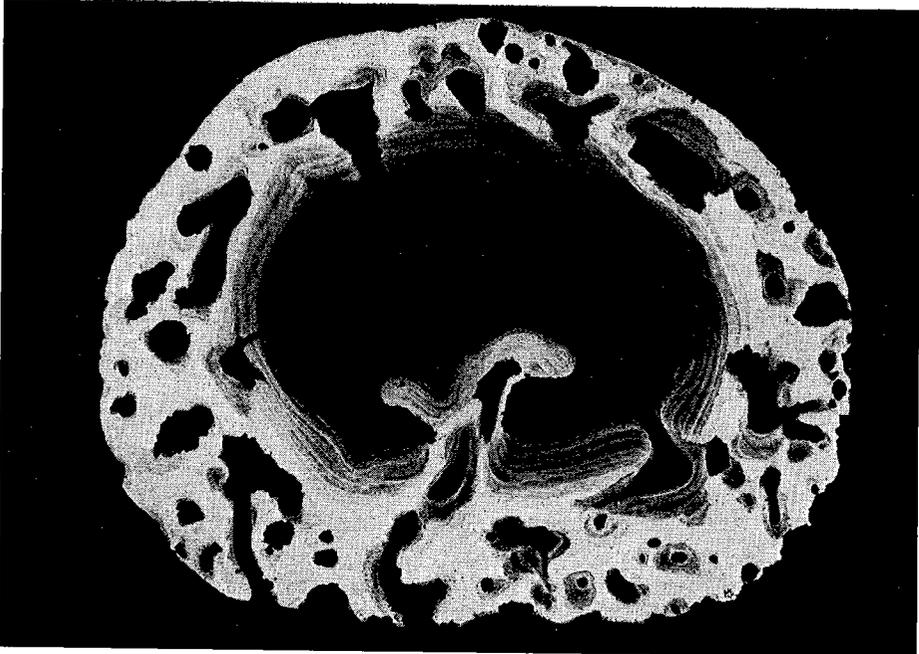


Figure 15: Microradiographie ($\times 17$) d'une coupe transversale d'une phalange provenant d'une main de lépromateux stabilisé ancien.

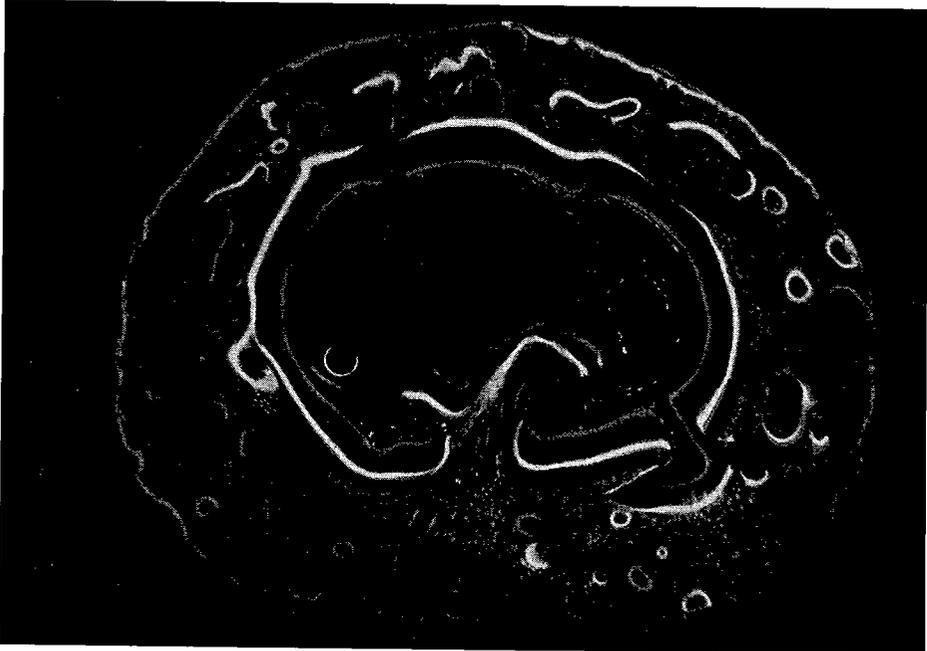


Figure 16: Image en fluorescence ($\times 17$) de la coupe qui a fourni la microradiographie précédente. Le sujet avait reçu une injection de tetracycline trois mois avant le prélèvement.

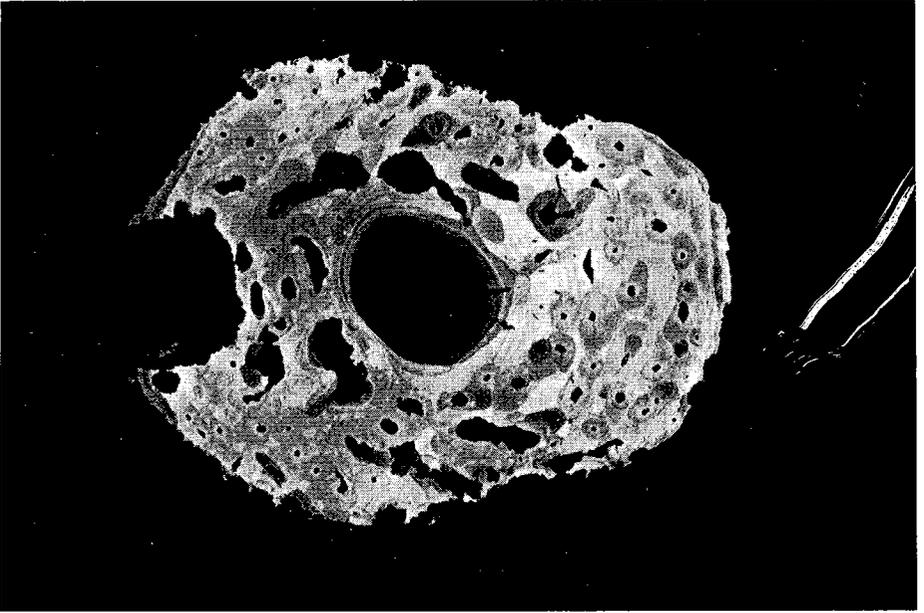


Figure 13 : Microradiographie ($\times 10$) d'une coupe transversale d'une phalange provenant d'un pied d'une femme âgée de 60 ans et atteinte de lèpre tuberculoïde mineure.

