

LA RÉACTION REVERSE OU INVERSE — POINT ACTUEL

A. CARAYON

RÉSUMÉ — La réaction reverse ou inverse, très bien étudiée dans quelques centres de recherches, est encore mal connue; elle est questionnée et quelquefois niée. La méconnaissance de cette réaction est une des difficultés pour la compréhension du mécanisme des névrites hanseniennes. On a fait un bilan de l'évolution des idées à propos de cette question, dès Souza Lima et Souza Campos (1940), puis Tajiri (1955), jusqu'au concept actuel de réaction I de Jopling, la queue comprend la réaction "up grading" et la réaction "down grading". On présente une interprétation du mécanisme lequel permet une meilleure compréhension de la phénoménologie clinique et une thérapie plus convenable.

E. A. N. et T.K.

Mots clés: Hanseniose. Réaction reverse. Névrite.

Les réactions sont des accidents aigus survenant brusquement au cours de l'évolution d'une lèpre. Cette question a été obscurcie et l'est encore lorsqu'il s'agit de la réaction reverse.

On distingue deux types de réactions:

La réaction dite *erythema nodosum leprosum* (ENL) ou réaction II de Jopling qui se voit dans les formes borderline lépromateuse (BL) et lépromateuses (LL) ; dans ce dernier cas, les nouilles peuvent siéger sur tout le corps ; elles siègent seulement dans les sites bacillifères dans les formes BL. Cette réaction est connue depuis longtemps en tous ses éléments cliniques. Son immunologie s'est précisée récemment.

La réaction inverse ou reverse ("reversal" ou "up-grading" des auteurs anglais ou pseudo - exacerbation des

sud-américains ou réaction I de Jopling). Le terme français le plus approprié serait renversement ou réaction renversée. Le terme "reverse" convient mieux (vieil adjectif provincial français et non terme "franglais") . Cette réaction n'est connue que depuis peu de temps. Elle est soit contestée au nom de la notion de polarité^{21' 22'} soit minimisée soit associée dans la réaction I avec un autre type, la dégradation vers le pôle L ou "down grading"^{7,10,11}.

Sous l'influence de l'équipe d'ALERT^{4,19} de Carville⁸ et de Dakar elle a été individualisée et séparée de la dégradation qui (malgré le survenu possible d'exacerbation) est lente; ce n'est pas une vraie réaction^{13,14,15}.

Sa compréhension a été simplifiée par l'échelle de Ridley et Jopling, 1962. En 1947, Souza Lima & Souza Campos²⁵ on décrit deux formes tuberculoï-

(*) Professeur à la Faculté de Médecine. Docteur de l'Institut de Léprologie Appliquée. B.P. 11023 CD ANNEXE. Dakar, Maya

des (T) : T annulaire (Ta) et T réactionnel (TR) qui correspondent à TT et BT de la nouvelle classification, Noussitou²⁰.

Ce qui n'était pas cartésien dans la classification brésilienne, c'était que la forme Ta présentait aussi des réactions et l'autre forme TR des cas non réactionnels. Le terme TR était donc inapproprié. Ce classement (T, TR) a pendant un moment été repris un peu partout, malgré son illogisme.

Au début le terme de réaction reverse Tajiri²⁶ couvrait seulement l'actuelle forme allant de BL à BT.

Ensuite, pour désigner les modalités de la réaction inverse deux termes ambigus ont été employés :

— tuberculoïde en réaction, c'est le Ta des brésiliens en réaction ;

— lèpre tuberculoïde réactionnelle, c'est le TR ou BT en réaction.

Nous préférons employer les termes de réaction reverse juxtapolaire et centroscaire. Brycesson & Pfaltzgraff emploient des termes analogues.

La dégradation vers le pôle L étudiée par l'index bacillaire et morphologique (IB et IM), par l'immunologie et par l'histopathologie n'est pas due à la virulence accrue de l'agent pathogène. C'est une dégradation véritable du terrain par abaissement de la résistance (dégradation court BT — BB ou longue BT — BL et même BT — LL). Comme cette dégradation est lente (18 à 30 mois) la plupart des auteurs lui dénie aujourd'hui la dénomination de réaction malgré les quelques épisodes de recrudescence.

