

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

SCD UNIV.LIMOGES

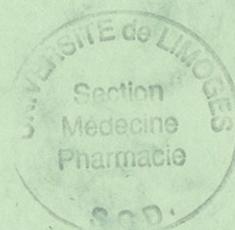


D 035 151907 5

ANNEE 2006

THESE N° 332 / 1

LA LEPRE : LE POINT EN 2006.



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 17 octobre 2006 à Limoges

par

M^{elle} Laure **JORDAN de CHASSAGNY**

née le 18 novembre 1981 à Colmar (68)

JURY

Madame **ROGEZ** Sylvie,

Madame **DELEBASSEE** Sylvie,

Monsieur **MARTIN** Christian,

Monsieur **ROGEZ** Jean-Philippe,

Président

Juge

Juge

Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean- Louis

BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE-CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT

OUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE- VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

PHARMACOGNOSIE

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

BATTU Serge

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE

CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE- VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE (en disponibilité)
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOFTI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
POUGET Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
ROUSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER

COURTIOUX Bertrand	Scé M. le Prof. DREYFUSS
DUMETRE Aurélien	Scé M. le Prof. DREYFUSS et MOESCH
FAURE Sébastien	Scé Mme le Prof. OUDART
YAHIAOUI Samir	Scé M. le Prof. BUXERAUD

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Sylvie ROGEZ

Professeur des Universités de Bactériologie- Virologie

Praticien hospitalier

Chef de Service de Virologie

Je vous remercie de l'aide précieuse que vous m'avez apportée en tant que directrice de thèse et aussi d'avoir accepté la présidence du jury.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Sylvie DELEBASSEE

Maître de Conférences au laboratoire de Bactériologie- Virologie

Je vous remercie de l'attention que vous portez à mon travail et d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Christian MARTIN

Praticien hospitalier

Je vous remercie pour votre aide dans ma recherche bibliographique, pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail et pour votre participation à mon jury de thèse.

A Monsieur le Docteur Jean- Philippe ROGEZ

Médecin des Hôpitaux

Je vous remercie d'avoir bien voulu vous intéresser à mon travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame de BELLEFON,

Documentaliste à la Fondation Raoul FOLLEREAU à Paris

Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et pour votre aide si précieuse.

J'espère avoir fait un bon résumé des documents que vous m'avez donnés.

A mes parents,

Maman, Papa, merci de m'avoir donné la possibilité de faire des études. Je vous en suis très reconnaissante. Merci aussi pour votre soutien et votre patience durant ces longues années.

A Clémence,

Ces années d'études, passées à tes côtés, me laisseront de très bons souvenirs.

Je te remercie pour ton amitié, tes conseils et ton soutien.

A Anne-lise,

Merci pour l'aide que tu m'as apportée. Elle a beaucoup de valeur à mes yeux.

C'est bon de savoir que je peux compter sur toi après ces années. Merci pour ton amitié.

A ceux qui font partie de ma vie,

Merci d'être là.

PLAN

INTRODUCTION

I- HISTOIRE DE LA LEPRE

A- L'Antiquité

- 1- L'Egypte
- 2- L'Inde
- 3- La Chine
- 4- La Perse
- 5- La Mésopotamie
- 6- Le Japon

B- L'extension de la lèpre dans le bassin Méditerranéen

- 1- L'extension
- 2- L'importance en France
- 3- Le Statut du lépreux et connaissance de la lèpre du XI^e au XIII^e siècle
- 4- Le déclin

C- L'extension aux autres continents

- 1- L'Afrique
- 2- L'Amérique
- 3- En Extrême-Orient et en Océanie

D- Connaissances scientifiques contemporaines. Petite chronologie depuis le XIX^e siècle

II- LA BACTERIE : *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

A- Taxonomie

B- Habitat

C- Morphologie et structure

- 1- Microscope optique
- 2- Microscope électronique
- 3- Culture

D- Caractères biochimiques

E- Constitution chimique et antigénique

F- Métabolisme

G- Génétique

H- Identification

I- Chimiorésistance

III- EPIDEMIOLOGIE DE LA LEPRE

A- Epidémiologie descriptive

B- Processus épidémiologique

1- Réservoir et source d'infestation

2- Voies d'extériorisation de *M. leprae*

a) La muqueuse nasale

b) La peau

c) Autres voies de dissémination

3- Voies de transmission

a) Transmission directe

b) Transmission indirecte

4- Voies de pénétration

a) Voie cutanée

b) Voie aérienne (respiratoire)

c) Conclusion

5- Facteurs de risque

a) Relatifs à l'environnement

b) Relatifs à l'agent pathogène

c) Relatifs au facteur pathologique

IV- IMMUNOLOGIE DE LA LEPRE

A- Immunopathologie de la lèpre

B- Les tests immunitaires

1- L'intradermoréaction à la lépromine de Mitsuda

2- Détection d'antigène PGL₁ et des anticorps anti-PGL₁

3- Le test de transformation lymphoblastique

4- Le test d'inhibition de la migration des leucocytes

C- Physiopathologie de la lèpre : relation hôte-bactérie

1- Les différentes modalités de la réponse immunitaire

2- Rôle des facteurs génétiques

V- CLINIQUE DE LA LÈPRE

A- Classifications de la lèpre

- 1- Classification de Ridley et Jopling (1962)
- 2- Classification de l'OMS (1996)

B- Evolution chez le sujet réceptif

- 1- Infection infraclinique
- 2- Période d'incubation
- 3- Passage à la maladie déclarée

C- Signes cliniques de la lèpre

1- Signes cutanés

- a) Lésions initiales
- b) La forme indéterminée (I)
- c) La forme tuberculoïde (TT)
- d) La forme lépromateuse (LL)
- e) Les formes « borderline » (BT, BB, BL)

2- Signes neurologiques : la névrite lépreuse

3- Signes ostéoarticulaires

4- Signes sensoriels et viscéraux

- a) Signes ophtalmologiques
- b) Signes ORL
- c) Signes viscéraux

5- Les maux perforants plantaires (MPP)

D- Etats réactionnels de la lèpre

1- Réaction de type 1

- a) La réaction réverse
- b) La réaction de dégradation

2- Réaction de type 2 ou l'érythème noueux lépreux

E- Formes particulières de lèpre

- 1- La lèpre nerveuse pure
- 2- La lèpre de Lucio
- 3- La lèpre histoïde de Wade

F- La lèpre et la grossesse

G- La lèpre de l'enfant

VI- DIAGNOSTIC DE LA LEPRE

A- Diagnostic clinique

- 1- Interrogatoire du patient
- 2- Examen de la peau
- 3- Test de sensibilité des taches cutanées
- 4- Palpation des nerfs
- 5- Examen des mains et des pieds

B- Diagnostic positif

- 1- Examen bactériologique
 - a) Examen direct
 - b) Inoculation à la souris
 - c) Réaction de la polymérase en chaîne (PCR)
 - d) Détection de la sensibilité de *M. leprae* à la rifampicine (PCR)
- 2- Examen histopathologique
- 3- Examen immunologique

C- Diagnostic différentiel

D- Examens complémentaires

- 1- Recherche d'une atteinte nerveuse
- 2- Examen de la vue : les complications oculaires
- 3- Recherche de réactions lépreuses
- 4- Les maux perforants plantaires

E- Cotation en degrés d'infirmités

VII- EVOLUTION ET PRONOSTIC

VIII- TRAITEMENT DE LA LEPRE

A- Rappel historique du traitement de la lèpre

- 1- Les produits végétaux
- 2- Les produits d'origine animale
- 3- Les produits chimiques
 - a) Les thérapeutiques anciennes
 - b) Les thérapeutiques récentes

B- Le traitement antibactérien

1- La polychimiothérapie (PCT) recommandée par l'OMS

- a) Les antibiotiques utilisés
- b) Les bases théoriques de la PCT
- c) Schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS
- d) Tolérance
- e) Résultats

2- Autres schémas à l'étude

3- Traitement de substitution

4- Les perspectives du traitement : discussion

C- Traitement des états réactionnels

1- La réaction réverse

2- L'érythème noueux lépreux (ENL)

D- Traitement des maux perforants plantaires

1- Prévention

2- Traitement des lésions constituées

E- Traitement des manifestations oculaires

1- Traitement des lésions de la périphérie de l'œil

a) Traitement d'une parésie palpébrale mais sans perte de la sensibilité

b) Traitement d'une parésie palpébrale compliquée d'une altération de la sensibilité cornéenne

c) Traitement des plaies de la cornée

2- Traitement des lésions de l'œil par infiltration par *M. leprae*

3- Traitement des réactions inflammatoires

4- Le glaucome

F- Chirurgie

1- La chirurgie nerveuse

2- La chirurgie palliative

3- La chirurgie des ostéites

IX- PROPHYLAXIE DE LA LEPRE

A- Dépistage

B- Traitement

C- Protection des contacts

1- Le vaccin

2- Les mesures prophylactiques

D- Prévention au niveau du milieu de transmission

E- Education sanitaire

F- Prévention des invalidités

X- LA LUTTE CONTRE LA LEPRE

A- Dépistage

B- Traitement

C- Contrôle des malades

D- Surveillance et protection des contacts

E- Prévention et traitement des mutilations

F- Comptabilité des lépreux

G- Les systèmes de lutte contre la lèpre

H- L'évaluation de la lutte contre la lèpre

CONCLUSION

INTRODUCTION

Il n'y a pas si longtemps, la lèpre était encore perçue comme un fléau punitif, marque de la justice divine.

Nous savons aujourd'hui que la lèpre ou maladie de Hansen est une maladie infectieuse endémique due à *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Le mode de transmission du bacille n'a jamais été clairement identifié, mais la transmission s'effectue probablement à partir de bacilles contenus dans les sécrétions nasales et dans la salive. L'incubation de la maladie est longue et dure souvent plusieurs années.

La lèpre se manifeste sous différentes formes cliniques, qui se distinguent entre elles, par la réponse immunitaire à médiation cellulaire du sujet face au bacille.

Les symptômes de la lèpre sont principalement des lésions cutanées marquant et des troubles nerveux.

Il existe depuis quelques années, un traitement reconnu de la lèpre, une polychimiothérapie associant plusieurs antibiotiques, qui est rapidement efficace s'il est prescrit suffisamment tôt. Un problème important cependant perdure, c'est le risque de survenue de réactions immunologiques pendant ou après le traitement, avec un risque de complications névritiques pouvant entraîner des paralysies et des infirmités définitives.

Cette maladie millénaire qui a toujours inspirée la répulsion, le dégoût et la marginalisation du lépreux, atteignait encore il y a une quinzaine d'années 14 millions de personnes dans le monde. Suite à de grands efforts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en association avec de nombreuses Organisations Non Gouvernementales (ONG), ce chiffre n'est plus maintenant que de l'ordre de 1 million, le nombre d'infirmités restant de 2 millions.

Nous nous intéresserons au cours de cette étude à la lèpre dans sa globalité : son histoire, l'étude du bacille, l'épidémiologie mondiale actuelle et le rôle de l'immunologie dans cette maladie. Puis nous nous appliquerons à décrire les multiples symptômes de la lèpre, essayant de bien distinguer les différentes formes cliniques par l'intermédiaire du diagnostic. Ensuite, nous étudierons le traitement actuel de la maladie et nous essayerons de dégager des idées directrices concernant les efforts qui doivent être faits en matière de traitement, de prophylaxie et de lutte contre la lèpre au cours des années à venir.

I- HISTOIRE DE LA LÈPRE

Aujourd'hui encore, l'origine géographique de la lèpre reste floue.

Jusqu'en 2001, la connaissance historique de la lèpre était purement bibliographique et archéologique, les textes anciens indiquaient d'où provenait la maladie et comment elle avait évolué. Plusieurs de ces textes retrouvés témoignaient de la présence de la lèpre en Chine, en Inde et en Egypte environ 600 ans avant JC.

Ils laissaient également penser que le point de départ de la maladie était l'Inde. La lèpre se serait alors propagée par le monde aux cours des déplacements humains, dans deux grandes directions :

- vers l'Occident à l'occasion du trafic commercial entrepris par les Phéniciens depuis l'Extrême-Orient puis lors du retour en Europe des soldats grecs à l'occasion de la fin de la campagne des Indes d'Alexandre le Grand. A partir de la Grèce, la maladie se serait répandue autour du bassin méditerranéen puis plus largement avec les Romains,
- vers l'Orient : en Chine puis au Japon pour attendre au XIX^e siècle, les Iles du Pacifique comme la Nouvelle-Calédonie (1*).

Cependant depuis 2001, de nouvelles théories scientifiques sont venues bouleverser les précédentes, historiques car des chercheurs étudient le génome de la bactérie : *M. leprae*. En effet, l'histoire de la lèpre est inscrite dans son génome. Grâce à des méthodes d'études génomiques comparatives utilisées dans la recherche scientifique, les relations généalogiques entre les génomes peuvent être déterminées et l'origine de la bactérie révélée. C'est ainsi que le génome de *M. leprae* est actuellement étudié, ce qui permet de connaître de façon plus précise les origines géographiques de la maladie.

Suite à ces recherches scientifiques, deux scénarios possibles se dégagent, ils sont différents des théories bibliographiques précédentes.

La maladie serait originaire de l'Afrique de l'Est ou du Proche-Orient et se serait propagée au gré des migrations humaines qui se sont succédées au cours de l'histoire. Elle pourrait donc avoir débuté aux Indes ou en Ethiopie/ Somalie.

Le fait que le génome de *M. leprae* présent en Afrique de l'Ouest soit plus proche de celui de *M. leprae* européen (ou en Afrique du Nord) que du génome de *M. leprae* de l'Afrique de l'Est tend à montrer que la lèpre a été introduite en Afrique de l'Ouest non pas par les migrants originaires de l'Afrique de l'Est mais plutôt par les colons, explorateurs et

commerçants porteurs de la maladie et venant de l'Europe ou de l'Afrique du Nord. De l'Afrique de l'Ouest, la lèpre a été ensuite transmise en Amérique du Sud (Brésil) et aux Iles Caraïbes au XVIII^e siècle par le commerce des esclaves ainsi qu'en Amérique du Nord par le colonialisme. Cette hypothèse est confirmée par le fait que le génome de la souche de *M. leprae* introduite en Amérique est proche de celui présent en Europe ou en Afrique du Nord, ce qui indique que le colonialisme et l'émigration depuis le vieux continent ont très certainement contribué à l'introduction de la lèpre dans le Nouveau Monde . Le mouvement des génomes au cours de l'histoire à travers les continents est représenté sur la figure 1 (1).

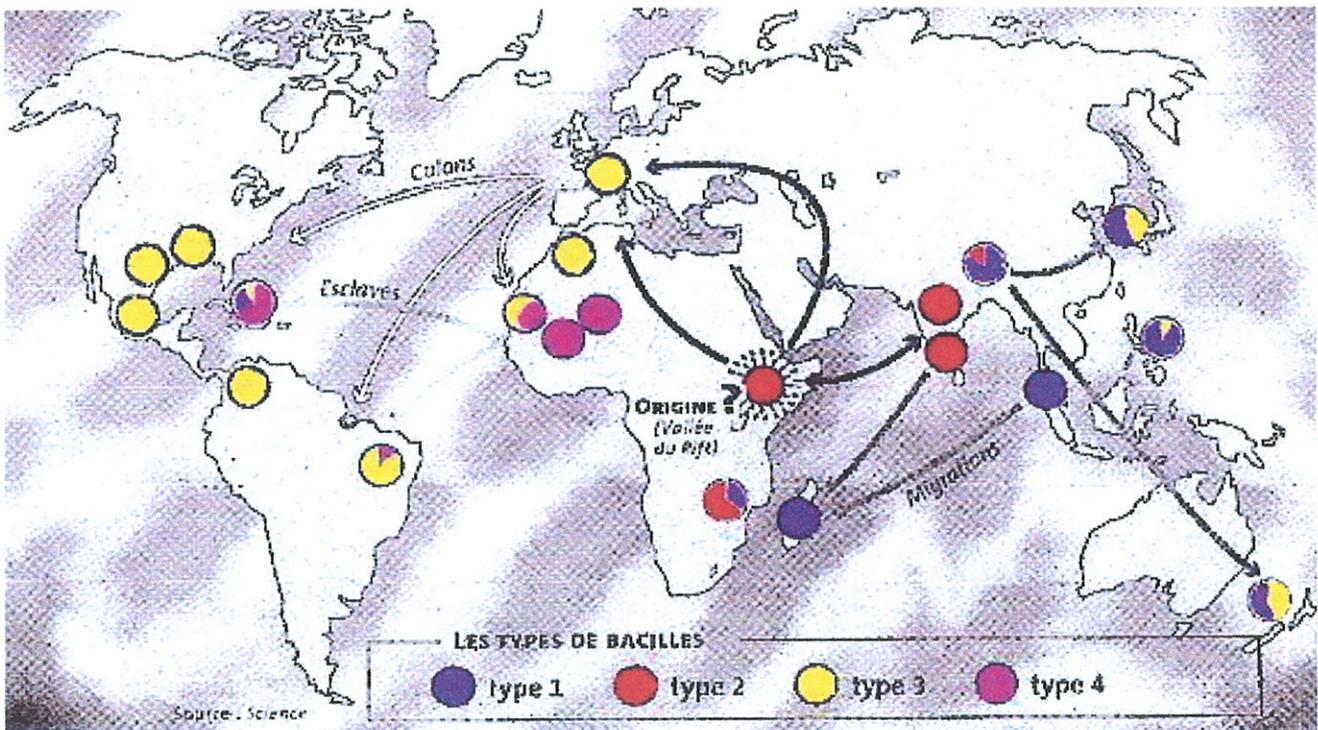


Figure 1 : La dissémination de la lèpre dans le monde en fonction du génome du bacille (2).

Les flèches indiquent les déplacements humains

Les ronds indiquent les foyers endémiques de la lèpre au cours de l'histoire ainsi que le type génomique du bacille qu'on leur attribue.

A- L'ANTIQUITE

De nombreux écrits anciens et des découvertes archéologiques ont été retrouvés sur les différents continents ; ils montrent la présence de la lèpre chez différentes civilisations antiques.

1- L'Égypte

L'Égypte possède de nombreux témoignages très anciens qui prouvent qu'elle a été touchée par la lèpre, il y a très longtemps.

Cependant elle était aussi victime d'autres maladies aux manifestations cutanées. Il est donc encore difficile d'attribuer des marques retrouvées sur les momies à une maladie en particulier. C'est ce qui explique que Ruffer et Sacchs n'ont pu, après l'étude de momies embaumées qui dataient de 3000 à 6000 ans, conclure avec certitude qu'il s'agissait de la lèpre.

En 1955, un vase anthropomorphe montrant un faciès léonin (caractéristique de la lèpre lépromateuse) a été découvert dans le temple d'Aménophis III, il datait de la captivité des Hébreux en Égypte (3). La lèpre existait donc en Égypte vers 1300 avant JC.

Quelques années plus tard, en 1980, la preuve indiscutable de la présence de la lèpre en Égypte deux siècles avant JC, fut apportée par la découverte de 4 crânes qui présentaient des stigmates de la maladie (lésions au niveau du nez) découverts dans l'oasis de Dakheh (4).

Les égyptiens savaient même distinguer deux formes cliniques de la lèpre : une lépromateuse et l'autre neurale comme en témoigne le papyrus d'Ebers (1300 à 1000 avant JC) (3).

2- L'Inde

Comme le montrent les études génomiques récentes, l'Inde est certainement le pays d'origine de la lèpre.

Ces études scientifiques sont confirmées par les textes anciens indiens retrouvés dans lesquels on découvre des descriptions de la maladie. La lèpre a été décrite sous le terme de *Kushta* dans les « *Charaka* » et « *Susruta-Samhita* », qui étaient les plus anciens livres de la médecine indienne (600 avant JC) et qui à l'époque étaient le résultat d'une longue période de traditions et de transmission orales. C'est en particulier dans le « *Susruta-Samhita* » que furent apportées des précisions sur les symptômes et le traitement de la maladie :

- La Vat-Rakta, caractérisée par des fourmillements, une hypoesthésie, une anhydrose, des griffes (lèpre névritique),
- Le Arun-Kushta, dont les symptômes correspondent à ceux de la lèpre maligne (3).

3- La Chine

Plusieurs siècles avant notre ère, la lèpre faisait déjà des ravages en Chine et elle terrorisait la population.

Pendant plusieurs dynasties, les chinois ont étudié cette maladie et ont recherché les causes. On distingue trois périodes de leur étude :

- La 1^{ère} période s'étend de 475 avant JC à 220 après JC : elle est marquée par une prise de conscience de la lèpre,

- La 2^{ème} période de 265 après JC à 907 après JC : les chinois commencèrent à observer des symptômes de la lèpre avec plus de précision. Pour la première fois, la cause du mal fut attribuée à un facteur pathogène vivant, une sorte de ver venimeux,

- La 3^{ème} période de 960 après JC à 1911 après JC, décrit le caractère contagieux de la lèpre.

Les chinois avaient déjà réussi à identifier certains symptômes de la lèpre : les os qui deviennent fragiles, les poils qui tombent et une faiblesse musculaire. A partir de ces symptômes, ils ont essayé de classer les différents types de lèpre.

Bien que la médecine chinoise regorgeait de nombreux remèdes contre la maladie (qui avaient pour but d'éliminer le mal, de faciliter la circulation du sang ou encore de favoriser le renforcement de l'énergie) la mesure prophylactique la plus utilisée restait l'exclusion du malade pour protéger le reste de la population (5).

4- La Perse

La Perse correspond à l'Iran actuel.

D'après Hérodote, la lèpre sévissait dès le V^e siècle avant JC et était désignée par le mot « *Pisaga* » ; or, actuellement en Iran, les termes *Pes* et *Pesegi* signifient « la lèpre ».

D'après Klingmuller, dans l'ancienne écriture cunéiforme de l'ancienne *Chaldée*, le mot « *Isruba* » désignait une maladie contagieuse qui entraînait l'expulsion du malade hors de la communauté (3).

5- La Mésopotamie

La Mésopotamie était une région qui regroupait différents pays : la Turquie, la Jordanie, Israël, l'Irak et la Syrie.

La présence de la lèpre en Mésopotamie fut décrite très tôt, non seulement par des textes historiques mais également par des textes religieux comme la Bible. L'idée selon laquelle la lèpre était la punition d'un péché ne remonte pas aux Hébreux mais beaucoup plus loin, comme en témoignent des manuscrits égyptiens et chinois. Mais c'est par l'intermédiaire de la Bible que cette idée de péché, de faute morale, s'est répandue plus largement en Occident.

En Israël, Moïse écrivit le « Lévitique » qui comptait un chapitre médical. Dans ce recueil, il décrit les manifestations cutanées connues à l'époque sous l'appellation *Tsar-Ath* qui désignait également le péché. L'élément symptomatique était « *la tache blanc-rosé, dépressive, miroitante, extensive, sur laquelle le poil blanchit* ». Plus loin nous pouvons lire : « *s'il y apparaît un ulcère alors c'est la lèpre* ». En réalité, Moïse a décrit les symptômes de la maladie dans le but de réaliser un diagnostic rapide de la lèpre afin d'isoler au plus vite le malade de la population. Seuls les symptômes tels que la dyschromie et l'ulcération étaient pris en compte lors de ce diagnostic.

Bien des siècles plus tard, ces textes furent étudiés par des chercheurs. Pour Gramberg, cette tache blanche décrite par Moïse, était une manifestation de la tuberculose et pour Munch, il s'agissait du vitiligo.

En revanche, Danielssen et Boeck pensent que le *Zara-Ath* est bien la lèpre. Pour Jeanselme, la lèpre, maladie exclusivement humaine, ne pouvait apparaître sur des objets inanimés.

La présence de la lèpre en Mésopotamie semble donc encore très discutée (3).

6- Le Japon

Bien que le Japon soit une île, donc isolée du reste du monde, il fut lui aussi touché par la maladie il y a longtemps.

En effet, la présence de la lèpre au Japon remonte au VI^e siècle (6). La lèpre était nommée alors Raibyô. Elle est décrite comme une maladie contagieuse qui provoque la chute des sourcils, l'enrouement de la voix, l'effondrement du nez et la mutilation des extrémités comme on peut le lire dans le *Reinogige*, commentaire de *Taiho-rei*, ouvrage japonais de jurisprudence (702 après JC) (7).

Sous l'influence du bouddhisme, on considérait que la maladie était kharmique, elle était rapportée aux fautes commises au cours des vies antérieures.

La tradition rapporte que l'impératrice Kômyô a pansé les plaies des lépreux. En effet, au départ, ces derniers faisaient l'objet de compassion puis ils furent rapidement discriminés à cause du développement du concept d'impureté et de la terreur provoquée par les déformations corporelles (6).

B- L'EXTENSION DE LA LÈPRE DANS LE BASSIN MÉDITERRANÉEN

1- L'extension

La lèpre se serait propagée par l'intermédiaire des Phéniciens, puis par les Grecs et enfin par les Romains qui l'ont apportée dans le bassin oriental de la Méditerranée. En effet, Hippocrate la décrit en Grèce sous le nom de « *satyriasis* ». C'est l'école d'Alexandrie (300 avant JC) qui a donné, avec Galien, de bonnes descriptions cliniques de la maladie avec des termes décrivant des symptômes comme « *lepra* » : manifestations cutanées, « *éléphantiasis* » : hypertrophie des membres, « *leontasis* » : faciès léonin, « *ophiasis* » : chute des poils et des cheveux. Puis au début de l'ère chrétienne, suite aux guerres, les légions romaines propagèrent la maladie en Europe. La Gaule fut la première touchée puis les Iles Britanniques, et ses voisins directs : la Germanie et l'Ibérie. La Scandinavie fut contaminée par les Vikings de retour d'Angleterre (3).

Il est également probable que l'Égypte ait joué un rôle dans la contamination de l'Europe car ce pays était une plaque tournante pour les échanges entre les pays européens, ceux de l'Afrique Noire (avec l'esclavage) et ceux de l'Asie (par les guerres) (8). En réalité, la lèpre était déjà présente en Europe avant les croisades (XI^e au XIII^e siècle) mais celles-ci se sont chargées de transformer l'endémie assez faible d'ailleurs en véritable épidémie (3).

2- L'importance en France

L'acmé de la maladie fut atteint aux XII^e-XIII^e siècles, alors Mezeray disait qu'« *il n'y avait ny ville ny bourgade qui ne fut obligée de bâtir un hôpital pour les retirer (les ladres)* » (9).

Il est difficile d'avoir des chiffres précis exprimant l'incidence de la maladie en France car on ne connaît toujours pas exactement l'importance de la population de l'époque.

Au XII^e siècle, il y avait 8 millions d'habitants en France. Louis VII créa 200 léproseries dont chacune n'abritait qu'une dizaine de lépreux, on pourrait donc estimer qu'à ce moment là, il y avait 2 000 à 5 000 lépreux en France (soit 2,5/10 000 à 6,25/10 000 habitants).

Au siècle suivant, sous Philippe Auguste, le royaume s'est agrandi, la population a augmenté, on estime qu'il y avait alors 2 000 léproseries soit 12 000 à 15 000 lépreux (soit 10/10 000 à 15/10 000 habitants) (10).

3- Le statut du lépreux et la connaissance de la lèpre du XI^e au XIII^e siècle

Que sait-on sur la lèpre au XI^e siècle ? Apparemment pas grand chose ou du moins, il existait une grande confusion, il n'y avait pas de traitement, on s'en remettait à Dieu.

Le malade était dépisté et sa maladie diagnostiquée après un examen approfondi et l'observation de certains symptômes que l'on associait alors à la lèpre. Par exemple une étude de la sensibilité des extrémités était réalisée ainsi qu'une étude de la fluidité du sang ou encore une épreuve de chant afin d'évaluer la raucité de la voix.

Mais à l'époque et depuis Aristote et Galien, c'était la théorie des quatre humeurs (sang, bile, phlegme et atrabile) qui faisait référence. Albucassis avait donc associé à ces quatre humeurs, quatre formes cliniques du mal ; par exemple l'« éléphantine » due à l'atrabile, la « serpentine » due à la phlegme, la « léonine » associée à la bile ou encore la « vulpine » d'origine sanguine.

Les théories étiologiques de la maladie de l'époque paraissent de nos jours fantaisistes : la lèpre pourrait être une maladie vénérienne, elle pourrait être due au froid ou être transmise par un aliment (poissons divers, vin). Cette confusion lèpre/maladie vénérienne n'était pas une théorie novatrice puisqu'elle existait depuis l'époque gréco-romaine.

Mais à cette époque où la religion chrétienne était omniprésente, la lèpre semblait être une punition divine du péché humain et cette idée était largement exploitée par l'Eglise et par l'iconographie religieuse (11).

Face à la méconnaissance de la maladie, la seule mesure d'hygiène prise était l'éviction des lépreux de la vie publique. Le présumé « lépreux » faisait l'objet d'une véritable expertise médicale avec des médecins experts et des juges désignés. Après le diagnostic de la maladie, le lépreux était convoqué devant un tribunal qui prononçait son exclusion sociale. Le malade ne pouvait alors plus exercer que des professions dites « infamantes » : équarisseur, fossoyeur et charpentier (à condition que les planches fabriquées ne servent uniquement qu'à confectionner des cercueils de condamnés à mort). Le lépreux assistait ensuite à une cérémonie dite de « mise hors du siècle », officinée par le curé de la paroisse.

Il devait alors abandonner sa famille et ses biens pour être conduit à l'écart du village ou de la ville où il s'installait soit dans une habitation isolée, soit dans une léproserie barricadée où il était soumis à une discipline quasi-monacale.

Les lépreux étaient nourris et vêtus par l'Eglise, ils pouvaient aussi être autorisés à mendier s'ils signalaient leur présence à l'aide d'une « cliquette » en bois qui tourne comme le montre la figure 2 (8).



Figure 2 : Peinture du XV^{me} siècle représentant un lépreux qui signale sa présence avec une cliquette aux portes de la ville (4).

Les léproseries étaient généralement placées près d'un cours d'eau (parce que les bains étaient considérés comme salutaires) mais en aval des cités pour éviter le passage de l'air vicié sur les villes. Parfois on utilisait des îlots pour isoler les lépreux par exemple la léproserie de l'île inhospitalière de la Désirade (à 10-12 Km de l'est de la Guadeloupe) où l'on ne pouvait accéder que par beau temps et mer calme, évitant ainsi toute tentative d'évasion (8).

Quelques révoltes des lépreux face à ces conditions de vie imposées ont eu lieu mais toutes ont été contenues.

En 1321 sous Philippe II Le Long, dans un contexte de psychose, la rumeur publique accusait les lépreux d'avoir empoisonné les sources et les fontaines, rendant le consommateur lépreux à son tour. A cette occasion, des milliers de lépreux furent torturés et brûlés après ordre de Philippe II Le Long ; ce dernier désirait s'emparer des biens des léproseries. Cette persécution dura un siècle (4).

4- Le déclin

Au XIV^e siècle, après 300 ans de mesures d'isolement des malades, le fléau commença à décroître en Europe. Les léproseries étaient désertées et devinrent des couvents. Les malades furent autorisés à mendier dans les villes, il y avait donc cohabitation entre les malades et les sujets sains (11).

Plusieurs explications furent apportées pour justifier le retrait de la maladie en Europe mais aucune n'est réellement convaincante.

Pour Chassinand, la cause responsable du déclin de la lèpre réside dans l'antagonisme entre la lèpre et la tuberculose. Cette dernière est plus contagieuse, elle a une extension plus large lorsque les 2 maladies sont mises en présence. Le contact au bacille de Koch (bacille de la tuberculose) semble prémunir contre une attaque ultérieure au bacille de Hansen (bacille de la lèpre). Mais on sait maintenant que seuls les sujets porteurs d'une immunité cellulaire vis-à-vis de *M. leprae* peuvent être protégés par un contact avec le bacille de la tuberculose, en revanche les sujets déficients de cette immunité peuvent contracter la lèpre après un tel contact.

On peut également penser, tout simplement que le déclin de la lèpre pouvait être la conséquence d'une mort massive des lépreux. En effet, au XIV^e siècle, l'Europe fut ravagée par une épidémie de peste noire. Les lépreux, personnes immunodéprimées, étaient regroupées dans des léproseries où les conditions d'hygiène et de vie étaient minimales. Il semblerait logique de penser qu'ils furent les premiers touchés par l'épidémie de peste. Mais Girard a ensuite montré que les lépreux mis en contact avec la peste étaient plus résistants que les sujets sains. En effet, le bacille de Hansen provoquerait une modification du territoire lymphatique et plus largement de tout le système humoral avec notamment une hypergammaglobulinémie (support des anticorps) qui agirait donc comme un facteur de résistance face à la peste. Girard a donc émis l'hypothèse que si de nombreux lépreux sont morts au moment des épidémies de peste, cela n'était que la conséquence d'une mort massive (causée par la peste) des religieux qui soignaient les lépreux (4).

Quelles que soient les raisons, à partir du XIV^e siècle la lèpre décrût rapidement si bien qu'elle avait presque complètement disparu d'Europe Centrale et Occidentale au XVII^e siècle. Il persistait cependant des foyers endémiques en Europe Méridionale et en Scandinavie. En Norvège, il existe un relevé systématique de tous les cas de lèpre depuis 1856 jusqu'aux derniers connus dans les années 1950.

On a remarqué que la décroissance de la maladie coïncidait avec l'isolement des cas connus et l'amélioration du niveau de vie, aussi bien au niveau de l'hygiène que de l'alimentation (4).

C- L'EXTENSION AUX AUTRES CONTINENTS

1- L'Afrique

De l'Égypte, un des plus anciens foyers de la maladie, la lèpre s'est propagée dans toute l'Afrique Noire à la suite des guerres, des mouvements de population et des trafics commerciaux (9).

Au XIX^e siècle, lors de la pénétration européenne en Afrique, la lèpre était endémique. A partir de 1955, des campagnes de lutte en masse contre la lèpre commencèrent à être organisées. C'est en Afrique que l'on a observé les prévalences les plus élevées de la lèpre (4).

2- L'Amérique

Il est maintenant admis que la lèpre n'existait pas dans l'Amérique précolombienne (4). L'étude de 1885 momies précolombiennes n'a pas montré à Pesca (1955) de lésions hanséniennes, mais les stigmates d'autres maladies comme la syphilis, la leishmaniose et le pian (9).

Il semble donc que ce sont les soldats et les commerçants espagnols et portugais qui ont importé la lèpre en Amérique Centrale et en Amérique du Sud. D'ailleurs, au moment de la conquête du Nouveau Monde, la maladie était encore très répandue dans la péninsule ibérique.

C'est la traite des noirs qui introduisit la lèpre en Amérique du Nord ; c'est ce qui explique que pendant longtemps la Floride et la Louisiane furent de petits foyers endémiques (3).