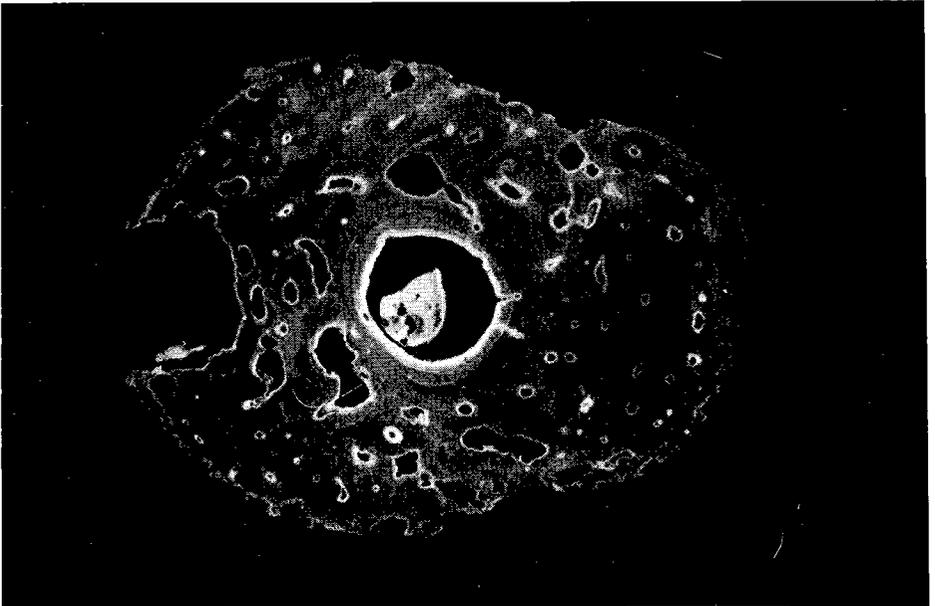


Figure 14 : Image en fluorescence ($\times 10$) de la coupe qui a fourni la microradiographie précédente.
Le sujet avait reçu une injection de tetracycline deux jours avant le prélèvement.

Bien entendu, cette première observation n'est qu'indicative. Elle doit être renouvelée pour être probante et comporter si possible des vues en fluorescence correspondantes.

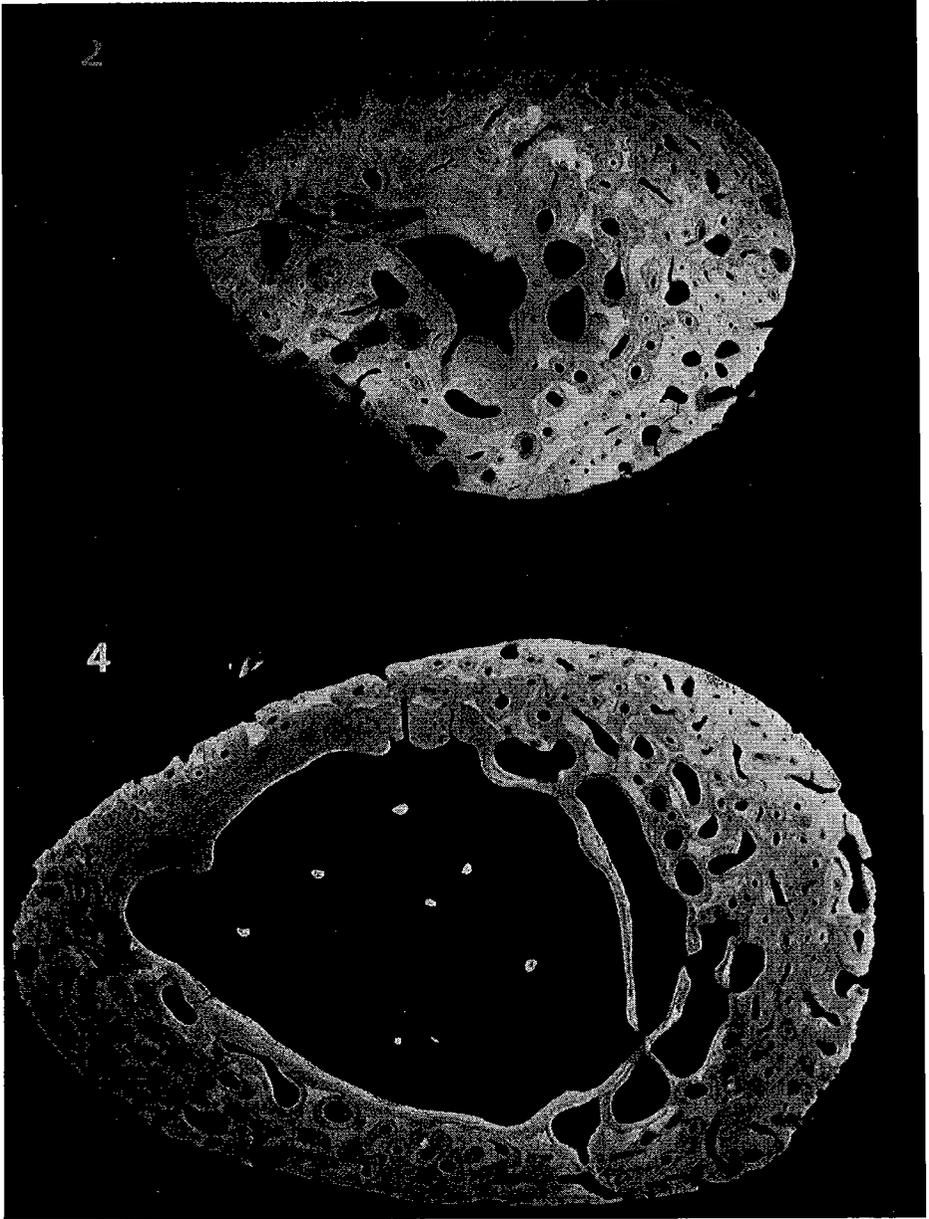
Une femme âgée de soixante ans atteinte de lèpre tuberculoïde mineure depuis vingt-trois ans et stabilisée depuis peu doit subir une amputation d'orteil. Elle a reçu, deux jours plus tôt, une injection de tétracycline. La radiographie classique est impossible à interpréter, étant donné les petites dimensions de l'os. D'une coupe transversale, nous obtenons une microradiographie (figure 13) opposée à l'image en fluorescence (figure 14). On note, sur l'une et l'autre, la trace d'une destruction périphérique diffuse ou en encoches parfois énormes. Quelques cavités érosives entament l'os compact. La surface endostique est faiblement minéralisée. Elle ne montre que deux petits canaux radiaires destructeurs. Par contre, la fluorescence d'ostéogénèse y est massive et imprègne le dépôt terminal contemporain de la dernière injection de tétracycline. D'autres prises de tétracycline ont eu lieu antérieurement à des dates non précisées : elles déterminent des marquages bien enfouis et d'intensité moindre.

Une autre observation concerne une première phalange d'un cinquième doigt amputé pour nécrose des tissus mous chez un lépromateux stabilisé ancien (plus de vingt-cinq ans) ayant reçu une tétracycline trois mois avant l'amputation.

La microradiographie (figure 15) d'une coupe transversale diaphysaire laisse voir des modifications aussi diverses qu'intéressantes. La destruction y figure dans les irrégularités de surface de la périphérie, dans les canaux profonds et crénelés partant soit de la périphérie soit de la cavité médullaire, dans les cavités géantes qui creusent la substance de la corticale. Certaines de ces cavités, centrées sur un canal de Havers, ont été secondairement et partiellement comblées par un dépôt sous-minéralisé intéressant uniquement leur partie périphérique.