MECANISME

Nous ne voyons pas d'intérêt de garder, pour la réaction reverse, le numéro I (l'ENL étant le II). C'est

une réaction d'hypersensibilité. Bartonson^{1,2,3} en a précisé le mécanisme.

La réaction reverse est due à l'hypersensibilité retardée (HSR) — hypersensibilité de type IV de Gell et Coombs — à des antigènes émis par des *M. leprae* non viables alors que l'ENL est une réaction de type III. Le rôle des lymphocytes T et B est actuellement bien connu.

Les lymphocytes T qui viennent du thymus deviennent sensibilisés à l'antigène (AG) après un message de macrophages contenant des *M. leprae*. Lorsqu'ils rencontrent ensuite l'antigène, ils réagissent de deux manières :

— division lymphoblastique qui est étudié par le test de transformation lymphoblastique (TTL) ;

— sécrétion de lymphokines autour d'eux dont le plus important effet est chez les sujets à immunité à médiation cellulaire (IMC) l'activation des macrophages qui détruisent les *M. leprae* phagocytes.

Les autres effets sont l'induction des phénomènes inflammatoires et plus rarement de nécrose.

Dans la lèpre T et BT, les lymphocytes peuvent reconnaître l'AG. On les détecte par le TTL ou la production de lymphokines (MIF ou LIF, effet cytotoxique) ou encore par les tests cutanés (Fernandez, Mitsuda, Dharmendra).

Dans les lèpres T et BT il y a peu d'AG chez le patient, peu de stimulation des lymphocytes B et relativement peu d'anticorps (AC) circulants alors que dans les lèpres L de fortes concentrations d'AG et d'AC de classe IgM et IgG peuvent fixer le complément et précipiter.

Les malades T ont des lymphocytes T sensibilisés au *M. leprae* et peu d'AC alors que les malades L ont très peu de lymphocytes T détectables et par contre

une grande quantité d'AC. Cela va induire le type de réactions. Dans la réaction reverse les AG reconnaissant les Ig fixes sur le lympho sensibilisé créent l'HSR. Ces antigènes rencontrent les lympho T sensibilisés, les stimulent et provoquent la transformation lymphoblastique (TTL) puis leur font sécréter des lymphokines qui provoquent une inflammation (mais seulement chez les patients ayant une intradermoréaction (IDR) positive ou un TTL positif détectant les lympho T sensibilisés (malades T et BT). Mais une imperfection du contrôle régulateur se manifeste par trois éléments :

a) transformation des macrophages en cellules épithélioïdes incapables de phagocyter ("Non-sense cells") mais peut-être actives par leur sécrétion.

b) formation d'un infiltrat mononucléé périvasculaire caractéristique de l'HSR.

c) Absence ou retard de la retraite des cellules inflammatoires après destruction des bacilles, cette persistance crée une hypertension et provoque la sclérose des nerfs atteints.

Dans les formes T et BT, il existe un nombre important de lymphocytes T sensibilisés à *M. leprae*. Les bacilles sont localisés dans la peau et surtout dans les nerfs, organes dans lesquels tout le mécanisme est prêt à créer l'HSR. Cliniquement on doit s'attendre à une réaction intéressante des localisations pré-existantes, associées à une destruction et à une élimination des *M. leprae*.

Elle se manifeste par une inflammation de type HSR, érythème et œdème avec dans les cas sévères caséifications. Les localisations pré-existantes sont toujours la peau et les nerfs qui contiennent davantage de *M. leprae*. Les éléments cardinaux sont les suivants (Hastings⁹) :

— patients T ou B près du pôle T (BT), ayant une lèpre active ou is

M. leprae est présent, mais devient non viable et décharge des AG.

— apparition d'un érythème intéressant les lésions cutanées pré-existantes et des localisations nerveuses avec nécrose possible.

Nettoyage des *M. leprae* résiduels (cure bactériologique).

— les patients BL peuvent présenter des réactions reverse plus fréquentes et aussi des ENL. Les BB seulement des réactions reverse.

Une chimiothérapie efficace tend à provoquer une mutation progressive vers T. La mutation est d'abord immunologique pure puis histologique et enfin dermatologique.