Plus tard, ce furent les chinois et les japonais qui diffusèrent la lèpre sur la côte pacifique (9).

3- En Extrême-Orient et en Océanie

Là aussi ce furent les déplacements humains qui permirent à l'endémie de s'étendre. La lèpre qui était à l'origine en Chine, a ensuite gagné le Vietnam puis le Japon (9).

Au cours du XIX^e siècle, l'immigration chinoise amena l'infection en Indonésie puis vers les Iles du Pacifique et la Polynésie jusque-là indemnes.

L'Australie fut contaminée par des chinois et des canaques venus travailler.

Avant la mise en œuvre de la poly-chimiothérapie (PCT), le nombre de personnes malades de chaque région du monde est mentionné dans le tableau I:

Région de l'OMS	Année	Nombre de lépreux (en milliers)
<i>Afrique</i>	1975	3 500
<i>Amérique</i>	1975	400
<i>Asie du Sud-Est</i>	1981	5 350
<i>Europe</i>	1975	25
<i>Méditerranée Orientale</i>	1981	250
<i>Pacifique Oriental</i>	1975	2 000
Total		11 525

Tableau I : Nombre de lépreux exprimé en milliers par région du monde en 1975 ou 1981.

De manière générale et après étude historique, on peut dire que l'extension de la maladie de par les continents et les pays, durant les siècles, a été facilitée par le manque d'hygiène et par la promiscuité entre les malades et les sains (9).

D- CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES CONTEMPORAINES. PETITE CHRONOLOGIE DEPUIS LE XIX^e SIECLE.

Je relaterai ici succinctement les principales étapes qui ont marqué l'avancement des connaissances scientifiques de la lèpre et celles qui ont vu la naissance d'associations dont le but était de coordonner les activités pour lutter contre celle-ci:

- 1847 : Danielsen et Boeck, deux dermatologues norvégiens, publient un traité dans lequel ils décrivent avec précision la lèpre tubéreuse (lépromateuse) ;
- 1863 : Virchow décrit l'histopathologie de la lèpre lépromateuse ;
- 1873 : Hansen, un norvégien, découvre l'agent pathogène de la lèpre sur des préparations colorées ; ce germe portera son nom : le bacille de Hansen ;
- 1919 : Mitsuda décrit la réaction à la lépromine ;

- 1931 à la IV^e Conférence internationale de Manille, l'Association Internationale contre la Lèpre fut créée et décida de réaliser un congrès sur la lèpre tous les cinq ans ;
- 1950 : Brand entame la chirurgie réparatrice ;
- 1958 : Mise en place à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) d'une unité qui s'occupe de la lèpre ;
- 1960 : Shepard montre au CDC d'Atlanta que le bacille se multiplie après inoculation dans un coussinet plantaire de souris ;
- 1967 : l'Association des Léprologues de Langue Française (ALLF) est fondée ;
- 1971 : Kirhheimer et Storrs montrent que l'on peut obtenir une multiplication massive du bacille par inoculation de *M. leprae* chez un tatou à neuf bandes ;
- 1986 : l'Union Internationale contre la Lèpre est constituée pour aider les pays où la lèpre est endémique (4) (9).

Pour un récapitulatif des grandes avancées en matière de médicaments, je n'aborderai le sujet que dans le chapitre VII- TRAITEMENT, A- Rappel historique.

II- LA BACTERIE : *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

A- TAXONOMIE

Le bacille de Hansen est un schisomycète :

- classe : Actinomycetales
- ordre : Mycobacteriales
- famille : Mycobacteries
- genre : Mycobacterium (4).

B- HABITAT

Bien que la lèpre ait été observée à l'état sauvage de manière anecdotique sur des tatous à neuf bandes et sur le singe mangabey, on considère que le réservoir essentiel de la maladie est l'homme (12).

C- MORPHOLOGIE ET STRUCTURE

1- Microscopie optique

- Le bacille normal se colore uniformément en rouge vif par la méthode de Zielh-Nielsen. Rappelons que cette méthode consiste à colorer le bacille avec de la fuschine dans un premier temps puis à le soumettre à l'action de l'acide et de l'alcool ; si le bacille résiste et qu'il conserve la coloration, on dit qu'il est acido et alcoolo-résistant (BAAR); c'est le cas pour le bacille de Hansen.

M. leprae apparaît par cette méthode sous la forme d'un bâtonnet rouge, immobile, rectiligne, aux extrémités arrondies, qui mesure 1 à 8 μm de long sur 0,3 à 0,5 μm de large.

Une des particularités du bacille de Hansen est qu'il se rassemble en « paquets de cigares ». Dans les lésions lépromateuses, les bacilles se regroupent en amas arrondis de 50 à 100 μm de diamètre que l'on appelle globi comme on peut le voir sur la figure 3. Les globis sont intracellulaires, en effet le bacille pénètre dans un macrophage, il s'y multiplie puis avec ses descendants envahit la cellule, repousse le noyau et le cytoplasme sur le bord. Ils provoquent la dégénérescence de la cellule.

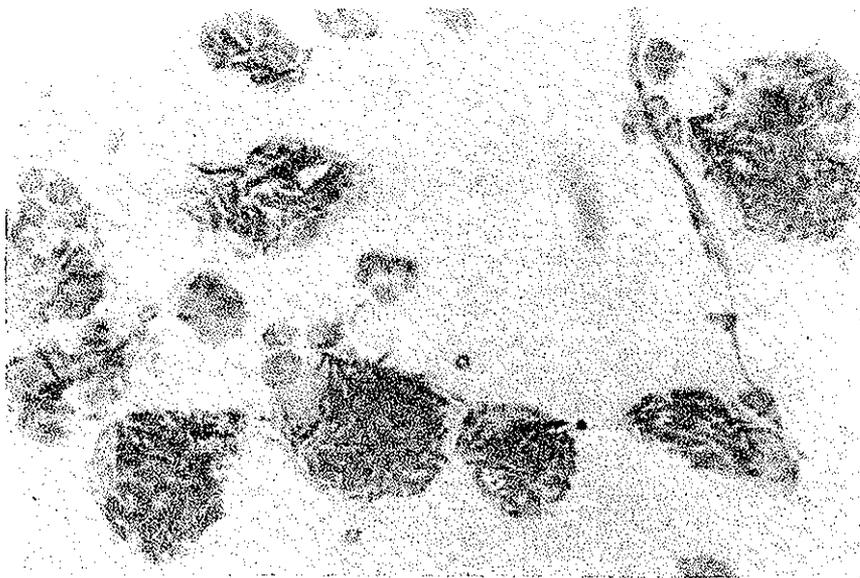


Figure 3 : Photo représentant des globis (prélèvement issu de la muqueuse nasale) (4).

- Le bacille en dégénérescence se rencontre chez les malades en traitement et représente un stade de destruction du bacille.

Ce bacille ne se colore pas uniformément par la méthode de Zielh-Nielsen et présente un aspect granuleux (12).

Pour évaluer l'importance de l'infection chez l'homme, on dispose de 2 paramètres :

- L'indice bacillaire (IB) de Ridley qui recense le nombre de BAAR par champ microscopique selon l'échelle logarithmique de Ridley et Jopling observable sur le tableau II. Cet indice se détermine à partir de frottis de muqueuse nasale et de suc dermique prélevés sur le corps du sujet.

<i>Indice bacillaire</i>	<i>BAAR par champ microscopique</i>
6+	Plus de 1000 par champ
5+	100 à 1000 par champ
4+	10 à 100 par champ
3+	1 à 10 par champ
2+	1 à 10 par 10 champs
1+	1 à 10 par 150 champs
0	0 par champ

Tableau II : Echelle logarithmique de Ridley et Jopling (4)

- L'indice morphologique (IM) de Rees exprime le pourcentage de germes uniformément colorés observés à l'immersion, au microscope photonique c'est-à-dire les bacilles viables (4).

2- Microscopie électronique

Nous n'entrerons pas dans le détail d'une description cellulaire mais n'aborderons que les éléments caractéristiques du bacille de Hansen. Le schéma figure 4 représente l'aspect de *M. leprae* au microscope électronique.

M. leprae a un aspect moussieux car il est entouré d'une zone constituée de mycosides, transparente aux électrons qui ressemble à une capsule.

La paroi est composée de deux couches principales :

- une interne : opaque aux électrons correspondant au peptidoglycane,
- une externe : transparente aux électrons correspondant au lipolysaccharide.

La membrane cytoplasmique est constituée de deux couches de 3 µm d'épaisseur séparées par un espace de faible densité, elle est donc symétrique.

Le cytoplasme de *M. leprae* peut parfois renfermer des inclusions paracrystallines (particules de 8 nm de diamètre), particularité propre à son espèce (12).

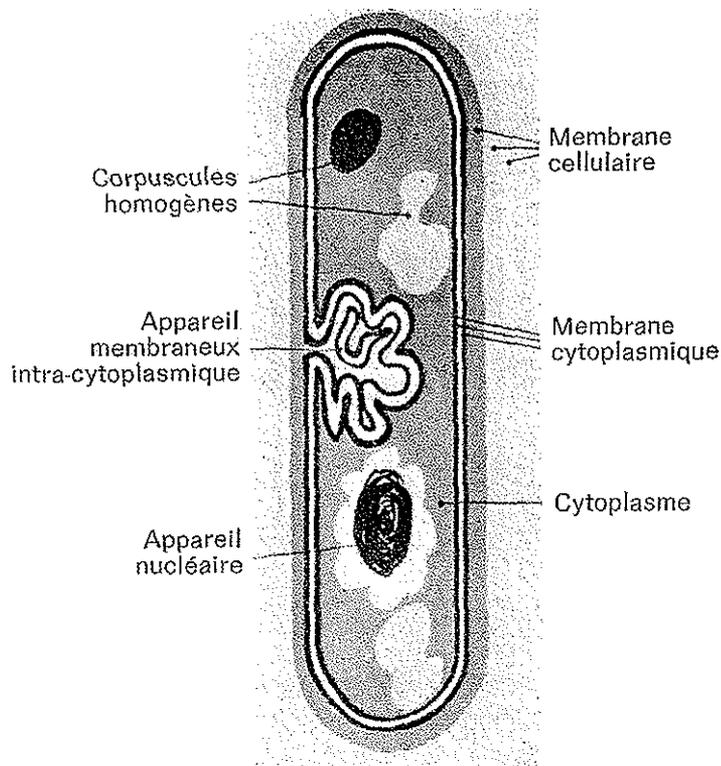


Figure 4 : Schéma du *M. leprae* vu au microscope électronique (4).

3- Culture

M. leprae est un bacille intracellulaire ayant un tropisme pour les macrophages et les cellules de Schwann (12). Les cellules de Schwann constituent une gaine qui entoure les nerfs périphériques.

La prédilection de *M. leprae* pour les cellules de Schwann est probablement déterminée par la liaison de la mycobactérie au domaine G de la chaîne $\alpha 2$ de la laminine2. La laminine2 est un composant de base de la laminine des cellules de Schwann, sa présence se restreint aux nerfs périphériques. Ce phénomène explique le tropisme de *M. leprae* pour les nerfs périphériques. Plusieurs molécules interviennent dans la fixation de *M. leprae* aux cellules de Schwann dont le phénolglycolipide (PGL₁).

Une fois la mycobactérie à l'intérieur de la cellule de Schwann, le bacille se réplique lentement. En même temps la présence d'antigènes de la mycobactérie provoque une réaction immunitaire qui est à l'origine de la réaction inflammatoire locale (13).

M. leprae n'est pas cultivable. Le bacille ne peut croître que sur des cellules vivantes.

Pour connaître les modalités de croissance du bacille, les scientifiques l'ont fait se multiplier sur les cellules :

- d'un coussinet plantaire d'une souris,
- d'un tatou à neuf bandes,
- d'un singe mangabey (14).

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) et *M. leprae* sont des parents génétiques. Il semble que plus de la moitié des gènes fonctionnels chez *M. tuberculosis* soient absents chez *M. leprae* et qu'ils aient été remplacés par des gènes inactifs.

M. leprae ne semble pas posséder les gènes nécessaires à sa culture *ex-vivo*. Les gènes manquant ont provoqué un remaniement général du métabolisme du bacille ainsi qu'une modification d'autres gènes, notamment celui qui intervient dans le catabolisme du bacille. Cependant, le gène codant pour la formation de la paroi cellulaire de la mycobactérie a été conservé.

Le bacille de la lèpre pourrait donc être dépendant du métabolisme de son hôte, ce qui expliquerait son temps de croissance long et son incapacité à être cultivé (13).

D- CARACTERES BIOCHIMIQUES

Les bacilles de Hansen récoltés à partir de tissus humains ou de tatou possèdent des cytochromes, une NADH-réductase, une phosphatase alcaline et une enzyme spécifique de *M. leprae* : la diphénol-oxydase susceptible d'oxyder la D-DOPA.

Les bacilles oxydent le glucose en CO₂, possèdent les composants du cycle de Krebs et sont capables de produire leur propre énergie. Ils contiennent une superoxyde dismutase, mais pas de catalase. Les conditions physicochimiques optimales favorisant leur métabolisme, sont une température de 33 °C et un pH acide (5,6) (12).

E- CONSTITUTION CHIMIQUE ET ANTIGENIQUE

La nature chimique de la paroi de *M. leprae* est différente de celles des autres mycobactéries.

La figure 5 tente de représenter schématiquement cette enveloppe.

- Le peptidoglycane contient bien le N-acétylglucosamine mais dans les chaînes tétrapeptidiques latérales, le premier acide aminé n'est pas le L-alanine mais la glycine,
- Autour du peptidoglycane, on trouve un réseau d'arabinogalactane auquel sont rattachés les acides mycoliques à longue chaîne de carbone,
- Dans la zone appelée «capsule», il existe de nombreux lipides en particulier PGL₁ (phénolglycolipide) qui est spécifique et joue un rôle dans la réponse immunitaire humorale et cellulaire.

Les acides mycoliques et le PGL₁ permettent donc de distinguer *M. leprae* des autres mycobactéries (12).

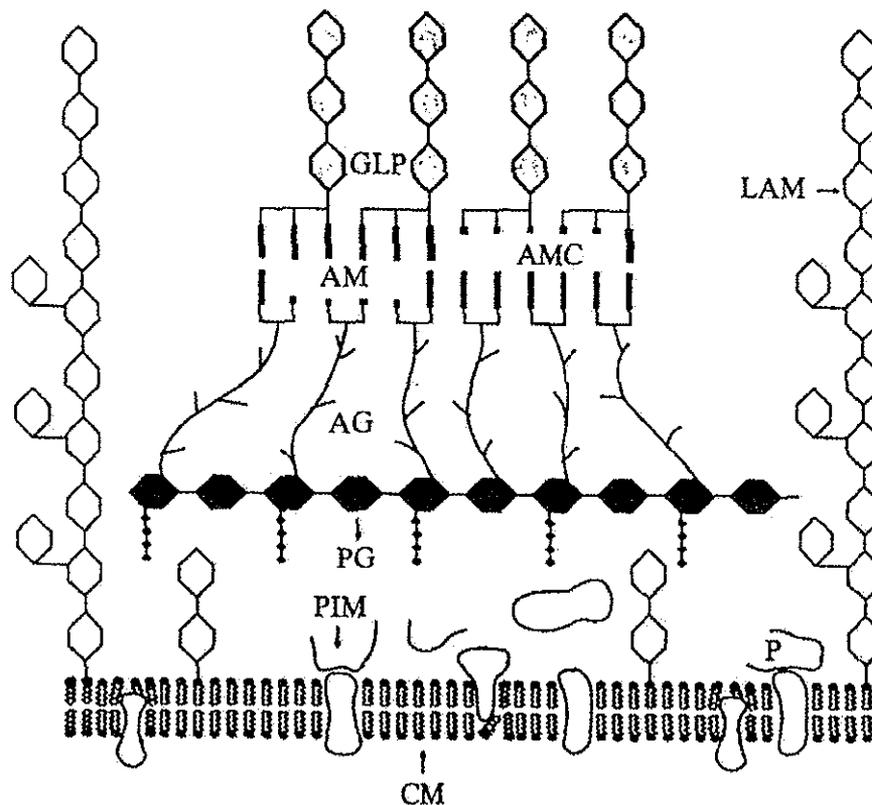


Figure 5 : Représentation schématique de l'enveloppe de *M. leprae* (15).

AG : arabinogalactane ; AM : acides mycoliques ; AMC : acides mycosérosiques ; CM : membrane cytoplasmique ; GPL : glycolipides phénolés ; LAM : lipoarabinomannane ; P : protéines ; PG : peptidoglycane ; PIM : phosphatidyl-inositol mannoside.

F- METABOLISME

M. leprae possède des enzymes des cycles de la glycolyse, du pentose phosphate et de l'acide tricarboxylique. Il synthétise ses propres pyrimidines mais il dépend de son hôte pour les purines (12).

G- GENETIQUE

Le génome de *M. leprae* a une taille de $2,2 \times 10^9$ daltons et 3 millions de paires de bases, le génome du bacille est plus petit (d'un tiers) que celui de *M. tuberculosis*. L'acide désoxyribonucléique (ADN) de *M. leprae* contient une proportion élevée de guanine et de cytosine.

La lenteur de la croissance de *M. leprae* serait due à une lente synthèse d'ADN et d'ARN (acide ribonucléique).

L'analyse de la séquence de l'ARN ribosomal participe à l'identification de *M. leprae* (12).

H- IDENTIFICATION

L'identification de *M. leprae* comprend plusieurs critères :

- l'étude des acides mycoliques,
- la présence de PGL₁ (spécifique),
- le séquençage spécifique de l'ARN ribosomal,
- l'essai de multiplication sur le coussinet plantaire de la souris (12).

I- CHIMIORESISTANCE

Avec le temps, le bacille mute, il acquiert des résistances à certaines molécules utilisées pour soigner la lèpre. Le traitement de la lèpre utilise depuis déjà plusieurs décennies, des sulfones et notamment la dapsonne ; la résistance du bacille aux sulfones et donc à la dapsonne a été démontrée en 1964. Cette résistance s'est beaucoup développée depuis. La résistance primaire à la dapsonne était faible il y a encore quelques années, elle a depuis beaucoup augmenté surtout dans les régions où la monothérapie à la dapsonne était très utilisée avant la PCT. Sa prévalence peut atteindre 50% dans certains pays et les mutants deviennent résistants à des doses de plus en plus élevées de dapsonne.

Chez les sujets MB qui avaient été traités par monothérapie à la dapsonne et qui rechutent, cette résistance est encore plus élevée.

La résistance à la rifampicine est rare et elle n'a été décrite que chez des patients ayant reçu de la rifampicine en monothérapie. Depuis la création de la PCT, aucun cas de rechute de lèpre avec résistance à la rifampicine n'a été remarqué sauf lorsque le traitement a été mal observé.

La résistance à la clofazimine est, elle aussi, rare (12).

III- EPIDEMIOLOGIE DE LA LEPRE

A- EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Dans un souci de clarté, rappelons avant toute chose que l'OMS a défini en 1988 un cas de lèpre comme « tout malade présentant des signes cliniques de la lèpre avec ou sans confirmation bactériologique et ayant besoin de recevoir un traitement antibactérien spécifique ».

En conséquence, à l'issue du traitement, ces malades sont considérés comme guéris, même s'ils sont porteurs d'infirmités et ne sont donc plus comptabilisés comme lépreux. Cette définition est intéressante car elle permet d'évaluer réellement le potentiel de contagiosité de la maladie.

Il est également très important de comptabiliser parallèlement aux malades, les porteurs d'infirmités en les catégorisant, selon la gravité, en degrés 1 et 2 selon la classification de l'OMS. Autrefois, les porteurs d'infirmités étaient comptabilisés dans les statistiques de prévalence. Aujourd'hui, l'OMS répertorie ces cas à part car ils ne jouent aucun rôle dans l'incidence de la maladie. Ces porteurs d'infirmités sont à l'origine de l'image péjorative de la lèpre véhiculée depuis des millénaires. On compte à ce jour à peu près 2 millions de porteurs d'infirmités, ce chiffre étant très certainement inférieur à la réalité car ces personnes sont considérées comme guéries et ne font donc plus l'objet d'un suivi des services médicaux.

D'autre part, il faut rappeler les définitions de certaines constantes épidémiologiques (12).

- La prévalence exprime le nombre de cas de lèpre en traitement à la fin de l'année, c'est-à-dire au 31 décembre.

- Le taux de prévalence est le nombre de cas enregistrés en fin d'année rapporté à la population. Il est l'indicateur de l'élimination de la lèpre, exprimé pour 10 000 habitants (16).

- L'incidence est le nombre de cas déclarés de personnes qui sont tombées malades pendant une période donnée, dans une population donnée (17).

La figure 6 montre l'évolution du nombre de cas de lèpre dans le monde de 1985 à 2002 (10), il est suivi par le tableau III qui exprime la prévalence mondiale de la lèpre en 1997 (12).

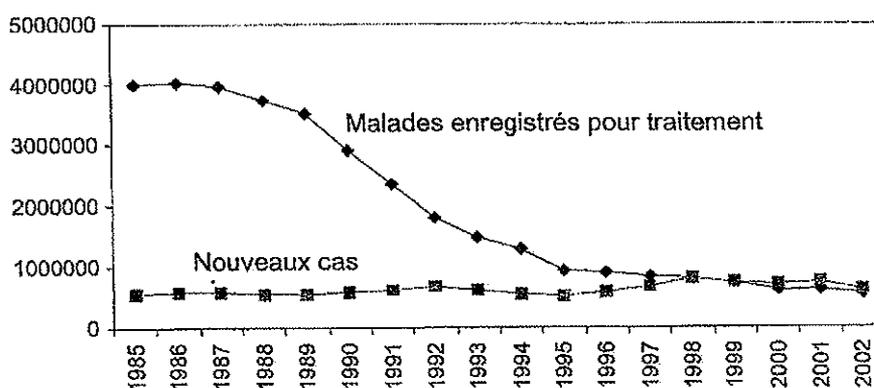


Figure 6 : Evolution du nombre de malades de la lèpre dans le monde (18).

Régions OMS	Nombre de cas estimés et prévalence	Nombre de cas enregistrés et prévalence
Afrique	140 000 (2,4)	82 758 (1,39)
Amériques	140 000 (1,7)	127 866 (1,63)
Asie du Sud-Est	800 000 (5,7)	637 413 (4,5)
Méditerranée Orientale	30 000 (0,6)	13 038 (0,28)
Pacifique Occidental	40 000 (0,2)	26 533 (0,16)
Europe	<1 000	732 (0,01)
Total	1 150 000 (2)	888 340 (1,54)

Tableau III : Répartition par régions OMS de la lèpre en 1997 (12).

Nous remarquons dans un premier temps que le taux de prévalence dans le monde n'a fait que baisser depuis les années 80. En 1990, il était de plus de 7,2/10 000 et en 1998, il n'était plus que entre 1,39 et 2/10 000.

Cependant, la répartition de ce taux est très inégale en fonction du continent. En effet, il faut noter qu'en 1998, 91 % des cas répertoriés étaient issus de 16 pays : l'Inde (qui représente à elle seule 62,3% de la prévalence mondiale) puis le Brésil, l'Indonésie, le Bangladesh, le Myanmar, le Nigeria, le Népal, la République démocratique du Congo (ex-Zaïre), le Mozambique, l'Ethiopie, Madagascar, le Soudan, les Philippines, le Cambodge, la Tanzanie et pour finir la Guinée.

Le pari de l'OMS pour l'an 2000 était un taux de prévalence mondial inférieur à 1/10 000.

L'objectif ne fut pas atteint de justesse car le taux de prévalence en 2000 était de 1,4/10 000.

La date butoir fut donc repoussée à fin 2005 et l'OMS demanda une intensification des actions (19).

En 2004, comme on peut le voir dans le tableau IV, 407 791 nouveaux cas ont été détectés dans 114 pays. En comparant les chiffres mondiaux depuis 2001, on note une tendance à la diminution du nombre annuel de cas détectés. En 2004, il a baissé de 107 000 (21%) par rapport à 2003. Il faut préciser que cette diminution résulte principalement de la baisse du nombre de nouveaux cas détectés dans la région Asie du Sud-Est et, en fait, essentiellement en Inde (baisse de 23% par rapport à 2003) comme le montre le tableau V.

En revanche, dans les autres pays ce nombre reste stable ou en augmentation.

Afrique	46 918 (6,5)
Amériques	52 662 (6,0)
Asie du Sud-Est	298 603 (18,3)
Méditerranée Orientale	3 392 (0,7)
Pacifique Occidentale	6 216 (0,4)
Total	407 791

Tableau IV : Nombre de nouveaux malades détectés en 2004 (par Région OMS, Europe exclus)

Entre parenthèse : taux de détection calculé par 100 000 habitants (18).

Région de l'OMS	Nombre de nouveaux cas détectés			
	2001	2002	2003	2004
Afrique	39 612	48 248	47 006	46 918
Amériques	42 830	39 939	52 435	52 662
Asie du Sud-Est	668 658	520 632	405 147	298 603
Méditerranée Orientale	4 758	4 665	3 940	3 392
Pacifique Occidental	7 404	7 154	6 190	6 216
Total	763 262	620 638	514 718	407 791

Tableau V : Nombre de nouveaux cas de lèpre de 2001 à 2004 par région OMS (18).

La lèpre reste donc un problème de santé publique dans 9 pays : 6 en Afrique, 2 en Asie du Sud-Est et 1 d'Amérique latine. Ces pays sont les suivants (par ordre de fréquence décroissante) : Inde, Brésil, République démocratique du Congo, Tanzanie, Népal, Mozambique, Madagascar, Angola, République Centrafricaine. Au Brésil, le nombre annuel de nouveaux cas était de l'ordre de 34 000 en 1993 et de 49 000 en 2004. En revanche, dans ce pays on constate une chute importante du nombre de malades enregistrés pour traitement fin 2004 (30 693) par rapport à fin 2003, mais cette réduction significative résulte d'une mise à jour des registres et d'une standardisation de la définition du « cas de lèpre ».

Le plan stratégique de l'OMS pour l'élimination de la lèpre 2000-2005, a appuyé les programmes nationaux pour les aider à intensifier leurs efforts afin de diagnostiquer et de traiter gratuitement par la PCT tous les nouveaux cas de lèpre détectés. De plus, il a facilité l'intégration des services de lutte anti-lépreuse dans le système général de soins de santé, surtout dans les pays de forte endémicité. Ces efforts ont conduit à une amélioration de la couverture des services de lutte anti-lépreuse et à une amélioration de l'accès à ces services en faisant en sorte que le traitement soit disponible au centre de santé le plus proche du domicile du malade. Toutefois, les degrés d'intensification des activités d'élimination ainsi que la rapidité du processus d'intégration varient d'un pays à l'autre. D'autre part, des zones actuellement en conflits ou qui sortent de guerre, continuent de poser un problème aux programmes nationaux de plusieurs pays de la région africaine de l'OMS ainsi que celles de l'Asie du Sud-Est et de la Méditerranée Orientale.

Au vue des chiffres de 2004, on peut supposer que la prévalence mondiale est inférieure ou égale à 1/10 000, nous ne serions donc pas loin de l'objectif fixé par l'OMS. Cependant, il faut rappeler que la diminution des chiffres mondiaux est essentiellement due à une baisse importante en Inde. Il est difficile d'expliquer une chute aussi importante en un laps de temps aussi court, alors que dans la plupart des autres pays, le nombre de nouveaux cas détectés semble stable. S'agit-il d'une baisse réelle de l'endémie ou d'une baisse relative, due à des changements de critères de définition des « cas de lèpre »?

Il est important de rappeler que même si le taux de prévalence global mondial est proche de l'objectif fixé par l'OMS, ce taux n'est pas représentatif de l'épidémie. En effet, la lèpre reste endémique dans 9 pays où le taux de prévalence moyen est de 3/10 000, nous sommes donc bien loin de l'objectif des 1/10 000. Dans ces pays, la lèpre reste un problème de santé publique et donc les moyens de lutte contre la lèpre : diagnostic, traitement et prophylaxie doivent continuer à être intensifiés. De même, la recherche expérimentale d'un nouveau traitement (de durée plus courte) devrait être poursuivie afin d'augmenter l'observance et donc de favoriser l'élimination de la maladie.

D'autre part, il est important de rappeler que « élimination » ne veut pas dire « éradication » car la persistance d'un réservoir ne peut pas être négligeable et doit inciter à la plus grande vigilance.

Depuis les années 80, 14 millions de malades ont été guéris et il reste 2 à 3 millions de personnes guéries porteuses d'infirmités (18).

Si la lèpre a autant chuté depuis 20 ans, plusieurs facteurs sont entrés en jeu comme la mise en place d'une poly-chimiothérapie (PCT) avec laquelle il y a très peu de rechutes, la vaccination au Bacille de Calmette et Guérin (BCG) (qui semble prémunir de la lèpre) ou encore la recherche fondamentale.

D'autre part, la répartition entre PB et MB est différente selon les régions du monde : 4 à 18% en Afrique, 17 à 63% en Amérique, 19 à 45% en Océanie et 27 à 63% en Asie.

En Europe, il y a encore quelques dizaines de cas par an dans certains pays. En France, la prévalence exacte n'est pas connue. Cependant, les cas de lèpres autochtones ont disparu et les cas référencés proviennent essentiellement de sujets immigrés en provenance de pays d'endémie ou de sujets originaires des DOM TOM (Antilles, Guyane...) et exceptionnellement de sujets métropolitains contaminés en zone d'endémie (12).

La figure 7 montre l'évolution du nombre de cas annuels de lèpre dans les DOM TOM depuis 1999 à 2004.

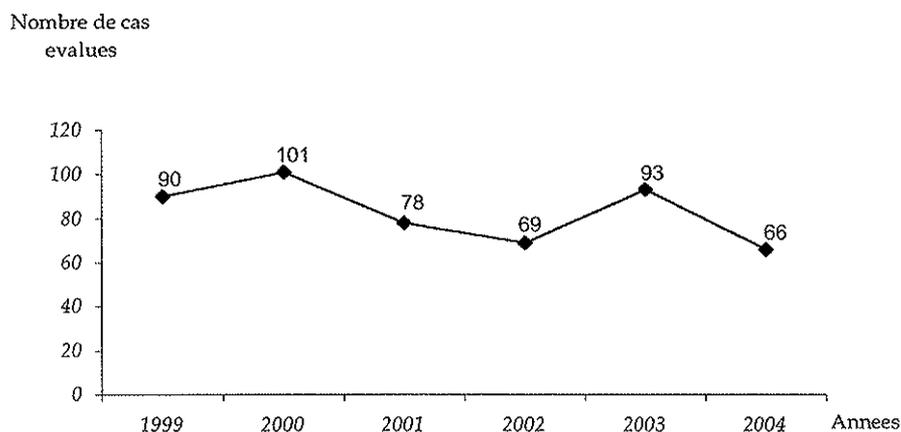


Figure 7 : Evolution du nombre de cas annuels de lèpre dans les DOM TOM (20).

Les DOM TOM représentent une population de 2,29 millions d'habitants. Il est vrai que le taux de prévalence global est largement inférieur à 1/10 000 (objectif fixé par l'OMS) mais il est encore trop élevé par rapport au taux de prévalence de la métropole.

Le record de fréquence des cas annuels est détenu depuis quelques années par Mayotte qui enregistre à elle seule, plus de la moitié des cas enregistrés dans les DOM TOM. La figure 8 exprime le nombre de cas annuels de lèpre à Mayotte entre 1999 et 2004 (21).

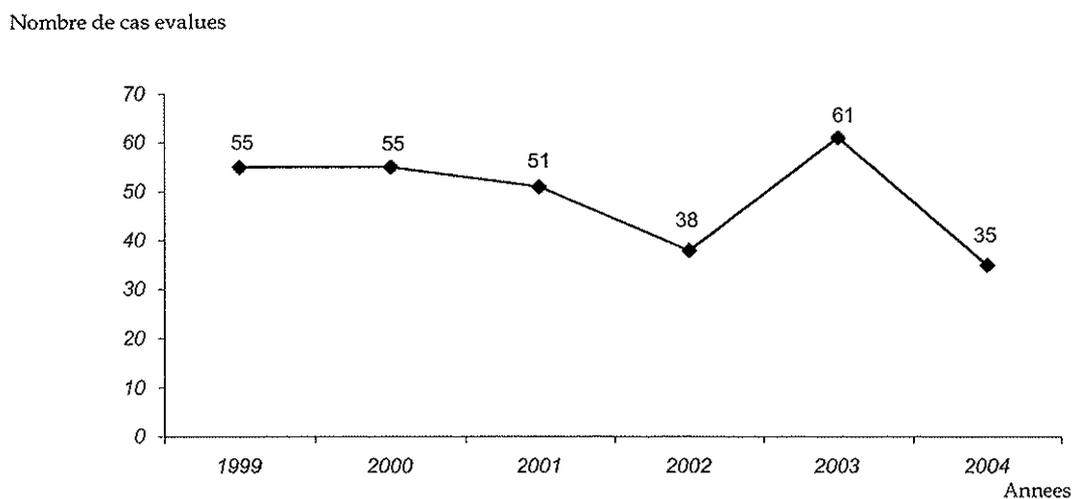


Figure 8 : Nombre de cas annuels de lèpre à Mayotte (21).

Dans ce territoire, le nombre d'infirmités dépistées est nul ce qui montre que le diagnostic ne subit aucun retard, il est pris à temps. Ceci souligne une connaissance de la maladie par le personnel soignant et une vigilance du personnel de santé dans cette zone (20).

En conclusion, les chiffres sont évidemment essentiels pour évaluer les progrès de la lutte contre la lèpre au niveau mondial.

Ils sont cependant insuffisants et méritent une étude plus approfondie qui détaillerait la qualité des services de PCT, le progrès des dépistages de la lèpre chez l'enfant et à l'inverse la diminution du nombre d'infirmités de grade 2 détectés, la prise en charge de ces infirmités et la prévention et la prise en charge des incidents réactionnels (12).

Certes, la prévalence mondiale continue de diminuer mais le nombre de cas dépistés depuis plusieurs années reste globalement stable, de l'ordre de 500 000 cas par an.

Pour la première fois depuis l'histoire de la lutte contre la lèpre, les courbes de détection et de prévalence convergent ce qui veut dire qu'il y a un bon dépistage des malades associé à une bonne information des populations et des services de santé.

Le taux de détection restant relativement élevé cela traduit la persistance d'un réservoir important. De plus ce taux est certainement inférieur à la réalité à cause des problèmes de détection de la lèpre-maladie liés entre autre à la longue période d'incubation de la lèpre.

B - PROCESSUS EPIDEMIOLOGIQUE

1-Réservoir et source d'infestation

Il est admis que l'homme est le seul réservoir de *M. leprae* et la lèpre est essentiellement transmise par les lépreux multibacillaires. L'homme représente donc la seule source d'infection considérée comme jouant un rôle effectif dans l'épidémiologie de la lèpre (12).