D'autres formations d'os nouveau apparaissent sous la forme de dépôts lamellaires endostiques en couches régulières où les zones fortement sous-minéralisées alternent avec quelques lignes hypercalcifiées bordées elles-mêmes de rangées de grands ostéoplastes et qui font ressortir le déficit minéral global.

La fluorescence procure une image (figure 16) dans laquelle une ligne régulière s'inscrit au sein du dépôt lamellaire endostique sous de nouvelles couches dont la dernière est faiblement éclairée par la tétracycline terminale. D'autres lignes sont enfouies au voisinage de la partie externe de quelques cavités de la corticale.



correspondant aux niveaux indiqués et numérotés à la figure 11.

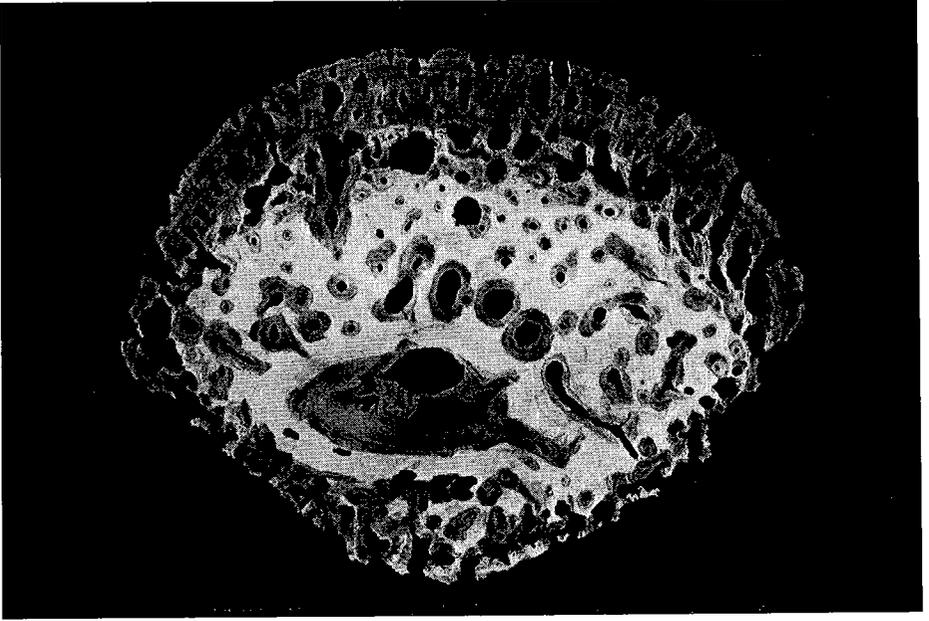


Figure 17 : Microradiographie ($\times 15$) d'une coupe transversale d'une phalange provenant d'une main de lépromateux stabilisé ancien.

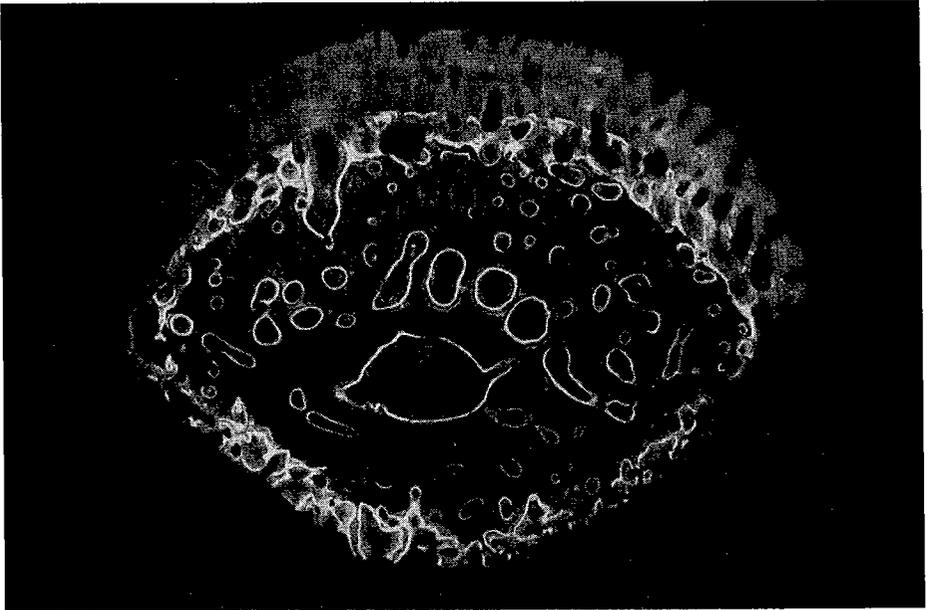


Figure 18 : Image en fluorescence ($\times 15$) de la coupe qui a fourni la microradiographie précédente. Le sujet avait reçu une injection de tetracycline trois mois avant le prélèvement.