Chez les BL, qui présentent davantage de réactions reverse que d'ENL, la mutation immunologique est en avance sur la clinique vers la forme T. Le mécanisme est le même dans les formes centro-scalaires que dans les formes subpolaires mais il cause de la multiplicité des lésions cutanées et des nerfs porteurs de *M. leprae*, les localisations sont plus nombreuses dans les formes centroscales que dans les formes juxtapolaires. Il existe deux catégories de réactions reverse bien individualisées par Souza Lima & Souza Campos²⁵:

— tuberculoïde (T annulaire Ta) en réaction que nous appelons réaction reverse juxtapolaire

— lèpre tuberculoïde réactionnelle (TR) que nous appelons réaction reverse centroscaire

Les deux sont déclenchées par l'acquisition de l'immunité à médiation cellulaire (IMC) et par l'HSR; la réaction reverse juxtapolaire T est caractérisée par une flambée des lésions pré-existantes alors que la réaction centroscaire peut être associée à l'apparition de nouvelles lésions cutanées avec des modifications des anciennes (mutation dermatologique) ; l'évolution

d'abord lente peut être suivie d'un épisode aiguë. Dans les réactions multifocales, l'hypersensibilité dans les nerfs suit de plusieurs semaines les réactions au niveau des lésions cutanées. Il importe donc de traiter correctement et longtemps celles-ci pour éviter la survenue ultérieure de névrites.

— Le déroulement immunologique a été récemment étudié par l'équipe d'ALERT AHRI: Les phénomènes inflammatoires, provoqués par l'amélioration de l'IMC et sa déviation vers l'HSR, dépendent surtout de l'AG dont l'hétérogénéité a été démontrée. Barnetson⁴ 1976 et son équipe ont en effet trouvé des différences entre l'antigène déclenchant les réactions nerveuses (antigène cytoplasmique) et l'antigène déclenchant les réactions cutanées (antigène de surface.)

En outre un phénomène humoral non spécifique intervient, Barnetson a trouvé que des lympho B non sécrétoires peuvent être changés en cellules sécrétoires par l'interaction des lymphocytes B-T produisant une sécrétion d'Ig non spécifiques, qui sont plus l'effet que la cause de la réaction.

La réaction reverse évolue de trois manières successives plus rapprochées dans les formes juxtapolaires T, un stade purement immunologique, une période de remaniement pathologique et enfin de modifications dermatologiques, ces derniers seront étudiés avec la clinique.

La modification de l'état immunologique se manifeste par une élévation du test de transformation lymphoblastique au moment de la réaction reverse, qui s'abaissera à son décours pour atteindre son niveau habituel.

Cette constatation perturbe l'échelle de ce test dans le spectre de Ridley-Jopling. Ridley²³ s'est demandé si ce test ne serait pas plus significatif de l'apparition de l'HSR plutôt que d'une

élévation de l'IMC. Il ne serait donc pas un signe cardinal des formes allergiques.

Nous n'avons pas de cas où le TTL était connu avant la réaction et qui s'est élevé à ce moment. Mais seulement quelques cas où le TTL élevé au moment de la flambée, s'est abaissé ensuite.

— Les remaniements histologiques sont immuno-pathologiques. L'impact sur la peau et sur le nerf est sensiblement différent car les macrophages pullulent normalement dans la peau mais sont absents du nerf.

Les lymphocytes T attaquent les cellules contenant des *M. leprae* dans la peau, les macrophages des granulomes épidermiques. Dans le nerf leur cible est la cellule de Schwann contenant des *M. leprae* qu'ils endommagent de manière variable.

Les remaniements histologiques se modifient :

Dans la mutation I — TT, la migration indéterminée évolue vers un accroissement des lymphocytes et l'apparition des cellules épithélioïdes et des cellules géantes de Langhans.

Dans l'inversion BL — BT, l'image histologique devient réellement dimorphe avec des macrophages indifférenciés et quelques uns vacuolaires et plus loin des cellules épithélioïdes. Les modifications dermatologiques apparaissent ensuite.