Il existe des cas de lèpre animale qui sont anecdotiques. En effet, Walsh et al ont étudié des cas de lèpres naturellement acquises par trois espèces animales : le tatou à 9 bandes (*Dasypus novemcinctus*), le chimpanzé et le singe mangabey (22).

En 1974, Walsh, Storrs et coll ont rapporté avoir découvert le premier tatou atteint d'une lèpre naturellement acquise. Après analyse des ganglions de l'animal, de nombreux bacilles acido-résistants non cultivables sur le milieu de Lowerstein, organisés en « globi » et présentant les mêmes caractéristiques que la lèpre expérimentale, ont été trouvés.

En 1981, 79 tatous en provenance de Louisiane, ont été dépistés identiquement. Plus tard d'autres cas ont été découverts en Californie et en Georgie.

En 1993, le taux d'infestation des tatous qui vivait au Mississippi et au bord du Golfe du Mexique était évalué à 30%. On pense que ces animaux se seraient infestés au contact de l'homme atteint de la lèpre ouverte, peut-être par l'intermédiaire des sécrétions nasales desséchées, dans lesquelles *M. leprae* peut rester viable 7 jours. En effet, la zone où sévit l'épizootie correspond à un foyer de lèpre humaine vieux de 150 ans et donc bien antérieur à l'arrivée des tatous aux USA en 1926 (4).

De même en 1977, Donham et Leininger ont signalé un cas de *M. leprae* chez un chimpanzé provenant de Sierra Leone (23). Au même moment la lèpre sévissait au Sierra Leone, ce chimpanzé a donc pu s'infecter au contact de lépromateux.

Ces deux cas de lèpre animale, montrent que la transmission de l'homme à l'animal est possible. Mais est-ce que la lèpre peut se transmettre de l'animal à l'homme ? La question reste entière. En effet, Lumpkin et al. ont rapporté cinq cas de lèpre chez des éleveurs de tatous qui n'avaient jamais été en contact avec des lépreux. La maladie se manifestait chez ces personnes sous diverses formes : une forme indéterminée, une borderline et trois lépromateuses. Il est intéressant de noter que tous ces malades présentaient des lésions au niveau des mains où l'on pouvait voir des traces de griffures et de morsures des animaux. Il pourrait donc bien y avoir transmission de l'animal à l'homme, mais rien n'a encore pu être prouvé (4).

Parmi les êtres humains malades, ce sont les malades dont l'organisme recèle la plus grande quantité de bacilles qui sont les plus contagieux. Ce sont donc les multibacillaires hébergeant jusqu'à 7 milliards de bacilles par gramme de tissu, qui sont les plus contagieux. En effet, il est peu probable que les paucibacillaires (malades dont il est impossible de mettre en évidence des bacilles au niveau de la peau et des muqueuses) puissent jouer un rôle dans la contagion de la lèpre (12).

2-Voies d'extériorisation de *M. leprae*

a) La muqueuse nasale

C'est essentiellement la muqueuse nasale qui est à l'origine de la dissémination de *M. leprae*, Schäffer le démontra très tôt. En 1987, il fit une expérience mettant en scène deux malades qui parlèrent pendant 10 minutes, toussèrent et éternuèrent face à des séries de lames porte-objet qui furent ensuite colorées et examinées. A la fin de l'essai, l'un des malades avait disséminé 10 000 à 25 000 bacilles et l'autre 75 000 à 120 000.

Les résultats de cette étude tombèrent dans l'oubli car à l'époque, on était persuadé que la lèpre se transmettait par l'intermédiaire de la peau. Plus tard, les expériences de Schäffer furent redécouvertes et ses théories furent vérifiées (24).

b) La peau

Nous venons de voir que l'on ne trouve pas de bacilles lépreux à la surface d'une peau intacte d'un lépreux multibacillaire. La peau ne semble donc pas une voie d'extériorisation de *M.leprae*. Cependant quand il y a une plaie ou une ulcération (comme les lésions réactionnelles de l'érythème noueux), c'est-à-dire une porte de sortie sur l'extérieur, il peut y avoir dissémination de bacilles, la peau peut donc être considérée comme intervenant dans la contagion de la lèpre (mais rarement) (12).

c) Autres voies de dissémination

Le lait d'une femme allaitante lépromateuse non traitée pourrait être source de contagion car le bacille *M.leprae* y est en abondance (4).

Le rôle du sperme dans la dissémination n'a pu être prouvé car bien que l'existence de bacilles dans le sperme de sujet lépromateux soit connue depuis longtemps, les contaminations conjugales restent très rares.

Quant à la transmission de *M.leprae* par l'intermédiaire des matières fécales et des urines, elle n'a pas pu être prouvée (12).

3- Voies de transmission

a) Transmission directe

La transmission de la lèpre est essentiellement directe, les bacilles qui se trouvent dans le mucus nasal et qui sont mélangés à la salive d'un lépreux multibacillaire, sont émis sous forme de gouttelettes salivaires lors de la parole, d'un éternuement ou d'une toux. Ils pénètrent ensuite directement chez le sujet en contact par ses voies aériennes supérieures (24).

b) Transmission indirecte

Elle peut se faire par l'intermédiaire d'objets souillés. En effet, il a été montré que les bacilles peuvent survivre hors de l'organisme dans des mucosités nasales desséchées pendant quelques jours, à 20°C et à 43 % d'humidité, dans l'obscurité.

Ceci expliquerait les apparitions exceptionnelles de maladies chez des personnes qui n'ont jamais été en contact avec des sujets lépreux (12).

La transmission indirecte de la lèpre pourrait également se produire par l'intermédiaire d'un arthropode comme *Culex*, un anophèle ou encore une punaise de lit car il a été montré que ces insectes peuvent conserver *M. leprae* vivant, dans leur tube digestif pendant 4 à 5 jours. Cependant, jusqu'ici aucun résultat épidémiologique significatif n'a permis d'affirmer que les arthropodes jouent un rôle éloquent dans la transmission de la lèpre (24).

4- Voies de pénétration

a) Voie cutanée

Du temps où l'on pensait que la lèpre se transmettait par l'intermédiaire de la peau, on croyait également que la peau était la voie de pénétration la plus fréquente du bacille. Pour cela, la peau devait être lésée soit par une blessure, soit par une lésion de grattage. En effet de nombreux cas de lèpre ont été référencés à la suite d'un tatouage (car le tatouage avait été réalisé avec du matériel contaminé) ainsi que des cas d'inoculations de sujets sains soignants lors de biopsies de malades lépreux.

b) Voie aérienne (respiratoire)

Depuis que l'on a mis en évidence l'importance des lésions nasales des lépromateux en tant que porte de sortie de *M. leprae*, on pense davantage que la voie de pénétration la plus importante du bacille est respiratoire (4).

c) Conclusion

Concernant la voie de pénétration de la lèpre dans l'organisme humain, la voie respiratoire semble prépondérante par rapport à la voie cutanée mais il pourrait également être admis que les 2 voies coexistent.

Shepard a proposé une hypothèse qui annonce que la voie de pénétration déterminerait la forme de la lèpre. Dans une série d'expérimentation sur la souris, il a montré que si l'on injecte des bacilles lépreux tués par voie intradermique, l'animal développe une hypersensibilité retardée au bacille alors que si l'on injecte ces même bacilles tués par voie intraveineuse, on induit une tolérance à *M. leprae* objectivée par une réaction intradermique négative (24).

5- Facteurs de risque

a) Relatifs à l'environnement

- *conditions géographiques*

Elles ne semblent jouer aucun rôle sur la répartition mondiale de la lèpre. Même si aujourd'hui cette dernière sévit surtout dans les pays chauds, il ne faut pas oublier que pendant longtemps on a pu la rencontrer sous toutes les latitudes, y compris dans les pays nordiques (12).

- *conditions socio-économiques*

Elles sont à prendre en compte car la lèpre semble accompagner les mauvaises conditions de vie. A l'inverse, elle régresse lorsque ces conditions s'améliorent (4). Mauvaise hygiène, promiscuité, malnutrition et absence d'éducation sanitaire sont des facteurs favorisant les maladies comme la lèpre dans les pays en voie de développement (12).

b) Relatifs à l'agent pathogène

Quelle que soit leur origine géographique, toutes les souches de *M. leprae* ont des caractéristiques identiques, ceci permet de penser qu'il n'existe pas de différence de virulence entre les souches différentes. La séquence de *M. leprae* devrait fournir de plus amples informations sur la question.

c) Relatifs au facteur pathologique

- *malnutrition*

Bien que cela n'ait encore pu être prouvé de manière incontestable, la malnutrition semble être un facteur de risque pour la lèpre (12).

- *associations aux autres infections*

Aucune corrélation en terme de fréquence entre la lèpre et d'autres maladies infectieuses n'a pu être mise en évidence (12).

L'hypothèse de Chassinaud (cf I- HISTOIRE DE LA LEPRE) relatif à l'antagonisme entre la lèpre et la tuberculose n'a pas pu être confirmée (4).

Cependant, il est couramment admis que le BCG semble avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la lèpre, c'est ce qui explique les campagnes de vaccinations systématiques par le BCG dans certaines régions où l'incidence de la lèpre est importante.

Depuis que l'on connaît l'effet aggravant du VIH sur la tuberculose et sur d'autres mycobactéries, les scientifiques se demandent si par mimétisme, le VIH a un effet aggravant sur la lèpre.

Il semblerait que le VIH n'a pas un effet négatif sur le développement de la lèpre clinique, ce qui est surprenant. Des études en laboratoire auraient montrées que le VIH ne constituerait pas un facteur de risque pour la lèpre. En effet les patients co-infectés par le sida et la lèpre présenteraient des lésions de peau caractéristique de la lèpre au niveau histologique et granulomateux et un taux de CD4+ circulants bas (13). D'autres études devront confirmer ou infirmer ces hypothèses.

IV- IMMUNOLOGIE DE LA LEPRE

A- IMMUNOPATHOLOGIE DE LA LEPRE

Le système de défense de l'organisme contre *M. leprae* est basé sur la présence d'une immunité à médiation cellulaire (IMC). Cette IMC passe par la mise en jeu de lymphocytes thymo-dépendants (T). Ces lymphocytes T se sensibilisent aux antigènes (*M. leprae*) après avoir été informés par les macrophages envahis par la mycobactérie spécifique.

Les lymphocytes T, mis en présence des antigènes, réagissent de deux manières :

- par division lymphoblastique,
- par sécrétion de lymphokines (cytokines) activant les macrophages qui tuent et lysent les *M. leprae* phagocytés.

C'est cette IMC à l'égard de *M. leprae* qui va déterminer la position dans le spectre immunologique, et en particulier la forme clinique. La lèpre va se manifester selon trois types cliniques différents, cette évolution se fera à partir de la forme indéterminée de début, fugace.

Le type polaire tuberculoïde (TT) présente une IMC anti-*M. leprae* définitivement stable et normale dans les tests cutanés et les tests *in vitro* spécifiques et non-spécifiques.

Le type lépromateux (LL) est caractérisé par une déficience totale et définitive de l'IMC contre *M. leprae*.

En effet, la lépromino-réaction de Mitsuda (détaillée plus loin) est négative et le test de transformation lymphoblastique (détaillé aussi ultérieurement) montre une nette diminution de cette transformation et il n'y a pas de migration des macrophages. Par ailleurs, l'évaluation quantitative des lymphocytes T peut se faire par le test des rosettes spontanées fortement diminué et l'immunité humorale fortement augmentée s'accompagne d'anticorps circulants spécifiques de la lèpre.

Le groupe interpolaire, comme il se nomme, est particulièrement instable au niveau immunitaire. Spontanément ou sous l'action du traitement, l'état immunitaire du sujet et donc la forme clinique de la maladie, pourra varier d'une forme proche du type polaire TT et appelée forme tuberculoïde interpolaire (TTs ou Ti), à une forme proche du type LL, appelée forme lépromateuse interpolaire (LLs ou Li), en passant par des formes « borderline » (borderline-borderline : BB, borderline tuberculoïde : BT, borderline lépromateuse : BL). Tout cela est parfaitement illustré par la figure 9. Si les types polaires, immunologiquement stables, ne peuvent passer d'un type vers l'autre, en revanche, les formes du groupe interpolaire peuvent évoluer le long du spectre immunologique interpolaire :

- de l'allergie (tuberculoïde) à l'anergie (lépromateuse) par une lente dégradation immunitaire,
- de l'anergie à l'allergie par une brutale réaction reverse, et ce regain immunologique se complique toujours de névrites aiguës rapidement paralysantes.

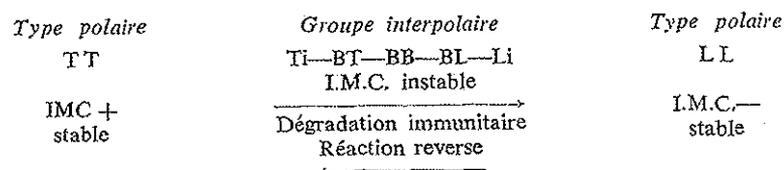


Figure 9 : Spectre immunologique de la lèpre

Dans la lèpre lépromateuse polaire, les travaux immunologiques, confirmés par les études histologiques cutanées et ganglionnaires, ont nettement mis en évidence une déficience de l'immunité à médiation cellulaire anti-*M. leprae*. Cette déficience touche les lymphocytes T et non les macrophages.

Chez les lépromateux polaires, les lymphocytes T sont incapables d'induire la phagocytose du bacille de Hansen par des macrophages normaux, alors que les macrophages de lépromateux répondent à la stimulation de lymphocytes normaux.

Les états réactionnels que nous décrivons dans un des chapitres suivants ont une base immunologique.

Dans le groupe intermédiaire, un regain immunologique fait rapidement et brutalement évoluer le malade de l'extrémité anergique du spectre (Li, BL) vers une zone allergique (BT, Ti). Cette réaction inverse se manifeste par des dommages tissulaires et nerveux très graves.

Dans la lèpre lépromateuse polaire, le déséquilibre antigène microbien/anticorps circulants et complément se traduit par une vascularite allergique (phénomène d'Arthus).

Dans la forme tuberculoïde polaire, une réaction hyperergique peut survenir (type IV) avec une réponse immunitaire sévère. Cette forme est caractérisée par des léprides infiltrées, oedémateuses, érythémateuses avec infiltration des nerfs et un Mitsuda positif (4).

B- LES TESTS IMMUNITAIRES

1- L'intradermoréaction à la lépromine de Mitsuda

La lépromino-réaction a été mise au point vers 1919 par le léprologue japonais Mitsuda. Cette réaction consiste à rechercher chez un sujet la présence d'une IMC anti-*M. leprae*, c'est-à-dire sa capacité de résistance au bacille de Hansen. Pour cela on injecte par voie intradermique, une suspension dans de l'eau physiologique de bacilles de Hansen tués par la chaleur (appelée lépromine) et provenant de nodules prélevés chez des lépromateux richement bacillifères.

Cette réaction est positive quand il apparaît, au point d'injection, un nodule qui atteint son acmé au bout de trois à quatre semaines et dont le diamètre est proportionnel à l'intensité de la réaction. Elle est positive, voire parfois phlycténulaire dans les formes T et BT, négative dans les formes L et variable dans les formes intermédiaires.

Comment interpréter la lépromino-réaction de Mitsuda ?

Rotberg a émis l'hypothèse de l'existence chez l'homme d'un facteur naturel de résistance au bacille de Hansen, le facteur « N » qu'il pensait héréditaire. Ce facteur est tout simplement l'IMC anti-*M. leprae*, mais elle a besoin d'être activée pour se traduire par une lépromino-réaction positive, ou, plus exactement, il faut que les lymphocytes T qui génèrent cette immunité soient « informés » et deviennent aptes à faire détruire les bacilles notamment par les macrophages de l'organisme.

Cette immunité est acquise entre autre par contact avec le bacille de Hansen, mais également par contact avec le bacille de Koch et par la vaccination par le BCG.

La lépromino-réaction ne peut pas servir au diagnostic de la lèpre. En effet, il arrive que des sujets indemnes mais qui ont été en contact avec le bacille de Hansen, avec le bacille de Koch ou qui ont été vaccinés par le BCG, présentent une lépromino-réaction positive. C'est le cas des malades tuberculoïdes. Mais à l'inverse, il arrive aussi que des sujets sains qui n'ont fait ni lèpre infection, ni tuberculose infection, ne réagissent pas à l'antigène de Mitsuda ; en particulier chez les lépreux anergiques : indéterminés, borderline et lépromateux. Les réponses de la lépromino-réaction de Mitsuda obtenues selon la forme clinique de la maladie sont indiquées sur la figure 10.

Indéterminé (I)	négative (—)
Indéterminée pré-T (IT)	douteuse (+ —)
Indéterminée pré-L (IL)	négative (—)
Tuberculoïde polaire (TTP)	positive (+) (++) C.L.P. +
Tuberculoïde interpolaire (Ti)	positive (+) C.L.P. —
Borderline tuberculoïde (BT)	douteuse (+ —)
Borderline borderline (BB)	négative (—)
Borderline lépromateuse (BL)	négative (—)
Lépromateuse interpolaire (Li)	négative (—)
Lépromateuse polaire (LLp)	négative (—)

Figure 10 : Réponses de la lépromino-réaction de Mitsuda selon les formes cliniques (4).

Si la lépromino-réaction ne permet pas le diagnostic de la lèpre, elle constitue par contre une indication de pronostic.

Si au cours de l'évolution d'une forme indéterminée, la réaction demeure négative, il faut craindre le passage vers la forme anergique, maligne, lépromateuse. Si elle devient positive, le malade va évoluer vers la forme allergique, tuberculoïde.

L'apparition d'une poussée de placards ou de nodules érythémateux chez un malade considéré comme tuberculoïde, accompagnée d'une diminution nette de l'intensité de Mitsuda, indique l'évolution péjorative vers la forme « borderline ». De même, la positivation de la réaction chez un borderline indique le retour par réaction reverse vers la forme allergique.

Si cette positivation survient chez un malade cliniquement et bactériologiquement lépromateux, qui voit disparaître au cours d'une réaction aiguë ses lésions cutanées et ses bacilles, cela permet d'affirmer qu'il n'appartient pas au type polaire lépromateux mais à la forme lépromateuse interpolaire.

La figure 11 exprime la classification de Ridley et Jopling (que l'on verra plus tard) en fonction de la bacilloscopie ou de la réaction de Mitsuda.

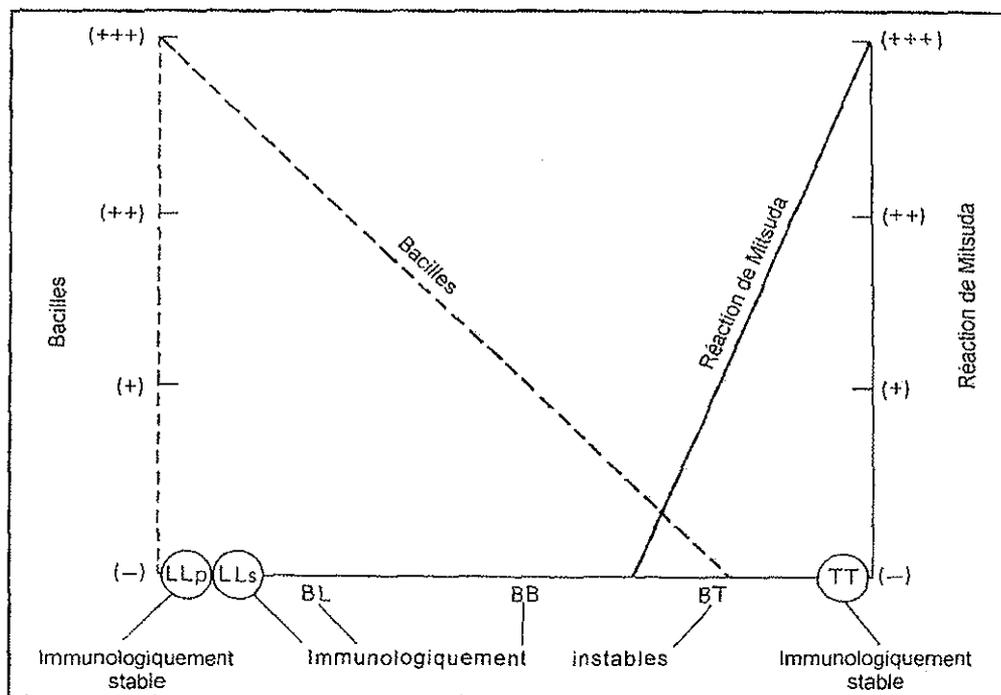


Figure 11 : Bacilloscopie et réaction de Mitsuda dans la classification de Ridley et Jopling (4).

Cette intradermoréaction doit donc être réservée dans les programmes d'appréciation du niveau de réponse immunitaire (IMC), par exemple dans les états réactionnels de la lèpre ou dans l'évaluation des essais de vaccination (4).

2- Détection d'antigène PGL₁ et des anticorps anti-PGL₁

Parmi les nombreux antigènes de *M. leprae* isolés, un seul réellement spécifique de *M. leprae* a retenu l'attention, le phénolglycolipide (PGL₁). Ce PGL₁ est un lipide qui constitue la capsule de la mycobactérie.

L'antigène PGL₁ peut être détecté dans le sang et les urines des malades et un test Elisa permet de mesurer chez les malades MB, le taux sériques d'anticorps anti-PGL₁ (de type IgM).

Cependant, bien que la spécificité de cet examen soit bonne, on considère sa sensibilité comme trop insuffisante pour qu'il soit utilisé au niveau diagnostique (12).

3- Le test de transformation lymphoblastique (TTL)

Pendant très longtemps, l'existence de lymphocytes T réactifs à un antigène donné a été reconnue par leur capacité à proliférer, c'est-à-dire à évoluer du stade du « petit » lymphocyte au stade de lymphocyte blastique qui se divise (test de transformation lymphoblastique). Cette propriété, qui révèle la capacité d'expansion clonale des lymphocytes T, est surtout le reflet d'évènements qui ont lieu dans les organes lymphoïdes drainant les sites infectés. Cette propriété de prolifération est actuellement mesurée par la capacité qu'ont les lymphocytes T réactifs à incorporer un précurseur marqué de l'ADN (de la thymidine radio-active) (25).

4- Le test d'inhibition de la migration des leucocytes

C'est la fonction macrophagique qui est mesurée. On étudie la migration des macrophages en présence de lymphocytes sensibilisés avec et sans antigènes spécifiques, ce qui indique l'importance de l'IMC.

Ces deux derniers tests, qui sont réalisés en laboratoire et nécessitent un personnel bien entraîné, ne se montrent pas toujours spécifiques (4).

C- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA LEPRE : RELATION HOTE-BACTERIE

Deux grands aspects de la réponse immunitaire antimycobactérienne peuvent être envisagés : le premier est relatif aux mécanismes associés à la protection contre la maladie, le second a trait aux variabilités individuelles des réponses immunopathologiques rencontrées chez le patient infecté exprimant différentes formes cliniques de la lèpre (formes lépromateuses et formes tuberculoïdes) (26).

1- Les différentes modalités de la réponse immunitaire

La protection vis-à-vis de *Mycobacterium leprae*, comme vis-à-vis des autres mycobactéries, met en jeu l'IMC, sous-tendue par les lymphocytes T thymodépendants (CD4+ et CD8+). Ces deux sous-populations de lymphocytes présentent à la fois des fonctions pro-inflammatoires induisant des granulomes et aussi des activités cytotoxiques (12).

Ces cellules reconnaissent les antigènes peptidiques présentés par les macrophages par l'intermédiaire de glycoprotéines de présentation du système HLA (complexe majeur d'histocompatibilité) dites de classe I pour les TCD8+ et de classe II pour les TCD4+. Cette présentation entraîne l'activation des lymphocytes T et la formation de médiateurs pro-inflammatoires appelés cytokines (26). Ces cytokines sont de type Th1 (interféron gamma, TNF α) car elles sont produites par les lymphocytes Th1. Elles attirent les macrophages au site réaction et les activent. Les macrophages exposés aux produits bactériens libèrent de l'interleukine-12 (IL-12). L'IL-12 supprime la production des cytokines de type Th2 (produites par les lymphocytes Th2).

Dans les réactions granulomateuses, les macrophages constituent une source majeure de *Tumor Necrosis Factor* (TNF) et le granulome se développe par auto-amplification avec différenciation des macrophages en cellules épithélioïdes. Celles-ci sécrètent encore davantage de TNF qui stimule à son tour la formation de cellules épithélioïdes et leur fusion en cellules géantes (27).

Une autre voie d'activation des lymphocytes T a récemment été décrite et est à l'étude. Certaines sous-populations lymphocytaires reconnaissent des antigènes glycolipidiques (acides mycoliques, lipoarabinomannane) reconnus par l'intermédiaire de molécules appelées CD1. Ces molécules CD1 seraient exprimées à la surface des macrophages et des cellules dendritiques. Ces cellules tapissent les épithéliums cutanés et muqueux et après ingestion des antigènes, elles migrent vers les zones paracorticales des ganglions lymphatiques drainants.

L'activité cytolytique de ces lymphocytes activés a été mise en évidence *in vitro*.

La lyse des cellules infectées est associée à la réduction de la viabilité des mycobactéries infectantes au sein même des macrophages par un peptide bactéricide : la granulysine.

Cette deuxième voie pourrait avoir un rôle prédominant car il a été montré qu'il existait une diminution significative d'expression des molécules CD1 dans les lésions périphériques des patients lépromateux par rapport à celles des patients tuberculoïdes (26).

L'analyse des réponses humorales et cellulaires des formes cliniques de la lèpre a montré l'existence de deux pôles opposés liés entre eux par des formes instables de polarité évolutive vers l'un ou l'autre pôle. Le pôle lépromateux présente une absence de réponse cellulaire T granulomateuse et une grande production d'anticorps (IgM et IgG) spécifiques de PGL₁. A l'autre pôle tuberculoïde, on note un granulome lymphocytaire T avec une faible production d'anticorps (12).

Ces deux pôles pourraient correspondre comme l'a montré récemment l'équipe de Modlin, à une dichotomie des fonctions des lymphocytes T CD4 et CD8 classés en réponse de type 1 (Th1) ou de type 2 (Th2), suivant la polarité de la production de médiateurs pro-inflammatoires (Th1 : interféron γ , TNF α ; Th2 : IL-4, IL-10). Les lymphocytes retrouvés au niveau des lésions lépromateuses sont en grande majorité de type Th2, ceux des lésions tuberculoïdes de type Th1 (26).

Néanmoins, il est possible que d'autres mécanismes de régulation des réponses dichotomiques des formes polaires lépromateuses et tuberculoïdes existent. Récemment, il a été montré que la vaccination par le BCG est inductrice de lymphocytes de type Th1 et semblerait efficace sur les formes instables et inefficace sur les formes polaires lépromateuses. Ceci pourrait indiquer l'existence d'autres mécanismes de régulation des réponses immunes des formes polaires (26).

2- Rôle des facteurs génétiques

L'origine de la variabilité individuelle d'expression des réponses immunitaires et immunopathologiques n'est pas connue avec exactitude (12).

Le rôle des facteurs génétiques dans la susceptibilité de développer une lèpre est suggéré, chez l'homme, par l'existence de concentrations familiales et la mise en évidence dans une population donnée d'une association entre lèpre et certains marqueurs génétiques (système *human leucocyte antigen* [HLA]) (12).

L'étude d'épidémiologie génétique semble donc être une voie d'avenir, la relation complexe entre l'agent pathogène et son hôte reste encore à découvrir.

La pathogénèse de la lèpre se ferait à deux niveaux :

- le premier : certains gènes influenceraient la susceptibilité intrinsèque à la lèpre, (lèpre *per se*)
- le deuxième influencerait la forme clinique spécifique.

Certains gènes ont été identifiés comme intervenant dans le contrôle de la forme clinique, en particulier des gènes de la région HLA, le gène TLR2 (*Toll-like receptor 2*) et un locus en 10p13 ; un autre gène majeur a été trouvé comme intervenant dans la susceptibilité de la lèpre (gène *Natural Resistance Associated Macrophage Protein*, NRAMP1) dans certaines populations, c'est un gène non-HLA dépendant.

Ces études représentent un intérêt majeur car elles permettraient de cibler les groupes d'individus à haut risque, offrant la possibilité de mettre en place des approches préventives et une thérapie médicamenteuse plus rapide (28).

V- CLINIQUE DE LA LEPRE

La lèpre présente un large spectre de manifestations cliniques pouvant aller de simples lésions cutanées qui guérissent spontanément jusqu'aux formes destructrices chroniques.

Les caractéristiques de la maladie sont conditionnées par la réponse immunologique du patient.

En effet, la faible contagiosité de la lèpre n'est pas la conséquence d'une faible virulence de *M. leprae* mais plutôt la résultante d'une réponse immunitaire appropriée chez le sujet mis en contact, empêchant le développement de la maladie (29).

A- CLASSIFICATIONS DE LA LEPRE

1- Classification de Ridley et Jopling (1962)

La lèpre présente un polymorphisme clinique très divers.

Cette classification permet de couvrir complètement le spectre de la maladie et effectue un lien entre les formes cliniques, la réponse immunitaire du patient et l'histopathologie des lésions (12).

La figure 12 représente la classification de Ridley et Jopling. Pour les explications de chaque forme clinique et des mécanismes immunitaires impliqués pour passer de l'une à l'autre, il faut se reporter au IV- IMMUNOLOGIE, A- IMMUNOPATHOLOGIE.

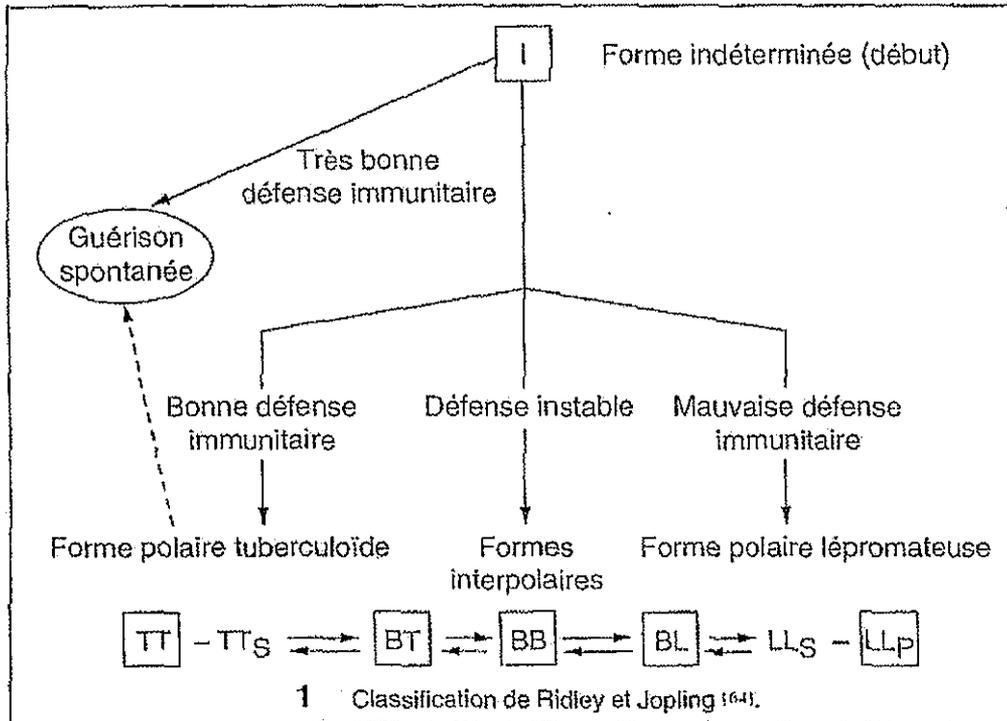


Figure 12 : Classification de Ridley et Jopling (12).

Un schéma récapitulatif Annexe 1, résume la pathogénie de la lèpre.

2- Classification de l'OMS (1996)

Pour faciliter le diagnostic sur le terrain, les malades sont classés en deux groupes selon les manifestations cliniques :

- de 1 à 5 lésions, le malade est paucibacillaire
- au-dessus de 5 lésions, il est multibacillaire (2*).

Le malade est paucibacillaire lorsqu'il présente les formes : TT, Ti et BT, et multibacillaire pour les formes : BB, BL, Li et LL.

B- EVOLUTION CHEZ LE SUJET RECEPTIF

1- Infection infraclinique

Depuis 30 ans, un des objectifs majeurs des recherches en immunologie de la lèpre a été la mise au point d'un test permettant de déceler l'infection infraclinique par *M.leprae* sur laquelle la réaction de Mitsuda ne renseigne en rien.

Aucun des tests expérimentés jusqu'alors ne possède une sensibilité et une spécificité suffisantes pour pouvoir être utilisé comme test de détection de l'infection infraclinique.

Il semble évident que les malades de la lèpre, c'est-à-dire ceux qui développent la lèpre-maladie ne représentent qu'une minorité des personnes qui ont été exposées au bacille. Les facteurs qui expliquent l'infection et le passage de l'infection à la maladie restent inconnus à ce jour. C'est pourquoi on peut dire que la connaissance du processus épidémiologique de la lèpre est encore incomplète (24).

2- Période d'incubation

Chez les individus qui vont développer une lèpre-maladie, la période d'infection infraclinique correspond à la période d'incubation de la maladie (24). Plus communément, elle correspond au temps qui s'écoule entre le moment où le bacille pénètre dans l'organisme d'un sujet sain et l'apparition des premiers symptômes cliniques de la maladie. La durée de cette période d'incubation est variable et difficile à déterminer car elle est totalement silencieuse. Les données trouvées dans les références bibliographiques étant souvent différentes, on peut dire plus largement que la durée d'incubation de la maladie peut aller de quelques mois à 30 ans et qu'en moyenne pour la lèpre tuberculoïde, elle dure 4 ans et pour la lépromateuse, 10 ans (13).

3- Passage à la maladie déclarée

Le début de la maladie est souvent insidieux (4).

Le plus souvent, il est représenté par la forme indéterminée qui peut précéder toutes les formes cliniques appartenant à la maladie constituée.

Mais la maladie peut aussi se manifester par une macule floue qui apparaît et disparaît ou encore par des symptômes généraux que l'on peut difficilement rapporter à la lèpre, c'est ce qui explique d'ailleurs qu'ils sont si souvent négligés par le malade (13).

C- SIGNES CLINIQUES DE LA LEPRE

Dans la lèpre, les manifestations cliniques dépendent autant des réactions immunitaires du patient aux antigènes de *M. leprae* que de la prolifération de bacilles dans l'organisme.

