



Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Lèpre ou maladie de Hansen

Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur B-A. Gaüzère. Mise à jour le 09/09/2017

www.medecinetropicale.com

1. Définition

La lèpre est une maladie infectieuse, transmissible, due à *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) ou bacille de Hansen (1873) atteignant préférentiellement la peau, les muqueuses, le système nerveux périphérique, les yeux, et réalisant en fonction de l'immunité cellulaire du sujet infecté différentes formes cliniques.

L'OMS définit un cas de lèpre comme « Un malade qui présente des signes évocateurs de lèpre, avec ou sans confirmation bactériologique et qui a besoin de suivre un traitement spécifique ».

Les trois objectifs majeurs pour le contrôle de la lèpre dans le monde sont l'interruption de la transmission, le traitement des patients et la prévention des déformations.

2. Epidémiologie

2.1. La lèpre dans le monde

L'OMS avait fixé l'élimination de la lèpre comme problème de santé publique en 2005, date à laquelle la prévalence devait être inférieure à 1/10 000 habitants dans tous les pays du monde. Cette élimination n'a pas encore été obtenue, même si le taux de prévalence mondiale a diminué : il est passé de 8,4/10 000 en 1966 à moins de 1/ 10 000 dès la fin 2000. Le nombre de nouveaux cas dépistés est en recul : 258 133 cas en 2007, 214 783 en 2016. Le tableau I illustre la prévalence de la lèpre en 2015.

Tableau I. Prévalence enregistrée de la lèpre et nombre de nouveaux cas dépistés dans 121 pays et territoires par Région OMS, 2016.

Région de l'OMS	Nombre de cas enregistrés (prévalence/10 000 habitant) au premier trimestre 2016	Nombre de nouveaux cas dépistés (taux de dépistage des nouveaux cas/100 000) en 2016
Afrique	21 465 (0,3)	19 384 (2,0)
Amériques	26 365 (0,31)	27 356 (2,7)
Méditerranée orientale	3 102 (0,01)	2 834 (0,4)
Asie du sud-est	115 180 (0,6)	161 263 (8,2)
Pacifique occidental	5 820 (0,03)	3 914 (0,2)
Europe	16	37
Total	171 948 (0,23)	214 783 (2,9)

* entre parenthèses : taux pour 10 000 habitants

** entre parenthèses : taux pour 100 000 habitants

Le tableau II donne le nombre de nouveaux cas dépistés par Région de l'OMS entre 2007 et 2016.

Région de l'OMS	2007	2009	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Afrique	34 468	28 935	20 213	20 599	20 911	18 597	20 004	19 384
Amériques	42 135	40 474	36 832	36 178	33 084	33 789	28 806	27 356
Asie Sud-Est	171 576	166 115	160 132	166 445	155 385	154 834	156 118	161 269
Méditerranée orientale	4 091	4 029	4 357	4 235	1 680	2 342	2 167	2 834
Pacifique occidental	5 863	5 234	5 092	5 400	4 596	4 337	3 645	3 914
Europe	-	-	-	-	-	-	18	32
Total	258 133	244 796	226 626	232 857	215 656	213 899	210 740	214 783

Ces chiffres prouvent qu'il existe encore dans les pays où la lèpre est endémique, en particulier en Asie du sud-est, une importante réserve de bacilles de Hansen, d'autant qu'il y a dans tous les pays d'endémie un fort pourcentage, parmi les nouveaux cas de lèpre multibacillaire (MB) contagieuse, pouvant dépasser dans certains pays 90%.

En 2016, 22 pays, issus de différentes Régions de l'OMS, ont été identifiés comme « pays prioritaires » à partir des paramètres du programme de lutte contre la lèpre (prévalence, détection des nouveaux cas, proportion de cas féminins, pédiatriques et ID2). Ils représentent 95,30% des nouveaux cas dans le monde. Les pays qui déclarent le plus de cas sont l'Inde, le Brésil, l'Indonésie, le Népal, la RDC, l'Éthiopie, le Bangladesh...

En 2016, 12 437 nouveaux cas d'infirmités de degré 2 (ID2) ont été notifiés dans le monde, soit 1,7 cas pour 1 million d'habitants. Ce taux est sensiblement stable depuis 2013. Les 22 pays prioritaires ont déclaré à eux seuls 11 363 cas (89,6%). Le nombre de cas d'ID2 parmi les enfants est un indicateur important : en 2016, 281 cas ont été notifiés, il faut donc améliorer la collecte des données d'ID2 pour connaître la situation exacte des ID2 touchant les enfants.

En avril 2016, l'OMS a lancé une stratégie mondiale quinquennale de lutte contre la lèpre qui fixe trois cibles principales à l'échelle mondiale : zéro nouveau cas d'ID2 chez les enfants ; réduction du taux de nouveaux cas d'ID2 à < 1 cas pour un million d'habitants ; et zéro pays disposant de lois ou d'une législation permettant la discrimination basée sur la lèpre

Il y a, en effet, encore au moins 9 pays qui ont signalé en 2016 l'existence de lois autorisant la discrimination basée sur la lèpre.

*Note : rappel des cotations des invalidités liées à la lèpre (OMS)

Pieds et mains :

- degré 0 : absence d'anesthésie, pas de déformation ni de lésion visible
- degré 1 : anesthésie, mais pas de déformation ou de lésion visible
- degré 2 : présence d'une déformation ou d'une lésion visible

Yeux :

- degré 0 : absence de problèmes oculaires imputables à la lèpre, aucun signe de perte d'acuité visuelle
- degré 1 : présence de problèmes oculaires imputables à la lèpre, mais aucune baisse corrélative d'acuité (acuité au moins égale à 6/60 : le sujet peut compter les doigts à 6 mètres)
- degré 2 : forte baisse de l'acuité visuelle (acuité inférieure à 6/60 : le sujet ne peut pas compter les doigts à 6 mètres).