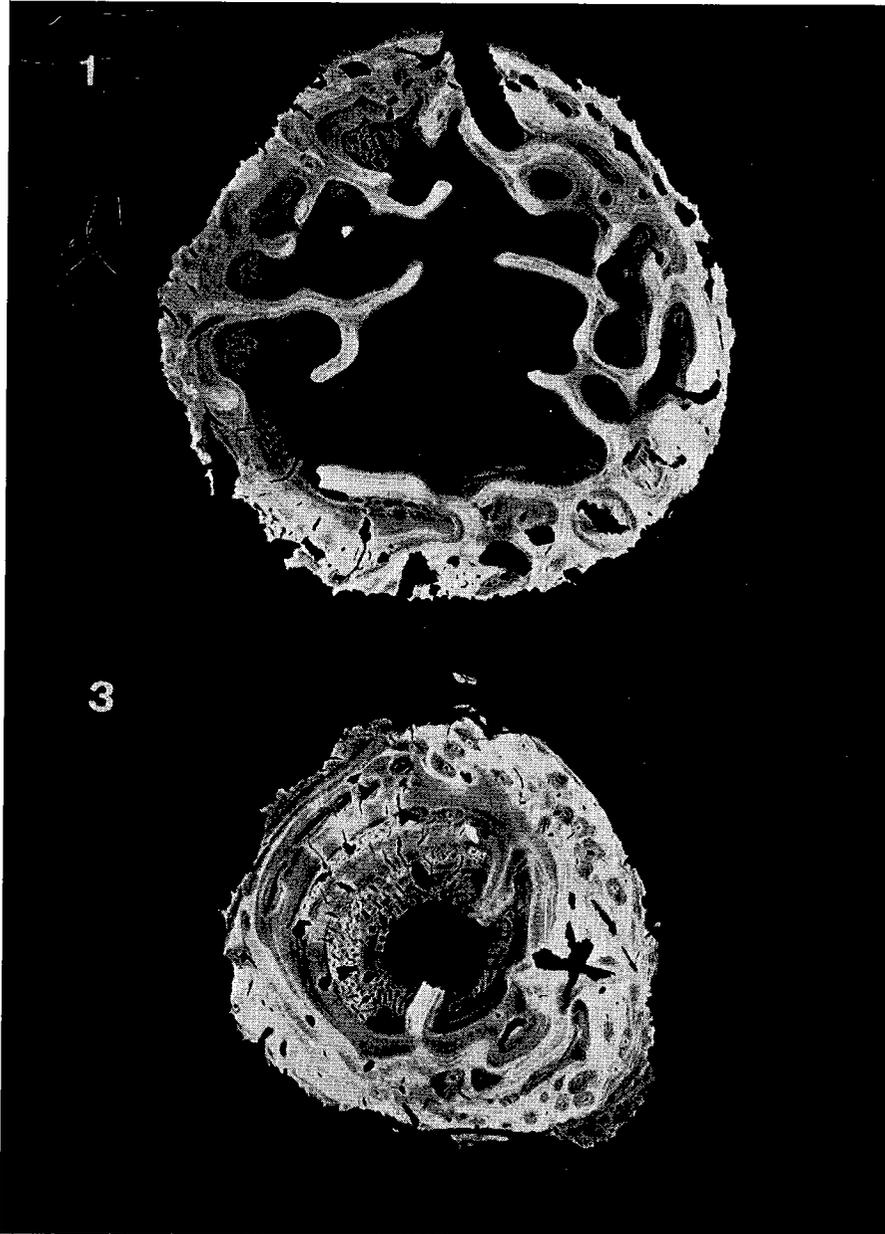
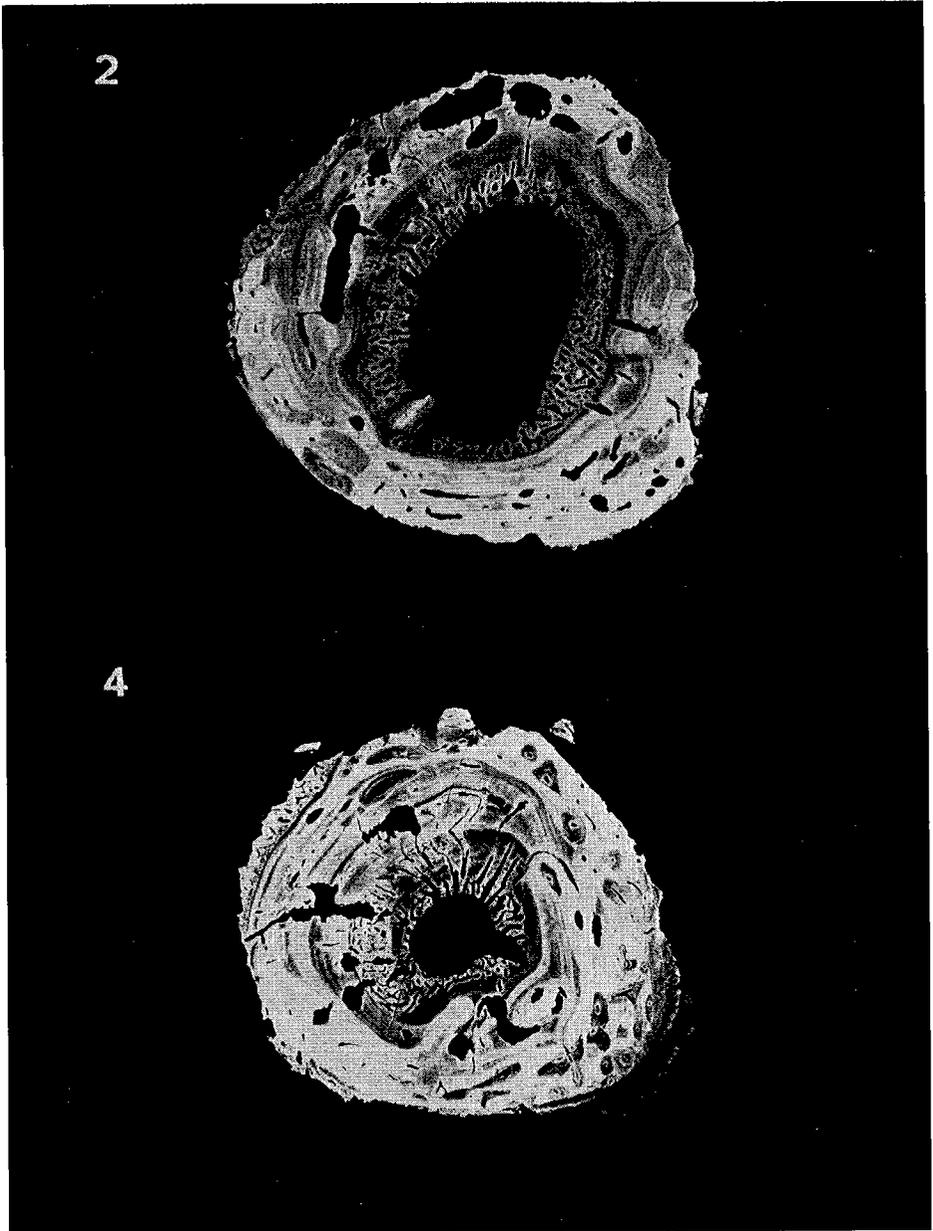


Figure 19 : Microradiographie ($\times 10$) de quatre coupes tran



pratiquées dans un métatarsien de lépreux lépromateux en évolution.



Figure 20 : Microradiographie ($\times 28$)
d'une coupe longitudinale
pratiquée dans le métatarsien de la figure 19.

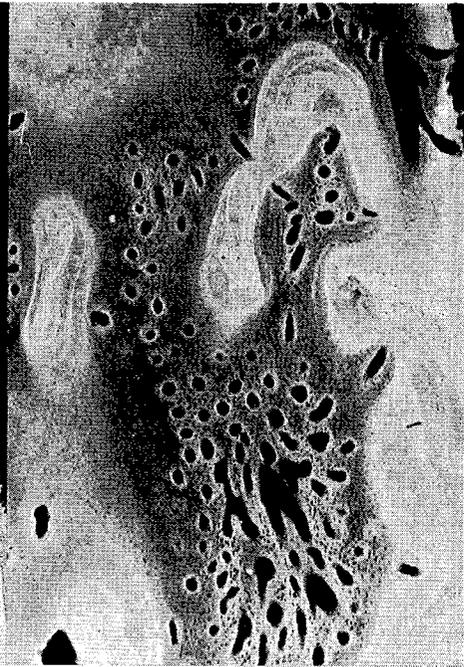


Figure 21 : Microradiographie ($\times 60$)
d'une coupe longitudinale et tangentielle
pratiquée dans le métatarsien de la figure 19