1- Signes cutanés

a) Lésions initiales

Les signes de début de la lèpre sont variables. Habituellement les premiers symptômes sont cutanés comme des macules ou des plaques hypopigmentées. Le début de la maladie peut être accompagné de signes fonctionnels localisés : prurit, perte de sensibilité cutanée ou d'un déficit sensitivomoteur d'un nerf périphérique (cubital, médian, sciatique poplité externe) (12).

b) La forme indéterminée (I)

Elle représente souvent un mode de début de la maladie et se rencontre à l'accoutumée chez les enfants ou les adolescents (12). Les lésions indéterminées sont des macules (taches planes), plutôt mal limitées, hypochromiques ou cuivrées chez l'africain comme le montre la figure 13, érythémateuses et même violettes chez le caucasien et l'asiatique (4).



Figure 13 : Lèpre indéterminée : macule plane et hypochromique. (4).

Ces lésions sont souvent arrondies ou ovalaires, leur surface est lisse non squameuse. Elles sont soit isolées, soit multiples et dans ce cas peu nombreuses. Leur distribution est toujours asymétrique. Elles siègent au front, aux épaules, dans le dos, aux zones d'extension des membres et des fesses.

L'atteinte des filets nerveux dermiques par *M. leprae* entraîne des troubles de la sensibilité dermique et douloureuse, sauf au niveau de la face où la sensibilité est conservée.

Ces troubles sont souvent accompagnés d'une modification de la sudation : une hypohydrose. Les poils restent normaux (4).

La recherche de BAAR est souvent négative ainsi que la réaction de Mitsuda.

L'évolution des lésions de ce type est variable : guérison spontanée définitive (fréquente), stabilité pendant plusieurs années ou passage à une autre forme clinique, en fonction de la résistance du patient.

En l'absence de troubles de la sensibilité, le diagnostic est difficile et de telles lésions peuvent laisser le praticien perplexe. L'examen histologique est un élément capital du diagnostic.

Un traitement précoce à ce stade permet une guérison sans séquelles (12).

c) La forme tuberculoïde (TT)

La forme tuberculoïde de la lèpre se rencontre chez les patients qui développent contre *M. leprae* une très bonne réponse immunitaire. C'est une forme polaire, stable, qui ne se dégrade pas en direction des formes interpolaires et qui n'est pas le résultat d'une inversion à partir de l'une d'elles. La forme tuberculoïde, apparaît soit d'emblée, soit après une forme indéterminée, se traduit au niveau clinique par des signes cutanés mais également par des atteintes nerveuses.

Les lésions cutanées se traduisent par des macules à limites nettes et souvent de grande taille, des lésions papulonodulaires rencontrées chez l'enfant, des lésions infiltrées saillantes, avec bordure papuleuse en relief et parfois, au centre, une tendance à la résolution (figure 14), que l'on peut différencier en :

- lésions tuberculoïdes de petite taille, avec une bordure nette en relief et un centre au même niveau que la peau périlésionnelle, donnant à l'ensemble un aspect annulaire,
- lésions tuberculoïdes majeures, plus grandes, formant des plaques ou des placards nettement infiltrés, saillants, parfois érythématosquameux avec une bordure très marquée délimitant bien la lésion.



Figure 14 : Lèpre tuberculoïde polaire : vastes léprides à extension périphérique et résolution centrale (4).

Ces lésions présentent les mêmes caractéristiques que les macules de la lèpre indéterminée. Le plus souvent les éléments normaux de la peau (glandes sudoripares et follicules pileux) disparaissent. Au niveau de ces lésions, on observe un déficit de la sensibilité thermique et douloureuse.

L'atteinte nerveuse est importante et douloureuse. Elle survient précocement et se traduit par un épaissement des nerfs. Ces derniers augmentent de volume. Des troubles sensitifs au niveau des extrémités apparaissent. L'atteinte nerveuse provoque une atrophie musculaire qui touche surtout les muscles de la main (« griffe lépreuse ») avec parfois une ulcération, une ostéolyse et une perte de phalanges. L'atteinte des nerfs faciaux peut provoquer des ulcérations cornéennes et conduire à la cécité. En revanche, il n'y a pas d'atteinte viscérale.

Sur le plan évolutif, cette forme est caractérisée par une fréquence relative de guérison spontanée, la stabilité de la symptomatologie (pas de dégradation vers les formes borderline), et une amélioration ou une résolution des lésions cutanées après traitement, avec repigmentation, repousse des poils, tendance à la récupération de la sensibilité tactile et de la sudation, mais souvent avec une persistance définitive de la sensibilité douloureuse.

Sans traitement, cette forme de lèpre aboutit à la grande lèpre mutilante (12).

d) La forme lépromateuse (LL)

Tout comme la forme TT, il s'agit d'une forme polaire, sans possibilité de passage à partir de, ou vers, la zone borderline du spectre.

En réalité, l'observation des cas LL évoluant vers la forme BL a conduit à distinguer deux variétés de formes LL :

- une forme véritablement « polaire » fixe, appelée lépromateuse polaire LLp
- une forme pouvant « reverser » vers la forme BL, appelée subpolaire LLs, située donc sur le spectre entre LLp et BL.

Dans la quasi-totalité des cas, il est impossible cliniquement de poser un diagnostic de variété LLs ou LLp. Nous décrivons donc l'aspect clinique des formes LL en général, en précisant les nuances sémiologiques permettant d'envisager plus particulièrement dans certains cas la variété LLs. En fait, le diagnostic de celle-ci pourra être, dans certains cas, histologique, mais souvent ne sera porté qu'*a posteriori*, en cas de « reversion » vers une forme BL.

Les lésions cutanées sont variables, on distingue : des lésions planes (macules), des lésions papulonodulaires et un état d'infiltration diffus du tégument.

Les macules sont différentes de celles décrites dans la forme tuberculoïde car elles sont de petites tailles, nombreuses, aux limites floues, à distribution symétrique sur l'ensemble du corps. Leur surface est lisse, luisante, sans modification perceptible de la sensibilité douloureuse, ni de la sudation. Elles se rencontrent le plus souvent au début de l'évolution d'une forme lépromateuse et se transformeront, en l'absence de traitement, en lésions infiltrées isolées ou diffuses.

Les lésions papulonodulaires ou lépromes sont des lésions de taille allant d'une « tête d'épingle » à une « noix » qui succèdent le plus souvent aux lésions planes, ces lésions sont observables sur la figure 15.

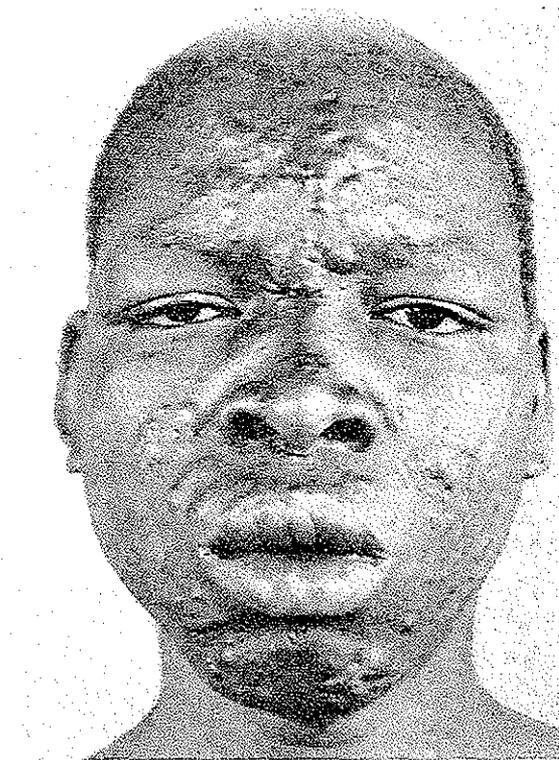


Figure 15 : Lèpre lépromateuse : lépromes papulo-nodulaires enchâssés dans une lépromatose diffuse (4).

Les lépromes sont dermiques ou hypodermiques, indolores, de couleur cuivrée, d'aspect luisant et gras, de consistance ferme, bien individualisés ou masqués par une infiltration diffuse de tégument et accompagnés à leur niveau de troubles de la sensibilité. Ils sont en général nombreux et ont une distribution symétrique sur l'ensemble du corps.

Ils siègent surtout au niveau du visage : les lobes des oreilles, les arcades des sourcils (avec une alopécie des sourcils) et le menton. Les localisations préférentielles de ces lépromes sont visibles sur la figure 16.

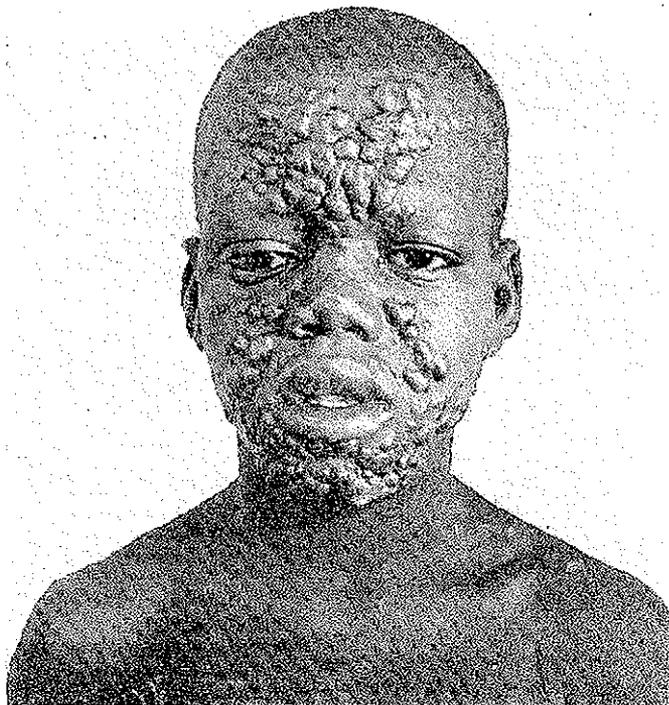


Figure 16 : Lèpre lépromateuse polaire : lépromes nodulaires (front, sillons naso-géniens, menton), Alopecie des sourcils (4).

L'infiltration diffuse de la peau succède généralement au stade de macule disséminée, mais cette phase initiale a pu passer inaperçue. Les macules ont pu disparaître, et dans ce cas, le diagnostic est difficile car cette infiltration est plus palpable que visible.

Il faudra inspecter attentivement les extrémités (les faces dorsales des pieds et des mains) qui montrent une certaine tuméfaction, mais surtout les oreilles dont l'infiltration érythématocuvrée, diffuse, doit être considérée comme très caractéristique, de même que l'alopecie des sourcils. A ce stade, on note des troubles de la sensibilité superficielle conduisant à une anesthésie ou une hypoesthésie en « gant » ou en « chaussette » qui va s'étendre progressivement sur une grande partie du corps dans les formes évoluées, à l'exception toutefois du cuir chevelu et des régions axillaires.

En l'absence de traitement et après de nombreuses années d'évolution, l'association de l'infiltration diffuse et des lépromes aboutit à l'aspect classique, historique, du visage léonin que l'on rencontre encore parfois (figure 17).



Figure 17 : Lèpre lépromateuse, léprome diffus du visage : faciès léonin (4).

Les muqueuses peuvent être atteintes précocement au cours de l'évolution de la maladie, en particulier la muqueuse nasale. Elle s'accompagne d'une rhinite obstructive voire d'atteinte pharyngée et d'atteinte cornéenne. La rhinite est fortement bacillifère, ce qui implique un risque de contagiosité important pour les proches.

La variété subpolaire (LLs) pourrait cliniquement être évoquée sur certains signes comme une association de lésions annulaires ou de zones localisées d'anesthésie, retrouvées lors de l'interrogatoire, ou existant encore au sein des lésions classiques de type LL, association cutanés de type LL avec une atteinte neurologique asymétrique.

Sans traitement, l'évolution de la maladie ira vers la mort en 5 à 6 ans par cachexie : amylose viscérale ou septicémie intercurrente (12).

e) Les formes « borderline » (BT, BB, BL)

Les formes de lèpre borderline sont fréquentes et sont les plus sévères sur le plan neurologique. Cliniquement, elles se caractérisent par une association variable, simultanée ou successive, de signes de type TT et de type LL. La distinction entre les trois formes borderline n'est pas possible sur le terrain, car elle nécessite l'aide d'examens bacilloscopiques et histopathologiques.

La fréquence de ces différentes formes à l'intérieur du groupe interpolaire est variable selon les régions du monde. La forme BB serait la plus rare et n'est en fait qu'un passage entre BT et BL. La forme BT prédomine en Afrique alors que la forme BL est le plus souvent rencontrée en Asie. Ces formes borderline peuvent évoluer soit vers la lèpre lépromateuse en l'absence de traitement, soit vers la lèpre tuberculoïde au cours du traitement (3*).

- *La forme borderline tuberculoïde (BT)*

C'est la forme la plus proche de la forme TT. En effet, elle semble avoir la même manifestation cutanée : des macules, mais dans cette forme BT, les limites des plaques cutanées sont moins nettes, leurs bords sont moins infiltrés et le relief de celles-ci s'atténue en allant progressivement vers la peau normale. Par rapport aux lésions de la forme TT, la taille des lésions est plus grande et plus variable chez un même patient, le nombre est plus grand, leur distribution est asymétrique et les troubles de la sensibilité superficielle sont moins marqués et nous remarquerons l'existence de petites lésions satellites, au voisinage des lésions primitives. La figure 18 montre les lésions de la lèpre BT.



Figure 18 : Lèpre interpolaire BT : lésions infiltrées en plaque, bien limitées et symétriques (4).

- La forme borderline-borderline (BB)

C'est la forme la plus rare, la plus instable, forme de passage entre BT et BL. Les lésions cutanées sont assez nombreuses mais moins cependant que dans la forme LL, leur distribution est relativement symétrique. Ces lésions ont un aspect variable, de par leur type, leur forme, leur taille et l'aspect de leurs bords et leur distribution. Certains spécialistes décrivent ces lésions comme annulaires, à bords larges et infiltrées. La figure 19 permet d'illustrer cette description.

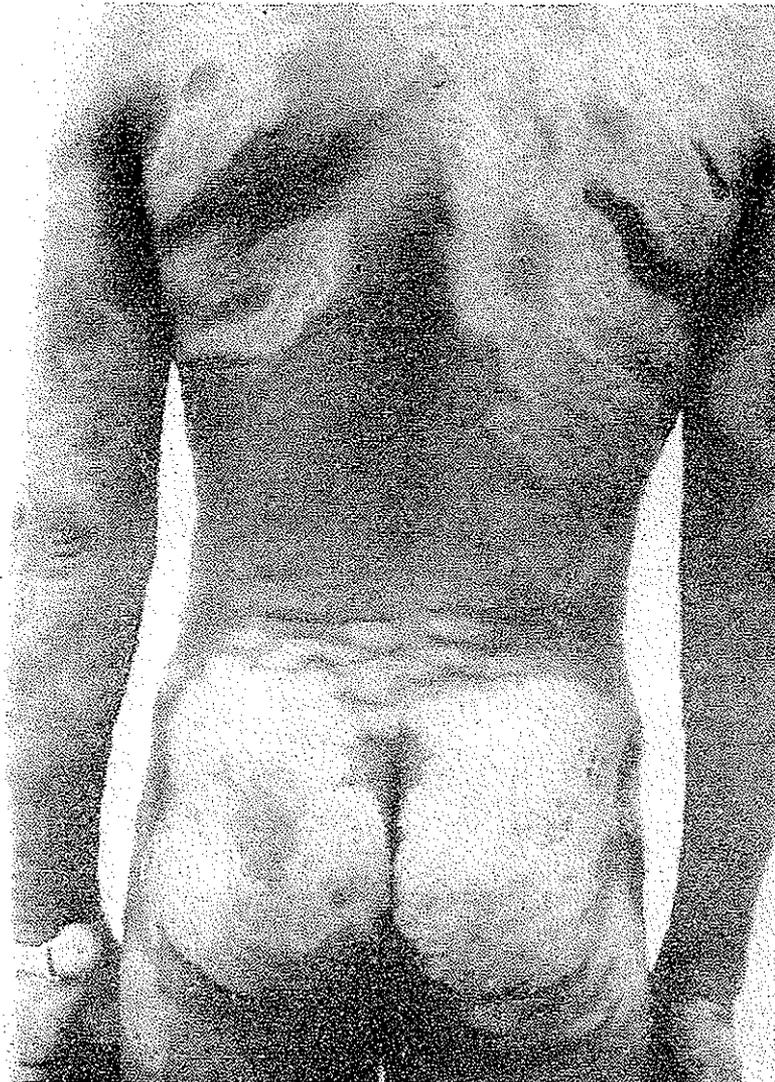


Figure 19 : Lèpre interpolaire BB : Lésions annulaires infiltrées et bien limitées (4).

- *La forme borderline lépromateuse (BL)*

La distinction entre la forme BL et LL est difficile, certains critères rentrent en compte, les lésions cutanées sont des macules ou des papulonodules à type de lépromes, moins nombreux que dans la forme BL, à limite plus nette, de distribution moins symétrique avec des troubles de la sensibilité et une chute précoce de poils au niveau des lésions (12). La figure 20 représente une tache de cette forme de lèpre.



Figure 20 : Lèpre interpolaire BL : Zone immune (4).

Les Annexes 2 à 9 résument schématiquement les différences qui existent entre les formes cliniques de la lèpre au niveau cutané, nerveux, bacilloscopique et histopathologique.

2- Signes neurologiques : la névrite lépreuse

Mycobacterium leprae a une prédilection pour les tissus nerveux, c'est ce qui explique que la névrite est un des grands signes de la lèpre. Elle se rencontre dans toutes les formes cliniques de la maladie.

La névrite lépreuse est hypertrophique.

On distingue :

- la forme déficitaire pure, la plus fréquente, presque toujours tuberculoïde ou borderline, qui peut frapper un ou le plus souvent plusieurs nerfs,
- la forme algique pure, essentiellement lépromateuse et réactionnelle,
- la forme associée, à la douleur s'ajoute un déficit souvent incomplet.

La névrite peut être précoce et survenir en même temps que les premières lésions cutanées ou être tardive et ne survenir que plusieurs années après le début de la maladie.

La névrite touche les nerfs dermiques, situés au niveau des lésions cutanées mais aussi au niveau des nerfs des troncs nerveux périphériques comme :

- les nerfs de la tête et du cou : le nerf facial sous-orbitaire (provoquant une paralysie faciale), le plexus cervical,
- les nerfs du membre supérieur : le cubital (griffe du 4^e et 5^e doigts), le radial et le médian,
- les nerfs du membre inférieur : le sciatique poplité externe et le nerf tibial postérieur (griffes d'orteils et maux perforants plantaires).

Les localisations de ces nerfs sont décrites sur la figure 21.

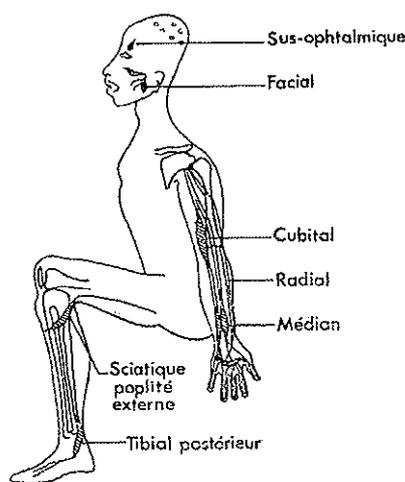


Figure 21 : Localisations électives des névrites lépreuses (4).

Puisque la névrite lépreuse est hypertrophique, elle est facilement détectable car l'augmentation du volume du nerf concerné est visible quand ce dernier est superficiel et donc facilement perceptible au toucher (4).

L'augmentation du volume des nerfs est entraînée par les phénomènes inflammatoires et immunologiques liés à la destruction des bacilles.

La physiopathologie des lésions des fibres nerveuses est complexe : la démyélinisation peut résulter de l'infection par *M. leprae* et de la dégénérescence des cellules de Schwann bien que cela ne soit pas admis pour tous les spécialistes, mais aussi de la libération dans l'endonèvre de produits de sécrétion des macrophages activés, en particulier de protéases neutres, qui ont un effet démyélinisant très important.

L'examen histologique met en évidence des lésions inflammatoires importantes et de très nombreux bacilles.

Le début de la névrite est souvent insidieux. Le malade s'aperçoit qu'une région de sa peau est insensible à l'occasion d'une piqûre ou d'une brûlure indolore. Mais il peut également y avoir des signes avant-coureurs comme des démangeaisons résistantes au grattage, une douleur atroce qui survient brutalement ou encore des sensations de fourmillements, de cheminement sous la peau.

La période d'état de la névrite se caractérise par une diminution des symptômes décrits précédemment qui laissent progressivement place à une anesthésie lépreuse, marque d'une dégénérescence totale des fibres nerveuses. La névrite est souvent douloureuse à cause de la compression et de l'élongation que subissent les fibres nerveuses. L'anesthésie suit la douleur, elle est généralement symétrique et débute à l'extrémité libre du membre, remontant vers sa racine.

La névrite lépreuse se manifeste également par des troubles moteurs. Ces troubles sont secondaires aux précédents mais ils aboutissent à des paralysies irrémédiables et à de fréquentes rétractions fibreuses surtout au niveau des extrémités.

Ces troubles touchent :

- le cubital à la partie inférieure du bras et au coude : 89% des cas,
- le médian au poignet : 92%,
- le radial, sa branche sensitive au poignet : 90%,
- le sciatique poplité externe à la tête du péroné : 99%,
- le tibial postérieur en arrière de la malléole : 99%.

D'autres localisations moins fréquentes existent comme le cubital au poignet (11%), le médian au coude (8%) et le radial du bras. La figure 22 illustre parfaitement une paralysie du nerf brachial dans un état d'hyperextension.

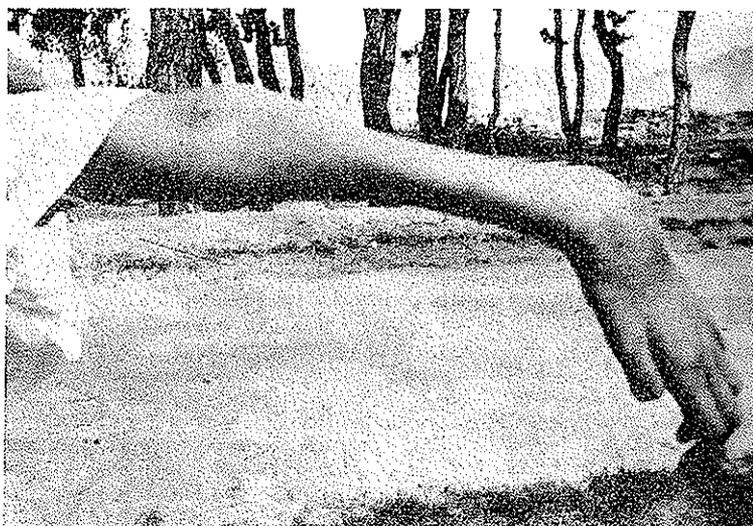


Figure 22 : Paralysie du nerf brachial (4).

Pour finir, il peut aussi y avoir des troubles trophiques. Ces troubles sont surtout visibles au niveau de la main qui peut prendre un aspect de « main en singe » comme le montre la figure 23, de « main en bateau » ou encore de « main en coupe vent ».

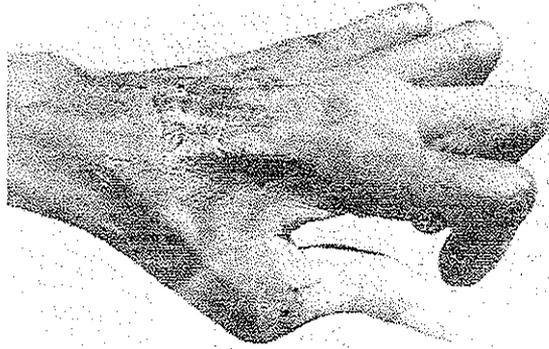


Figure 23 : Paralyse cubito-médiane : main en singe (4).

D'autre part la stase sanguine est responsable de l'infiltration et de la couleur violacée que peuvent prendre les mains et les membres inférieurs. La lèpre provoque également des troubles sécrétoires avec une hypersécrétion séborrhée et une abolition de la sécrétion sudorale mais aussi un épaissement des ongles qui peuvent prendre un aspect de griffes.

Certains facteurs comme la température, les microtraumatismes, les troubles circulatoires et la malnutrition semblent déterminer les localisations préférentielles de la névrite lépreuse.

- l'effet du froid

Binford, Schepard et Hastings ont montré qu'il y avait une liaison étroite entre la diminution de la température et la multiplication des bacilles. Selon Portillo, l'abaissement de la température entraînerait une diminution de l'IMC et donc favoriserait la multiplication du bacille. Les localisations préférentielles correspondent aux températures basses : déficit du cubital au coude, du médian du poignet et du sciatique poplité externe au col du péroné.

- l'effet des traumatismes

Un choc direct ou une mauvaise posture longtemps maintenue peuvent révéler la névrite lépreuse, mais c'est surtout les microtraumatismes répétés qui peuvent la favoriser.

- le rôle des troubles circulatoires

Les troubles circulatoires créent un terrain favorable aux réactions destructrices du nerf autour du bacille dont les conditions de vie hibernante sont modifiées.

- la malnutrition

On entend par « malnutrition », une diminution générale des calories, des protéines, des lipides et des vitamines. Si les effets de la malnutrition sur la lèpre ne sont pas admis, il faut quand même remarquer que dans les pays où la lèpre est endémique, la malnutrition protéino-calorique domine.

La malnutrition entraîne des modifications de la myéline. La modification physiopathologique des nerfs dans la lèpre entraîne une désintégration des parties lipidiques et protéiques de la myéline, et l'altération par la malnutrition des structures myéliniques favorise et aggrave la désintégration métabolique (4).

3- Signes ostéoarticulaires

Les lésions osseuses de la lèpre sont les stigmates les plus marquants de la maladie. L'horreur que ces lésions est en partie la cause de la marginalisation des malades.

Ces lésions osseuses surviennent tardivement dans la maladie et sont de type destructif. Les mutilations sont le résultat de processus érosifs, ostéoporotiques ou ostéolytiques, localisés ou généralisés intéressant principalement les os des pieds et des mains, les articulations étant secondaires. Cependant d'autres localisations peuvent se situer au niveau du genou ou de la face.

Ces lésions osseuses peuvent être dues à deux causes différentes :

- elles peuvent être primitives et spécifiques et résulter directement de l'infection de l'os par *M. leprae*. Dans ce cas, les lésions sont localisées au niveau de l'os spongieux et se présentent à la radiographie sous la forme de « géodes ». Ces géodes peuvent s'ouvrir dans la cavité articulaire, les cartilages disparaissent alors et donc les deux têtes osseuses s'engainent, c'est l'ostéo-arthrite. Il peut également y avoir un ostéoporose ou une ostéolyse. Ces lésions spécifiques peuvent se surinfecter, c'est ce qui aboutit à un grand délabrement osseux. Les parties molles sont tuméfiées et suppurent et les séquestres s'éliminent.

- elles peuvent être la conséquence de la destruction de l'innervation entraînant une perte de la sensibilité et un défaut d'utilisation de la partie innervée par le nerf lésé. Il pourra donc y avoir des lésions vasculaires et des lésions par surinfection.

En réalité beaucoup de scientifiques pensent que l'ostéoporose et l'ostéolyse ne sont que secondaires aux modifications neurovasculaires.

En effet, l'altération de la vascularisation des extrémités en cas d'atteinte nerveuse comprend trois étapes successives : un spasme des artères, une stase vasculaire puis un stade de thrombose. L'ostéoporose semble être liée à un retour veineux altéré et l'ostéolyse à une ischémie empêchant l'apport calcique aux os.

D'autre part, la surinfection est favorisée par les traumatismes, la perte de sensibilité, la paralysie motrice; elle cause des ostéites par contact de téguments ouverts porteurs de plaies, d'ulcères et de maux perforants plantaires.

Ces lésions osseuses aboutissent aux complications majeures de la lèpre. Comme le montre les figures 24 et 25, ces complications sont particulièrement handicapantes.

Au niveau de la main, la cause principale des mutilations est le maintien d'une force motrice importante avec une peau insensible entourant des tissus au métabolisme ralenti (troubles de la vaso-régulation). Dans ce cas, toute brûlure ou piqûre peut être un facteur important de mutilation.



Figure 24 : Aboutissement des troubles trophiques des mains (4).

Au niveau du pied, il existe un déficit sensitivo-moteur avec une perte de la sensibilité, une paralysie du nerf sciatique poplité externe (37%), mais surtout une névrite hypertrophique et scléreuse du nerf tibial postérieur (100%). Les lésions artérielles sont importantes et se compliquent d'artérite oblitérante, d'artériolite terminale et de dérivations artérioveineuses produites par l'ischémie.

De plus, l'ostéolyse progressive des métatarsiens et des phalanges et les fractures aboutit à un pied informe qui demeure paradoxalement utilisable car insensible. Ce sont les maux perforants plantaires.



Figure 25 : Aboutissement des troubles trophiques du pied (4)

De nos jours, le nombre de mutilations diminue grâce à un diagnostic précoce ainsi qu'à un traitement spécifique. Cependant nous savons aussi que l'utilisation de la PCT au long cours peut aggraver ces troubles trophiques. Il convient donc de rester très vigilant face à ces problèmes (4).

4- Signes sensoriels et viscéraux

a) signes ophtalmologiques

La fréquence des lésions oculaires causées par la lèpre varie d'un auteur à l'autre. De nombreux facteurs semblent rentrer en jeu comme la forme clinique de la lèpre, l'ancienneté de la maladie mais également l'apparition et la répétition des états réactionnels. En effet, l'atteinte oculaire semble être 12 fois plus fréquente dans l'atteinte lépromateuse que dans l'atteinte tuberculoïde. Ainsi une atteinte oculaire serait remarquée dans 50% des cas après 6 ans d'une forme tuberculoïde et dans 80% des cas après 10 ans d'évolution d'une forme lépromateuse.

Les complications oculaires de la lèpre se développent souvent insidieusement et pratiquement sans symptômes. S'il y en a, ils échappent fréquemment à l'attention du médecin avec, pour conséquence, l'apparition ultérieure de complications graves pouvant aller jusqu'à la cécité.

D'une manière générale, la lèpre affecte les yeux de quatre façons :

- des changements de la peau et des tissus de soutien des paupières et des systèmes de sécrétions et de drainage des larmes,
- un relâchement du muscle orbiculaire des paupières qui doit normalement assurer la fermeture de celles-ci,
- une invasion et infiltration des différentes structures de l'œil par *M. leprae* comme la cornée, le corps ciliaire, l'épisclérotique et la conjonctive protectrice,
- une réaction inflammatoire de ces structures dues aux substances antigéniques libérées par la décomposition de la bactérie. Cette réaction peut être à l'origine de formes très graves de l'érythème noueux lépreux : atrophie de l'iris ou du corps ciliaire, dégénérescence de la cornée ou de la sclérotique, cataracte compliquée du cristallin et glaucome.

- des lésions de la périphérie de l'œil

On les rencontre généralement chez les sujets lépromateux, mais elles peuvent également se manifester chez les formes tuberculoïdes. Ces lésions affectent :

- la peau et la pilosité propre de l'œil : les cils et la queue des sourcils tombent,
- les glandes lacrymales : la lèpre provoque une diminution de la sécrétion des glandes lacrymales entraînant des démangeaisons, une mauvaise adhérence des paupières à l'œil et une diminution de l'acuité visuelle,
- le système de drainage des larmes : ce dernier se bouche facilement, une infection du sac lacrymal est à craindre et si en plus les paupières n'assurent plus leur rôle, une infection de la cornée.

- une lagophtalmie

C'est une paralysie des muscles palpébraux. Cette paralysie entraîne un relâchement musculaire plus ou moins marqué. Si celui-ci est mineur, le malade ne se plaindra que d'une sensation de brûlure et d'un larmoiement permanent. Par contre si la sécheresse est additionnée d'une infection due à des organismes pathogènes tels que le staphylocoque, cela provoque un ulcère qui peut aller jusqu'à une perforation voire parfois la cécité.

*- une infiltration de l'œil par *M. leprae**

Cette infiltration concerne surtout les sujets qui sont à un stade proche du stade lépromateux.

La mycobactérie attaque l'œil au niveau de la peau de la paupière ou au niveau du nez *via* le système de drainage des larmes, mais on pense généralement qu'il s'agit d'une infection transmise par le sang pendant une période où les bactéries circulent librement dans le flot sanguin.

Il est rare que leur présence dans l'œil se manifeste dans les quatre ou cinq premières années de la maladie. En l'absence de traitement, les lésions oculaires visibles affectent 50% des sujets multibacillaires.

- une réaction inflammatoire dans l'œil

Elle correspond au niveau de l'œil à l'érythème noueux qui se déclare dans la peau de certaines personnes. Elle peut apparaître même chez des malades chez qui l'indice bactérien est bas, c'est un phénomène récurrent qui peut apparaître après plusieurs années. Globalement, cette inflammation peut aboutir à de graves complications comme un glaucome, une destruction des tissus de l'œil par les mycobactéries ou encore la cécité. Les principaux symptômes sont la douleur, la photophobie, une vue brouillée, une augmentation de la production lacrymale et une hyperesthésie du globe oculaire (30).

b) signes ORL

- lésions nasales

Le bacille de Hansen peut se localiser à tous les niveaux anatomiques de la sphère ORL, mais avec une prédilection pour le nez et les fosses nasales. Certains facteurs expliquent ce tropisme nasal particulier :

- la température basse (32-34°C) des cavités nasales,
- la richesse vasculo-nerveuse de la pituitaire, terrain privilégié de la névrite hansénienne,
- la superposition des trois plans anatomiques (cutanés, ostéocartilagineux, muqueux),
- la surinfection constante (31).

Dans un premier temps, il apparaît une rhinite congestive dans laquelle les lésions ne sont pas spécifiques. Cet état est caractérisé par une rhinorrhée et un épistaxis provoqué par des lésions de grattage. Ensuite l'oedème de la muqueuse peut être remplacé par une infiltration de couleur rose pâle située au niveau du tiers antérieur du septum et des cornets inférieurs. Au cours de la rhinite congestive, des lépromes nodulaires peuvent apparaître.

La rhinite atrophique sèche est la lésion la plus spécifique de la rhinite lépreuse, elle est croûteuse ou non et caractérisée par un amincissement important de la muqueuse pituitaire au niveau des parois des fosses nasales. Cet état peut être réversible ou non.

La perforation septale est pratiquement antérieure et entraîne un affaissement de la pointe et même des ailes du nez

Au niveau des cornets inférieurs, de la cloison nasale et des os propres du nez, se développe un processus de résorption atrophique à la fois osseux et cartilagineux pouvant aboutir à des mutilations défigurantes comme on peut le voir sur la figure 26.