Parmi les problèmes oculaires imputables à la lèpre, on entend l'anesthésie cornéenne, la lagophtalmie et l'iridocyclite.

Le nombre des rechutes est encore trop important : 2 745 cas notifiés en 2016 par 54 pays. Le Brésil a notifié 1 431 cas, l'Inde 536 cas et l'Indonésie 229 cas. Par rapport à 2015, le nombre des rechutes a diminué passant de 3 099 à 2 745. Quant aux traitements non achevés, ils favorisent la résistance aux antimicrobiens signalée en 2016 par 5 pays (dont le Brésil : 56 cas).

En ce qui concerne les îles du sud-ouest de l'océan Indien, il a été rapporté, en 2016, 1 780 nouveaux cas de lèpre à Madagascar (1 487 cas en 2015), 304 cas aux Comores (343 cas en 2015).

En ce qui concerne les TOM et les DOM, le nombre de nouveaux cas est de 72 en 2016 dont :

- 4 pour la Guadeloupe (3 MB, 1PB),
- 13 pour la Guyane (10 MB, 3 PB)
- 51 pour Mayotte (37 MB, 14 PB),
- 2 pour la Polynésie française,
- 1 pour La Réunion (1 PB)
- non connu pour la Nouvelle-Calédonie

Un foyer est particulièrement actif, celui de Mayotte, qui rapporte 51 nouveaux cas (incidence pour 100 000 habitants : 22), dont 14 enfants de moins de 15 ans et 8 ID2 au dépistage.

Au total, le nombre de nouveaux cas de lèpre dans le monde, y compris dans les ISOOI) et dans les DOM-TOM, a peu évolué en 2016 par rapport à 2015. Le taux de cas nouvellement dépistés a augmenté de manière marginale, en raison des campagnes de détection, comme en Inde (détection de 34 000 nouveaux cas en 2016).

2.2. L'agent pathogène : *Mycobacterium leprae*, ou bacille de Hansen (décrit par Hansen en Norvège en 1873), est un bacille de la classe des Actinomycétales, de l'ordre des Mycobactériales, de la famille des *Mycobacteriaceae*, du genre *Mycobacterium*.

Le genre *Mycobacterium* comprend plus de 90 espèces dont les trois principales sont *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose, *M. leprae* agent de la lèpre et *Mycobacterium ulcerans* agent de l'Ulçère de Buruli. En 2008, une nouvelle espèce de mycobactérie, *Mycobacterium lepromatosis*, a été isolée chez deux patients mexicains atteints de lèpre.

M. leprae est un bacille alcool-acido-résistant de 1 à 8 µ / 0,3 à 0,5 µm, bâtonnet rouge (coloration de Ziehl-Neelsen), intracellulaire (pénétration, multiplication), non cultivable in vitro, inoculable à la souris et au tatou. Le séquençage complet du génome de *M. leprae* a été réalisé en 2001. Cette découverte a permis de mieux connaître *M. leprae*, bacille à croissance intracellulaire obligatoire avec un fort tropisme pour les macrophages et les cellules de Schwann.

2.3. Le réservoir de bacilles est l'homme malade, *M. leprae* étant éliminé par la muqueuse nasale et la peau en cas de plaie ou d'ulcération. *M. leprae* est considéré comme un bacille spécifiquement humain. Mais il existe des preuves de réservoir animal. Des cas d'infection spontanée de tatous (*Dasypus novemcinctus*) ont été trouvés aux Etats-Unis et tout récemment chez des écureuils roux (*Sciurus vulgaris*) en bonne santé ou porteurs de lésions caractéristiques en Écosse et dans le sud de l'Angleterre. *Mycobacterium lepromatosis* a été retrouvée chez 9 écureuils et *Mycobacterium leprae* a été retrouvé chez la totalité des 25 écureuils venus de Brownsea Island (sud de l'Angleterre). Les bactéries étaient présentes chez 21% des animaux ne présentant pas de symptômes. La souche découverte chez les écureuils de Brownsea Island est très similaire à celle retrouvée sur un squelette humain vieux de plus de sept siècles et enterré à 70 kilomètres de là, à Winchester. C'est la preuve qu'un pathogène peut subsister dans un environnement bien longtemps après avoir été éradiqué chez l'être humain.

2.4. La source d'infection est considérée comme exclusivement humaine. Elle est due essentiellement aux lépreux multibacillaires (MB), qui hébergent de très nombreux bacilles, alors que les lépreux paucibacillaires (PB), qui hébergent peu de bacilles, sont pas ou peu contaminants.

La transmission de *M. leprae* est essentiellement directe. Le portage nasal (mouchage, crachats, aérosol) est à l'origine de la dissémination. La voie de pénétration peut être cutanée, mais c'est la voie respiratoire qui joue un rôle prépondérant.

3. Evolution générale de la lèpre : immunogénétique de la lèpre

Lorsque le taux d'endémicité est $\geq 0,5/1\ 000$, toute la population est exposée à la lèpre. Après un contact prolongé avec *M. leprae*, une grande majorité des individus développe une immunité efficace sans expression clinique, tandis que moins de 5% vont présenter un large spectre de manifestations cliniques avec cinq formes de lèpre, la lèpre indéterminée ou lèpre I n'étant qu'une forme clinique transitoire, purement cutanée.

D'où la classification de Ridley et de Jopling (1962) avec cinq formes de lèpre : TT, LL, BB, BL, BT (forme I exclue).

Les différentes formes de lèpre sont donc déterminées par les réponses immunitaires sous-jacentes à *M. leprae*.