ÉTUDE CLINIQUE

La réaction reverse survient sur des formes borderlines instables qui ont eu une phase de dégradation avant leur traitement. Elle survient, soit spontanément, soit sous l'influence du traitement chimiothérapeutique qui accroît l'élimination des mycobactéries. Le mode de déclenchement est différent suivant la région. Pour nous-mêmes et pour

Naafs & Wheate¹⁸ (100 cas d'éthiopiens), 50% des cas sont survenus spontanément, les autres après traitement par la DDS. Hastings⁸ compte 25% apparus spontanément. L'étude pendant 5 ans de plusieurs milliers de cas I, TT et BT évoluant sans traitement (Scott²⁴ en Nouvelle Guinée) a montré une proportion de 40%.

Il se produit un accroissement de l'immunité à médiation cellulaire mais l'imperfection d'un contrôle régulateur la dévie vers l'hypersensibilité retardée. Les macrophages ne récupèrent pas l'activité de l'histiocyte normal mais subissent la transformation épithélioïde. Ils restent dans les troncs nerveux, surtout autour des vaisseaux (infiltrat mononuclé périvasculaire) après destruction des mycobactéries au lieu de se replier. Les lymphoblastes sécréteurs de lymphokines peuvent dans l'HSR provoquer des dégâts tissulaires.

La douleur, chaleur et rougeur apparaissent au niveau des lésions cutanées où les bacilles sont détruits. Les lésions nerveuses se manifestent par l'apparition d'un déficit ou d'une irritation (douleur).

D'une manière plus ou moins intense, il survient chez les malades I, BT, BB ou BL des phénomènes aigus ; il est difficile d'évaluer exactement la proportion des réactions reverses car les cas publiés sont observés dans les hôpitaux. Une seule étude de Bjune & Barnetson⁵ indique 21% (17 sur 81 cas de lèpre borderline).

a) manifestations cutanées: augmentation en taille et en épaisseur (infiltration) des lésions pré-existantes (lésions dépigmentées et cerclées par un bord externe abrupt et un bord interne dégradé (T et BT) avec des taches satellites (BT) ou par des bords externes et internes abrupts (BB) ou des plaques (BL) associées à des manifestations).

Dans les lésions BT et BB le centre déprimé de la lésion est comblé et devient congestif (violacé) dans les lésions BL l'œdème s'accroît. Il apparaît une sensibilité douloureuse à la palpation. Parfois, l'œdème apparaît autour des lésions et aussi au niveau des mains, des pieds, et de la face. Il survient une diminution des tests de la sensibilité objective dans les lésions BT et parfois un épaississement des nerfs cutanés situés autour de la lésion.

Lorsque les lésions siègent sur la face, l'œdème a été monstrueux dans 6 cas. Il existe rarement des ulcérations des bords des lésions infiltrées (3 cas dans les 200 observations de l'Institut). Lorsque la réaction est centroscaire, la consistance est succulente avec accentuation des bords (en halo). Ensuite les lésions s'affaissent et il apparaît une desquamation avec un fond congestif. Cet aspect de desquamation persiste peu dans les formes I — TT mais souvent longtemps dans les formes BT — TT.

Parfois les névrites apparaissent brutalement alors que les modifications des lésions cutanées sont légères ou insignifiantes. Cette éventualité signalée par Bryccesson & Pfaltzgraff a été rencontrée par nous dans 25% des cas. Parfois une partie seulement la névrite réactionnelle apparaît sans lésions cutanées (formes N ou PN des indiens). Dans les cas récents nous avons toujours observé une lésion qui disparaît ensuite.

b) manifestations nerveuses: les atteintes nerveuses par réaction reverse sont le plus souvent associées à des lésions cutanées.

— réactions cutanées violentes sans lésions nerveuses: cette éventualité peut être compréhensible parce que le nerf contient toujours d'avantage de bacilles. La seule explication possible est qu'il n'y a pas eu de détection immuno-logique dans le nerf, celle-ci s'établis-

sant à la suite de lésions de petits nerfs superficiels autour des lésions cutanées réactionnelles.

— réactions cutanées et nerveuses importantes

— réactions nerveuses importantes et cutanées légères

— réactions nerveuses sans réaction cutanée notable. Cela survient lorsqu'il y a plus de bacilles dans la peau. La réaction a lieu dans les nerfs (25%).

— réactions nerveuses pures très rares. Si l'on examine le malade à fond, on trouve les séquelles d'une lésion TT ou d'une tache indéterminée.