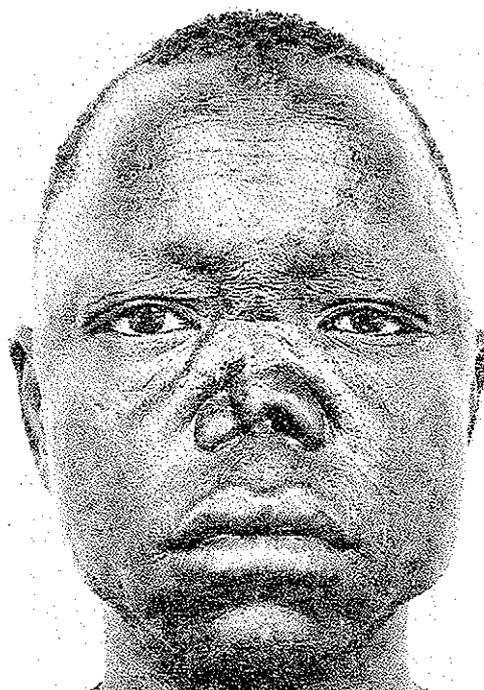


Figure 26 : Lèpre lépromateuse : déformation du nez : résorption de la cloison, disparition des éléments cartilagineux, atteinte des os propres du nez. (4).

L'atrophie de la muqueuse et des cornets, l'affaissement et les perforations de la cloison, les réactions cicatricielles, les infiltrations et désinfiltrations du lobule et des ailes du nez donnent les aspects de nez « en lorgnette », en « selles », en « bec de perroquet », de « bouledogue », en « trèfle » ou trilobé et de nez ficelé.

Le nerf olfactif est souvent atteint de névrite lépreuse, l'hyposmie est fréquente de l'ordre de 30 à 40%, principalement chez les lépromateux et les borderline (4).

- lésions buccales et oropharyngées

Elles sont moins fréquentes que les lésions nasales. Elles sont souvent notées au stade cicatriciel chez les lépromateux mal ou non traités. La lésion la plus fréquente est la dysplasie dentaire, suivie par des parodontopathies (31).

La dysphonie et la raucité de la voix ne sont pas rares. Elles peuvent être dues à une laryngite inflammatoire causée par une obstruction nasale et une surinfection. Les lésions ne sont pas douloureuses et passent souvent inaperçues en l'absence d'examen laryngologique (4).

- atteinte de la VIII^e paire

L'oreille externe est la plus touchée parmi les lésions otologiques. Dans la lèpre lépromateuse, l'atteinte du pavillon est constante. L'atteinte de l'oreille moyenne est incertaine et celle de l'oreille interne discutée. Durant la maladie, 15% des cas ont une affection auditive. Des hypothèses concernant la surdité sont émises. Certains pensent que la lèpre ne rend pas sourd mais que ce sont les médicaments antilépreux administrés au long cours et une hypersensibilité de type II (vascularite d'Arthus) au cours des réactions lépreuses qui pourraient agir sur la barrière hémolabyrinthique

En dehors de l'atteinte de la VIII^e paire crânienne, la paralysie faciale périphérique est la plus fréquente des atteintes nerveuses. Ce tropisme nerveux du bacille de Hansen se manifeste essentiellement par une névrite hypertrophique qui s'observe dans les formes tuberculoïde et lépromateuse (31).

c) signes viscéraux

Les manifestations viscérales se rencontrent essentiellement dans la lèpre lépromateuse. Certains organes sont très réceptifs à l'égard de *M. leprae* : les ganglions lymphatiques, le foie, la rate, la moelle osseuse et les testicules. Par contre d'autres tels que le poumon, le cœur, le tube digestif, le rein et le système nerveux réussissent à lutter contre l'agression du bacille (4).

Ces atteintes viscérales de la lèpre sont connues depuis longtemps. Elles se manifestent en général chez des sujets multibacillaires non traités ou mal traités. De nos jours, avec le diagnostic précoce de la lèpre et la PCT, ces atteintes régressent, elles méritent cependant d'être connues. En effet, ces atteintes viscérales ne sont pas toujours liées à une prolifération du bacille de Hansen mais peuvent aussi survenir lors d'une réaction de type 2 ou avec la formation de granulomes lépreux qui se développent sur certains viscères (12).

- les ganglions lymphatiques

L'atteinte ganglionnaire apparaît dès l'invasion de l'organisme par le bacille.

Cette invasion se manifeste par une hypertrophie ganglionnaire (le plus souvent chez la forme lépromateuse), visible, palpable et bilatérale ; les ganglions sont mobiles, de consistance molle et ne présentent pas de périadénite (4). Les plus touchés sont les ganglions inguinaux (90%) puis viennent les épitrochléens (29%), les cervicaux (15%) et les axillaires (10%).

L'aspect histopathologique de ces ganglions diffère selon la forme de lèpre, c'est donc par l'observation de ces ganglions que l'on pourra identifier la forme clinique de la lèpre (12).

- le foie

Le foie augmente exceptionnellement de volume, les fonctions de l'organe sont inchangées et les cellules hépatiques restent normales.

Les manifestations hépatiques de la lèpre lépromateuse sont caractérisées par des formations nodulaires, de taille variable, souvent petites et toujours bien limitées, truffant le parenchyme hépatique. Par leur localisation, elles traduisent le caractère hématogène de l'affection. Ces nodules, appelés des « granulomes suspendus », se développent à partir de la cellule de Küpffer.

Dans la lèpre tuberculoïde, les lésions sont caractérisées par des amas lympho-histiocytaires situés au niveau des espaces portes et très fréquemment autour des veines centro-lobulaires.

Le foie peut jouer un rôle de réservoir de bacilles, c'est ce qui explique les récurrences chez les lépromateux inactivés ou non traités (12).

- la rate

La rate, organe du système immunitaire important, réagit face à l'agression bacillaire. Elle est généralement atteinte dans la forme lépromateuse et pas dans la forme tuberculoïde. L'atteinte splénique consiste en une infiltration des corpuscules de Malpighi par des îlots de cellules de Virchow richement bacillifères (4).

- le rein

L'atteinte rénale est surtout caractéristique d'une forme lépromateuse, essentiellement dans ses états réactionnels. Des complexes immuns se déposent sur les glomérules provoquant une néphrite qui pourra évoluer vers une fibro-sclérose et une amylose rénale irréversible.

L'examen histopathologique (ponction biopsie du rein) objective des lésions de glomérulonéphrite extramembraneuse ou membrano-proliférative ou d'amylose secondaire (7, 3% des autopsies) pouvant dans ce cas, être associée à une amylose hépatique ou splénique. Cette atteinte rénale peut mettre en jeu le pronostic vital. Avant la création de la PCT, elle représentait une cause non-négligeable de décès chez les malades paucibacillaires (12).

- les testicules

Les lésions génitales dans la lèpre lépromateuse se localisent avec une grande fréquence aux niveaux du testicule et de l'épididyme, elles sont beaucoup plus rares sur les ovaires.

Ces lésions peuvent survenir lors d'une lèpre multibacillaire non traitée mais aussi lors d'une réaction de type 2.

Cette atteinte se manifeste généralement par une orchite suivie d'une orchio-épididymite pouvant aboutir à une impuissance sexuelle voire à une stérilité.

La complication la plus fréquente de l'atteinte testiculaire est une gynécomastie due à une diminution de la sécrétion des androgènes et une augmentation de celle des oestrogènes (4).

5- Les maux perforants plantaires (MPP)

Le pied lépreux est la conséquence des atteintes nerveuses périphériques de la lèpre.

Ces maux résultent d'une atteinte nerveuse périphérique qui survient ou s'aggrave à l'occasion de poussées réactionnelles. Ces névrites silencieuses affecteraient la moitié des patients avant ou pendant la polychimiothérapie. La destruction nerveuse résulte de la compression des fascicules, intrinsèque par l'œdème inflammatoire dans une gaine épaissie et extrinsèque par l'hypertrophie du nerf enserré dans des canaux ostéo-fibreux inextensibles. La lésion devient ensuite irréversible et le déficit évolue.

Au niveau du pied, deux nerfs sont surtout concernés : le fibulaire commun et le tibial.

Le déficit moteur entraîne des rétractions, des déformations, des défauts d'appui et des hyperpressions localisées. Ce déficit s'associe à l'anesthésie plantaire et aux microtraumatismes pour provoquer des ulcérations. Ces destructions osseuses et articulaires sont simultanément dues à une infestation par *M. leprae*. Les MPP sont plus fréquents chez les hommes, adultes et paucibacillaires.

Ils siègent de préférence en regard des têtes métatarsiennes, notamment sur le premier rayon, puis au talon et également sur le bord externe du médio-pied comme on peut le voir sur la figure 27.

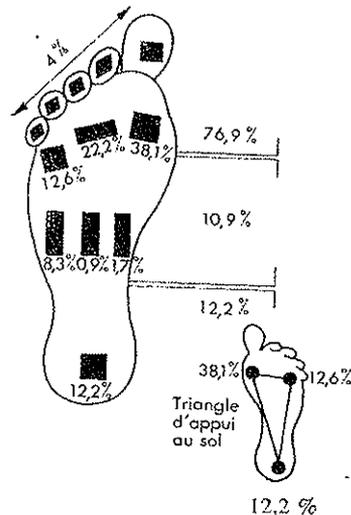


Figure 27 : Localisations des maux perforants plantaires (4)

L'évolution se fait en plusieurs stades comme on peut le voir sur la figure 28 :

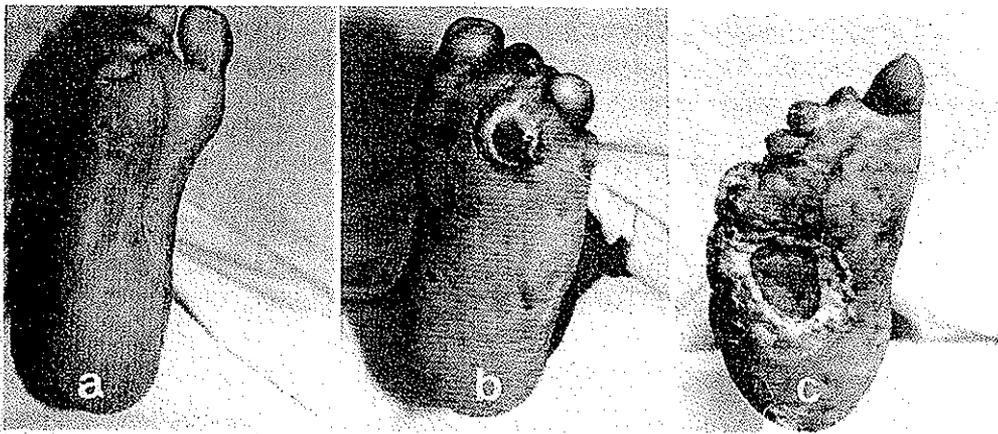


Figure 28 : Maux perforants plantaires ; a/ 1^{er} degré, b/ 2^e degré, c/ 3^e degré (33)

- le stade pré-ulcératif, associe un gonflement localisé à une plaque d'hyperkératose ou durillon.
- le stade de bulle de nécrose, où le tissu se nécrose puis se décolle.
- le stade de mal perforant, la bulle se rompt, la nécrose s'élimine, laissant place à une ulcération à bord décollé associé à un écoulement sanglant. A ce stade, l'ulcère peut atteindre les structures osseuses et articulaires. Ce stade est indolore.

- au stade de mal perforant compliqué, la surinfection à pyogène des parties molles entraîne des abcès, des lymphagites, des ostéites et des arthrites suppurées.

Ces déficits sensitifs sont associés à des déficits moteurs (atteinte nerveuse, cf 2- de ce chapitre) ainsi qu'à des manifestations ostéoarticulaires (cf 3- de ce chapitre) (32).

D- ETATS REACTIONNELS DE LA LEPRE

Dans l'évolution d'une lèpre, les perturbations de l'équilibre immunologique peuvent se manifester et provoquer alors des complications appelées « Etats réactionnels ». On distingue :

- les réactions de type 1, réaction réverse ou d'inversion, dues à une modification de l'immunité cellulaire vis-à-vis de *M. leprae*,
- les réactions de type 2, érythème noueux lépreux, en rapport avec un déséquilibre de l'immunité humorale et une formation de complexes circulants.

Dans ces deux types de réactions, les scientifiques ont remarqué qu'une cytokine (TNF, Tumor Necrosis Factor) était produite en quantité importante. Ce médiateur pourrait jouer un rôle dans un déséquilibre de l'immunité humorale (12).

Depuis l'introduction de la polychimiothérapie antibacillaire (PCT), on constate une diminution nette de la survenue d'érythème noueux lépreux (ENL), alors que la survenue de réaction reverse (RR) s'est accrue. De plus, la RR qui atteint 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 (2*).

1- Réaction de type 1

a) La réaction reverse

Ce type de réaction s'observe chez les patients interpolaires qui ont un statut immunologique instable, essentiellement BT, BB ou BL, mais aussi parfois LLs, à l'occasion d'une augmentation de IMC vis-à-vis de *M. leprae*. Cette modification immunitaire va entraîner une réaction d'immunité retardée qui se traduira tardivement au niveau clinique. Les circonstances d'apparition sont variables.

Parfois spontanément, avant tout traitement antibactérien, les symptômes de la réaction amenant alors le patient à consulter pour la première fois, le plus souvent au cours de la PCT ; parfois tardivement, plusieurs années après l'arrêt de la PCT. Certains facteurs peuvent être considérés comme favorisant : grossesse, infections intercurrentes, tuberculose, vaccination, stress ou encore une intervention chirurgicale. Les manifestations cliniques de cette réaction sont cutanées et neurologiques.

Les lésions cutanées deviennent érythémateuses, prennent parfois une teinte rouge foncée, elles sont tendues, brillantes, d'aspect érysipélateux, elles se couvrent parfois d'ulcérations, elles peuvent augmenter de taille et d'épaisseur, il apparaît une sensibilité douloureuse à la palpation.

Au niveau neurologique, les nerfs s'hypertrophient, on remarque l'apparition de fourmillements, de douleurs spontanées, d'œdèmes, de parésies pouvant aboutir à des paralysies irrémédiables.

L'ensemble peut être accompagné de signes généraux comme de la fièvre, de l'asthénie ou de l'anorexie.

L'examen bacilloscopique montre un IB identique ou inférieur à celui des lésions préexistantes. Il est négatif dans les formes BT.

La lépromino-réaction de Mitsuda, toujours négative avant et pendant la phase aiguë, devient positive à la guérison de la réaction.

En l'absence de traitement, les symptômes persistent pendant des mois ou des années, ou réapparaissent après des phases de rémission spontanée. Avec un traitement adapté, l'évolution est en général rapidement favorable, mais ce traitement devra être poursuivi très longtemps pour éviter les récurrences, fréquentes, chez ces sujets dont l'immunité vis-à-vis de *M. leprae* reste instable (12).

b) La réaction de dégradation

Elle correspond à une évolution vers le pôle lépromateux de patients interpolaires non traités ou traités de façon inadéquate et dont le système de défense immunitaire contre *M. leprae* s'est progressivement déprimé. Sa survenue est favorisée par des maladies intercurrentes et un état de dénutrition. Cliniquement elle se manifeste par une aggravation des manifestations cliniques cutanées et neurologiques.

L'examen bacilloscopique objective un IB de 2+ à 6+ et la réaction de Mitsuda est douteuse voir négative (12).

2- Réaction de type 2 ou érythème noueux lépreux (ENL)

L'ENL est une réaction immunologique survenant au cours d'une lèpre lépromateuse. Il correspond à une vascularite à complexes immuns circulants en réponse à l'infection du bacille de Hansen (réaction immunologique de type III). Son risque de survenue est proportionnel à l'indice bacillaire. Il concerne surtout les formes LL, plus rarement BL ainsi que la forme histoïde. Le risque est moindre après quarante ans.

L'ENL concerne 5 à 25% des malades multibacillaires (MB). Les spécialistes pensent qu'il faut un terrain prédisposé génétiquement pour faciliter la survenue de l'ENL. Le plus souvent, il apparaît après l'initiation ou après plusieurs mois de traitement antibiotique et même parfois après la guérison. Il peut aussi survenir après une vaccination, une grossesse, une intervention chirurgicale ou avec une infection comme le VIH.

L'atteinte cutanée est très fréquente mais non obligatoire. Pour éviter les confusions avec le terme dermatologique « érythème noueux » qui correspond à une panicule septale sans prédominance vasculaire répondant à une réaction immunologique cellulaire de type IV, on préfère utiliser le terme « Réaction de type 2 ».

L'expression clinique de l'ENL est multiple. Elle associe :

- des signes généraux : fièvre, asthénie, céphalées et arthro-myalgies diffuses.
- des manifestations cutanées : elles sont quasi-constantes et surviennent après les signes généraux.

Il s'agit de nodules dermo-hypodermiques, observables sur la figure 29.



Figure 29 : ENL, nodules (4).

Ces nodules sont plus ou moins limités et profonds, inflammatoires et douloureux, de quelques centimètres de diamètre qui peuvent se rejoindre pour former des placards infiltrés appelés « érysipélatoïdes ».

Des éléments plus petits, papulo-nodulaires, de quelques millimètres de diamètre, nombreux, de situation symétrique se localisent au niveau du visage et du tronc. Après traitement ou lors d'une évolution spontanée favorable, ces papulo-nodules s'affaissent et après la phase de desquamation, il persiste pendant quelques semaines une pigmentation post-inflammatoire surtout sur la peau noire.

- une atteinte neurologique comporte une névrite hypertrophique dont le risque d'évolution déficitaire sensitivo-motrice est possible mais peu sévère.
- des signes viscéraux sont rares. Souvent sous-estimés, ils peuvent toucher tous les organes cités dans ce chapitre : yeux, articulations et viscères.

Les mécanismes précis de l'ENL sont encore mal connus.

Histologiquement il s'agit d'une vascularite aiguë leucocytoclasique d'évolution nécrosante. Le granulome lépromateux est de type régressif avec des macrophages vacuolisés spumeux. Sur le plan biologique, on observe une leucocytose prédominant sur les polynucléaires neutrophiles avec une CRP modérément augmentée, une lymphocytose variable avec une augmentation des lymphocytes B et une baisse des lymphocytes TCD8. On remarque aussi une baisse du complément C₃ ainsi qu'une fluctuation du taux d'immunoglobulines notamment IgM anti-PGL₁. On retrouve parfois une protéinurie.

L'évolution spontanée est généralement associée à des récurrences multiples ou peut même aboutir au décès en cas d'immunodépression sévère notamment lors de VIH ; sous traitement elle est le plus souvent favorable mais les formes dépendantes ou résistantes au traitement ne sont pas rares (34).

E- FORMES PARTICULIERES DE LEPRE

1- La lèpre nerveuse pure

Elle correspond aux cas d'atteinte névritique lépreuse isolée, sans signes dermatologiques cliniquement décelables, préalables ou concomitants.

Sa fréquence représente 1% des cas mais cette donnée est certainement sous-estimée car des formes mineures d'atteinte neurologique peuvent échapper à un examen clinique non orienté. Elle semblerait plus fréquente en Inde qu'en Afrique.

Cette lèpre est isolée au cours de LT ou LL et TT/BT.

L'apparition du déficit neurologique est progressive ou brutale. Les circonstances de découverte sont variables : signes fonctionnels, découverte d'une anesthésie cutanée à l'occasion d'une piqûre ou d'une brûlure. On note parfois des signes fonctionnels de type lourdeur, d'engourdissement ou des paresthésies.

Au niveau clinique, on observe une atteinte de un ou plusieurs nerfs, une hypertrophie de certains nerfs, isolée ou associée à un déficit sensitif puis moteur. Dans les formes évoluées des paralysies sont possibles avec éventuellement des troubles trophiques secondaires, une peau sèche, lisse avec une hypohydrose ou une anhydrose.

Le diagnostic étiologique n'est pas toujours facile, en l'absence d'hypertrophie nerveuse. Ce diagnostic nécessite une biopsie d'un rameau sensitif d'un nerf qui permet de mettre en évidence la présence du bacille de Hansen à l'intérieur de ces nerfs, y compris dans les formes paucibacillaires (12).

2- La lèpre de Lucio

Cette forme clinique de la lèpre lépromateuse est fréquente en Amérique du Sud et absente de l'Afrique, elle prédomine chez le sexe masculin.

La lépromatose diffuse est caractérisée au début de son évolution par de l'anhydrose et des dysesthésies des extrémités. Il apparaît ensuite une infiltration de la peau, particulièrement au niveau des sourcils et des oreilles. Un aspect roséiforme du visage donne un aspect de bonne santé et masque les déformations nodulaires, c'est la « lepra bonita ».

Ensuite, la peau s'atrophie, se plisse, devient ichtyosiforme au niveau des jambes et des pieds. Les sourcils, les cils, les poils du corps tombent, les cheveux résistent. L'infiltration diffuse ne devient jamais nodulaire. Tout comme dans la lèpre lépromateuse classique, une atteinte de certains organes est observée : ganglions lymphatiques, foie, rate, testicule. De même les lésions nasales sont constantes et il y a parfois une atteinte des yeux et du larynx.

Le phénomène de Lucio est une complication de type ENL mais avec un aspect rapidement ulcéro-nécrotique.

Au niveau histopathologique, le derme présente un œdème avec une infiltration périvasculaire, riche en bacilles acido-résistants groupés en « globi ». Le phénomène de Lucio est une vascularite nécrosante. Dans la lèpre de Lucio, les bacilles de Hansen sont nombreux et en globi dans les muqueuses aéro-digestives supérieures, le foie, la rate, les ganglions, les testicules et la lépromino-réaction de Mitsuda est négative (4).

3- La lèpre histoïde de Wade

La lèpre histoïde est une forme inhabituelle de la lèpre lépromateuse qui présente des caractères cliniques et histopathologiques différents.

Au niveau cutané, les lésions se présentent sous forme de :

- nodules cutanés : hémisphériques, de la taille d'un pois, de coloration rouge ou lie de vin, ils sont généralement situés sur le visage et dans les cas de récurrences, sur les bras, l'abdomen, la région lombaire, les fesses et les cuisses

- nodules sous-cutanés : considérés par Wade comme les plus typiques. Ces lésions sont de forme arrondie ou ovale, de 1 à 3 cm de diamètre, de consistance ferme. Ces nodules sont longtemps libres sous la peau pour finir par adhérer au derme. Ils se situent sur la face d'extension du bras, au niveau du coude, du poignet et le long de la face externe de la jambe.

La figure 30 montre un homme atteint de la lèpre de Wade et met en évidence l'aspect des nodules.

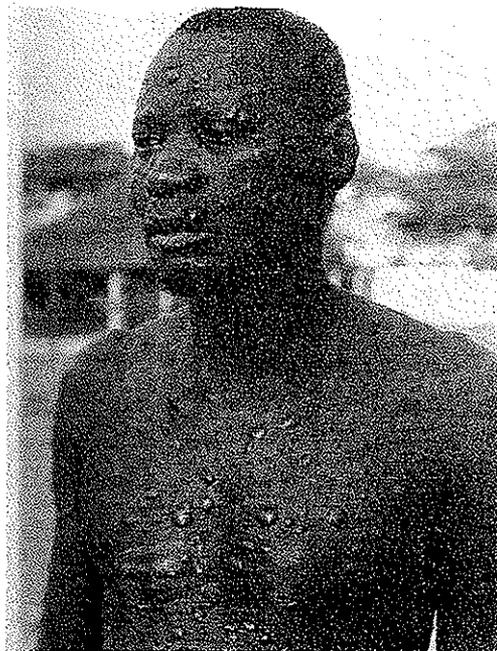


Figure 30 : Lèpre lépromateuse nodulaire à cellules fusiformes (4)

Du point de vue histologique, les nodules sont constitués d'un infiltrat dermique bien délimité, pseudo-encapsulé, constitué de cellules fusiformes disposées en travées, en faisceaux ou en boucles.

Au niveau bactériologique, l'intérieur de la cellule fusiforme est riche en bacilles alcool-résistants mais ces bacilles sont généralement plus longs et plus larges que les bacilles trouvés dans les lésions classiques. De plus ils sont rangés en paquets, ils se colorent totalement et l'aspect « globi » n'est jamais visible.

Si ces nodules à cellules fusiformes peuvent survenir chez des malades qui n'ont jamais été traités, ils sont plus fréquemment rencontrés chez des lépromateux qui ont reçus un traitement sulfoné pendant de nombreuses années. Il apparaît chez ces malades une résistance à la sulfone mère (4).

F- LA LEPRE ET LA GROSSESSE

Les femmes atteintes de la lèpre sont exposées à 2 risques :

- le risque de développement post-partum d'une atteinte nerveuse,
- le risque de rejet social par le conjoint et la famille.

En absence de traitement thérapeutique de la lèpre, la grossesse chez la lépreuse peut entraîner post-partum, une flambée évolutive de la lèpre.

L'état réactionnel, précipité par une situation où il existe une augmentation générale de l'immunité à médiation cellulaire, peut donc apparaître dans la période post-partum. Le risque de ENL est accru par la perturbation hormonale qu'entraîne la grossesse (35).

G- LA LEPRE DE L'ENFANT

Dans les pays de haute endémicité lépreuse, il est impératif de dépister et de traiter précocement la maladie de Hansen chez le nourrisson et chez l'enfant.

La lèpre congénitale est possible mais rare. Chez le nourrisson, comme chez l'enfant, c'est une transmission directe et familiale qui est la règle.

Les premiers signes de la lèpre sont cutanés, plus rarement névritiques.

Chez l'enfant, la manifestation clinique initiale dans 90% des cas, est une macule de 2 à 10 cm de diamètre. C'est une lésion plane dont la bordure est plus ou moins bien limitée et la couleur, hypochromique ou érythémateuse, selon l'évolution vers les deux pôles allergique ou anergique.

La perte de sensibilité à la douleur, à la chaleur et au tact, caractéristique de la macule lépreuse, est bien difficile à mettre en évidence chez l'enfant. Au cours de l'évolution, la macule peut rester plane, mais la bordure s'infiltrer de micro-papules, c'est la lépride maculo-anesthésique (pré-TT). L'infiltration micropapulaire de la macule peut être uniforme, sur toute sa surface, en plaque : c'est la lépride mineure tuberculoïde.

La lésion peut prendre un aspect lichénoïde, constitué alors par de petites infiltrations papulaires formant de petites plaques ou donnant des aspects en croissant ou en bandes.

La macule peut prendre un aspect typiquement annulaire, borderline.

Nous voulons insister sur la forme nodulaire de la forme tuberculoïde qui est fréquente chez l'enfant avant l'âge de deux ans. Elle se manifeste sous la forme de petits nodules, uniques ou multiples mais toujours en petit nombre, de la grosseur d'une lentille, de consistance ferme, ils sont indolores et généralement hypochromiques. Ces nodules se situent dans les régions cutanées en contact avec la peau de la malade infectante, sur le front, la poitrine et la face interne de la cuisse. Cette forme guérit spontanément en quelques mois, laissant une cicatrice déprimée, atrophique, caractéristique.

L'atteinte neurologique est plus rare. Elle consiste en une hypertrophie du nerf cubital, du sciatique poplité externe, de la branche auriculaire du plexus cervical superficiel, accompagnée de la perte de sensibilité dans la zone cutanée innervée par le nerf envahi par *M. leprae*, et de douleurs à la palpation.

Les parésies ou paralysies musculaires sont plus rares que chez l'adulte. Les résorptions osseuses et les perforants plantaires sont exceptionnels.

Les lésions des muqueuses (nez, larynx, pharynx) sont rares chez l'enfant.

Chez les enfants atteints, l'infection a évolué vers la régression spontanée des lésions dans 75% des cas.

Le diagnostic précoce et le traitement régulier des cas dépistés empêcheront l'évolution de l'affection vers la période d'état (4).

VI- DIAGNOSTIC DE LA LÈPRE

A- DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'OMS insiste sur le diagnostic de la lèpre selon des critères purement cliniques car dans la majorité des pays où la lèpre est endémique, les équipements permettant un diagnostic bactériologique, immunitaire ou histopathologique, ne sont pas suffisamment accessibles au personnel de santé pour être utilisés.

Je tâcherai donc de décrire le diagnostic clinique de la manière la plus pratique possible.

1- Interrogatoire du patient

L'interrogatoire du patient doit commencer par une reconstitution aussi exacte que possible des antécédents médicaux du malade. Tout en discutant, certaines questions sont posées :

- *Depuis quand est apparue la tache cutanée ? Comment a-t-elle commencé ? A-t-elle changé ?* En général, les taches de lèpre apparaissent lentement.
- *Est-ce que les taches démangent ? Y a-t-il une douleur ?* Les taches de lèpre ne démangent pas et sont indolores en général.
- *La personne sent-elle que ses mains ou ses pieds sont devenus plus faibles ? A-t-elle des problèmes à tenir ou soulever des objets et à bouger les mains et les pieds ?* La perte de force dans les mains ou les pieds peut être un signe de lèpre.
- *La personne vit-elle des problèmes sociaux ?* Ceci serait plus plausible si le sujet a déjà des infirmités dues à la lèpre (36).

2- Examen de la peau

La peau du patient doit être examinée dans un lieu discret, isolé, à la lumière du jour ou dans une pièce bien éclairée, elle doit être examinée des pieds à la tête, de face aussi bien que de dos. Les taches de la lèpre sont habituellement plus claires que la peau environnante ; elles peuvent être rougeâtres avec un bord surélevé mais elles peuvent également prendre d'autres formes très différentes d'aspect. Parfois la peau apparaît comme un épaississement sans taches cutanées. Elle peut être brillante et sèche au toucher.

La lèpre cause parfois des nodules ou des nodosités sur la peau, en général, il s'agit d'infection grave (36).

Avant toute conclusion hâtive, il faut faire un test de la sensibilité des taches cutanées.

3- Test de sensibilité des taches cutanées

Ce test permet de vérifier que la personne sent quelque chose quand on la touche.

Avant de commencer l'expérience, il faut expliquer au patient comment l'examen va se dérouler. Ensuite, le praticien lui demande de fermer les yeux, afin de ne pas voir où la peau sera touchée comme le montre la figure 31. Puis il va toucher la tache sur la peau avec une mèche de coton ou la mine d'un stylo et demander alors au patient d'indiquer le point concerné. Le test doit être réalisé à la fois sur les taches et sur la peau normale. Si le patient ne sent rien au toucher des taches, c'est qu'il est certainement atteint de la lèpre (36).



Figure 31 : Test de sensibilité des taches cutanées (36).

4- Palpation des nerfs

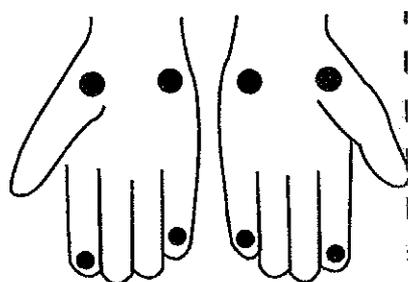
Des nerfs volumineux peuvent être le signe de la lèpre. Le nerf cubital et le nerf sciatique poplité externe sont couramment hypertrophiés au cours de la maladie.

Le nerf cubital, qui passe derrière le coude, est le nerf le plus fréquemment hypertrophié dans la lèpre. La palpation des deux nerfs cubitaux aide au diagnostic de la maladie (36).

5- Examen des mains et des pieds

L'atteinte des nerfs peut provoquer une perte de sensibilité des mains et des pieds. Une personne avec une insensibilité, peut se blesser sans s'en rendre compte, expliquant la fréquence des plaies et des ulcères chez les sujets ayant la lèpre. La perte de sensibilité est rare dans les autres maladies, aussi ceci peut aider à confirmer le diagnostic.

De la même manière que pour le test de la sensibilité des taches cutanées, le praticien de santé va cette fois-ci tester la sensibilité à quatre endroits de la paume de la main indiqués sur la figure 32 et demander au sujet qui a fermé les yeux de montrer l'endroit concerné par la piqûre. Le pied du sujet est également testé en quatre points représentés sur la figure 33 (36).



Les quatre points à tester à la paume de la main

Figure 32



Les quatre points à tester à la plante du pied

Figure 33

B- DIAGNOSTIC POSITIF

La confirmation du diagnostic de la lèpre et le classement de la forme de la lèpre selon la classification de Ridley-Jopling font appel à trois catégories d'examen paracliniques : bactériologique, histopathologique et immunologique.

1- Examen bactériologique

Le diagnostic bactériologique de la lèpre demeure très important.

S'il est bien clair que cette bactériologie n'est pas indispensable dans la majorité des cas de la lèpre ; dans d'autres et plus particulièrement dans le diagnostic d'une lèpre multibacillaire débutante, la bactériologie doit permettre de confirmer ou d'infirmer un diagnostic avec une plus grande certitude et d'augmenter ainsi la valeur prédictive du diagnostic. Le diagnostic reste facile quand il s'agit d'un malade lépreux qui présente plus de cinq taches caractéristiques avec hypo ou anesthésie mais plus délicat lorsque le patient ne présente qu'un infiltrat diffus, des nodules ou des taches multiples sans perte de sensibilité. Si l'examen clinique ne met pas en évidence une atteinte nerveuse avec un gonflement de certaines branches nerveuses périphériques et une anesthésie ou paralysie des territoires correspondants, il peut être dangereux d'établir le diagnostic de la lèpre sans confirmation bactériologique (37).

a) Examen direct

Comme dans toute maladie infectieuse, la confirmation du diagnostic est apportée par la mise en évidence, au niveau des lésions, de l'agent pathogène, *Mycobacterium leprae*, qui est un bacille acido et alcool-résistant (BAAR). Un examen négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de la lèpre.

La recherche de *M. leprae* a une importance primordiale. En effet, la mise en évidence de bacilles confirme la maladie et, suivant la plus ou moins grande richesse bacillaire, permet de classer le malade dans l'une ou l'autre grande forme clinique, paucibacillaire (PB) ou multibacillaire (MB), cela influencera le pronostic et le choix du traitement. Cet examen permet aussi d'évaluer le suivi thérapeutique et de différencier une rechute d'une réaction inverse.

Pour que cet examen ait de la valeur, il doit être réalisé par un personnel qualifié, entraîné, utilisant une méthodologie précise et standardisée.

Les bacilles sont recherchés essentiellement au niveau des lésions cutanées et des lobes des oreilles, éventuellement au niveau de la muqueuse nasale ou des mucosités rhino-pharyngées.

S'il existe des lésions cutanées, deux prélèvements seront réalisés au niveau des lésions et un prélèvement supplémentaire au niveau d'un lobe d'oreille. Mais, s'il n'y a qu'une lésion cutanée, un prélèvement de la lésion ainsi qu'un à chaque lobe d'oreille sera réalisé. Trois prélèvements par malade sont nécessaires et suffisants.