3.1. Au pôle tuberculoïde (TT), les patients ont une **réponse cellulaire vigoureuse** vis-à-vis de *M. leprae* qui limite la maladie à quelques lésions cutanées bien délimitées et à quelques troncs nerveux. Les lésions sont infiltrées par des lymphocytes T CD4+ sécrétant de l'interféron gamma (IFN γ), entraînant la formation de granulomes bien délimités contenant des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multinucléées autour des nerfs dermiques. De très rares BAAR (voire aucun) peuvent être trouvés dans ces lésions. La forte immunité cellulaire est confirmée par la prolifération de lymphocytes T, la production de cytokines en réponse aux antigènes de *M. leprae* in vitro et par le test cutané positif aux préparations solubles de *M. leprae* et aux *M. leprae* entiers morts (réaction de Mitsuda). La réponse des anticorps contre les antigènes de *M. leprae* est absente ou faible.

3.2. Au pôle lépromateux (LL), les patients n'ont **pas d'immunité cellulaire spécifique**. Il y a une prolifération bacillaire incontrôlée avec de nombreuses lésions et une infiltration inflammatoire de la peau et des nerfs. Le derme contient des macrophages spumeux remplis de bacilles, mais peu de lymphocytes CD4+ et CD8+, et pas de granulome organisé. Il existe des titres élevés d'anticorps vis-à-vis du PGL-1 et des antigènes spécifiques de *M. leprae*.

3.3. La plupart des patients ont des formes intermédiaires BT, BB, BL. Ces formes sont caractérisées par une régression progressive de BT à BL dans leurs réponses cellulaires, laquelle est associée à une augmentation de la charge cellulaire, à des lésions cutanées et nerveuses plus fréquentes et à de plus hauts titres d'anticorps. Les formes *borderline* sont cliniquement instables et les malades évoluent lentement vers le pôle lépromateux ou présentent brutalement une réaction de type 1 ou réaction reverse.

3.4. La nature dynamique des réponses immunes de *M. leprae* conduit en effet à des fluctuations spontanées du stade clinique appelées **réactions lépreuses**.

La réaction de type 1 ou réaction reverse qui survient chez des patients présentant des formes borderline, est provoquée par une augmentation spontanée de la réactivité des lymphocytes T vis-à-vis des antigènes bactériens. Cette réaction reverse entraîne oedème et infiltration douloureuse. Elle est en rapport avec une infiltration de lymphocytes T CD4 sécrétant de l'INF- γ et du TNF- α dans les lésions cutanées et les nerfs,

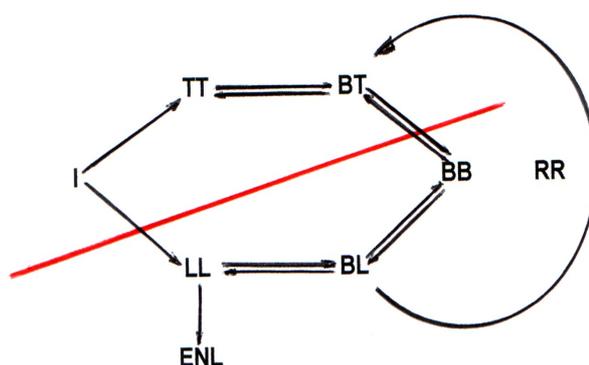
La réaction de type 2 ou érythème noueux lépreux (ENL), correspond à une réponse inflammatoire systémique secondaire aux immuns complexes extravasculaires conduisant à une infiltration de polynucléaires neutrophiles et une activation du complément dans plusieurs organes. Cette réaction s'accompagne de concentrations élevées de TNF- α circulant et d'une forte toxicité systémique. L'ENL survient dans la lèpre lépromateuse LL.

D'où la classification de Ridley et de Jopling (1962) avec cinq formes de lèpre : TT, LL, BB, BL, BT (forme I exclue).

Afin de faciliter le diagnostic et le traitement de la lèpre, l'OMS a, en 1982, séparé les malades I, TT, LL, BB, BL, BT en 2 groupes :

- groupes paucibacillaires (PB) = I, TT, BT
- groupes multibacillaires (MB) = BB, BL, LL.

1. FORMES PAUCIBACILLAIRES



2. FORMES MULTIBACILLAIRES

Puis, en 1996, l'OMS a classé les malades en deux groupes uniquement selon la clinique afin de permettre un diagnostic précoce pour une prise en charge thérapeutique (PCT) précoce :

- de 1 à 5 lésions (PB), dont une lésion unique ou SL (*single lesion*),
- plus de 5 lésions (MB).

4. Etude clinique

Deux notions sont importantes :

- le diagnostic de lèpre ne dépend pas de la mise en évidence de *M. leprae*,
- Le diagnostic de lèpre ne suffit pas : le diagnostic de forme de lèpre est indispensable ou, du moins, celui du groupe clinique (basé sur le nombre de lésions).

4.1. Moyens de diagnostic

4.1.1. Clinique : L'examen clinique doit « insister » sur la peau, les muqueuses, les nerfs périphériques, les viscères, le squelette.

4.1.2. Bactériologique

La recherche de *M. leprae* se fait dans le mucus nasal (frottis), dans les lésions cutanées (biopsie cutanée, scarification). Après coloration de Ziehl-Neelsen, les lames sont examinées au microscope à l'immersion. Cet examen permet d'évaluer l'Index Bactériologique (IB) et l'index Morphologique (IM) et d'étudier la disposition des bacilles :

- **Index Bacillaire ou Bactériologique (IB) :** exprime par une échelle de 1 à 6 (échelle de Ridley) la quantité de bacilles présents dans une lésion ; l'intérêt de l'IB est de confirmer une forme MB non évidente et une suspicion de rechute.
- **Index Morphologique (IM)** exprime le pourcentage de bacilles uniformément colorés et morphologiquement intacts (de détermination délicate) ; il n'est pas recommandé en pratique de routine ;
- **La disposition des *M. leprae* :** isolés ou en globi.