En étudiant avec précision 124 névrites reverses, nous avons trouvé les modalités réactionnelles suivantes :

a) Névrite reverse juxtapolaire: la "mutation" est immunologique et peut n'être pas cliniquement évidente. Il y a flambée des lésions cutanées plus que mutation clinique, 87 cas observés, ce type apparaîtrait dans 36% des cas d'après Souza Lima & Souza Campos²⁵.

I _____ TT 13 cas

La macule I devient oedématisée, congestive, desquame puis disparaît. C'est ce type qui vu tardivement est appelé neural pur par les indiens.

BT-TT _____ TT 10

Les deux ou trois taches s'agrandissent, des névrites de petits nerfs apparaissent alentour, congestion puis desquamation.

BT classique _____ TT 64

Les 8 à 12 léprides s'enflamment puis desquament. L'histologie montre une disparition de la bande de Unna et l'apparition de cellules géantes.

b) Névrite reverse centroscaire: (37 cas) elle apparaîtrait dans 12% des cas²⁵.

Malgré la lenteur habituelle de la transformation des lésions cutanées par rapport à la modification de l'immunologie, il y a ici mutation dermatologique (association de lésions successives) et histologique; la réaction apparaît toujours après traitement et peut être accélérée par les immunostimulants.

BB — BT 5

BL — BB 1

BL — BT 28

LLs — BL — BT 3

Nous voyons que les névrites par inversion du BT classique (8 à 12 taches, IB 2) vers TT sont les plus nombreuses. L'index bacillaire à 1 ou 2 se négative. Les névrites déclenchées au cours d'une mutation de lèpre indéterminée vers T sont connus depuis Scott *et al.*²⁴, 1976, qui en a observé 13%. Les névrites apparaissent toujours brutalement dans les formes juxtapolaires.

Les névrites venant de BT-TT (2 grandes taches) à TT (ancien T majeur) sont bien connues.

Nous voyons que les névrites par réaction reverse sont plus aisées à comprendre à suite de l'adoption de l'échelle Ridley Jopling ; même une forme supprimée en 1969 par eux, présente un intérêt dans ce type de névrite, c'est la forme subpolaire T, qui était appelée BT-TT dans laquelle l'index bacillaire est négatif.

Dans les cas BB avec de nombreuses lésions cutanées, toutes en cas de migration vers BT, sont atteintes par l'inflammation et l'index bacillaire reste positif. Cette forme (appelée naguère tuberculoïde réactionnelle)

pent être confondue avec une dégradation vers le pôle L.

Dans les cas BL, l'accroissement de l'immunité à médiation cellulaire apparaît lorsque les *M. leprae* deviennent non viables en grand nombre sous l'effet de la chimiothérapie. L'index bacillaire est positif. Le déclenchement des névrites est plus étendu dans le temps et les phénomènes réactionnels sont intenses et multinévritiques. Dans la sous catégorie LLs-BT (akute Schub), il y aurait eu une dissémination totale des bacilles (LLs) puis une amélioration progressive de l'IMC passant par BL. Cliniquement la distinction n'est pas nette.

Les orientations thérapeutiques ont évolué : l'emploi d'un anti-inflammatoire les corticostéroïdes ou leurs succédanés est adopté par tous ceux qui connaissent la réaction reverse. Ils sont employés à dose décroissante allant de 40 à 30 mg à 5mg.

Le meilleur lépricide reste discuté, DDS le moins cher et le plus pratique à employer dans les secteurs ruraux ou la Clofazimine à triple dose associant l'action antibacillaire et l'action anti-inflammatoire. L'équipe d'ALERT sous le titre "évidence for prevention" a essayé la DDS à deux dosages 34 patients à 5 mg par jour et 34 à 50 mg par jour chez des borderlines: 11 réactions reverses dans la première série, 3 dans la deuxième. Ce travail est en contradiction avec celui de Karat *et al.*¹², 1975 dans lequel le traitement est régulier par la DDS a déterminé dans 1039 formes T 60% de névrites.

L'étude d'ALERT a été accueillie avec une certaine réserve et des objections; Jopling¹¹ l'a déclaré sans valeur car l'action des 2 doses a été jugée analogue. A Dakar, nous avons observé 10 rechutes sur 17 réactions reverses après traitement anti-inflammatoire trop court suivi par la DDS. L'expli-

cation la plus plausible des résultats de l'équipe Barnetson 1,2,3,4 est que 5 mg constitue une dose insuffisante même quand il s'agit de lèpre BT car nous avons observé 6 rechutes de lèpre BT dans une éventualité analogue.