Au niveau de la muqueuse nasale, après un nettoyage des narines avec un écouvillon stérile, on réalise, avec un deuxième écouvillon, un prélèvement, en frottant le septum et le cornet inférieur, en évitant de provoquer un saignement. Le mucus prélevé est ensuite étalé sur une lame porte-objet.

Les frottis secs sont fixés aux vapeurs de formol puis colorés à la Fuschine Phéniquée filtrée et ensuite recouvertes de Bleu de Méthylène. La lecture des frottis se fait à l'objectif à immersion 100 ; leur aspect permet de déterminer l'index morphologique et l'index bactériologique (cf II. LA BACTERIE) (38).

L'intérêt de ces indices réside dans le fait que la découverte de bacilles acido-résistants permet d'affirmer le diagnostic. L'aspect en globi confirmera celui de la lèpre lépromateuse. La valeur de l'indice permet le classement du malade. C'est ainsi que dans le mucus nasal, l'indice bacillaire est égal ou supérieur à 2+ dans les formes multibacillaires : borderline-borderline, borderline lépromateuse, lépromateuse interpolaire, lépromateuse polaire. Cet indice sera toujours négatif dans les formes paucibacillaires : tuberculoïde polaire, tuberculoïde interpolaire, borderline tuberculoïde. Dans le suc dermique, dans les formes paucibacillaires, des bacilles acido-résistants peuvent être trouvés mais l'indice est toujours inférieur à 2+, alors qu'il est égal ou supérieur à cette valeur dans les formes multibacillaires (39).

b) Inoculation à la souris

L'inoculation à la souris selon la méthode Shepard est le seul moyen d'apprécier la viabilité de *M. leprae*, ainsi que sa sensibilité aux différents antibiotiques. Mais la technique est longue, fastidieuse et nécessite des équipes entraînées. Les résultats ne sont disponibles qu'au bout de 6 à 12 mois. Pour toutes ces raisons, cette méthode n'est plus pratiquée que par certains laboratoires de référence, orientés sur la recherche (12).

c) Réaction de polymérase en chaîne (PCR)

La PCR a fait naître de grands espoirs dans le domaine du diagnostic microbiologique. Cependant, la technique connaît des limites en matière de sensibilité et de spécificité.

Par contre, la PCR est utilisable dans les laboratoires de référence pour détecter une résistance de *M. leprae* à la rifampicine et pour montrer la présence du bacille dans les nerfs biopsiés. En effet, la détection de *M. leprae* constitue un atout supplémentaire dans le diagnostic des lèpres nerveuses pures (12).

d) Détection de la sensibilité de *M. leprae* à la rifampicine par PCR

On dispose maintenant d'un test rapide de sensibilité de *M. leprae* à la rifampicine, basé sur l'analyse de la séquence d'ADN des gènes *rpoB* amplifiée par polymérisation inverse en chaîne (PCR). Ce test permet d'adapter le traitement du malade, fonction de la résistance ou de la sensibilité du bacille à la rifampicine (12).

2- Examen histopathologique

Cet examen permet de confirmer le diagnostic de la lèpre réalisé cliniquement et surtout il permet de situer le malade dans le spectre de Ridley-Jopling :

- lèpre indéterminée : présence d'infiltrats lympho-histiocytaires indifférenciés siégeant dans le derme et ayant une affinité pour les nerfs comme le montre la figure 34,



Figure 34 : Lèpre indéterminée : infiltrats lympho-histiocytaires périvasculaires et périsudoraux (40).

- lèpre tuberculoïde : présence d'infiltrats épithélioïdes et/ou giganto-cellulaires du derme superficiel et de la couche basale de l'épiderme avec atteinte en profondeur des annexes cutanées (glandes sudoripares, glandes sébacées) et des nerfs comme on peut le voir sur la figure 35,

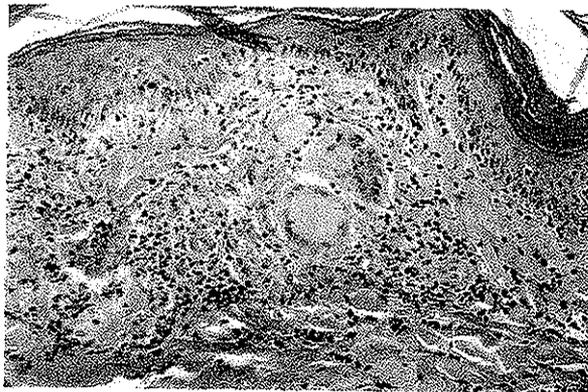


Figure 35 : Lèpre tuberculoïde : cellules épithélioïdes à gauche et cellules de Langhans au centre dans le derme supérieur (40).

- lèpre lépromateuse : présence de granulomes macrophagiques et de grandes cellules vacuolisées contenant des globi bacillaires (cellules de Virchow) comme on peut le voir sur la figure 36. Ces nombreuses cellules sont séparées de l'épiderme par une zone claire, la bande Unna. Les nerfs présentent des lésions dégénératives,

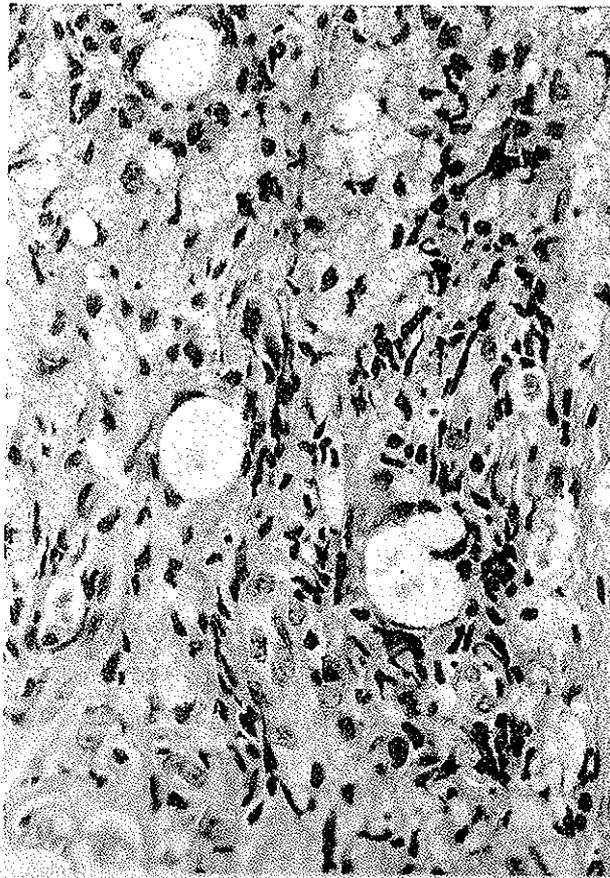


Figure 36 : Lèpre lépromateuse : cellules géantes vacuolisées, macrophages à grosses vacuoles, assez nombreux lymphocytes, rares polynucléaires (40).

- lèpre interpolaire tuberculoïde : l'infiltrat est souvent analogue à celui observé dans la lèpre tuberculoïde, mais il n'englobe pas la couche basale de l'épiderme,
- lèpre interpolaire lépromateuse : on observe de nombreux macrophages associés à des lymphocytes. Le nombre de bacilles observés est plus faible que dans la forme lépromateuse (13),
- lèpre borderline tuberculoïde : le granulome dermique est très proche de celui de la forme TT mais il n'existe en général pas d'atteinte de la basale épithéliale.

Les follicules épithélioïdes avec leur auréole lymphocytaire constituent parfois la seule image histologique, on peut le voir sur la figure 37 ;



Figure 37 : Lèpre BT. Un filet nerveux avec un manchon lymphocytaire est englobé dans le granulome épithélioïde (40).

- lèpre borderline-borderline : elle est caractérisée essentiellement par un granulome épithélioïde souvent en follicules ou en nodules, les cellules étant parfois moins reconnaissables par suite d'un état oedémateux touchant les histiocytes (cellules spumeuses) et le tissu conjonctif, la figure 38 illustre cette description ;

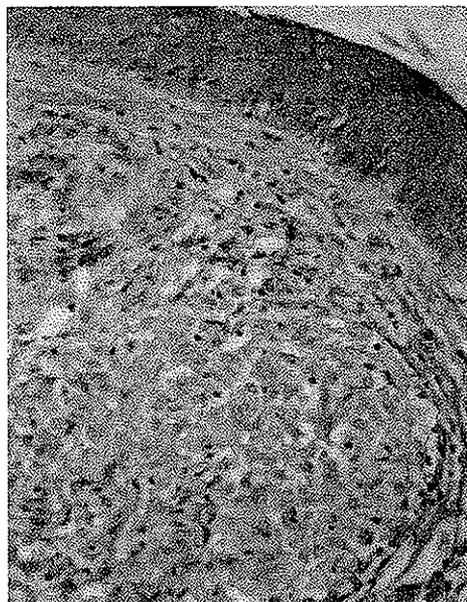


Figure 38 : Lèpre BB. Epiderme aplati, Bande de Unna. Nodule épithélioïde. Très rares lymphocytes (40).

- lèpre borderline lépromateuse : le granulome dermique est toujours séparé de l'épiderme par la bande de Unna et est constitué de macrophages spumeux avec parfois présence d'une plage de cellules épithélioïdes de grande taille comme le montre la figure 39. Les lymphocytes sont très nombreux et dispersés dans le granulome. Les filets nerveux ne sont pas détruits et montrent une infiltration ;

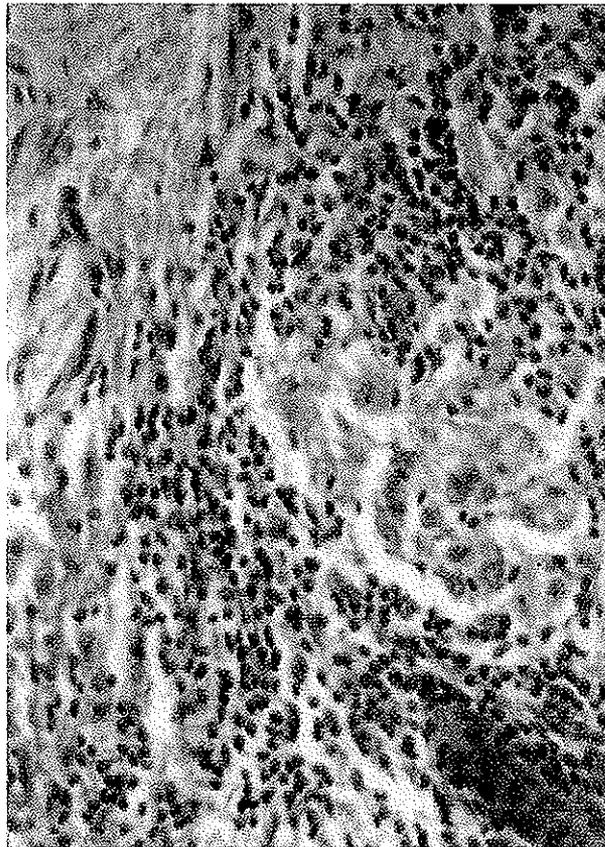


Figure 39 : Lèpre BL. Granulome macrophagique diffus fortement infiltré par des lymphocytes. Au centre, quelques cellules épithélioïdes (40).

- réaction d'inversion ou réaction de type I : on note une augmentation des cellules défensives : lymphocytes, cellules épithélioïdes et cellules géantes parfois indifférenciées.

Parallèlement on note une diminution du nombre de bacilles, l'aspect histologique est montré sur la figure 40,



Figure 40 : Réaction d'inversion BT-TT. Congestion. Nodule épithélioïde dissocié de l'œdème(40).

- réaction de type 2 (ENL) : le granulome est de type régressif avec macrophages très spumeux et très vacuolisés. Il existe une infiltration de polynucléaires plus ou moins lysés et pouvant constituer de véritables abcès. La figure 41 illustre cette description.

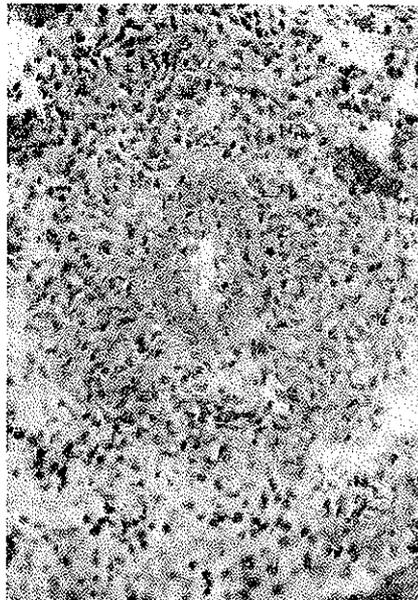


Figure 41 : ENL aigu. Vascularite aiguë. Nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire. Granulome lépromateux périvasculaire avec infiltrat inflammatoire polymorphe (40)

3- Examen immunologique

L'examen immunologique est basé sur des tests immunitaires qui ont déjà été décrits précédemment dans IV- IMMUNOLOGIE.

C- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel est important car en zone d'endémie, la lèpre n'est pas la dermatose la plus fréquente. A l'inverse, dans des pays où la lèpre n'est pas endémique, il faut penser à la lèpre même devant une dermatose d'apparence banale et il faudra particulièrement se méfier des dermatoses qui sont associées à des signes neurologiques (41).

Comme la lèpre est une maladie très polymorphe, il peut y avoir des risques de confusions avec une autre maladie. Certains symptômes qui ne sont pas propres à la lèpre comme des macules hypochromiques, des lésions papuleuses, des lésions érythémato-squameuses circinées, les lésions nodulaires mais également des atteintes neurologiques associées ou non à des lésions cutanées et à des manifestations articulaires, peuvent guider l'examen clinique vers un mauvais diagnostic.

Devant des lésions hypochromiques, on pourra discuter des eczématides, un pityriasis versicolor, un vitiligo, des séquelles de pyodermite. Devant des lésions érythémateuses, les diagnostics à éliminer seront : un granulome annulaire, un psoriasis, une épidermophytie, une sarcoïdose ou une maladie lupique. Dans les formes tuberculoïdes de la lèpre, un signe est à rechercher systématiquement, c'est l'existence ou non de troubles de la sensibilité superficielle à la douleur et à la chaleur car la lèpre est la seule atteinte cutanée à provoquer une hypo- ou une anesthésie superficielle.

Devant des lésions planes lépromateuses, on pourra discuter des eczématides, une hypomélanose confluyente du métis mélanoderme, une sarcoïdose, une sclérodermie ou encore une syphilis. Devant des lésions infiltrées lépromateuses : sarcoïdose, maladie de Kaposi, un lymphome, une onchocercose, une sporothrichose, une neurofibromatose de Recklinghausen. Dans ces lésions lépromateuses, les troubles de la sensibilité superficielle peuvent être moins nets que dans les formes tuberculoïdes. En revanche, dans ces formes, l'examen bactériologique (coloration de Ziehl sur les frottis et sur les lames d'histopathologie) sera positif (12).

D- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1- Recherche d'une atteinte nerveuse

Les effets de l'atteinte des nerfs se traduisent par la perte de sensibilité ou la faiblesse musculaire dans les parties du corps innervées par les nerfs touchés.

La sensibilité des mains et des pieds a déjà été testée, il faut maintenant rechercher une faiblesse musculaire dans les mains, les pieds ou les paupières car ce sont les muscles les plus souvent touchés par la lèpre.

Quatre muscles de chaque côté doivent être testés : le muscle des paupières, deux muscles de la main et un muscle de pied (41).

2- Examen de la vue : les complications oculaires

Cet examen débute par un interrogatoire du malade concernant des douleurs, des sensations de brûlure, des démangeaisons, une baisse de la vue ou encore d'autres symptômes. Il arrive que le malade nie la présence de certains symptômes, cette négation est très significative, en particulier lorsque le cas observé aurait normalement dû être inconfortable. Ce phénomène doit orienter le praticien vers une insuffisance sensorielle.

L'examen fonctionnel des yeux consiste en :

- une évaluation de l'acuité visuelle de chaque œil,
- une observation du fonctionnement des paupières : fermeture et clignement et du diamètre de la pupille, de sa mobilité et de sa forme,
- une recherche d'éventuelles lésions de la cornée, d'une infiltration par le bacille du globe oculaire,
- une pression exercée sur le sac lacrymal pour évaluer son engorgement,
- une estimation de la pression intraoculaire, par palpation avec l'index (30).

3- Recherche de réactions lépreuses

En général la lèpre n'est pas une maladie douloureuse. Il arrive cependant parfois que le malade ressente des douleurs ou de l'inconfort, ceci survient lorsque le corps réagit contre la présence du bacille. Ces réactions sont la principale cause des atteintes nerveuses et des infirmités de la lèpre.

Les réactions lépreuses peuvent survenir à tout moment durant la maladie : à la première visite médicale du patient, au cours du traitement ou après la fin de celui-ci.

Lorsque des signes d'atteinte nerveuse sont décelés dès la première visite médicale, il est important de questionner le malade afin de savoir quand les premiers signes sont apparus, si l'atteinte remonte à plus de 6 mois, il faudra commencer un traitement anti-réactionnel en même temps qu'un traitement anti-lépreux (41).

4- Les maux perforants plantaires (MPP)

L'examen du pied s'intègre dans un bilan global de la lèpre. Cet examen est codifié et relevé sur des fiches afin de permettre un suivi comparatif et évolutif des patients.

L'inspection apprécie l'état cutané, l'infiltration de la peau, l'existence de lépromes. Elle recherche des durillons, des excoriations, des plaies et des MPP ou des amputations. Elle apprécie les déformations des orteils et de l'arrière-pied ainsi que les troubles trophiques : sécheresse de la peau, plaque de kératine, état des phanères. La palpation recherche une hypertrophie des nerfs fibulaires et tibiaux et une douleur des articulations. La sensibilité superficielle est analysée à la piqûre et au toucher, ainsi que la sensibilité profonde.

L'examen clinique se termine par une étude de la marche (steppage) et de la marche sur les talons, le testing des releveurs du pied, des orteils et des muscles fibulaires, contre-pesanteur et contre résistance. Mais il faut aussi apprécier les muscles fléchisseurs de l'hallus et des orteils et tibial postérieur car ceci aura une incidence pour évaluer la possibilité d'un transfert tendineux.



Figure 42 : Lyse des métatarsiens et orteils (32)

La figure 42 nous montre des radiographies de pieds ayant subi une lyse des métatarsiens et des orteils.

Un bilan radiographique standard (pied face profil en charge) permet d'apprécier l'étendue des lésions osseuses (lyses et destructions) et les déformations. D'autres examens peuvent aider aux diagnostics difficiles (IRM) ou à la prise de décisions chirurgicales notamment conservatrices (artériographie, électromyogramme) mais en pratique sur le terrain, ils sont peu accessibles (32).

E- COTATION EN DEGRES D'INFIRMITES

Il est très utile de faire le point des infirmités qu'un malade présente au début du traitement et plus tard au cours du traitement.

Le système de cotation le plus largement utilisé (l'échelle des infirmités de l'OMS) est présenté dans le tableau VI :

Echelle de l'OMS	0	1	2
Yeux	Normal	-	Baisse de la vue (incapacité à compter les doigts à 6 mètres). Lagophthalmie.
Mains	Normal	Perte de sensibilité à la paume de la main.	Lésions visibles à la main comme plaies, griffes, perte de substance.
Pieds	Normal	Perte de sensibilité à la plante du pied.	Lésions visibles au pied telles que les plaies, la perte de substance, le pied tombant.

Tableau VI : Barème de calcul du degré d'infirmités (39).

Les yeux, les mains et les pieds (des deux côtés) sont cotés séparément et reçoivent un score de 0, 1 ou 2. Il est utile de recueillir les six scores, mais le degré d'infirmité de la personne en général est le score le plus élevé dans n'importe lequel des six sites.

Au cours du traitement, la somme des six cotations, connue sous le nom de score œil, main et pied (OMP), pourrait s'avérer plus utile que le degré d'infirmité maximum, vu qu'il est plus susceptible de changer (41).

VII- EVOLUTION ET PRONOSTIC

En l'absence de traitement, différentes possibilités évolutives peuvent se rencontrer :

- une guérison spontanée dans certaines formes indéterminées voire même tuberculoïdes,
- une aggravation, le plus souvent lentement progressive, mais parfois plus rapide. Des états réactionnels peuvent se produire, avec une évolution de la forme indéterminée vers une forme pauci ou multibacillaire. Si le traitement est trop tardif, une réaction de dégradation peut faire évoluer un malade « interpolaire » vers un pôle lépromateux.

Avec la polychimiothérapie

Tout dépend de la précocité de celle-ci. Dans la grande majorité des cas, une PCT précoce entraîne une guérison et empêche la survenue de complications neurologiques.

Si la PCT est tardive, le malade est exposé à la survenue d'épisodes réactionnels, surtout s'il s'agit de malades « interpolaires ». Il faudra donc être vigilant.

Après la polychimiothérapie

Des épisodes réactionnels peuvent se produire plusieurs années après la fin de la PCT. Ces réactions ne devront pas être confondues avec des rechutes. Les rechutes sont considérées comme rares avec la PCT (<1%). Elles sont d'autant plus à craindre si le traitement administré était inadapté ou n'a pas été observé. Dans la majorité des cas de rechutes, il n'a pas été mis en évidence de résistance à la rifampicine, une seconde PCT peut donc être mise en place (12).

VIII- TRAITEMENT DE LA LEPRE

A- RAPPEL HISTORIQUE DU TRAITEMENT DE LA LEPRE

De nombreuses thérapeutiques ont été utilisées au cours de l'histoire pour soigner la lèpre, elles sont de trois types : végétal, animal et chimique.

1- Les produits végétaux

Pendant des millénaires, l'huile de chaulmoogra a été utilisée. Cette huile serait extraite des fruits, feuilles et racines de *Hydnocarpus wightiana*. La chaulmoogra servait encore au début du XX^{ème} siècle sous forme de savons, d'esters et d'huiles. Il a aujourd'hui été abandonné.

D'autres produits végétaux ont été utilisés :

- la salsepareille, elle est classée par Rollier en 1947 dans la liste des traitements anti-lépreux,
- *Centella asiatica*, elle figure à la Pharmacopée depuis 1884, elle était utilisée par Languillon dans le traitement de l'ulcère lépreux.

On ne peut pas citer toutes les plantes utilisées comme remède contre la lèpre au cours de l'histoire, notamment en application cutanée.

Dans la médecine chinoise, il existait 36 formes de lèpre, à chacune d'elles correspondait un traitement bien précis. Nous pouvons citer l'écorce d'orange, la cannelle, la noix de muscade, l'essence de laurier, les racines d'Ache et bien d'autres encore.

En Inde, on utilisait *Clematis tribola*, *Trichosantes nerfolia*, *Terminalia catappa*, *Abutilon indicum* (dont les graines ainsi que les racines sont employées en usage externe), *Cassia obtusifolia* (graines et feuilles), les feuilles de *Cynometra ramiflora*, bouillies dans du lait et additionnées de miel...

La Pharmacopée Arabe est très riche et très ancienne. Dès le XV^{ème} siècle, le chou rouge (déjà préconisé par Galien) est utilisé sous forme de décoction de feuilles, d'extrait fluide ou de décoction d'écorce.

A l'époque gréco-romaine, l'usage de *Helleborus niger* et de l'extrait de ciguë était préconisé par Arétée et Celse.

En Amérique du Sud, on utilisait *Archietta salutaris* pour ramollir les croûtes des ulcérations lépreuses. Le Roucou en solution huileuse associée à un alcaloïde de l'écorce d'*Aspidosperma polyneuron* est utilisé avec des résultats favorables en Bolivie. Au Brésil, la racine de *Icina aracouchini* s'employait contre la lèpre.

Enfin, la Pharmacopée Africaine était immense, on peut citer *Rauwolfia vomitosa* dont la tige, les racines et l'écorce en traitement général contre la lèpre, est d'usage fréquent chez tous les guérisseurs. L'essence de citronnelle injectable en solution dans l'huile de coton, donne des résultats sensiblement identiques aux huiles de chaulmoogra. *Centella asiatica* semble avoir permis de nombreux succès dans le traitement de l'ulcère lépreux. *Pentaclethra macrophylla* est utilisé sous forme de bois bouilli ou d'écorces pulvérisées localement.

Etaiant employés également, le baobab dans le traitement du léprome et la feuille de *Cola cordifolia* fermentée pour l'usage interne et externe (3).

2- Les produits d'origine animale

Tous les essais plus ou moins inconscients, plus ou moins hasardeux ont été tentés, depuis le bouillon de tortue jusqu'aux bains de sang humain dans lesquels se plongeaient les Egyptiens. Il existait une véritable ferveur envers les reptiles. En effet, juste avant la dernière guerre, Gass et Radna obtinrent des résultats sur les névrites lépreuses avec du venin de cobra. Plusieurs auteurs pensèrent à un certain moment qu'il supplanterait le chaulmoogra.

L'emploi de la chair de reptile est très ancien. En effet, Galien préconisait l'eau de vipère contre la lèpre et l'éléphantiasis.

Enfin une pommade à base de crapaud fut testée à Bamako sur les ulcères lépreux résistants juste avant la seconde guerre mondiale.

En mettant de côté, les nombreux produits issus des reptiles et autres, il reste encore de nombreux remèdes employés qui vont de l'os de tigre au placenta d'ânesse en passant par des extraits d'huile de foie de morue ou de requin, les cervelles de taupe et de hyène (3).

3- Les produits chimiques

a) Les thérapeutiques anciennes

Peu à peu, les thérapeutiques chimiques sont apparues. Le produit chimique le plus ancien, utilisé pour soigner la lèpre a été le mercure en friction chez les lépreux au Moyen-Age.

L'arsenic a également été testé, mais on l'a jugé dangereux car il provoquait des névrites toxiques.

Différents métaux ont été essayés sans résultat probant : l'or, le nickel, le cobalt et le fer.

Le silicate hydrate de magnésium faisant partie de la Pharmacie Chinoise et le chlorure de magnésium furent, semble t-il, utilisés avec succès dans les comptoirs français des Indes vers 1940. Le bleu de méthylène fut employé chez les lépreux de Pondichéry par un médecin de la marine dès 1894, jusqu'à ce que son inactivité soit démontrée. De nombreux colorants furent essayés, sans succès, de même pour l'iodoforme huileux, les salicylates de soude, le phénol, le menthol, le thymol.

Dès 1950, le nivaquine fut utilisée pour les poussées réactionnelles, puis il fut montré que la camoquine était plus efficace sur les réactions lépreuses.

Les oxydants et les réducteurs furent employés avec plus ou moins de succès. Des vitamines furent testées, la vitamine B1 est utilisée dans les lésions névritiques de la lèpre. Ensuite la cortisone fut injectée *in situ* et obtint des résultats favorables. Puis, les antibiotiques ont été utilisés, les antituberculeux obtinrent un franc succès (3).

b) Les thérapeutiques récentes

Dès 1935, les sulfamides étaient utilisés dans le traitement contre la lèpre, mais c'est seulement en 1938 que les pays aux moyens médicaux limités y avaient accès (5). Entre les années 1940 et 1970, le traitement de la lèpre a reposé essentiellement sur la monothérapie à la dapsoné, avec des durées variant de 5 ans pour les formes PB à toute la vie pour les formes MB. Mais à partir de 1970, on a constaté que les rechutes étaient de plus en plus fréquentes et le développement de souches résistantes à la dapsoné a été prouvé avec une fréquence dramatique (40 à 70% selon les régions). Dans les années 1980, l'efficacité de la rifampicine fut prouvée sur la lèpre, mais pour ne pas reconnaître des problèmes de mutants résistants, l'OMS fit des recommandations très précises concernant la stratégie de traitement, c'est ainsi qu'est né le concept de polychimiothérapie (12).

B- TRAITEMENT ANTIBACTERIEN

La prise en charge d'un malade atteint de la lèpre est très variable selon les formes cliniques, le stade évolutif de la maladie, l'existence ou non de réactions lépreuses, de neuropathies, voire de séquelles neurologiques ou de troubles trophiques.

Les différents traitements font appel à une thérapie médicale, seule ou associée à une prévention des infirmités, une réadaptation physique, voire une chirurgie.

Depuis 1985, plus de 14 millions de personnes ont été guéries dans le monde grâce à la PCT (12).

1- La polychimiothérapie (PCT) recommandée par l'OMS

La PCT est née dans les années 1980 et semble être, à ce jour, le traitement le plus adapté pour soigner la lèpre et pour éviter l'apparition de bacilles mutants résistants.

a) Les antibiotiques utilisés

Les trois antibiotiques utilisés dans cette PCT sont : la dapsons, la clofazimine et la rifampicine.

- la dapsons, DISULONE®

La dapsons a été découverte en 1908, c'est un sulfone chimiquement simple : 4, 4' -diamino-diphényl-sulfone (DDS). La figure 43 montre sa structure.

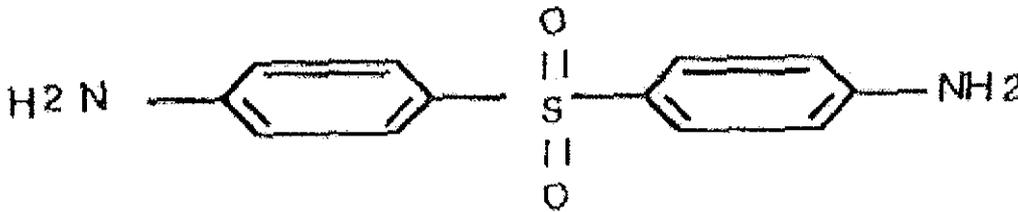


Figure 43 : 4, 4'-diamino-diphényl-sulfone ou dapsons (42)

La dapsons est un antibiotique antimétabolite, il inhibe la production de l'acide folique des bactéries par antagonisme compétitif avec l'acide para-amino-benzoïque pour le site de la dihydroptéroate synthétase. Il est également immunomodulateur, il inhiberait la cytotoxicité et le chimiotactisme des polynucléaires.

La dapsons a une biodisponibilité orale de 85%, c'est une molécule liposoluble, ayant une excellente diffusion tissulaire et intracellulaire, notamment à travers le placenta, dans le lait maternel et le liquide céphalo-rachidien (LCR).

A une posologie de 100 mg/jour, chez l'homme, elle est faiblement bactéricide. A des posologies plus faibles, elle ne serait que bactériostatique.

La dapsons se présente sous forme de comprimés à 100 mg.

La dose de dapsons recommandée par l'OMS est de 100 mg/jour chez l'adulte, 50 mg/jour chez l'enfant de 10 à 14 ans et 25 mg/jour chez l'enfant de moins de 10 ans. La durée du traitement dépend de l'indice bacillaire : 6 mois, pour une forme paucibacillaire et 12 mois, pour une forme multibacillaire (43).

- la clofazimine, LAMPRENE®

La clofazimine (CLO) est une phénazine dont la synthèse a été réalisée en 1954. Sa structure est montrée par la figure 44.

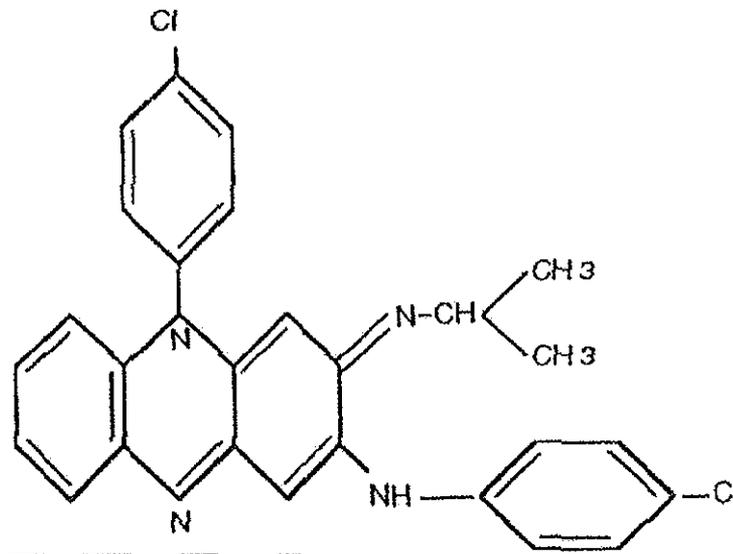


Figure 44 : Clofazimine (42)

Elle exerce un effet bactériostatique sur *Mycobacterium leprae*. Son mécanisme d'action précis sur la mycobactérie reste à définir. La clofazimine semble se lier de préférence à l'ADN de la mycobactérie : elle inhibe la réplication de l'ADN et la croissance de la bactérie. Elle aurait par ailleurs, une action anti-inflammatoire qui est mise à profit dans le traitement de certains épisodes réactionnels pouvant survenir dans l'évolution d'une lèpre MB pendant ou après le traitement spécifique.

Aucun mécanisme de résistance à la clofazimine n'a été prouvé.

La biodisponibilité orale est de 60%, la clofazimine est fortement lipophile, elle traverse la barrière placentaire.

La clofazimine existe sous forme de capsules molles à 50 et 100 mg.

Sa posologie usuelle est de 50 à 100 mg/jour chez l'adulte (12).

- la rifampicine, RIMACTANE®

La rifampicine a été découverte en 1967. C'est un dérivé semi-synthétique de la rifamycine SV, dont l'activité est très forte, à la fois sur *M. leprae* et sur *M. tuberculosis*.

La structure organique de la rifampicine est décrite par la figure 45.



Figure 45 : Rifampicine (42)

Elle inhibe le fonctionnement de l'ARN polymérase des mycobactéries, en se fixant sur la sous-unité β de cet enzyme, empêchant ainsi la synthèse de l'ARN et ensuite celle des protéines.

La résorption digestive est rapide et pratiquement totale. La diffusion tissulaire est excellente dans le poumon, le foie et le rein et bonne dans les autres tissus y compris à travers la barrière placentaire.

Après administration d'une dose de 600 mg, elle rend non viable 99 à 99,99% des bacilles chez un malade multibacillaire, soit autant que la dapsonne et la clofazimine en 3 à 6 mois.

La résistance de *M. leprae* à la rifampicine est très rare et pour l'instant, n'a pas été signalée dans le cadre d'une polychimiothérapie. Par contre, elle a été observée chez des malades multibacillaires ayant reçu une monothérapie à la rifampicine.

Elle est prescrite par voie orale, en gélules de 300 mg.

La dose unitaire habituelle (en l'absence d'insuffisance hépatique) est de 10 mg/kg, soit 600 mg chez l'adulte (12).

b) Les bases théoriques de la PCT

La justification de l'association de plusieurs antibiotiques dans le traitement de la lèpre, comme dans celui de la tuberculose, est d'éviter, à tout prix, la sélection de bacilles mutants résistants. Chez les malades MB qui hébergent environ 100 milliards de bacilles (dont seulement 1% seraient viables) les mutants résistants à la dapsonne ou à la clofazimine sont tués rapidement par la rifampicine, tandis que les mutants résistants à la rifampicine sont tués par dapsonne et clofazimine (plus lentement, car l'action bactéricide de ces deux médicaments est très faible).