La PCR a l'intérêt d'étudier la résistance de *M. leprae* à la rifampicine et de détecter *M. leprae* dans les nerfs biopsiés pour le diagnostic des « lèpres nerveuses pures ».

4.1.3. Immunologique

L'I.D.R de Mitsuda à la lépromine n'est plus utilisée en routine. Les épreuves sérologiques ne sont pas utiles au diagnostic.

4.1.4. Histopathologique

Les biopsies (essentiellement biopsies cutanées) sont fixées dans le formol, colorées à l'HES et au Ziehl-Neelsen pour un diagnostic histopathologique et bactériologique.

4.1.5. PCR

La PCR est positive dans 90% des formes lépromateuses et seulement 10 à 25 % des formes tuberculoïdes. Les formes polaires tuberculoïdes et les formes indéterminées sont presque constamment négatives. La PCR n'a donc pas actuellement sa place dans le diagnostic de la lèpre.

Ces différents moyens de diagnostic permettent le diagnostic de lèpre et des différentes formes de lèpre par la clinique, la bactériologie, l'histopathologie. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous.

FORME DE LÈPRE	LI				
	TT	BT	BB	BL	LL
CLINIQUE					
signes généraux	-	-	-	±	+
— cutanés					
— muqueux	-	-	+	++	+++
— nerveux	+++	+++	+	+	+
— viscéraux	-	-	+	++	++
BACILLE DE HANSEN					
• présence	-	±	+	++	+++
• Globi	-	-	-	-	+
IMMUNOLOGIE IDR de Mitsuda	+	±	-	-	-
BIOPSIE (peau)					
- HISTOLOGIE	infiltrat tuberculoïde	infiltrat tuberculoïde ⊕ bande de UNNA	infiltrat mixte	infiltrat lépromateux	LLs infiltrat lépromateux
- BACILLE DE HANSEN					LLp infiltrat lépromateux ⊕ cellules de VIRCHOW
• présence	-	±	+	++	+++
• Globi	-	-	-	-	+

Tableau I : Différentes formes de lèpre.

4.2. Formes de lèpre

Après une incubation longue (environ 5 ans, jusqu'à 20 ans).

4.2.1. Lèpre indéterminée I

C'est la forme de début permettant un diagnostic précoce pour une PCT précoce, mais les signes dermatologiques de la lèpre I sont discrets et peu caractéristiques.

Clinique : Lèpre cutanée : lésion lisse, non prurigineuse, apparue récemment, avec troubles de la sensibilité (hypoesthésie ou anesthésie à la piqûre et à la chaleur), une seule lésion (SL) : tache dépigmentée sur peau noire (tache claire), ou rosée sur peau blanche. Il n'y a pas d'atteinte neurologique, hors de l'anesthésie de la lésion cutanée.

Diagnostic : Il est uniquement clinique, la bacilloscopie est négative; la biopsie cutanée montre un infiltrat lymphocytaire aspécifique. Le diagnostic est souvent porté par excès en zone d'endémie, surtout en campagne de dépistage. Il faut éliminer les maladies dermatologiques, en particulier le **pityriasis versicolor**, le vitiligo, la dermatite séborrhéique et les eczématides hypochromiantes, mais il faut faire attention aux lésions associées.

Evolution imprévisible, selon l'immunité cellulaire vers la guérison spontanée ou une forme déterminée.

4.2.2. Lèpre tuberculoïde TT

Clinique : c'est une **maladie cutanée avec atteinte neurologique** :

- lésions cutanées : léprides anesthésiques à tous les modes. Ce sont des lésions maculaires, planes à bord net (bord externe), de 1 à 5 lésions (PB), à distribution asymétrique.

- l'atteinte neurologique fait toute la gravité de la lèpre TT. Atteinte asymétrique avec :

- hypertrophie des troncs nerveux : cubital, tibial postérieur, sciatique poplitée externe,
- troubles sensitifs,
- troubles moteurs : griffe cubitale, main de « singe », steppage, griffe des orteils, paralysie du VII (œil)

- troubles trophiques : panaris, maux perforants plantaires, atteinte du squelette (radiographies osseuses : images de géodes liées à l'atteinte du *M. leprae* ou images non spécifiques de résorption « en sucre d'orge sucé »).

Bactériologie. La recherche de *M. leprae* est négative.

Histologie : granulome tuberculoïde « grignotant » la basale.

Diagnostic clinique : l'association de signes cutanés et neurologiques doit toujours faire évoquer le diagnostic de lèpre. Le diagnostic dermatologique différentiel se pose avec le psoriasis, la dermatite

séborrhéique, les épidermophyties, le pityriasis rosé de Gilbert, le lupus érythémateux discoïde. Il faut toujours faire attention aux lésions associées.

Evolution

- non traitée : aggravation des lésions neurologiques, évolution vers un versant à faible immunité (LL, BL) : réaction de dégradation.
- traitée : séquelles neurologiques si PCT tardive.