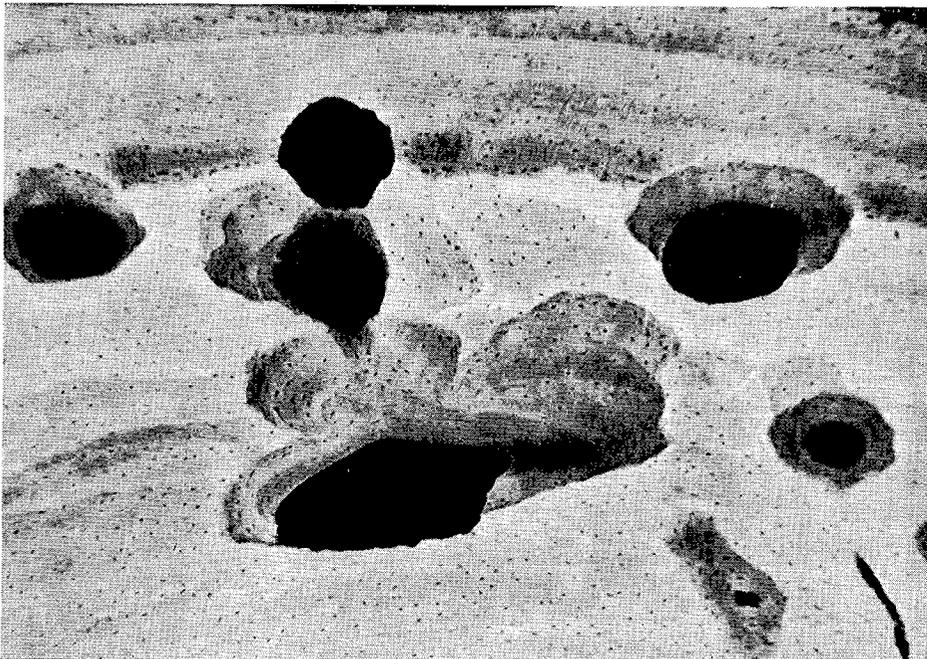


Figure 22 : Microradiographie ($\times 72$) d'une coupe transversale
d'un métatarsien de lépreux lépromateux.

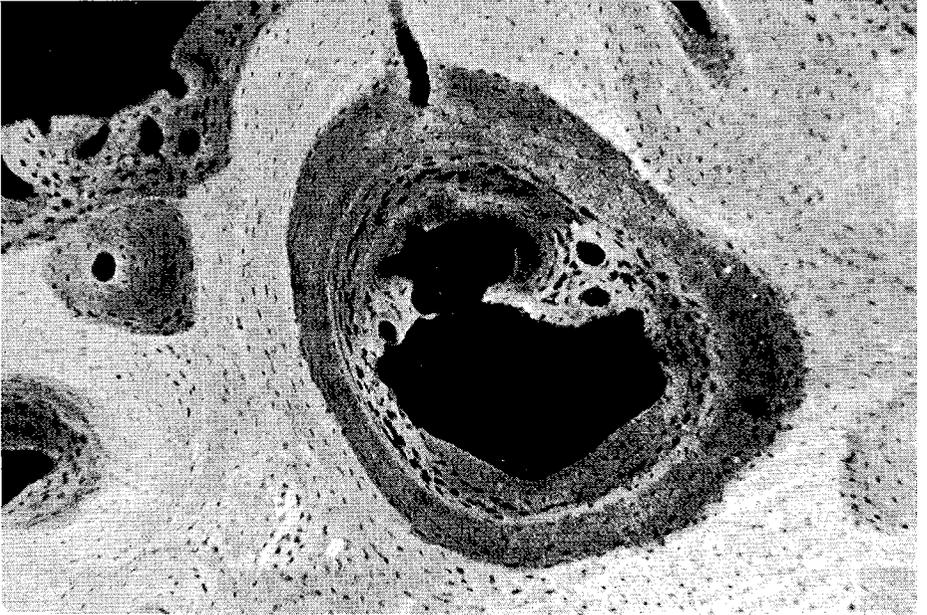


Figure 23 : Microradiographie ($\times 150$) d'une coupe transversale d'un ostéone provenant d'un métatarsien de lépreux tuberculoïde résiduel.

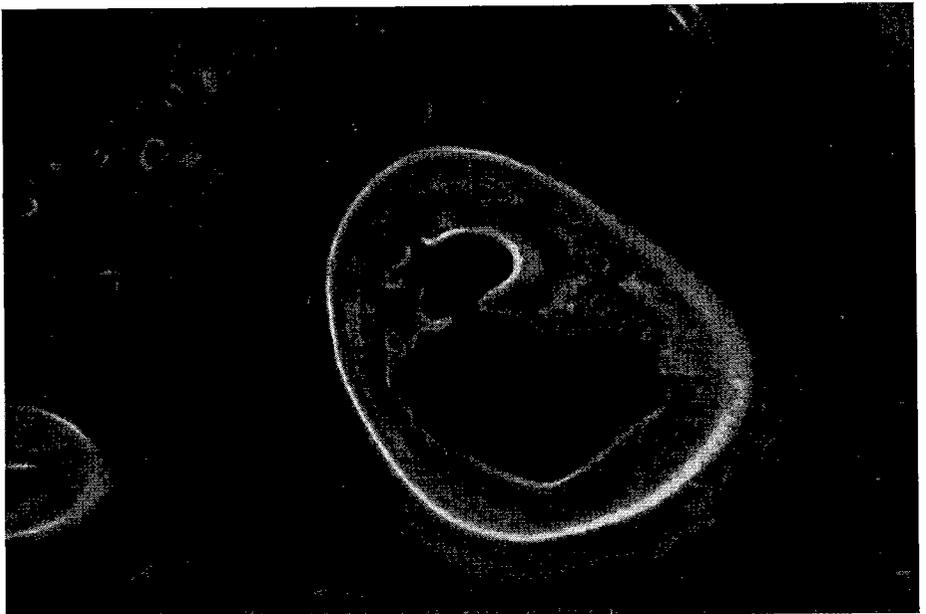


Figure 24 : Image en fluorescence ($\times 150$) de la coupe ayant fourni la microradiographie précédente. Le sujet avait reçu deux injections de tetracycline : l'une trois mois, l'autre trois jours avant le prélèvement.

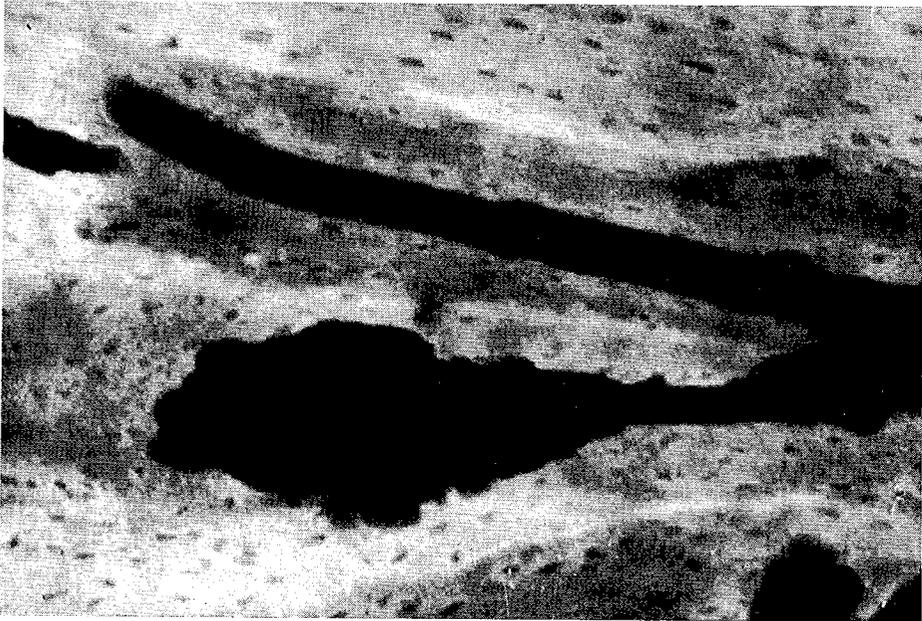


Figure 25: Microradiographie ($\times 180$) d'une coupe longitudinale passant par un canal de Havers normal et un canal ostéoclastique pathologique.