Donc la PCT, faisant appel à plusieurs antibiotiques ayant des mécanismes d'action différents, empêche la sélection de mutants résistants que l'on observe dans les cas de monothérapie.

De plus, si elle est poursuivie suffisamment longtemps, élimine le plus grand nombre possible de bacilles sensibles. En ce qui concerne les bacilles dits « persistants » c'est-à-dire ceux qui, ayant un métabolisme ralenti, sont ainsi moins accessibles au traitement antibiotique, il semblerait qu'ils soient à l'origine de rechutes.

Cette PCT associant rifampicine, dapsonne avec ou sans clofazimine est très efficace, bénéficiant de l'extraordinaire effet bactéricide de la rifampicine (12).

c) Schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS

Le traitement de la lèpre est simple. Il est disponible gratuitement et les médicaments sont fournis sous forme de plaquettes spéciales contenant la dose correcte pour le traitement d'une personne pendant quatre semaines.

La traitement varie selon que la lèpre est paucibacillaire (PB) ou multibacillaire (MB).

- Traitement de l'adulte (+ de 15 ans)

Traitement de la lèpre PB

La durée du traitement est de 6 mois.

La PCT pour la lèpre PB	
	600 mg de Rifampicine
Dose mensuelle	100 mg de Dapsone
Dose quotidienne	100 mg de Dapsone

La dose mensuelle est prise au début du traitement (J1) et ensuite tous les 28 jours pendant 6 mois. La dose quotidienne est prise tous les jours pendant 6 mois. Le traitement doit être achevé dans une période de 9 mois ou moins.

Traitement de la lèpre MB

La durée du traitement est de 12 mois.

La PCT pour la lèpre MB	
	600 mg de Rifampicine
	300 mg de Clofazimine
Dose mensuelle	100 mg de Dapsone
	100 mg de Dapsone
Dose quotidienne	50 mg de Clofazimine

La dose mensuelle est prise au début du traitement (J1) et ensuite tous les 28 jours pendant 12 mois. La dose quotidienne est prise chaque jour pendant 12 mois. Le traitement doit être achevé dans un intervalle de 18 mois ou moins.

L'agent de santé doit s'assurer que le malade prenne la dose mensuelle devant lui, il doit d'ailleurs rappeler au malade qu'il faut prendre son traitement de manière régulière afin d'éviter la survenue de résistance médicamenteuse.

- Traitement de la lèpre chez les enfants

Le dosage pour les enfants varie en fonction de leur âge, mais ils doivent prendre les mêmes médicaments pendant les mêmes durées que les adultes, c'est-à-dire 6 mois pour une lèpre PB et 12 mois pour une lèpre MB.

La PCT pour les enfants		Moins de 10 ans	De 10 à 14 ans
Dose mensuelle	Rifampicine	300 mg	450 mg
	Dapsone	25 mg	50 mg
MB seulement	Clofazimine	100 mg	150 mg
Dose quotidienne	Dapsone	25 mg	50 mg
MB seulement	Clofazimine	50 mg 2 fois par semaine	50 mg tous les 2 jours

Le traitement des enfants de 10 à 14 ans est également disponible sous forme de plaquettes (35).

Le traitement de la lèpre est gratuit, financé par le laboratoire Novartis. La délivrance du traitement peut être faite tous les mois ou pour toute sa durée une seule fois, si le traitement est supervisé par une personne de l'entourage du malade.

La PCT peut être utilisée pendant la grossesse, chez les malades atteints de tuberculose ou infectés par le VIH.

En fin de traitement, le malade doit revenir au centre de traitement pour faire le point (44).

La posologie de la rifampicine est mensuelle. Ce schéma thérapeutique a été élaboré afin de faciliter l'observance des malades et la délivrance des médicaments. Une supervision mensuelle des médicaments est possible mais pas quotidienne.

La durée totale du traitement des MB était au départ de 24 mois mais a été raccourcie en 1997 à 12 mois. Cette modification a été l'objet de controverses car certains scientifiques pensent que l'on n'a pas suffisamment de recul sur le traitement pour juger de son efficacité.

Actuellement, nous ne disposons que d'études comparatives du pourcentage de rechutes après une PCT de 12 mois *versus* une PCT de 24 mois. D'autre part, certains auteurs insistent sur la fréquence plus grande de rechutes chez les malades MB à forte charge bacillaire (IB>4+ avant PCT). Ces malades nécessiteraient par précaution une PCT de 24 mois et un suivi tout particulier pendant 5 à 7 ans. Mais depuis l'abandon en routine, sur le terrain, des examens bacilloscopiques, ces malades à risque ne peuvent être diagnostiqués.

Nous noterons que la rifampicine est utilisée en posologie quotidienne (associée à la dapsonne seule dans les formes PB et à la dapsonne + la clofazimine dans les formes MB) dans les pays industrialisés. La durée du traitement peut dépasser celle recommandée par l'OMS, certains auteurs préconisant même de poursuivre la PCT dans les formes MB, jusqu'à négativation de l'indice bactériologique, soit 2 à 6 ans selon le taux d'IB de départ. Mais, il semble d'après une étude réalisée, qu'une dose de rifampicine n'augmente pas le taux de guérison clinique, ni bactériologique à 6 mois chez les PB et 2 ans chez les MB. Par ailleurs, ils notent une grande fréquence des épisodes réactionnels : chez les MB, 43% de réactions reverses et 41% d'ENL (12).

d) Tolérance

La tolérance est bonne dans l'ensemble.

- la rifampicine

Elle colore les urines en rouge et peut provoquer un syndrome grippal (fièvre, frissons et éventuellement, céphalées, vertiges, douleurs musculaires et articulaires) ou des réactions d'hypersensibilité. Des complications plus graves peuvent survenir comme une thrombopénie, un purpura, une anémie hémolytique, une dyspnée et des troubles asthmatiformes, un choc et une insuffisance rénale. Chez les personnes atteintes d'une hépatite chronique ou d'alcoolisme ou de sous-alimentation, il faudra faire la balance des bienfaits de la rifampicine et des risques associés au traitement. En cas d'atteinte hépatique grave ou d'ictère, il faudra peut-être réduire les doses.

Par ailleurs, c'est un puissant inducteur enzymatique, qui peut donc diminuer l'efficacité des médicaments qui utilisent la même voie métabolique, par exemple, les contraceptifs oraux, les anticoagulants oraux, les corticostéroïdes, les digitaliques, la quinidine ou des antidiabétiques oraux. Il faut préciser que l'induction enzymatique est importante lorsque le médicament est administré de manière continue, ce qui n'est pas le cas dans la PCT avec une prise unique mensuelle. L'effet d'induction enzymatique de la rifampicine dans le traitement de la lèpre est donc mineur.

Enfin, les anti-acides, les opiacés, les anti-cholinergiques et le kétoconazole réduisent la biodisponibilité de la rifampicine. Pour éviter toute interaction, il faudra administrer la rifampicine plusieurs heures avant ces préparations.

Avec la posologie mensuelle de 600 mg, la rifampicine est habituellement bien tolérée. Lors d'une administration quotidienne, on observe une discrète et transitoire augmentation des transaminases hépatiques.

Il faudra éviter l'association de la rifampicine avec les thioamides car cela peut entraîner une insuffisance hépatique sévère.

D'autre part, les malades doivent savoir que la rifampicine peut entraîner la coloration orange des liquides organiques et les sécrétions : urine, crachats, liquide lacrymal, selles, salive et sueur. Elle peut aussi colorer de façon permanente les lentilles de contact.

- la dapsoné

La dapsoné peut avoir des effets secondaires très graves : hémolyse, méthémoglobinémie et macrocytose, mais aussi des syndromes d'hypersensibilité, des troubles digestifs et des toxidermies. Ces effets secondaires restent rares par rapport au nombre de malades traités. Elle est contre-indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) et en cas de déficit en méthémoglobine-réductase ou d'hémoglobine.

Il est tout de même important de surveiller au cours du traitement la fonction hépatique. En cas d'anomalie, la dapsoné doit être interrompue jusqu'à ce que la cause soit établie.

Le patient doit signaler des signes cliniques comme la fièvre, la pâleur, le purpura ou l'ictère. D'autre part, chez les patients sous dapsoné, un hémogramme doit être réalisé régulièrement.

En cas de diminution significative du nombre de leucocytes, de plaquettes ou d'hématies, la dapsoné doit être stoppée et le patient suivi de près. L'anémie grave doit être traitée avant le commencement du traitement par la dapsoné.

- la clofazimine

Après administration prolongée de fortes doses, la clofazimine peut s'accumuler dans les tissus de la paroi de l'intestin grêle et précipiter. Des enthéropathies pourront donc être observées. Si des troubles gastro-intestinaux surviennent durant le traitement, il faudra espacer les prises ou réduire la dose.

Il faudra éviter autant que possible de la prescrire aux malades de la lèpre qui souffrent régulièrement de douleurs abdominales et de diarrhée ou qui présentent une atteinte hépatique ou rénale. S'il est indispensable de les traiter, ils devront être placés sous surveillance médicale.

Les patients doivent être prévenus que la clofazimine peut entraîner une coloration de la conjonctive, des larmes, de la sueur, des crachats, de l'urine, des selles, des sécrétions nasales, du sperme et du lait maternel.

Elle peut entraîner une pigmentation rouge de la peau, assez mal vécue par les malades et des troubles digestifs. Ce brunissement de la peau disparaît spontanément quelques mois après l'arrêt du traitement (45).

e) Résultats

L'efficacité de la PCT est certaine, puisque d'après les statistiques de l'OMS, le taux de rechute est très faible, se situant autour de 1%, soit 0,1%/ an. Les rechutes résultent de l'impossibilité pour la PCT d'abaisser le taux de bacilles viables en dessous d'un certain niveau, ce qui leur permet ainsi de se multiplier au nouveau. Il faut noter que lorsque un patient rechute, il redevient contagieux. D'autre part, il a été montré qu'il existe un sous groupe de MB, ayant un IB initial \geq à 4, pour lesquels le taux de rechute est élevé (4 à 7%), suggérant ainsi qu'un IB initial élevé est le facteur de risque le plus important de rechutes. Les patients PB peuvent également subir des rechutes.

Il est souvent difficile de distinguer une rechute d'une réaction d'inversion, le tableau VII permet, de manière simple, de résumer les éléments de distinction entre les deux.

	Réaction d'inversion	Rechute	
		PB	MB
Forme de lèpre	BT, BB le plus souvent, BL parfois, LLs rarement	I TT BT	BB BL LL
Fréquence	fréquente	rare avec PCT	
Délai d'apparition	précoce (en cours de traitement) ou tardive (après traitement)	1 à 10 ans	
Modalité d'apparition	rapide	lente	
État général	atteint	conservé	
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • exacerbation anciennes lésions • possibilité apparition nouvelles lésions • signes neurologiques +++ avec déficit sensitivo-moteur et hyperalgie 	<ul style="list-style-type: none"> • extension lésions anciennes • apparition nouvelles lésions • lésions parfois discrètes et atypiques • s. neurologiques + rares et d'installation + lente 	
Signes bactériologiques	non augmentation ou diminution de l'IB	IB = 0	augmentation de l'IB de 2+ par rapport aux IB antérieurs
Réaction de Mitsuda	si négative préalablement peut se positiver	reste positive	reste négative
Corticothérapie	amélioration	pas d'amélioration	

Tableau VII : Diagnostic entre rechute et réaction d'inversion (46).

Il est important de signaler que dans les cas de rechutes, il n'a pas été mis en évidence de résistance des bacilles à la rifampicine, si celle-ci avait été prescrite en association avec les 2 autres composants de la PCT (46).

2- Autres schémas à l'étude

De nouveaux antibiotiques commencent à être envisagés dans le traitement de la lèpre afin d'écourter la durée du traitement, considéré comme trop long mais également pour parer à des risques de résistance ultérieure à la rifampicine.

On peut donc utiliser :

- des quinolones : ofloxacin, perfloxacin, sparfloxacin et moxifloxacin,
- des cyclines : minocycline,
- des macrolides : clarithromycine,
- des dérivés de la rifamycine : rifapentine.

C'est ainsi que de nouveaux schémas thérapeutiques apparaissent :

- rifampicine 600 mg + ofloxacin 400 mg + minocycline 100 mg (ROM), 1 prise par mois 6 mois chez les PB et 12 mois chez les MB,
- ou le même ROM en prise unique chez les PB à lésion cutané unique caractéristique,
- ou rifapentine + moxifloxacin + minocycline (PMM), association qui a montré son excellente efficacité chez les souris et qui est actuellement testé sur l'homme à l'Institut Marchoux à Bamako.

Il faut rappeler que l'efficacité des antibiotiques chez l'homme n'est évaluée qu'en terme de rechutes. On sait que celles-ci se manifestent tardivement, parfois 7 à 10 ans après le premier traitement. Il faudra donc attendre encore quelques temps avant d'avoir suffisamment de recul pour le dernier schéma thérapeutique proposé (12).

3- Traitement de substitution

Il existe de rares fois, des cas de résistance à la rifampicine. Une alternative a été prévue par l'OMS qui recommande :

- pendant 6 mois ofloxacine 400/j + minocycline 100/j+ clofazimine 100/j puis pendant 18 mois clofazimine 50/j + ofloxacine 400/j ou minocycline 100/j,

ou

- tous les jours pendant 3 mois, ofloxacine 400 + clarithromycine 500 + minocycline 100 + clofazimine 100, puis pendant les 6 mois suivants, clarithromycine 500 + minocycline 100 + clofazimine 50

En cas de contre-indication à la clofazimine, l'OMS recommande d'associer :

Rifampicine 600 + ofloxacine 400 + minocycline 100, 1 fois par mois pendant 24 mois.

En cas de contre-indication à la dapsonne, l'OMS propose :

- chez les PB : rifampicine 600 + clofazimine 300/mois + clofazimine 50/j pendant 6 mois
- chez les MB : PCT standard sans dapsonne (uniquement rifampicine et clofazimine) (12).

4- Perspectives du traitement : discussion

Actuellement de nouveaux protocoles (avec les molécules déjà existantes) sont en cours de recherche afin d'avoir une durée de traitement diminuée car la PCT actuelle est trop longue ; mais également car le régime actuel de PCT n'est pas à l'abri d'un développement ultérieur de pharmacorésistance (notamment la résistance à la rifampicine, lorsqu'il y a une mauvaise observance de la dapsonne et de la clofazimine).

L'OMS a aujourd'hui le projet de créer un même traitement de PCT pour les malades PB et MB mais de nombreux spécialistes y sont opposés. En effet, ce qui différencie la lèpre PB et MB, c'est la charge bacillaire et la réponse immunitaire, il semble donc difficile à imaginer de traiter les deux formes de la même manière.

Le problème, c'est que, comme dans tous les cas de maladies chroniques (SIDA, tuberculose...), le traitement de la lèpre est mal observé, on estime la mauvaise observance à 30%. Il semble important que le traitement soit supervisé par un personnel soignant pour diminuer ce chiffre, mais également pour dépister les risques de survenue de réactions lépreuses ou d'aggravation de signes neurologiques.

Certains spécialistes aimeraient qu'une stratégie de supervision de l'observance soit mise en place. Les médicaments pourraient être délivrés de manière quotidienne par des personnes bénévoles de la communauté vivant dans le même quartier ou le même village que le malade. Ces personnes devraient s'assurer de la prise des médicaments en leur présence. Ces soignants devraient être sélectionnés avec soin et formés aux connaissances de base de la lèpre.

Chez les personnes atteintes de rechutes ou qui ont été perdues de vue pendant leur traitement, la politique actuelle est de recommencer un nouveau cycle de PCT.

La rifampicine est le composant essentiel de la lutte contre la lèpre. L'émergence d'une résistance à cet antibiotique aurait de graves conséquences sur le traitement des malades ; surtout si le phénomène de résistance est disséminé, comme ça c'est déjà vu dans les années 1970. Le risque de survenue d'une résistance à la rifampicine est, rappelons-le, en rapport avec l'irrégularité de la prise mensuelle de cet antibiotique mais également avec l'irrégularité de la prise quotidienne de la dapsonne et de la clofazimine.

Il existe une méthode rapide de détection de résistance à la rifampicine basée sur une détection *in vitro* de souches *M. leprae* en analysant la séquence d'ADN du gène *rpoB* de *M. leprae* amplifié par PCR.

La recherche en chimiothérapie de la lèpre est encore nécessaire. Mais actuellement très peu de chercheurs restent impliqués dans cette recherche. Les projets de recherche à long terme et de bonne qualité sont quasiment inexistantes. Les organisations nationales et internationales et les organisations non gouvernementales (ONG) devraient encourager et appuyer financièrement la recherche en chimiothérapie particulièrement dans les centres de recherche existant encore dans les pays d'endémie (47).

C- TRAITEMENT DES ETATS REACTIONNELS

Ces épisodes réactionnels touchent certains patients et font partie du cours naturel de la maladie. Ils doivent être considérés comme des urgences, à cause des modifications immunologiques qu'ils traduisent et qui peuvent entraîner des complications neurologiques, à type de névrite hypertrophique et déficitaire aboutissant à des paralysies et à des séquelles neurotrophiques irréversibles.

Les signes des réactions sont souvent :

- des lésions qui deviennent rougeâtres et qui se mettent à enfler,
- de nouveaux nodules rougeâtres et douloureux,
- des nerfs périphériques qui deviennent douloureux, sensibles et qui enflent,
- des signes neurologiques comme une perte de sensibilité ou une faiblesse des muscles,
- de la fièvre et des malaises,
- les pieds et les mains qui gonflent (12).

1- La réaction réverse

Elle est la traduction clinique d'une augmentation de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *M. leprae*.

Si elle s'accompagne de névrites, on conseillera le repos et l'immobilisation du membre.

Si c'est très douloureux, on donnera au malade du paracétamol ou de l'aspirine.

En urgence, une corticothérapie générale à la dose de 1 mg/kg/jour de prednisone peut être administrée. Si au bout de 5 à 6 jours, l'atteinte névritique ne régresse pas, une intervention chirurgicale pour libérer le nerf atteint est indiquée. La corticothérapie doit être poursuivie pendant 2 à 3 semaines après l'amélioration clinique puis elle sera maintenue encore 5 à 8 mois en prenant soin de diminuer les doses peu à peu (2,5 mg/semaine). Ce schéma thérapeutique peut être adapté aux besoins du malade.

En l'absence d'un traitement adapté, les séquelles des névrites peuvent être irrécupérables.

Si la réaction réverse est sans signes neurologiques (simple exacerbation des signes cutanés), on peut se contenter d'un traitement sédatif et antalgique, associé au repos. Mais au moindre symptôme neurologique, il faudra prescrire des corticoïdes (12).

2- L'érythème noueux lépreux (ENL)

C'est la traduction clinique d'un déséquilibre de l'immunité humorale et de la formation d'immuns-complexes circulants. Les risques sont neurologiques (névrites) et voire même viscéraux (rénaux en particulier).

Le médicament de choix est le thalidomide mais les risques de tératogénicité et les problèmes d'approvisionnement limitent son utilisation.

Ce médicament est formellement contre-indiqué chez la femme en période d'activité sexuelle, même avec une contraception à cause des interactions avec la rifampicine et les oestroprogestatifs. En cas d'utilisation prolongée, le thalidomide provoque une neuropathie sensitive.

La posologie initiale est de 400 mg/j en 2 prises. L'amélioration est généralement rapide et il convient alors de diminuer les doses pour qu'elles ne soient pas trop fortes et pour éviter les complications. A l'arrêt de la poussée, il faudra poursuivre le traitement quelque temps en diminuant progressivement les posologies, car les risques de récurrences sont importants. Ce médicament est difficile à obtenir car il est réservé à certains programmes nationaux de lutte contre la lèpre ; en France il n'est disponible que dans les pharmacies hospitalières (12).

En l'absence de thalidomide, le traitement alternatif repose sur le repos et l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Mais au moindre signe neurologique, la corticothérapie sera utilisée, en sachant que si les poussées de l'ENL deviennent trop fréquentes, les risques de corticodépendance doivent être prévus. Il faudra là aussi diminuer les posologies des corticoïdes progressivement. La clofazimine à la dose de 300 mg/j aurait une certaine efficacité (action anti-inflammatoire) et pourrait permettre de continuer les doses de corticothérapie.

D'autres auteurs préconisent la pentoxyfilline pour soigner l'ENL. C'est un produit qui est classiquement utilisé comme vasodilatateur artériel et qui a été testé ces derniers temps dans le domaine dermatologique, comme l'ENL dans les cas de vascularites. Son efficacité est due principalement à l'inhibition de la production *in vivo* du TNF, supposé être à l'origine de l'ENL. Son utilisation n'est encore qu'expérimentale, mais les résultats obtenus semblent être encourageants (48).

D- TRAITEMENT DES MAUX PERFORANTS PLANTAIRES

Il comprend plusieurs volets : spécifique (antibacillaire), prophylactique (prévention des lésions nerveuses, éducation et soins locaux) et curatif.

La PCT est dans tous les cas un pré-requis.

1- Prévention

La prévention de la dégradation des nerfs passe dans tous les cas par une corticothérapie (prednisolone 1 mg/kg/j) et par le traitement des réactions lépreuses.

L'évolution vers les attitudes vicieuses est prévenue par des attelles ou des orthèses et de la rééducation. En cas d'échec d'un traitement corticoïde bien conduit, une place demeure pour la libération des nerfs par la chirurgie. Cette chirurgie est réservée aux échecs et aux complications du traitement médical, mais elle est inutile lorsque le nerf est détruit ou en cas de déficit ancien et fixé.

La prévention des MPP est fondée sur l'éducation des malades, la protection des extrémités avec le port de chaussures adaptées, la correction des appuis vicieux, le traitement des déformations et des paralysies et la résection des saillies osseuses.

L'éducation comprend l'auto-examen de ses pieds par le malade, la manière de procéder et les soins qu'il faut leur apporter.

Les chaussures doivent être adaptées aux déformations et à l'évolution du pied mais aussi au climat, être solides et bon marché.

2- Traitement des lésions constituées

Le traitement des MPP est médico-chirurgical et long. Il doit être associé à une décharge stricte et suivie d'un chaussage adapté. Il comprend 4 étapes :

- des bains et pansements quotidiens qui visent à nettoyer la plaie,
- une excision curetage qui enlève les séquestres et les saillies osseuses et parvient à un sol sain,
- des pansements gras pour faciliter l'apparition d'un tissu de granulation.

L'évolution se fait soit vers une guérison spontanée, soit elle nécessite une couverture chirurgicale par greffe de peau. Les lésions localisées sont traitées par des gestes locaux : curetage et résection des saillies. Les lésions de l'avant-pied sont traitées par des régularisations économiques. Les lésions de l'arrière-pied avec avant-pied conservé sont des indications conservatrices. Les lésions étendues, chroniques, les échecs et récurrences sont l'objet d'amputations.

En pratique, il faudra tenir compte du patient, de son âge, de son activité, des lésions associées (bilatéralité, cécité, lésions des mains pour les béquilles) et du milieu (environnement chirurgical, rééducation et appareillage...).

Le traitement des paralysies du nerf fibulaire commun peut faire appel à des transferts tendineux afin de réanimer une fonction paralysée grâce au tendon d'un muscle sain.

Ces transferts nécessitent que la maladie lépreuse soit traitée ou en cours de traitement, une absence d'infection locale, une mobilité passive de la cheville normale et une puissance suffisante des muscles réanimateurs.

La prise en charge des infections osseuses associe une immobilisation des articulations, une antibiothérapie adaptée, une décharge de plusieurs semaines et doit être suivie d'un chaussage.

Le traitement des déformations évoluées peut faire appel à une chirurgie radicale ou restauratrice. Les amputations ont l'avantage de la simplicité et d'une réadaptation rapide. C'est le moyen le plus économique mais il peut également y avoir des complications importantes : parfois au niveau du moignon, l'os continue de se lyser ou encore il peut y avoir des récurrences de MPP. Trois éléments sont donc importants : la sensibilité de la protection de la plante, l'infection et la qualité de l'os (32).

E- TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS OCULAIRES

1- Traitement des lésions de la périphérie de l'œil

a) Traitement d'une parésie palpébrale mais sans perte de la sensibilité

Le but est de réduire l'intervalle entre les deux paupières. Pour obtenir ce résultat, une bande adhésive peut servir de support à la paupière inférieure ou alors une petite intervention chirurgicale visant à suturer les paupières entre elles peut être opérée.

On pourra également limiter les lésions en utilisant des gouttes humectantes qui jouent les rôles de larmes artificielles, mais on pourra aussi diminuer le taux d'évaporation des larmes par l'emploi de verres teintés ou de grosses lunettes ou par l'application au coucher d'un collyre gras ou d'une pommade aseptique. Pour finir on pourra empêcher une infection par l'instillation de gouttes d'acide borique à 5% ou de sulfate de zinc à 0,25% une à deux fois par jour.

b) Traitement d'une parésie palpébrale compliquée d'une altération de la sensibilité cornéenne

Le traitement précédent pourra être appliqué, mais en plus le malade devra faire attention à ne pas se frotter les yeux (pour éviter la formation d'une ulcération cornéenne) et il faudra qu'il prenne l'habitude de cligner spontanément l'œil pour compenser l'insuffisance du clignement spontané.

c) Traitement des plaies de la cornée

Si les lésions ne sont pas accompagnées d'une infection notable, l'application fréquente de collyre et de gouttes, le soutien de la paupière inférieure et l'administration de collyres gras et d'une pommade aseptique suffiront.

Si les lésions sont accompagnées d'infection, il ne faudra pas considérer que le sac lacrymal est à l'origine de l'infection. L'ophtalmologue détergera délicatement la surface de la cornée au moyen d'un coton tige pour éliminer les tissus morts. L'instillation d'un mydriatique à action brève sera administrée pour calmer la douleur et reposer les muscles intra-oculaires puis des antibiotiques seront donnés pour combattre l'infection.

2- Traitement des lésions de l'œil par infiltration par *M. leprae*

Il est de pratique courante d'utiliser une combinaison d'antibiotiques anti-lèpre classiques. Les médicaments et leur durée d'utilisation dépendront de la politique locale.

Quand l'inflammation est avancée et que l'infection guette, le schéma thérapeutique doit comporter de la clofazimine.

Il faudra également déterminer un régime alimentaire enrichi en vitamines A et C, que le malade devra suivre, car ces deux vitamines ont un rôle important dans le métabolisme de la cornée.

3- Traitement des réactions inflammatoires

Il faudra inciter le malade à contrôler lui-même l'acuité visuelle de chacun de ses yeux, à surveiller l'apparition éventuelle d'une rougeur inhabituelle et à ne négliger aucune forme d'inconfort même légère telle qu'une hyperesthésie ou une photophobie, et à la signaler rapidement. Une fois le diagnostic établi, pour combattre l'inflammation, on utilisera des anti-inflammatoires locaux ou systémiques, pour dilater la pupille et soulager les spasmes douloureux, des mydriatiques et des cycloplégiques (atropine, scopolamine, tropicamide, éphédrine...).

Les douleurs violentes empêchant de dormir seront soulagées avec des analgésiques, des compresses chaudes et on protégera l'œil (lorsque la pupille est dilatée) avec un bandeau ou des lunettes de soleil.

Il faudra aussi poursuivre le traitement spécifique contre la lèpre.

4- Le glaucome

Le terme « glaucome » désigne un état dans lequel les fibres nerveuses de la rétine sont altérées ou détruites par une hypertonie ou une pression excessive à l'intérieur de l'œil. Le glaucome est une cause importante de cécité dans le monde.

Il existe différents types de glaucome et les causes sont nombreuses, certains sont dus à une anomalie primaire de l'œil.

Ce qui nous intéresse c'est le glaucome en tant que complication d'une inflammation. Si l'augmentation de pression intra-oculaire s'est faite sur plusieurs mois, le patient peut n'avoir aucun symptôme, seul un contrôle très régulier permet de détecter ce problème avant qu'il n'ait provoqué trop de lésions glaucomateuses. La pression peut être mesurée avec un tonomètre ou à la palpation.

Une inflammation qui provoquera une poussée de tension supérieure à 30 mm de mercure (Hg) sera soigné par de l'acétazolamide et du timolol. S'il y a un blocage pupillaire et que la pression oculaire monte de façon dramatique au-delà de 50 mm de Hg, que la vue baisse et que la douleur est violente, il faudra sans doute une intervention chirurgicale pour sauver l'œil.

L'écoulement de l'humeur aqueuse peut être obtenu par l'emploi d'un myotique mais ce dernier est contre-indiqué en cas de poussée inflammatoire récente.

Ce traitement médical peut échouer car il est difficile de maintenir l'assiduité du malade pendant des mois ou des années de traitement. Dans ce cas, il faudra faire appel à certains types d'interventions chirurgicales, l'objectif étant d'établir un nouveau canal d'écoulement permettant le drainage de l'humeur aqueuse sous la conjonctive ou l'épisclérotique. Le malade devra pour cela s'adresser à un ophtalmologue. L'apparition d'une inflammation post-opératoire sera surveillée de près car elle pourrait obstruer le nouveau système de drainage, l'instillation de stéroïdes pourra s'avérer nécessaire pendant plusieurs mois (30).

F- CHIRURGIE

Cette chirurgie est considérée à la fois comme un traitement mais aussi dans certains cas comme une chirurgie réparatrice, afin de réduire autant que possible les stigmates de la lèpre. Trois types de chirurgie sont réalisés dans le traitement de la lèpre (4).

1- La chirurgie nerveuse

En cas de névrite réactionnelle, si le traitement corticoïde reste sans effet au bout de cinq jours, la chirurgie est envisagée.

La chirurgie de la lèpre ne peut pas agir sur le système nerveux périphérique au niveau des terminaisons cutanées mais peut s'appliquer aux gros troncs mixtes touchés par la névrite hansénienne (4).

Une décompression du nerf est opérée par ouverture du canal ostéofibreux avec une incision longitudinale d'une gaine nerveuse épaissie. Les nerfs concernés sont : le cubital au coude, le médian au canal carpien et le tibial postérieur en région rétromalléolaire.

Cette chirurgie est simple, elle peut être pratiquée partout par des chirurgiens généralistes et permet de sauver des nerfs et donc d'éviter des paralysies définitives. Bien sûr, elle est jumelée à une corticothérapie générale qui devra être lentement dégressive (12).

2- La chirurgie palliative

Cette chirurgie essaie de restaurer des mouvements perdus et qui handicapent réellement les malades (12). La chirurgie palliative des paralysies irrémédiables, consiste à transplanter les tendons des muscles sains à ceux des muscles paralysés. Cette chirurgie peut donner d'excellents résultats mais exige que les paralysies soient fixées et définitives.

Au niveau de la main, les techniques chirurgicales visent à suppléer à la paralysie des intrinsèques et à celle de l'adduction et de l'opposition du pouce provoqués par une lésion hansénienne du médian au poignet et du cubital au coude. Pourront être ainsi corrigées la griffe cubitale au niveau de la main et la paralysie de la dorsiflexion au niveau du pied mais également les déformations complexes du pied avec lésions osseuses (4).

Au niveau du visage, la chirurgie plastique corrige les déformations ostéocartilagineuses (pyramide nasale) et, en cas de lagophthalmie, la blépharorrhaphie partielle ou la réanimation palpébrale par transfert musculoaponévrotique temporal seront proposées (12).

3- La chirurgie des ostéites

Elle s'adresse aux séquelles de lèpre avec troubles neurotrophiques (maux perforants plantaires, ostéoarthrite des extrémités, ostéolyse des phalanges), amputations, drainage des suppurations, greffes, associées à des soins locaux.

Ces traitements chirurgicaux sont couplés avec une éducation sanitaire des malades pour la prévention des récives, des maux perforants plantaires en particulier (soins quotidiens de la peau, semelles et chaussures orthopédiques). Il existe un programme de prise en charge des invalidités et de rééducation physique (12).

IX- PROPHYLAXIE DE LA LEPRE

A- DEPISTAGE

Il doit être le plus précoce possible afin de débiter le traitement le plus rapidement possible.

Dans les pays d'Afrique Noire, l'examen systématique de toute la population n'est pas réalisable car il est trop onéreux, mais il est fait à l'occasion de tournées de vaccination ou de traitements d'autres endémies.

Dans les pays de faible endémicité, il n'est pas nécessaire, on se contentera d'examiner des groupes de personnes sélectionnés : contacts familiaux, voisins, militaires et malades venant aux consultations dermatologiques (4).

B- TRAITEMENT

La chimioprophylaxie médicamenteuse est formellement interdite, surtout chez les sujets vivant en zone d'endémie.

En effet, il n'est pas possible d'envisager pour un risque pathogène faible, un traitement à la dapsonne à vie. D'autant plus que certains essais n'ont pas fait preuve de l'efficacité d'une telle méthode et que les risques de développement de résistance de *M. leprae* sont grands dans les monothérapies (12).

Par ailleurs, il n'est pas question de revenir aux léproseries, cette conception, incompatible avec l'esprit actuel de liberté, va à l'encontre de son but. Le malade, craignant l'internement, cherche à échapper au contrôle médical, et devient plus dangereux que lorsqu'il est en liberté soumis à un traitement ambulatoire (4).

Cette éthique est justifiée par les connaissances contemporaines concernant la lèpre ; nous savons maintenant que les sujets PB ne sont pas contagieux, mais seulement les MB et ces derniers ne le sont plus après une monodose de 600 mg de rifampicine (12).

C- PROTECTION DES CONTACTS

Dans certains pays, comme le Brésil ou le Mexique, il est possible d'exercer une surveillance médicale des contacts domiciliaires et plus particulièrement de ceux qui présentent une lépromino-réaction négative, il n'en est pas question en Afrique où tout sujet peut être considéré comme contact.

Il faut pourtant protéger les enfants plus accessibles à la contagion. La séparation des enfants des parents lépreux, comme nous l'avons vue aux Philippines, est une mesure impraticable dans de nombreux pays, en Afrique en particulier ; il est donc nécessaire d'accroître rapidement la résistance des enfants (12).

1- Le vaccin

Mycobacterium leprae et *Mycobacterium tuberculosis* étant morphologiquement semblables, on a pensé à la possibilité d'une immunité croisée entre la lèpre et la tuberculose.

Le BCG donne une efficacité de protection contre la lèpre qui est variable, allant de 34% à 80%. Lors d'un essai au Malawi, le BCG induisait 50% d'efficacité chez les formes cliniques de la lèpre, à la fois tuberculoïde et lépromateuse.

De nombreuses études cliniques ont confirmé l'efficacité du BCG (4).

Cependant, pour prévenir l'apparition et la diffusion de bacilles résistant à la trithérapie, des essais de vaccination ont été menés depuis 1982 par Convit au Venezuela, basés sur une association de *M. leprae* tués et de BCG. Des résultats satisfaisants ont été obtenus (49).