4.2.3. Lèpre lépromateuse LL

Clinique : c'est une **maladie générale** associant :

- lésions cutanées (nombre supérieur à 5), maculaires à limites floues, à distribution symétrique ou papulonodulaires ; lépromes dermiques ou dermo-hypodermiques siégeant au niveau du visage : lobes des oreilles, arcades des sourcils (avec alopecie des sourcils), menton,
- lésions muqueuses : rhinite congestive
- atteinte neurologique : la névrite lépreuse, névrite hypertrophique et douloureuse, bilatérale et symétrique
- signes viscéraux :
 - orchite ou orchépididymite
 - ganglions périphériques hypertrophiés (inguinaux)
 - yeux : iridocyclite, kératite, cause de cécité
 - atteinte ORL : rhinite atrophique, déformations du nez « en lorgnette, en selle, en bouledogue »,
 - atteinte histologique du foie (PBF), des reins (PBR : vascularite avec formations de complexes-immuns)

Bactériologie : présence de nombreux *M. leprae* en **globi**

Histologie : à la biopsie cutanée : granulome histiocytaire avec cellules de Virchow (LLp), respectant une bande claire sous-épidermique (bande acellulaire de Unna) et présence de *M. leprae*.

Diagnostic différentiel : en pratique, les lésions cutanées sont caractéristiques avec plus de 5 lésions et des *M. leprae* positifs en globi. Le diagnostic dermatologique différentiel peut se poser avec la sarcoïdose, la maladie de Recklinghausen, la leishmaniose cutanée diffuse, la maladie de Kaposi.

Evolution non traitée par poussées vers la mort ; traitée : risque de rechutes, risque d'E.N.L.

4.2.4. Lèpres borderline

4.2.4.1. Lèpre BT ou borderline tuberculoïde : elle doit être distinguée de la lèpre TT

- clinique : plus grand nombre de lésions cutanées, existence de petites lésions satellites, limites moins bien tranchées : bord interne en dégradé et atteinte nerveuse fréquente, sévère, asymétrique,
- bactériologie : rares BH isolés (peau, mucus nasal)
- histologie : granulome tuberculoïde avec rares *M. leprae* et ébauche de bande de Unna,
- évolution : dégradation vers la lèpre BL ; réaction reverse (RR).

4.2.4.2. Lèpre BB ou borderline : rare, forme de passage

- clinique : lésions annulaires, à bordures larges, infiltrées; rhinite ; névrite hyperalgique ; signes viscéraux,
- bactériologie : présence de BH (mucus nasal, peau malade),
- histologie : granulome histiocytaire avec *M. leprae* et bande de Unna,
- évolution : forme très instable évoluant vers une réaction reverse, ou dégradation.

4.2.4.3. Lèpre BL ou borderline lépromateuse : elle doit être distinguée de la lèpre LL

- clinique
 - lésions cutanées : macules ou lésions papulonodulaires à type de lépromes,
 - lésions muqueuses,
 - atteinte neurologique bilatérale et symétrique,
 - atteinte viscérale.
- bactériologie : *M. leprae* nombreux, mais pas en globi (mucus nasal, peau malade)
- histologie : granulome histiocytaire avec cellules « borderline », avec *M. leprae*, mais pas de globi, et bande de Unna
- évolution : risque de réaction reverse (RR).

5. Les réactions lépreuses ou états réactionnels

Depuis, l'introduction de la PCT, on constate une diminution nette de la survenue d'érythème noueux lépreux (ENL) et une augmentation des réactions reverses (RR). De plus, la RR qui survient en

général chez un lépreux en traitement, peut survenir après l'arrêt de tout traitement, en cas de PCT de courte durée.

Les réactions lépreuses sont à l'origine de la plupart des déficits neurologiques définitifs de la lèpre.

5.1. La réaction reverse (RR), réaction de type 1 ou réaction d'inversion

Il s'agit de lèpres borderline **BL - BB – BT qui passent à versant à forte immunité** (BT ou TT) du à une modification de l'immunité cellulaire spécifique de *M. leprae*.

Clinique : brutale poussée inflammatoire au niveau des lésions cutanées, oedématisées, érythémateuses, desquamatives avec névrite hypertrophique, douloureuse d'un ou plusieurs nerfs et risque de déficit sensitivo-moteur total et définitif en l'absence de traitement, avec parfois atteinte articulaire : polyarthrite, ténosynovite.

Bactériologie : rares *M. leprae* et diminution brutale de l'I.B.

Histologie : oedème dermique, cellules histiocytaires ⇒ cellules épithélioïdes, chute de la charge en *M. leprae*.

Evolution : risque : la névrite, mais efficacité si rapidité des traitements.

Pathogénie : réaction d'hypersensibilité retardée, liée à une amélioration de la réponse immunitaire vis à vis de *M. leprae*, souvent en relation avec le traitement.

A l'inverse, la **réaction de dégradation** correspond à l'évolution vers le pôle lépromateux de patients inter-polaires pas ou mal traités et dont l'immunité s'est dégradée. Elle est favorisée par une infection intercurrente ou une malnutrition. Elle se traduit par une aggravation progressive et peu bruyante des lésions cutanées et nerveuses.

5.2. Réactions de type 2 : l'érythème noueux lépreux (ENL)

Elle survient chez les **lépreux LL**, en règle après mise en traitement, ou bien elle est déclenché par des infections, une grossesse, récurrence par poussées.

Clinique

- début brutal avec atteinte de l'état général : fièvre, asthénie, arthromyalgies, céphalées,
- lésions cutanées quasi-constantes : nodules dermo-hypodermiques rouges, chauds, douloureux, de 1 à 3 cm de diamètre, disséminés (noueux) associées à un oedème chaud et douloureux (visage, extrémités), rarement lésions bulleuses, évoluent en 48 à 72 heures vers la desquamation,
- atteinte nerveuse : névrite hypertrophique et douloureuse, bilatérale et symétrique, parfois isolée ; surtout paresthésies ; plus rarement déficit sensitivomoteur,
- polyadénopathies,
- atteinte articulaire : arthrites,
- atteinte oculaire : iridocyclite, kératite,
- atteinte testiculaire : orchite ou orchidépидidymite,
- atteinte rénale : glomérulonéphrite (maladie à immuns complexes faisant toute la gravité de la maladie); amylose secondaire; évolution vers l'insuffisance rénale (protéinurie, syndrome néphrotique).