L'observation suivante provenant de la première phalange d'un quatrième doigt amputé pour nécrose tissulaire chez un lépromateux stabilisé de 36 ans qui avait reçu une tétracycline trois mois auparavant.

La microradiographie (figure 17) est particulièrement complexe. La corticale ancienne est reconnaissable à sa densité minérale et par les ostéones saisis à tous les stades d'évolution. Remarquons, toutefois, quatre formations apparemment trop grandes pour être des ostéones classiques, mais qui présentent le même dépôt concentrique encore pauvrement minéralisé. La cavité médullaire est très réduite, elle est bordée de couches lamellaires de densités minérales diverses mais en général plus faibles que celle de l'ensemble de la corticale. Autour de la corticale, nous remarquons une zone faiblement calcifiée, irrégulièrement répartie, d'aspect lamellaire et perforée en de nombreux points de cavités érosives anfractueuses.

L'image en fluorescence (figure 18) fait saisir le dessin de l'ostéogénèse en cours telle qu'elle existait trois mois auparavant, tant dans les ostéones qu'au pourtour de la cavité médullaire et de la surface externe. Par un coup d'œil à la microradiographie qui nous en fournit l'aspect terminal, on constate qu'à ces trois niveaux

cette ostéogenèse marquée est enfouie sous de nouvelles couches d'os qui se sont constituées au cours des trois mois qui ont suivi le moment de l'injection de tétracycline. La zone périphérique nouvelle est imprégnée d'une fluorescence diffuse qui pourrait être due à une redistribution du fluorochrome.

Une dernière observation provient d'un cinquième métatarsien excisé à la suite de la résorption de l'orteil correspondant chez un lépreux lépromateux en évolution. La radiographie montrait un épaississement des corticales avec réduction de la lumière médullaire. Quatre coupes pratiquées à différents niveaux métaphysaires et diaphysaires indiquent en microradiographie (figure 19) les stigmates maintenant connus de l'érosion périphérique et de quelques grandes cavités irrégulières nouvellement creusées; de surcroît, nous voyons au niveau de la cavité médullaire une apposition osseuse pathologique qui tend à en réduire la lumière, non plus sous un aspect lamellaire et régulier comme dans les observations précédentes, mais sans forme déterminée et parcourue de nombreux canaux. A plus fort grossissement, et en coupes longitudinales (figure 20), ces canaux sont tantôt, mais plus rarement, érodants et à bords anfractueux, tantôt, le plus souvent, à surface lisse comme des canaux de Havers en voie de comblement. La lumière de ces canaux (figure 21) est cerclée d'un bord paraissant plus calcifié que leur environnement ponctué de nombreuses logettes régulièrement réparties.

4. *Observations complémentaires*

Nous mentionnons dans ce paragraphe quelques observations secondaires concernant des phénomènes qui ne sont probablement pas particuliers aux os de lépreux et qu'il est cependant intéressant de signaler.

Certaines de nos pièces montrent une sclérose progressive soit en couches minces périphériques, soit en processus envahissant et détruisant les structures morphologiques normales. Cette sclérose apparaît en microradiographie sous un aspect hypercalcifié dont les limites coïncident en fluorescence avec celles d'une imprégnation nette par la tétracycline.

D'autres microradiographies ont fait ressortir le cheminement curieux de certaines cavités de résorption précédant les canaux de Havers et qui — au même niveau de coupe — entament un ostéone et, au bord opposé, en respectent un autre.

Accessoirement, nous avons observé que, dans nos coupes longitudinales, certaines parois des canaux de Havers résiduels semblent

montrer une exfoliation partielle, une sorte de délitement qui serait un mode de destruction physiologique de l'os dans l'âge avancé (Dhem et Vincent, 1965; Lacroix et Dhem, 1967; Lacroix, Dhem et Vincent, 1969; Duriez, 1969).

En ce qui concerne l'allure du remaniement, nous avons noté les observations suivantes :

Le dépôt des ostéones peut être décentré (figures 15 et 16). Cette éventualité conduit parfois à des modalités assez particulières. On peut suivre sur la microradiographie d'une coupe transversale provenant d'un métatarsien d'un lépreux lépromateux (figure 22) la chronologie des lamelles successivement déposées aboutissant à un bouleversement complet de la régularité des ostéones qui s'élaborent d'une manière excentrique.

D'autres états peuvent se trouver. Un métatarsien d'un lépreux tuberculoïde résiduel nous fournit en microradiographie et en fluorescence des aspects pathologiques de certains ostéones. L'examen de la microradiographie (figure 23) nous montre un canal de Havers encore béant, entouré d'un ostéone en voie de dépôt et sous-minéralisé. Ce dernier caractère n'a rien de pathologique en soi. L'allure du dépôt est cependant troublée. Après un début normal reconnaissable à la disposition ordonnée de logettes ostéocytaires dont la forme est correcte, apparaît une anomalie sous la forme d'un anneau légèrement plus calcifié que le tissu voisin et immédiatement suivi de grands ostéoplastes irréguliers et parfois confluent, tels qu'on peut en voir dans les dépôts osseux sous-périostiques qui suivent une fracture. Enfin, les stratifications centrales ne sont pas annulaires; elles sont constituées d'aspérités et ne combent pas la lumière du canal qui reste trop ouvert.

La fluorescence (figure 24) indique bien que le dépôt est terminé. L'injection de tétracycline qui a été administrée trois jours avant l'amputation ne marque, en effet, qu'une ostéogenèse très réduite sur une partie du pourtour du canal. On peut comparer ce marquage d'ostéogenèse à celui, enfoui profondément, qui illumine un anneau régulier au sein de l'ostéone et est contemporain d'une injection de tétracycline pratiquée trois mois avant l'amputation.

Discussion

Ces observations appellent quelques commentaires. Leur nombre est encore trop restreint pour donner lieu à des interprétations définitives quant à l'évolution morphologique des lésions osseuses typiques de la lèpre : hyperostoses, ostéolyses, ostéomalacies et atrophies

de formes diverses. Nous ne pouvons donc pas encore donner un caractère dynamique bien enchaîné aux excellentes descriptions radiographiques générales dont nous disposons (Lechat, 1960; Carayon et Languillon, 1961). Voyons, néanmoins, si nos documents sont intéressants à cet égard.