L'association de B663 à 300 mg et de corticoïdes nous a apporté dans une série de plus de 100 observations en la comparant à celle de Naafs & Wheate¹⁸ (DDS + corticoïdes) des résultats plus rapidement acquis.

Le temps de traitement d'une réaction reverse est au minimum de 3 mois avec ce traitement dans les inversions BT — TT et de 6 mois pour les inversions BL-BT au lieu de 6 mois pour la première et 12 mois pour la deuxième. Après ces dates aucune amélioration du déficit nerveux n'a été observée. Après décompression neurochirurgicale, quand elle est indiquée, le traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi 1 à 2 mois et parfois plus longtemps.

Dans une seule éventualité la névrite microangiopathique, le traitement doit être poursuivi plus longtemps (1 an et plus).

Le traitement actuel s'est donc simplifié B 663 300 mg et corticoïdes à dose décroissante pendant au moins 3 mois. Si en zone rurale on ne possède pas de B 663, il faut reprendre la DDS associée aux corticoïdes en prolongeant ceux-ci plus longtemps.

En bref, la réaction reverse ou inverse, bien étudiée dans certains centres de recherches, reste encore mal connue, contestée et même niée. Cette méconnaissance a été une des causes des difficultés de compréhension du mécanisme des névrites hanséniennes.

Nous avons voulu reprendre les progrès sur cette question depuis le début (Souza Lima & Souza Campos)²⁵, en passant par Tajiri²⁶ 1955, et par le

stade de la reaction I de Jopling comprenant "up" et "down grading" pour en arriver à présenter un proces-

sus dont le mécanisme, les péripiétés cliniques et la thérapeutique actuelle sont mieux compris.

RESUMO — A reação reversa ou inversa, bem estudada em certos centros de pesquisa, continua ainda mal conhecida, contestada e mesmo negada. Este desconhecimento tem sido uma das causas das dificuldades na compreensão do mecanismo das nevrites hansenianas. Pretendeu-se respigar a evolução dos conceitos sobre essa questão desde Souza Lima e Souza Campos (1940), depois Tajiri (1955), atingindo o conceito atual de reação I de Jopling, que compreende a reação "up grading" e "down grading", culminando-se por apresentar uma interpretação, cujo mecanismo permite melhor compreensão da fenomenologia clínica e conduta terapêutica mais adequada.

E. A. N.

Palavras chave: Hanseníase. Reação reversa. Neurite.

ABSTRACT — The reversal or inversal reactions, well studied in some research centers, is still imperfectly known, even contested or denied. This lack of knowledge has been one of the hindrances in the understanding of the mechanism of the hansenic neuritis. The evolution of the concepts about this question is studied, starting with Souza Lima and Souza Campos (1950), followed by Tajiri (1955), up to the present "I reaction" of Jopling, involving the "up grading" and "down grading" reactions. An interpretation of the reactional mechanism is given, with better possibilities for the understanding of clinical aspects and for therapy.

Key words: Hanseniasis. Reversal reaction. Neuritis.