Formes cliniques

- ENL à minima, cutané pur,
- Equivalents réactionnels : névrite, arthrite, iridocyclite, orchite, glomérulonéphrite,
- ENL sévère, ulcéré.

Bactériologie : présence de BH granuleux.

Histologie : vascularite aiguë leucocytoclasique d'évolution nécrosante.

Evolution : risque de récurrences avec pronostic vital (atteinte rénale) et séquelles neurologiques et viscérales ; risque de décès.

Pathogénie : réaction immunologique correspondant à une **vascularite à complexes immuns circulants** survenant dans le cadre d'une lèpre lépromateuse (surtout LL, plus rarement BL et forme histioïde), le plus souvent en cours de traitement. Cinq à 25 % des MB sont concernées.

6. Formes cliniques de la lèpre

6.1. Forme nerveuse pure : l'atteinte neurologique isolée au cours LT ou LL est rare : 1% des cas, intérêt de la PCR sur biopsie nerveuse.

6.2. Lèpre de Lucio ou lèpre diffuse ou lèpre lépromateuse de Latapi : existe surtout en Amérique latine.

Une nouvelle espèce de mycobactérie, *Mycobacterium lepromatosis* isolée chez deux patients mexicains, est responsable de la lèpre de Lucio, lèpre multibacillaire, qui se caractérise par une infiltration cutanée diffuse et généralisée, jamais nodulaire, sur laquelle se développent des lésions nécrosantes. Elle se complique dans 20 à 25% des cas du phénomène de Lucio, état réactionnel de type III, distinct de l'ENL, avec un aspect rapidement ulcéro-nécrotique.

6.3. Lèpre histoïde de Wade : c'est une forme anatomoclinique inhabituelle de lèpre multibacillaire. La plupart des cas sont rapportés en Inde. Le diagnostic se fait sur des données cliniques, bactériologiques et histologiques :

- nodules cutanés et sous-cutanés hémisphériques parfois ulcérés, « comme posés sur la peau »,
- bacilloscopie très positive,
- infiltrat dermique bien limité, pseudo-encapsulé, constitué de cellules fusiformes disposées en travées, faisceaux ou boucles : la lésion ressemble à une tumeur fibreuse et non au granulome lépromateux virchowien habituel (absence de cellules de Virchow).

6.4. Lèpre et infection à VIH

L'introduction depuis 1996 de traitements antirétroviraux (ARV) dans le sida est à l'origine d'un nouveau syndrome : le **syndrome de restauration immunitaire** (SRI). Depuis 2003, des observations de lèpre associées au SRI sont rapportées. Les observations exploitables sont des lèpres borderline en réaction inverse.

7. Traitement de la lèpre

7.1. Traitement médical

Depuis 1995, il est mis gratuitement à la disposition de tous les lépreux par l'OMS (*Nippon Foundation*, puis Novartis et Fondation Novartis pour un développement durable).

7.1.1. Bases actuelles du traitement médical. La nouvelle classification basée uniquement sur la clinique dépend du nombre de lésions avec trois groupes de patients :

- groupe PB à lésion unique (*single lesion* ou SL),
- groupe PB ayant 2 à 5 lésions,
- groupe MB ayant plus de 5 lésions.

La bacilloscopie n'est pas indispensable à la mise en œuvre de la prise en charge thérapeutique. L'évaluation de l'infection lépreuse et des modalités de la réponse immunitaire n'est pas réalisée : l'IDR à la lépromine n'est plus utilisée en routine.

7.1.2. Médicaments anti-lépreux

7.1.2.1. La rifampicine (RMP) [RIFADINE®], **bactéricide** ; gélules à 300 mg ; posologie : 10 mg/kg. Pas d'émergence d'une résistance à la RMP, mais risque de sélection de mutants résistants. La PCR est la méthode d'identification rapide des souches de *M. leprae* résistants à la RMP. Contre-indications : allergie, hépatite chronique.

7.1.2.2. Les sulfones

Diamino-diphényl sulfone ou DDS ou sulfone mère [DISULONE®] (dapsone + oxalate de fer), **bactériostatique** ; comprimés à 100 mg ; posologie : 1,5 mg/kg/j (adulte : 100 mg).

Incidents, accidents :

- effets indésirables : cutané, neurologique, psychiatrique,
- anémie hémolytique (déficit en G6PD), méthémoglobinémie
- anémie hypochrome (apport de fer dans la DDS)
- aggravation des névrites et déclenchement d'ENL.

Résistances secondaires, en cours de traitement. Causes : monothérapie, doses insuffisantes, traitements irréguliers. Remèdes : polychimiothérapie, dose maximale d'emblée.

Résistances primaires, avant traitement.

Associée à la clofazimine pour éliminer les mutants résistants à la rifampicine.

7.1.2.3. La clofazimine (CLO) [LAMPRENE®), **bactériostatique** ; capsules de 100 mg ; posologie : 1 mg/kg. Incident : coloration de la peau en rouge violacée et donc stigmatisante ⇒ refus par certains patients du CLO. Pas de cas de résistance connus. Associé à la DISULONE®, pour éliminer les mutants résistants à la rifampicine.

7.1.2.4. Les nouveaux antibiotiques

Ce sont des bactéricides

- quinolones : ofloxacine, moxifloxacine,
- cyclines : minocycline,
- macrolides : clarithromycine,
- dérivés de la rifamycine : rifapentine.