Pour la clarté de l'exposé, nous avons dû ranger nos observations en catégories basées sur des caractères morphologiques simples : destructions osseuses, dépôts d'os nouveau, situations dans lesquelles ces deux états sont simultanés. La critique des résultats suit naturellement le même cadre.

Dans les destructions osseuses isolées, les pièces décrites ne présenteraient aucune altération de structure à l'examen des clichés radiologiques classiques.

Seule la microradiographie a mis les lésions en évidence. Les cavités de destruction sont réparties d'une manière très disparate. Il n'y a pas d'os nouvellement déposé dans le sillage de la résorption. L'abondance des lacunes de Howship, qui sont les traces du passage des ostéoclastes, exprime un phénomène nettement différent de la simple exaltation de résorption du remaniement normal. Dans celui-ci, le trépan constitué de quelques ostéoclastes, fore un tunnel quasi rectiligne bien dirigé et à bords à peine anfractueux. Par contre, les cavités de destruction relevées dans nos coupes sont mal orientées et leurs bords sont partout festonnés de lacunes de Howship. Une microradiographie pratiquée dans une coupe longitudinale (figure 25) fait mieux saisir encore une différence entre les deux formes de creusement; l'une régulière, du futur ostéone, l'autre brutale, anarchique, des cavités de destruction et dont l'ampleur aboutit souvent à des confluences au travers de la corticale lésée. Cette dernière manifestation fait penser que nos microradiographies ont saisi des stades précédant les fontes minérales globales par « évanouissement de l'os » telles qu'elles se rencontrent dans certaines séquelles de la lèpre.

Si l'on range à part le cas particulier des destructions isolées que nous venons de considérer, le reste de nos observations peut maintenant être groupé. En effet, si certains de nos documents (figures 3 à 10) montrent un dépôt d'os nouveau sans destruction locale simultanée, il semble cependant, que des destructions interviennent à d'autres niveaux de la même pièce.

Les lésions osseuses de la lèpre présentent un tableau très désordonné, un aspect anarchique dans les formes et les répartitions du matériel minéral, aboutissant à un bilan différent de l'état normal mais le plus souvent déficitaire. Carayon et Languillon (1961) cons-

tatent d'ailleurs que les dépôts isolés d'os nouveau constituent une rareté.

Si le péroné de la première observation (figure 3) ne nous montre en microradiographie que la situation acquise au moment du prélèvement, les trois suivantes paraissent plus intéressantes grâce à la tétracycline qui permet de dater l'os en voie de dépôt au moment des injections de ce fluorochrome.

Rappelons tout d'abord qu'il s'agit de pièces prélevées chez des adultes, c'est-à-dire à un moment où la forme définitive de l'os normal est acquise. Les appositions ultérieures sont donc nécessairement pathologiques.

Une de nos pièces fait ressortir l'intérêt du marquage multiple de l'ostéogenèse par la tétracycline. Les figures 9 et 10 montrent, dans le même champ, le voisinage d'un dépôt osseux nouveau en périphérie et d'ostéones en pleine activité.

La fluorescence nous montre deux modalités bien distinctes d'ostéogenèse. L'une s'effectue en nappes lentes et régulières, elle trouve son expression dans les trois lignes parallèles marquant l'os compact; l'autre, terminale dans le cas présent, se manifeste par un dépôt exubérant sous forme de flammèches irrégulières.

Ces deux formes ont un caractère commun : leur nature pathologique puisqu'elles apparaissent dans des os d'adultes et qu'elles modifient la forme normale acquise depuis plusieurs années.

Le dépôt ostéonique normal s'accroît d'une épaisseur moyenne d'un micron par jour. Comme nous ignorons les dates des différents marquages des ostéones de la figure 10 et que d'autre part, l'allure du dépôt au cours d'agressions exogènes ou endogènes n'est pas connu, nous manquons donc d'éléments pour évaluer la qualité du remaniement ostéonique. Néanmoins, si nous lui reconnaissons ici un aspect assez régulier, nous voyons aussi que le marquage varie globalement d'intensité d'un ostéone à l'autre. Il suffit de noter cette variation sans pouvoir la discuter.

Enfin le voisinage des ostéones marqués et des imprégnations périphériques met bien en évidence l'importance du volume d'os périphérique nouveau. En effet, en comparant les distances entre les marquages linéaires périphériques et celles qui existent entre chaque anneau fluorescent des ostéones, on voit que le volume de matière minérale déposée dans le même temps est moins élevé au sein des ostéones.

Les associations des destructions et des constructions nouvelles trouvent leurs expressions les plus complexes et les plus significatives dans les observations suivantes qui pourraient nous fournir une interprétation satisfaisante de ces corrélations.

La première (figure 12) se limite à des images microradiographiques. Elle nous montre un comblement de la cavité médullaire en même temps qu'une érosion périphérique discrète. Elle n'a qu'une valeur indicative et ne peut que suggérer un parallélisme dans le déroulement des deux phénomènes.

L'adjonction de la fluorescence (figure 13 et 14) est déjà plus significative. Elle permet d'affirmer, chez une femme de soixante ans, la réalité immédiate d'une apposition endostique en cours mais dont on décèle l'ancienneté par les traces enfouies des tétracyclines données antérieurement. Cette apposition contraste avec le délabrement contemporain existant en périphérie et au sein de l'os compact profondément creusé en de nombreux endroits.

Mais cette constatation n'est pas isolée; nous la retrouvons dans les observations suivantes. Les figures 15 et 16 indiquent que le dépôt endostique est bien nouveau puisqu'on y trouve un marquage dû à la tétracycline recouvert par des couches osseuses datant de trois mois qui viennent de s'écouler. Malgré son aspect hétérogène, cette « endostose » paraît régulière dans son allure et dans son dépôt.

L'érosion périphérique disséminée s'oppose aux dépôts nouveaux médullaires, dans cette observation comme dans la précédente.

Si nous analysons les figures 17 et 18, nous y voyons la superposition de deux états distincts, séparés dans le temps par un intervalle de trois mois.

A l'intérieur du contour fluorescent, se voit l'os ancien, mais la tétracycline a marqué une étape d'un processus déjà engagé, car, au niveau de la cavité médullaire, elle est inscrite au sein d'os anormalement et globalement sous-minéralisé qui se déposait depuis quelque temps avant la prise du fluorochrome. Hors des limites imposées par le marquage, nous voyons d'une part, du côté médullaire, la poursuite d'un dépôt endostique régulier qui tend à réduire et à fermer la cavité centrale et, d'autre part, en périphérie, l'apparition de productions sous-périostiques très importantes en couches lamellaires régulières et sous-minéralisées. Cette situation a cependant été secondairement bouleversée car de nombreuses cavités érosives, sans dépôt ultérieur, se sont creusées tant au niveau de l'os néo-formé qu'au sein de l'os ancien, mais ici, soit dispersées, soit centrées sur des ostéones.