RÉFÉRENCES

- 1 BARNETSON, R.S.; BARNETSON, A.; PEARSON, J.M.; KRONVALL, G. Does nonspecific T-lymphocyte stimulation of B lymphocytes occur during reversal reaction in borderline leprosy? *Scand. J. Immunol.*, 5(3) : 287-291, 1976.
- 2 BARNETSON, R.S.; BJUNE, G.; PEARSON, J.M. Antigenic heterogeneity in patients with reactions in borderline leprosy. *Br. Med. J.*, 4(5994) :435-437, 1975.
- 3 BARNETSON, R.S.; BJUNE, G.; PEARSON, J.M.; KRONVALL, G. Cell mediated and humoral immunity in "reversal reactions". *Int. J. Lepr.*, 44(1/2) :267-274, 1976.
- 4 BARNETSON, R.S.; PEARSON, J.M.; REES, R.J. Evidence for prevention of borderline leprosy reactions by dapsone. *Lancet*, 2(7996) :1171-1172, 1976.
- 5 BJUNE, G. & BARNETSON, S.R. In vitro lymphocyte response in borderline leprosy reactions. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 11, México, 1978. *Transactions* apud *Int. J. Lepr.*, 47(Suppl. 2) :396, 1979.
- 6 BLENSKA, W. Pattern of leprosy reactions in Uganda. *Int. J. Lepr.*, 39 (2) :433-443, 1971.
- 7 BRYCESON, A. & PFALTZGRAFF, R.E. *Leprosy for medicine students*. 2. ed. Edinburg, Churchill-Livingstone, 1977.
- 8 HASTINGS, R.C. Clinical aspects — reactional episodes. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 11, México, 1978. *Transactions* apud *Int. J. Lepr.*, 47(Suppl. 2) : 348, 1979.
- 9 HASTINGS, R.C. & JOB, C.K. Reversal reactions in lepromatous leprosy following transfer factor therapy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27(5) :995-1004, 1978.

- 10 JOLLIFFE, D.S. Leprosy reactional states and their treatment. *Br. J. Derm.*, 97(3) :345-352, 1977.
- 11 JOPLING, W.H. *Handbook of leprosy*. 2. ed. London, William Heinemann Medical Books, 1978. 139 p.
- 12 KARAT, S.; RANNEY, D.A.; KURIAN, H. *Rehabilitation of the leprosy patient*. Karigiri, Schieffler Leprosy Research, 1975.
- 13 LANGUILLON, J. Classification et pathogénie des états réactionnels: la nevroite lépreuse. *Acta Leprol.* (40/41) : 39-49, 1970.
- 14 LANGUILLON, J. La réaction lépreuse. *Med. Trop.*, 25(2) :171-182, 1965.
- 15 LANGUILLON, J. & CARAYON, A. La régression tuberculoïde dans la lèpre lepromateuse. In: — *Precis de léprologie clinique et thérapeutique de la lèpre en Afrique Noire*. Paris, Masson, 1969, p. 154-160.
- 16 MAHAPATRA, S.B. & RAMU, G. Transformation from lepromatous to borderline leprosy under clofazimine therapy: a case report. *Lepr. India*, 48(2) :172-176, 1976.
- 17 MIRANDA, R.N. Aspectos clínicos da reação na lepra tuberculóide. *Publ. Cent. Eat. Leprol.*, 8(2) :75-78, 1968.
- 18 NAAFS, B. & WHEATE, H.W. The time interval between the start of antileprosy treatment and the development of reactions in borderline patients. *Lepr. Rev.*, 49 (2) :153-157, 1978.
- 19 NAAFS, B.; PEARSON, J.M.H.; WHEATE, H.W. Reversal reaction: the prevention of permanent nerve damage comparison of short and long-term steroid treatment. *Int. J. Lepr.*, 47(1) :7-12, 1979.
- 20 NOUSSITOU, F. Some aspects of tuberculoid leprosy and chemotherapeutic trials. *Acta Leprol.* (74) : 1-32, 1979.
- 21 RABELLO, F.E. The indeterminate group of hanseniasis and its basic connotation: the polar concept. An evaluation and a refutation of the so-called "spectral" approach. *Hansen. Int.*, 1(2) :111-119, 1976.
- 22 RABELLO, F.E. Reflexões sobre a doutrina da hanseníase desde Bergen (1973) a México (1978). *Rev. Leprol. Fontilles*, 12 (1) :11-25, 1979.
- 23 RIDLEY, D.S. Reactions in leprosy. *Lepr. Rev.*, 40(2) :77-81, 1969.
- 24 SCOTT, G.C.; RUSSEL, D.A.; BOUGHTON, C.R.; VINCIN, D.R. Untreated leprosy: probability for shifts in Ridley-Jopling classification. Development of "flares" or disappearance of clinically apparent disease. *Int. J. Lepr.*, 44(1/2) :110-122, 1976.
- 25 SOUZA LIMA, L. & SOUZA CAMPOS, N. *Lepra tuberculóide*. São Paulo, Renascença, 1947, 298 p.
- 26 TAJIRI, I. The "acute infiltration" reaction of lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.*, 23(4) :370-384, 1955.