7.1.3. Indications du traitement médical selon la forme de lèpre et/ou le nombre de lésions cutanées

7.1.3.1. Lèpres multibacillaires : LL, BL, BB

En pratique : > de 5 lésions

Buts du traitement : interrompre la transmission et traiter le malade

Indications : nouveaux dépistés et malades en rechute

Conduite pratique de la PCT

PCT recommandée par l'OMS dans les pays d'endémie :

- RMP : 10 mg/kg/mois, supervisée (Adulte : 600 mg/mois; Enfant de moins de 10 ans : 300 mg; de 10 à 14 ans : 450 mg)

- DDS : 1,5 mg/kg/j (A : 100 mg/j; Enfant de moins de 10 ans : 25 mg; de 10 à 14 ans 50 mg)

- CLO : 1 mg/kg/jour (A : 50 mg/j; Enfant de moins de 10 ans : 50 mg 2 fois par semaine; 10 à 14 ans : 50 mg tous les 2 jours) et en prise supervisée 3 mg/kg/mois (A : 300 mg/mois, Enfant de moins de 10 ans : 100 mg, de 10 à 14 ans : 150 mg).

Durée du traitement : 12 mois.

Alternatives

- protocole ROM : rifampicine 600 mg + ofloxacine 400 mg + minocycline 100 mg, une fois par mois en prise supervisée pendant 12 à 24 mois. Posologie chez l'enfant de 5 à 14 ans : rifampicine 300 mg + ofloxacine 200 mg + minocycline 50 mg)

- (ou) protocole PMM : rifampicine 600 mg (ou rifapentine 900 mg) + moxifloxacine 400 mg + clarithromycine 1 000 mg (ou minocycline 200 mg), une fois par mois en prise supervisée pendant 12 mois.

7.1.3.2. Lèpres paucibacillaires (TT, BT, 1 à 5 lésions)

But du traitement : traiter le malade

Indications : nouveaux dépistés et malades ayant rechuté

Conduite pratique de la PCT :

PCT recommandée par l'OMS dans les pays d'endémie :

- RMP : 10 mg/kg/mois, supervisée

- DDS : 1,5 mg/kg/j

Durée du traitement : 6 mois

Alternative :

Protocole ROM : rifampicine 600 mg, ofloxacine 400 mg, minocycline 100 mg, une fois par mois en prise unique pendant 6 mois.

7.1.3.3. Traitement « minute » des formes de début avec une seule lésion : Protocole ROM en prise unique.

L'OMS préconise la PCT-accompagnée (PCT-A) basée sur la remise, dès que le diagnostic est posé, de l'ensemble des plaquettes de PCT (6 à 12 mois selon la forme de lèpre) après s'être assuré qu'un accompagnement du malade par un membre de sa famille ou de son entourage est réalisé. L'OMS a initié un projet d'essai sur le terrain d'une PCT-uniformisée (PCT-U) de 6 mois, identique pour les PB et les MB. PCT-A et PCT-U ont pour but de lutter contre les problèmes d'irrégularité thérapeutique.

Problèmes des rechutes : le taux des rechutes mesure le succès thérapeutique pour un programme de lutte contre la lèpre, la rechute résultant généralement d'un traitement inadapté. En 2014, 106 pays ont signalé des rechutes avec 1312 cas de rechutes rapportés. Il faut tenir compte des rechutes tardives nécessitant de suivre les malades pendant au moins 7 ans

Problèmes liés à la résistance à la RMP : elle est étudiée par l'analyse de la séquence ADN du gène rpoB de *M. leprae* amplifié par PCR (laboratoire spécialisé). Il n'y a pas d'émergence de résistance à la RMP actuellement.

7.1.4. Traitement des réactions lépreuses

Le traitement anti-lépreux ne doit jamais être abandonné

7.1.4.1. Médicaments utilisés

- Corticoïdes : prednisolone 1 à 2 mg/kg/j (le meilleur traitement)
- Acide acétylsalicylique : 2 à 3 g/j
- Thalidomide : CONTERGAN® : comprimés à 100 mg, posologie : 6 mg/kg/j (Adulte : 300 à 400 mg), dose d'attaque à diminuer progressivement (100 mg par semaine). Contre-indication absolue : femme en âge de procréer et homme si femme en âge de procréer en raison de la forte tératogénicité.
- Clofazimine (LAMPRENE®) : action anti-inflammatoire à 300 mg/j (adulte)
- Pentoxifylline (TORENTAL®) : 1 200 à 1 600 mg/j, action moins rapide que la thalidomide, mais bonne tolérance, alternative à la thalidomide.

7.1.4.2. Conduite pratique du traitement des réactions lépreuses

ENL (type 2)

- En pratique : corticoïdes + LAMPRENE®
- Avec alternative : thalidomide + LAMPRENE®
- Si ENL d'intensité modérée : aspirine + LAMPRENE®
- Actuellement : pentoxifylline, 400 mg 3 fois par jour pendant 4 mois

Réaction reverse (type 1) : les médicament de choix sont les corticoïdes

7.2. Le traitement chirurgical de la lèpre

Bases du traitement chirurgical : la fréquence des infirmités ⇒ programme PIRP (Prévention des Infirmités lépreuses et réadaptation physique)

Quatre traitements chirurgicaux proposés

- chirurgie de propreté : drainage des suppurations
- chirurgie de régularisation ou d'amputation des extrémités mutilées
- chirurgie palliative des paralysies lépreuses
- chirurgie directe du nerf lépreux

Intérêts de la chirurgie de la lèpre :

- chirurgie palliative : son but est de restaurer l'essentiel des mouvements perturbés ou perdus ⇒ chirurgie des paralysies lépreuses : mains, pieds, paupières
- chirurgie directe du nerf lépreux : son but est de rétablir la fonction nerveuse ⇒ chirurgie des névrites lépreuses après traitement par corticoïdes + mise au repos du nerf par immobilisation du segment du membre et en l'absence de récupération : décompression chirurgicale par ouverture des canaux ostéo-fibreux et incision longitudinale de l'épinèvre épaissi ou greffe nerveuse (technique réservée à des centres spécialisés).