Un tel bouleversement ne pouvait s'interpréter que grâce au marquage des tétracyclines. Il n'y a plus ici une relation directe bien établie entre l'érosion périphérique d'une part et l'apposition endostique de l'autre; mais bien un enchevêtrement, une superposition des phénomènes de construction et de destruction qui se

succèdent dans le désordre, avec un bilan tantôt positif comme dans le cas présent, tantôt négatif dans d'autres circonstances.

Il nous reste à discuter une dernière observation (figure 19). Nous y retrouvons, encore, l'association entre l'érosion périphérique et l'apposition endostique dont nous avons reconnu le caractère très particulier dans le cas présent.

Il s'agit d'une apposition osseuse pathologique d'un type que nous n'avons pas encore rencontré jusqu'ici. La structure et la faible densité minérale évoquent une évolution rapide. Nous pensons que cette évolution est également associée à l'érosion périphérique dans une relation de cause à effet.

Nous aurions, ainsi, une sorte de compensation relative — l'une suscitant l'autre — entre la destruction et la reconstruction de l'os. Elle expliquerait, par ses variantes, les formes bizarres que prennent les métatarsiens, les métacarpiens et les phalanges, en voie de disparition progressive, dans les séquelles de lèpre.

Il s'agit là d'une simple hypothèse qui nécessiterait des enquêtes complémentaires sur des os porteurs de déformations typiques de lèpre et peut-être une expérimentation.

A titre provisoire, nous pensons que la comparaison des micro-radiographies et des images en fluorescence fait apparaître dans l'aspect anarchique des lésions osseuses de la lèpre, une sorte de réaction de défense de l'organisme, une tentative visant à parer à cette désorganisation fondamentale des os.

Conclusions

1. — L'étude des lésions osseuses de la lèpre bénéficie de l'application de la microradiographie et de la microscopie de fluorescence. L'utilité de ces techniques va au-delà d'une simple confirmation des lésions vues dans les radiographies cliniques.

2. — La microradiographie précise les modalités de destruction simple.

3. — Les corrélations obtenues par la juxtaposition des micro-radiographies et des images en fluorescence permettent d'évaluer les états du remaniement osseux. La confrontation des images autorise une bonne appréciation de la chronologie du remaniement. Un bilan des lésions osseuses, à l'échelle microscopique peut ainsi être établi.

4. — Les appositions d'os nouveau, de caractère pathologique, se présentent sous deux formes : l'une lente, régulière et lamellaire, l'autre rapide, irrégulière et exubérante.

5. — Il semble exister une relation quasi constante entre l'érosion périphérique du tube osseux et le comblement progressif de la cavité médullaire. Ce rapport, variable selon les endroits considérés, explique, dans une certaine mesure, certains aspects morphologiques rencontrés dans la lèpre.

Samenvatting — Studie van beenderletsels bij lepra bij middel van microradiographie en fluorescentie-microscopie.

De auteurs gebruikten recente technieken voor de studie van beenderletsels bij lepra: microradiographie van niet-ontkalkte coupes en fluorescentie-microscopie na *in vivo* toediening van een merker der osteogenese en verkalking.

De beschrijvingen steunen op konfrontatie van beide technieken. Hoewel de monsters die typische radiologische afwijkingen vertonen eerder gering in aantal zijn, kan men onder voorbehoud van verdere opzoekingen, reeds enige preciese gegevens aanstippen: het microscopisch aspect van de beenderbeschadiging, het verloop van de ombouw, de pathologische beendervorming die op twee manieren gebeurt en het verband tussen de perifere aantasting van de beenderschors en de opvulling van de mergholte.

Summary — Application of microradiography and fluorescent microscopy to the study of bone sequellae of leprosy.

Recent techniques were applied to the study of bone sequellae of leprosy: microradiography from undecalcified sections and fluorescent microscopy after administration *in vivo* of a label for osteogenesis and calcification.

Descriptions are made using correlations between both techniques. Although only a limited number of specimens with typical x-ray modifications were studied and under the caution of further research, several points of interest may be noted: the microscopic osseous destruction — the way of remodelling — pathological osteogenesis in two patterns — relation between peripheral erosion of compact bone and osseous medullar deposition.

L. Coutelier: Département de Pathologie exotique, Institut de Médecine tropicale Prince Léopold (Dir.: Prof. P. G. Janssens), Nationalestraat 155, Antwerpen, Belgique.

A. Renders: B. P. 1078, Libreville, Gabon.

Reçu pour publication le 13 mai 1969.

BIBLIOGRAPHIE

- Carayon, A. et Languillon, S., Les lésions osseuses de la lèpre. Essai pathogénique. Déductions. Presse Méd., 1961, **69**, 239-242.
- Coutelier, L., Microradiographie et microscopie de fluorescence dans l'étude des remaniements osseux dus à la lèpre. Ann. Soc. belge Méd. trop., 1965, **45**, 99-106.
- Coutelier, L., Dhem, A. et Vincent, A., La microscopie de fluorescence dans l'étude de l'ossification endochondrale. Bull. Acad. roy. Méd. Belg., 1963, 7^e série, **3**, 675-689.
- Dhem, A., Le remaniement de l'os adulte. Thèse Univ. Louvain, Bruxelles, Arscia, Paris, Maloine, 1967.
- Dhem, A. et Vincent, A., Analyse microradiographique du squelette. Recipé, 1965, **24**, 515-536.

- Duriez, J., Phénomènes de lyse et de délitement au voisinage d'un foyer de pseudarthrose. *Acta Orthop. Belg.*, 1969, **34**, 896-906.
- Ghosez, J. P., La microscopie de fluorescence dans l'étude du remaniement haversien. *Arch. Biol.*, 1959, **70**, 169-178.
- Hulth, A. et Olerud, S., Tetracycline labelling of growing bone. *Acta Soc. Med. Upsal.*, 1962, **67**, 219-231.
- Lacroix, P. et Dhem, A., Le vieillissement des os. Etude microradiographique de l'os compact. *Acta Orthop. Belg.*, 1967, **33**, 745-760.
- Lacroix, P., Dhem, A. et Vincent, A., Anatomie générale du squelette. *in* : Trial, R., *Traité de Radiodiagnostic*, Paris, Masson, 1969, **X**, 3-36.
- Lechat, M., Contribution à l'étude des mutilations lépreuses. Thèse Univ. Louvain, Bruxelles, Arsacia, 1960.
- Nègre, A. et Fontan, R., Aspects radiologiques des lésions osseuses dans la lèpre. *J. Radiol. Electr.*, 1955, **36**, 141-154.
- Nègre, A. et Fontan, R., Contribution à l'étude de la pathogénie des lésions osseuses de la lèpre. *Int. J. Leprosy*, 1956, **24**, 164-166.
- Paterson, D. E., Radiological bone changes and angiographic findings in leprosy with special reference to the pathogenesis of atrophic conditions of the digits. *J. Fac. Radiol. (Lond.)*, 1955, **7**, 35-36.
- Paterson, D. E., Bone changes in leprosy. *Leprosy in India*, 1956, **24**, 128-135.
-