Indications de la chirurgie directe:

- névrites aiguës ou suraiguës hyperalgiques : névrites de l'ENL, névrites de la RR
 - névrites des nerfs tibiaux postérieurs : chez les porteurs d'anesthésie plantaire ou lors de la survenue du premier mal perforant plantaire.
- Il s'agit d'indications restrictives à ne pas différer

8. La prophylaxie de la lèpre

- dépistage et PCT précoces des formes M.B.
- pas de chimiothérapie préventive efficace,
- pas de vaccin. Le BCG seul ou associé à *M. leprae* tués : en pratique : BCG seul avant 15 ans et rappel, effet protecteur dans 26 à 61% des cas.

En 2013, un nouvel élan a été donnée à la lutte contre la lèpre : 17 pays se sont engagés à renforcer leurs services et à impliquer les personnes concernées : dépistage précoce, traitement complet de chaque patient, lutte contre l'exclusion (les femmes sont souvent moins bien prises en charge) : c'est

la déclaration de Bangkok. Certains pays ont déjà obtenus des résultats, ce qui prouve que la lutte est possible, à condition d'y mettre les moyens.

En conclusion

On peut parler d'élimination de la lèpre en tant que problème de Santé Publique et non d'éradication. Le dépistage et le traitement précoces de tous les cas, avant que les incapacités n'apparaissent, demeurent la stratégie fondamentale. C'est une stratégie de lutte de masse, d'où l'intérêt d'un diagnostic simplifié, le choix du traitement dépendant de la classification des cas en formes PB et MB.

Références

- Hansen GHA. On the etiology of leprosy. *Chir Rev* 1875; 55 : 459-489.
- Cole ST, Eighmeier K, Parkhill J et coll. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409,1007-1011.
- Flageul B. Prise en charge médicale actuelle de la maladie de Hansen. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2003, 96, 357-360.
- Bobin P. La lutte contre la lèpre dans le monde en 2004. Situation actuelle et perspectives. *Med. Trop.*, 2004, 64, 235-237.
- Morand J.J., Badiane C., Bobin P. Actualités de l'érythème noueux lépreux. *Med. Trop.*, 2004, 64, 423-430.
- Britton W.J., Lockwood D.N. Leprosy. *Lancet*, 2004, 363, 1209-1219.
- Bobin P. La lèpre. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses, 8-038-F-10, 2007, 22 p.
- Aubry P., Bobin P. Lèpre et syndrome de reconstitution immunitaire au cours du sida. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2008, 101, 58-59.
- Han X.Y., Seo Y.H., Sizei K.C. et al. A new mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am. J. Clin Pathol.*, 2008, 130, 856-864.
- OMS. Aide-mémoire sur la lèpre. Révisé en 2010. *REH*, 2010, 85, 46-48.
- Mish E.A., Berrington W.R., Vary J.C., Hawn T.R. Leprosy and the human genome. *Microbiology and molecular biology reviews*, 2010, 74, 589-620.
- OMS. Surveillance de la pharmaco-résistance de la lèpre. *REH*, 2011, 86, 237-240.
- OMS. Le point sur la lèpre, mise à jour de 2011. *REH*, 2011, 86, 389-400.
- Hali F., Benchikhi A., Latifi A., Boukry J., Smahi F., Sbai M. Lèpre histioïde au Maroc : étude retrospective de 18 cas. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 477-480.
- De Carsalade G.Y. La lèpre dans les DOM-TOM. Détection der la lèpre (nouveaux cas et rechutes) en 2011. *Bulletin de l'ALLF*, 2012, 27, 4.
- Vilain P., Larrieu S., Gerber A. et coll. La lèpre : une pathologie encore présente à La Réunion. *Le Bulletin de l'ALLF*, 2012, 27, 5-6.
- OMS. Situation mondiale de la lèpre, 2012. *REH*, 2012, 87, 317-328.
- OMS. Actualisation de la situation mondiale de la lèpre, 2012. *REH*, 2013, 88, 365-379.
- OMS. Situation de la lèpre dans le monde 2014 : nécessité d'un dépistage précoce des cas. *REH*, 2015, 90, 461-474.
- Aubry P. *Mycobacterium leprae*. Actualités permanentes en microbiologie clinique, 2015, Tome II, Section VI, Chapitre 5, Actinomycètes et mycobactéries, pp.1/11.
- OMS. Situation de la lèpre dans le monde, 2015 : l'heure est à l'action, à la responsabilisation et à l'inclusion. *REH* 2016 .91 :405-420.
- Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson VR, Busso P, McLuckie J, Loiseau C, Lawton C, Schoening J, Shaw DJ, Piton J, Vera-Cabrera L, Velarde-Felix JS, McDermott F, Gordon SV, Cole ST, Meredith AL. Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science*. 2016 Nov 11;354(6313):744-747.
- Perez-Heydrich C, Loughry WJ, Anderson CD, Oli MK. Patterns of mycobacterium leprae infection in wild nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in Mississippi, USA. *J Wildl Dis*. 2016 Jul;52(3):524-32.
- OMS. Situation de la lèpre dans le monde, 2016 :accélération de la réduction de la charge de morbidité. *REH* 2017 ; 92 : 501-519.

Pour en savoir plus : Le Bulletin de l'ALLF. Organe de l'Association des léprologues de langue française; Années 2002 à 2017 n° 1 à 32.