L'enthousiasme qu'il existait à l'époque pour la recherche d'autres vaccins est un peu retombé depuis, à cause des résultats favorables de la PCT sur la lèpre.

Malgré cela, les vaccins sont encore très utilisés notamment dans certaines régions du monde endémiques comme l'Inde et le Brésil.

Parfois même le vaccin est utilisé en adjonction de la PCT. Il a été remarqué que le vaccin accélère la liquidation des bactéries et la régression clinique des lésions, qu'il favorise la conversion de la lépromino-réaction de négatif à positif, qu'il induit une chute de l'index bacillaire chez les malades multibacillaires qui répondent peu ou pas à la trithérapie. D'autre part, ce vaccin serait bien toléré, l'incidence des réactions de type II et leur sévérité seraient diminuées. De plus, il n'augmenterait pas l'incidence des neuropathies (50).

2- Les mesures prophylactiques

Il faut protéger les contacts des malades et particulièrement les contacts à haut risque, au niveau de la cellule familiale qui constitue le premier chaînon épidémiologique. Il faudra également savoir dépister les autres possibilités de contagion (école, travail, relations). Les mesures prophylactiques doivent intéresser d'abord les contacts des lépromateux et des BL qui éliminent par les muqueuses aéro-digestives supérieures des bacilles viables et contagieux, mais nous savons également que certaines formes paucibacillaires peuvent émettre des bacilles de Hansen à l'occasion d'une dégradation immunitaire, c'est pourquoi il faudra également surveiller ces sujets et leur entourage (4).

Le vaccin de Convit peut être utilisé pour ces personnes de l'entourage du malade.

D- PREVENTION AU NIVEAU DU MILIEU DE TRANSMISSION

On sait que la porte d'entrée principale du bacille est la voie respiratoire mais ce dernier peut également pénétrer par voie cutanée ; il faudra donc conseiller de ne pas utiliser les objets, les vêtements et la literie d'un malade contagieux.

De manière générale, il faudra améliorer l'habitat, l'hygiène et lutter contre la promiscuité et l'encombrement (4).

E- EDUCATION SANITAIRE

L'éducation sanitaire fait partie intégrante des diverses mesures prophylactiques.

L'éducation sanitaire pour être efficace doit atteindre trois niveaux.

- au niveau des malades et de leurs familles : l'éducation des malades et des familles est réalisé par des infirmiers spécialisés dans la lèpre. Le personnel soignant doit aborder le thème de l'hygiène : hygiène corporelle et hygiène de l'habitat.

Il doit parler au malade des complications réactionnelles potentielles de la lèpre et des précautions à prendre pour éviter leur apparition.

- éducation du personnel soignant : il faut que du personnel soit formé pour savoir reconnaître les symptômes de la maladie et pour sa prise en charge.

- éducation des autorités administratives : il faut une étroite collaboration entre les autorités administratives et le personnel soignant pour optimiser la lutte contre la maladie (4).

F- PREVENTION DES INVALIDITES

Guérir de la lèpre avec des séquelles physiques est un échec thérapeutique. Même si la plupart des pays concernés par la lèpre disposent d'excellents programmes de lutte contre celle-ci, la prévention des invalidités constituent leur point faible.

La prévention de ces invalidités doit être faite à trois niveaux :

- le premier niveau est celui de la sauvegarde des fonctions nerveuses. Les mesures préventives à ce niveau sont le dépistage précoce des malades et leur traitement correct par la PCT,

- le deuxième niveau est celui de la prévention des infirmités secondaires. A ce stade, il faut assurer la protection des mains, des yeux et des pieds et faire de la physiothérapie,

- le troisième niveau est celui de la réadaptation physique et socio-économique. A ce stade, il faut redonner l'espoir de vivre au malade par une correction chirurgicale des ses déformations et de ses paralysies. Il faut aussi assurer aux grands handicapés une réinsertion socio-économique (51).

X- LA LUTTE CONTRE LA LEPRE

A- DEPISTAGE

Les dernières campagnes de dépistage ont mis à jour un grand nombre de cas qui étaient passés inaperçus. Il ne faut pas y voir une augmentation de la prévalence, mais le signe que dans certaines zones, il y a une détection insuffisante. Le dépistage doit donc être intensifié.

Les grandes campagnes de dépistage annuelles d'antan ne sont plus d'actualité, car elles sont trop onéreuses et mal acceptées par la population. On privilégie maintenant le dépistage des écoliers, des collectivités ainsi que les contacts proches des malades MB (4).

Il a été montré que dans les régions où la PCT est bien implantée, les populations constatant une rapide efficacité du traitement, viennent consulter plus facilement. Il s'agit donc de personnes qui observant des signes cutanés suspects, viennent spontanément consulter. Il est donc très important de maintenir voire d'intensifier les campagnes d'information et d'éducation sanitaire qui sensibilisent le public à la lèpre et le rend plus vigilant.

Il est également très important de continuer à former du personnel soignant qui sache reconnaître les symptômes de la lèpre, c'est la base du dépistage (12).

B- TRAITEMENT

Le traitement est l'élément essentiel qui permet de lutter contre la maladie.

Le traitement dépend bien sûr, nous l'avons vu, de la forme clinique de la maladie et donc directement de la qualité du diagnostic.

La nouvelle catégorisation de l'OMS, bien qu'elle soit fortement contestée par les léprologues, a pour but de faciliter le diagnostic et donc d'accélérer le début du traitement. Ce diagnostic est simpliste et basé sur le dénombrement des lésions cutanées :

- les malades qui ont peu de lésions cutanées (<5) sont dits PB à bonne IMC,
- les malades qui ont de nombreuses lésions cutanées (>5) sont dits MB à mauvaise IMC.

Par ailleurs, il existe aussi un traitement minute avec une prise unique associant rifampicine 600 mg + ofloxacine 400 mg + minocycline 100 mg (ROM) et qui se montre efficace dans les formes indéterminées à lésion unique. Certains auteurs cependant, soulignent le risque d'utilisation abusive de ce traitement pour des lésions hypochromiques banales non lépreuses.

Le traitement de la lèpre, s'avère donc finalement très simplifié.

- une seule lésion = SL (*single lesion*) = traitement minute (ROM)
- une à cinq lésions = PB = 6 mois RMP mensuel + DDS quotidien
- \geq cinq lésions = MB = 12 mois RMP mensuel + DDS + CLO quotidien

Les malades qui ont reçu la PCT sont considérés comme guéris à l'issue du traitement, le risque de rechute étant très faible (<1%). Ils sont sortis des listes des malades enregistrés. Ils reçoivent des consignes préventives, les incitant à consulter au moindre signe distinctif évocateur (12).

Le gros problème du traitement, c'est sa durée qui diminue l'observance des malades : 6 mois dans le meilleur des cas, 12 mois dans le pire. Les traitements par circuits mobiles semblent être les plus efficaces. L'infirmier va au devant du malade pour lequel le traitement représente un minimum de dérangement. Le traitement en centres fixes est assuré par les infirmiers des dispensaires. Les malades se rendent chaque semaine ou chaque quinzaine pour recevoir les médicaments, ces centres ont efficacité variable en fonction du personnel soignant et de sa formation médicale, mais aussi en fonction des stocks de médicaments qui sont parfois très mal gérés.

L'auto-traitement est la solution la moins acceptable. Généralement, il est réservé pour les cas où aucune autre solution n'a pu être trouvée. Le malade reçoit une provision de médicaments spécifiques pour la période déterminée et il faudra qu'il comprenne qu'il doit se traiter tous les jours sans dépasser la dose prescrite. L'auto-traitement bien conduit donne d'excellents résultats ; le problème est qu'il n'y a pas de suivi médical au cours du traitement, d'observations des améliorations, d'examens cliniques afin de dépister des atteintes nerveuses, osseuses, oculaires ou plantaires (4).

C- CONTROLE DES MALADES

Le malade dépisté et mis en traitement ne doit pas rester sans surveillance. Actuellement, il doit être contrôlé une fois par an (et c'est un minimum déjà très faible) du point de vue de la clinique et de la bactériologie, y compris les années qui suivent le traitement, à titre de surveillance des rechutes (4).

D- SURVEILLANCE ET PROTECTION DES CONTACTS

Lorsqu'une forme bacillifère est dépistée, le malade a eu le temps, avant le dépistage, de contaminer ceux qui, autour de lui, étaient susceptibles de contracter la maladie. Le spécialiste-lèpre doit avoir une liste nominative des contacts de premier degré et les examiner régulièrement, si possible tous les six mois, afin de dépister les premiers signes de l'affection. Comme une chimioprophylaxie ne doit pas être réalisée (à cause des résistances) sur ces sujets à risque, le vaccin BCG-*M. leprae* tués sera réalisé à titre préventif (4).

E- PREVENTION ET TRAITEMENT DES MUTILATIONS

Il ne suffit pas de distribuer des comprimés aux malades, le suivi clinique est absolument nécessaire pour prévenir les mutilations et les soigner quand elles sont constituées.

C'est par l'éducation sanitaire que l'infirmier spécialiste pourra prévenir les brûlures dues à l'anesthésie des mains et des pieds, et les perforants plantaires. Quant à ceux qui sont atteints de lésions névritiques et osseuses irréversibles, ils pourront retrouver une vie normale grâce à la chirurgie réparatrice (4).

Malheureusement dans les pays où la lèpre est endémique, la prévention et la prise en charge des invalidités liées à la lèpre sont rarement réalisées. Le découragement des malades et du personnel devant des infirmités désespérément chroniques et dont le traitement au long cours est difficile à gérer, le coût élevé de ces prises en charge, font que la plupart de ces malades continuent de vivre avec leur handicap et avec tout ce que cela comporte de difficulté de réinsertion ou de rejet.

Pour la prise en charge médico-socio-psychologique des infirmes de la lèpre, il faut tout faire pour les soutenir sans tomber dans l'assistanat et dans le misérabilisme non plus, ni faire régresser le patient à un « statut de lépreux » alors que tout doit tendre vers une réintégration (52).

F- COMPTABILITE DES LEPREUX

Il existe un aspect particulier de la lutte contre la lèpre sur lequel il faut insister : il s'agit de la comptabilité des lépreux. Il est indispensable de tenir une comptabilité exacte des lépreux pour un secteur donné afin de connaître leur état de santé et leur dernière visite.

Il faudra donc établir un fichier lèpre et le tenir en permanence à jour. Tout malade dépisté a sa fiche avec ses coordonnées mais surtout une description succincte avec dessin des lésions, le résultat de BH et la forme clinique diagnostiquée. A chaque contrôle annuel, il est noté si l'état du malade est amélioré, stationnaire ou aggravé depuis son dépistage. On notera également quel type de traitement il reçoit.

Tous les lépreux recensés dans un village sont inscrits dans une fiche répertoire. Ce répertoire est tenu parfaitement à jour. Fréquemment les nouveaux lépreux sont inscrits (dépistés, anciens lépreux retrouvés, immigrés d'autres villages) et tous les lépreux qui n'en font plus partie, sont rayés (guéris, décédés, disparus depuis 3 ans et reconnus non lépreux) (4).

G- LES SYSTEMES DE LUTTE CONTRE LA LEPRE

Depuis les années 1960, il n'existe plus de services des grandes endémies. Dans la majeure partie des pays d'Afrique, la lutte contre la lèpre est intégrée dans les systèmes de santé primaires, mais il existe cependant une petite dose de « verticalité » avec un service national de lutte contre la lèpre qui coordonne les campagnes de PCT et un financement spécifique assuré par des organismes non gouvernementaux (ONG), en particulier dans les pays francophones, les associations de l'ILEP (12).

Parfois cependant, des ONG et d'autres organismes de lutte contre la lèpre semblent travailler de manière isolée, avec tout ce que cela implique comme risques de doublons, il serait intéressant de créer une méthodologie commune et organisée afin d'optimiser la lutte contre la lèpre.

D'une part, pour diverses raisons d'ordre socio-culturel, des groupes marginalisés et misérables (femmes, enfants et habitants des bidonvilles) doivent être aidés à faire valoir leurs droits. Il faut leur donner l'occasion de jouer un rôle familial et social efficace et de prendre leur part de responsabilité dans leur état de santé (52).

D'autre part, les programmes nationaux appliquent les recommandations faites par l'OMS concernant la détection, la PCT, le dépistage des réactions, la prévention et la prise en charge des infirmités. Ces recommandations tiennent compte des difficultés et des réalités du terrain. Cependant certaines régions géographiques d'accès difficiles conservent une forte prévalence. A cet effet, l'OMS a préconisé des programmes ciblés, adaptés à des situations spéciales, ces programmes s'appellent CEL ou SAPEL (52).

Dans la lutte contre la lèpre, il semble évident qu'il faut continuer à former un personnel soignant spécialiste en léprologie. Certaines villes proposent encore des programmes de formation comme Bamako ou Dakar où il y a des instituts de léprologie. On y forme des médecins mais aussi des infirmiers. Ce personnel soignant est essentiel, en effet, dans ce secteur, leur rôle est multiple :

- dépistage des nouveaux cas de lèpre
- contrôle clinique et bactériologique des malades,
- surveillance et protection des contacts,
- contrôle des traitements,
- tenue du fichier,
- ravitaillement des infirmiers traitants (4).

H- L'EVALUATION DE LA LUTTE CONTRE LA LÈPRE

L'objectif d'un programme de lutte contre la lèpre consiste à ramener la morbidité de la lèpre à un niveau où elle ne constitue plus un problème important de santé publique (prévalence <1/10 000) (4).

Aujourd'hui l'objectif mondial fixé par l'OMS est atteint. Malheureusement, un indicateur reste inquiétant : le taux de détection semble rester stable depuis de nombreuses années (600 000 cas dépistés par an) et peut être le signe d'un « réservoir » qui est relativement important. Le moindre relâchement de la vigilance des personnels de santé chargés de la lutte pourrait ainsi faire remonter rapidement les courbes de prévalence, il convient donc de rester très attentifs et de continuer à appliquer rigoureusement les consignes de l'OMS relatives à l'élimination de la lèpre, surtout dans les pays comme l'Inde et le Brésil (12).

CONCLUSION

L'époque où le lépreux était exclu de la société semble bien loin au regard du temps écoulé depuis le Moyen-Age. Pourtant, aujourd'hui encore, la lèpre reste une maladie à part. En effet, l'inconscient collectif, marqué depuis des millénaires, ne peut s'empêcher d'y associer des visions de corps mutilés, d'handicapés et d'aveugles.

L'exclusion du lépreux se résume alors à une marginalisation silencieuse, à des tabous et la souffrance morale de ces malades semble condamnée à l'oubli.

Aux vues des récentes avancées thérapeutiques et de leurs effets sur la maladie, tout se passe comme si l'OMS désirait classer la lèpre dans la liste des maladies éradiquées. Une tentation qui est grande lorsqu'on observe le taux de prévalence mondial, qui se situe autour de 1/10 000 habitants. Cependant, il faut garder à l'esprit le nombre important de mutilés et de lépreux découverts chaque année.

Certes, on ne peut nier les remarquables résultats obtenus par l'OMS depuis la mise en place d'un programme mondial d'élimination de la lèpre. La PCT s'est avérée une révolution dans le traitement de la maladie et a guéri en 15 ans, 14 millions de malades avec un taux de rechutes inférieur à 1%. Notons également que l'un des aspects les plus positifs de la lutte contre la lèpre actuellement est la diminution du nombre de grands mutilés et c'est tant mieux car les mutilations représentent l'image négative de la lèpre.

Malgré tout un élément inquiétant persiste, qui est la constance du nombre de nouveaux cas annuels de lèpre de par le monde (autour de 500 000 cas /an) et ce, malgré un traitement très efficace (qui n'a aucun effet sur la transmission de la maladie). Ceci nous rappelle qu'une bactérie n'explique pas à elle seule une maladie infectieuse ; que concernant la lèpre, il reste encore beaucoup de zones d'ombre. Alors, malgré des résultats encourageants et des objectifs atteints, il faut continuer la lutte.

Cette lutte repose à la fois sur le maintien d'une mobilisation médicale et sur la recherche scientifique.

Le maintien de la mobilisation médicale doit se faire à plusieurs niveaux :

- tout d'abord les gouvernements des pays d'endémie doivent continuer de s'intéresser, de soutenir la lutte contre la lèpre et ne pas se démobiliser ;
- ensuite la population des pays endémiques doit continuer à être informée par l'intermédiaire de campagnes de prévention, des risques de la maladie et de ses manifestations ;
- puis, il est important de poursuivre la formation d'un personnel compétent et des agents de santé qui restent vigilants dans les pays à risque ;

- ensuite au niveau des chercheurs, car la recherche scientifique semble plus que jamais être la voie d'avenir ;
- enfin, en s'appuyant sur les donateurs qui sont aussi des acteurs indispensables de la lutte.

Autant de besoins qui démontrent que l'OMS doit maintenir un état d'alerte pour cette maladie.

Or actuellement, on se désintéresse de plus en plus de la recherche spécifique et tout se passe comme si on voulait décourager les plus aguerris avec des problèmes budgétaires.

La recherche scientifique représente l'avenir de la lutte contre la lèpre. En effet, de nombreuses voies restent à explorer :

- par exemple l'étude actuelle des relations du bacille à son hôte donnent des résultats très intéressants et doit être poursuivie. La découverte de gènes de susceptibilité à la lèpre ouvre une perspective nouvelle sur le processus de la maladie. Ces études pourraient permettre d'expliquer la persistance de la lèpre dans certaines régions du monde malgré l'utilisation de traitements efficaces. Elles pourraient aussi permettre de cibler une population à risque, ce qui accélérerait le diagnostic et le traitement de la maladie.
- d'autre part, à l'heure actuelle, il n'existe toujours pas de vaccin spécifique de la lèpre. De nombreux vaccins ont été réalisés mais leur efficacité n'est pas totale. La recherche dans ce domaine, peut s'avérer très intéressante.
- et un autre problème persiste, c'est l'absence d'outils permettant de diagnostic de la « lèpre-infection », c'est-à-dire pendant la période d'incubation de la maladie. Des travaux actuels sont en cours et devraient permettre de posséder dans quelques années des tests cutanés permettant d'apprécier une réponse immunitaire spécifique de l'hôte à *M. leprae*.

Certains autres facteurs favorisant ou aggravant la maladie devraient être également améliorés : le manque d'hygiène, la promiscuité et la malnutrition, mais cela pose un problème plus large de développement ; ainsi que des facteurs socioculturels, notamment la notion de rejet et de tabous car il persiste un réel blocage.

Notons que l'Inde et le Brésil enregistrent à eux deux, 2/3 des nouveaux cas annuels de lèpre. Leurs efforts de lutte devraient donc être intensifiés et soutenus activement par l'OMS. Les pays africains, bien que ayant des problèmes de développement et d'approvisionnement, affichent de très bons résultats.

Pour finir, il est vrai que d'autres maladies semblent prioritaires à l'échelle mondiale comme le paludisme, la tuberculose ou encore le SIDA, mais les activités de lutte contre la lèpre doivent être maintenues pendant encore des décennies, sans tenir compte des dates cibles, si on ne veut pas que cette endémie « négligée » entre un jour dans le groupe des maladies « réémergentes ».

BIBLIOGRAPHIE

I- Références bibliographiques : ouvrages scientifiques, revues, articles, thèses.

1- COLE STEWART T.

On the origin of Leprosy

SCIENCE 308, 5724 (2005): 1040-1042.

2- Anonyme

De l'origine de la lèpre

Bulletin de l'ALLF n°17, juillet 2005, p32.

3- GUILLEMET V.

La lèpre : son histoire

Thèse d'exercice de Pharmacie

Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard- Lyon 1

29 septembre 2005, 106 p.

4- LANGUILLON J.

Précis de léprologie

Ed : MASSON, 2ème édition, 1986.

5- La lèpre

In : DONG L., XI M., THANN F., « Les maux épidémiques de l'Empire chinois »

Ed : L'HARMATTAN, Paris, 1995, p 72.

6- CHAURY D.

Lèpre et léproseries en Marche et Limousin au Bas Moyen-Age

Thèse d'exercice de Médecine

Faculté de Médecine de Limoges- Université de Limoges

26 septembre 2001, 133 p.

7- CHEMOUILLI P.

Les anciens lépreux du Japon ont obtenu réparation. Aperçu historique d'une discrémiation à contre-courant.

Bulletin de l'ALLF n°12, février 2003, p 48 .

8- La lèpre

In : HANSEN W., FERNEY J., « Des bactéries et des hommes : histoire des grandes maladies infectieuses et de leur diagnostic. »

Ed : PRIVAT, 2002, p 125.

9- SANSARRICQ H.

Historique de la lèpre

Compte-rendu de la 6^{ème} journée de Mycobactériologie de la langue française.

TOULOUSE, 14 et 15 octobre 1999.

10- DISCAMPS G.

Histoire de la lèpre dans l'Ancienne France

Bulletin de l'ALLF n°11, juillet 2002, p54.

11- POINOT A.

Histoire de la lèpre au Moyen-Age

Bulletin de l'ALLF n°3.

12- BOBIN P.

Lèpre

In : « Encyclopédie Médicale et Chirurgicale », Maladies infectieuses, 8-038-F-10, 1999,

17p.

Ed : ELSEVIER, Paris.

13- BRITTON W-J., LOCKWOOD D-J.

Leprosy

THE LANCET, VOL 363, 10 avril 2004 : 1209-1216.

14- Mycobacterium leprae

In : AVRIL J-L., DABERNAT H., DENIS F., MONTEIL H., « Bactériologie clinique »

Ed: ELLIPSES, 3^{ème} éd, Paris, 2000, p501.

15- LECLERQ

Microbiologie générale

p 59.

16- Anonyme

Définitions et directives techniques de l'OMS pour la prise en charge des cas de lèpre dans le cadre de la stratégie d'élimination de la lèpre.

Bulletin de l'ALLF n°12, février 2003, p3-5.

17- **GARNIER- DELAMARE**

Dictionnaire illustré des termes de médecine

Ed : MALOINE, 28^{ème} éd, Paris, 2004, 1025p.

18- Anonyme

La lèpre dans le monde en 2004

Bulletin de l'ALLF n°15, juillet 2005, p2.

19- **BOBIN P.**

La lèpre en l'an 2000. Quelques commentaires

Bulletin de l'ALLF n°6, janvier 2000, p3.

20- Anonyme

La lèpre dans les DOM-TOM au 1^{er} janvier 2005

Bulletin de l'ALLF n°17, juillet 2005, p12.

21- Anonyme

La lèpre dans les DOM-TOM au 01/01/2002

Bulletin de l'ALLF n°11, juillet 2002, p21.

22- WALSH G-P, STORRS E-E., BURCHFIELD H-P.

Leprosy-like disease occurring naturally in amaridillos

J. reticulendotheli. soc., 1975, 18, 317-351.

23- DONHAM K-J., LEININGER J-R.

Spontaneous leprosy-like disease in a chimpanzee

J. Inf. Disease, 1977, 132-136.

24- SANSARRICQ H.

Epidémiologie de la lèpre

Compte-rendu de la 6^{ème} journée de Mycobactériologie de la langue française.

TOULOUSE, 14 et 15 octobre 1999.

25- CHANTEAU S., LAUNOIS P., MILON G., CARTEL J-L.

Epreuves d'évaluation à la réponse immunitaire à *M. leprae*

In : SANSARRICQ H., « La lèpre »

Ed : ELLIPSES, Paris, 1995, p 212-217.

26- LAGRANGE P-H.

Immunophysiopathologie de la lèpre

Compte-rendu de la 6^{ème} journée de Mycobactériologie de la langue française.

TOULOUSE, 14 et 15 octobre 1999.

27- BARNETSON R., GAWKRODGER D., BRITTON W.

Hypersensibilité de type IV

In : ROITT, BROSTOFF, MALE, "Immunologie"

Ed : DEBOECK UNIVERSITE, 4ème éd, p329-340.

28- ABEL L., ALCAIS A.

Identification du gène de susceptibilité à la lèpre *per se*

Med Sci (Paris) ; 2004 Aug-Sept ; 20 (8-9) ; 729-732.

29-EYQUEY A., ALOUF J., MONTAGNIER L.

Traité de microbiologie

Ed : PICCIN, Italie, 1998, 1597p.

30- BRAND M-B., GILLIS W.

Les complications oculaires de la lèpre : leur prévention et leur traitement

Edité par l'Association Française Raoul Follereau

1992, 82 p.

31- ONDZOTTO G., GALIBA J., KOUASSI B., BAMBA M.

Les manifestations ORL de la lèpre

Médecine et maladies infectieuses 33 (2003), 314-317.

32- DEMORTIERE E., De BELENET H., CANDONI P., DROUIN C., GONZALEZ J-F., Di SCHINO M.

Le pied lépreux

Bulletin de l'ALLF n°16, janvier 2005, p26.

33- BOURREL P., DIALLO A-M., NDELI L-N.

Les lésions des pieds et des mains

In : SANSARRICQ H., « La lèpre »

Ed : ELLIPSES, Paris, 1995, p103-119.

34- MORAND J-J., BADIANE C., BOBIN P.

L'érythème noueux lépreux : un orage immunologique

Bulletin de l'ALLF n°16, janvier 2005, p11.

35- JUVILLE L.

Lèpre et grossesse, à propos d'un cas. Comment peut-on prendre en charge une grossesse chez la femme lépreuse en 1993 ?

Mémoire de fin de stage de sage-femme.

Faculté de Limoges.

1993, 60p.

36- GROENEN G., SAUDERSON P.

Comment diagnostiquer et traiter la lèpre

Guide d'apprentissage ILEP n°1

WHO/CDS/CPE/CEE/200.14(AF) 1^{ère} Ed, Genève 2000.

37- DECLERQ E.

Fiabilité du diagnostic de la lèpre

Bulletin de l'ALLF n°8, janvier 2001, p35.

38- DISCAMPS G.

Diagnostic bactériologique de la lèpre

Bulletin de l'ALLF n°8, janvier 2001, p32.

39- BOBIN P.

L'indice bactériologique (IB) et l'indice morphologique (IM)

Bulletin de l'ALLF n°17, juillet 2005, p19.

40 -RAVISSE P.

Histopathologie de la lèpre

In : SANSARRICQ H., « La lèpre »

Ed : ELLIPSES, Paris, 1995, p 163-171.

41- GENIAUX M.

Diagnostic différentiel de la lèpre

Les fiches de l'ALLF n°2.

42- GROSSET J.

Traitement antibactérien

In : SANSARRICQ H., « La lèpre »

Ed : ELLIPSES, Paris, 1995, p 227-248.

43- FARHI D., BEGON E., WOLKENSTEIN P., CHOSIDOW O.

Dapsone (DISULONE®) en Dermatologie

In : EMC- Dermatologie Cosmétologie 2 (2005), 103-107.

44- Anonyme

Guide d'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique

OMS, 1^{ère} Ed, 2000.

45- Anonyme

Informations à l'usage des prescripteurs de PCT/MB

Bulletin de l'ALLF n°12, février 2003, p25.

46- BOBIN P.

Rechutes

In : SANSARRICQ H., « La lèpre »

Ed : ELLIPSES, Paris, 1995, p 245-248.

47- BOBIN P.

Problèmes liés à la polychimiothérapie actuelle de la lèpre. Interview de Pr. Baohong Ji.

Bulletin de l'ALLF n°17, juillet 2005, p15-18.

48- DE CARSALADE G-Y. et coll

Traitement de l'ENL par la pentoxifylline

Bulletin de l'ALLF n°17, juillet 2005, p29.

49- EYQUEM A., AKLOUF J., CHIPPAUX A.

Manuel des vaccinations et d'immunoprévention

Ed : PICCIN, 1997, p179.

50- MOSCHELLA S-L.

An update on the diagnosis and treatment of leprosy

Journal of the American Academy of Dermatology

Volume 51, Issue 3, Septembre 2004, page 417-426.

51- HANTZ E.

Les infirmités liées à la lèpre à Madagascar.

Bulletin de l'ALLF n°6, janvier 2000, p 39.

52- Rapport de la 1^{ère} réunion sur l'élimination de la lèpre

OMS, Genève, 2 et 3 mai 2000.

II- Ressources internet

1*- Anonyme

LEPRE : origines géographiques de la Maladie Millénaire

In : « Fondation Raoul Follereau »

http://.raoul-follereau.org/actualites/savoir_plus/19/html

2*- **AUBRY P.**

La lèpre ou Maladie de Hansen

In : « Médecine tropicale »

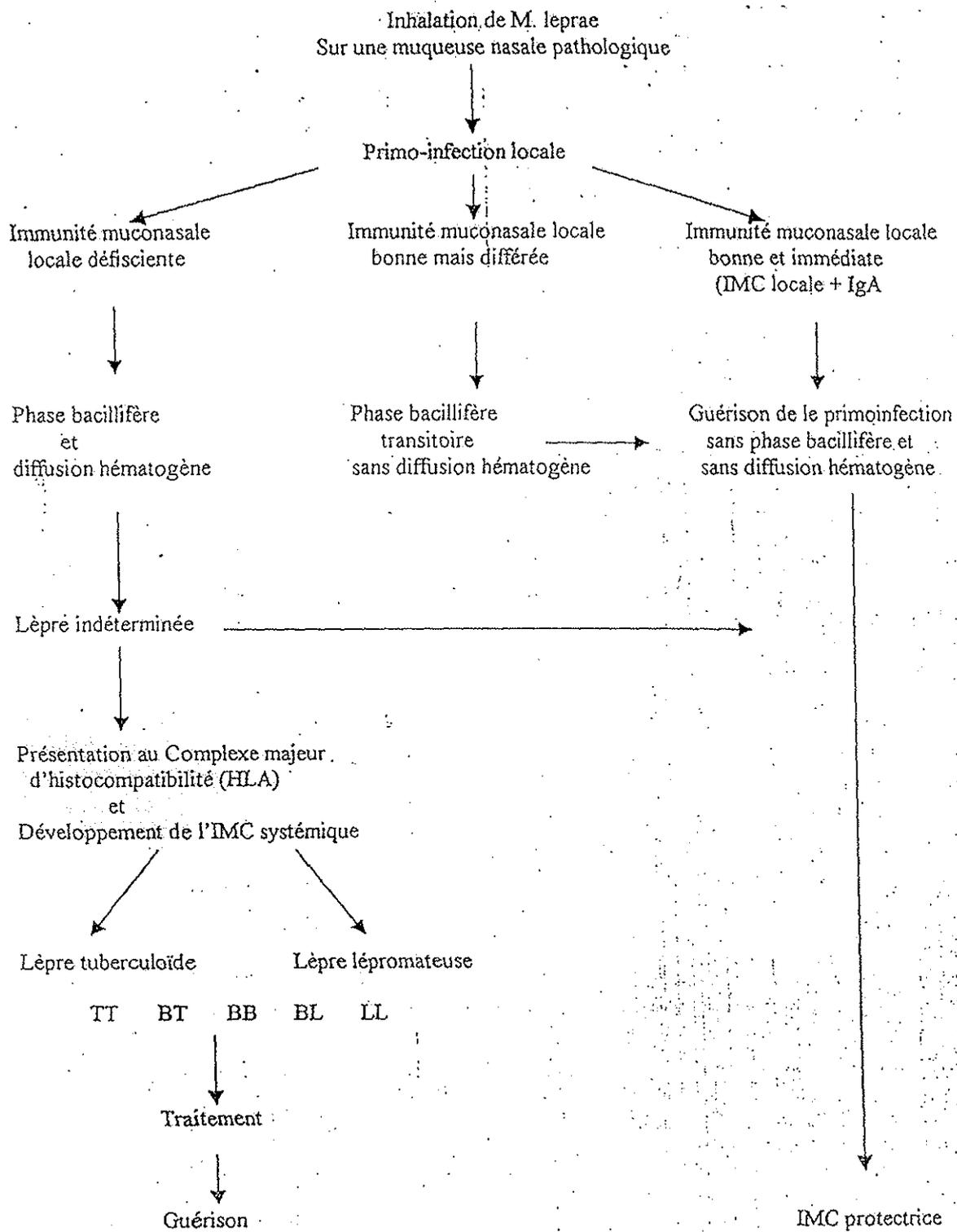
<http://medecinetropicale.free.fr/cours/lepre.htm>

3*- Anonyme

Diagnostic de la lèpre

<http://www.bioltrop.ogr/09-diagautre/lepre.html>

ANNEXES



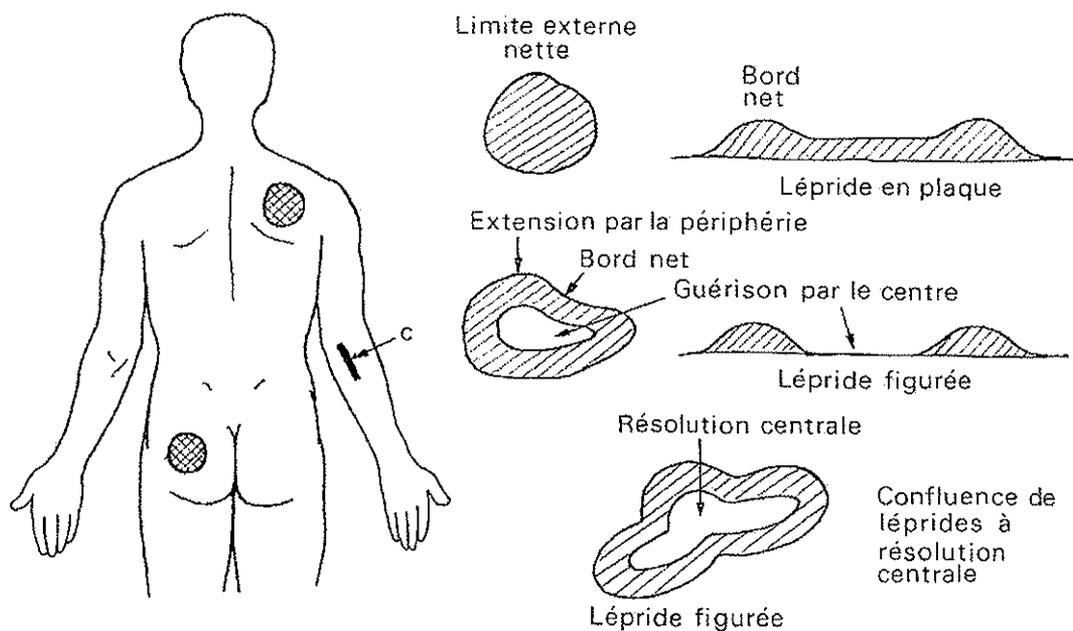
PATHOGENIE DE LA LEPRE (Conception)

Annexe 1

Tableau - Caractéristiques cliniques, bactériologiques et histologiques des différentes formes de lèpre d'après Jopling-Dougall (modifié)

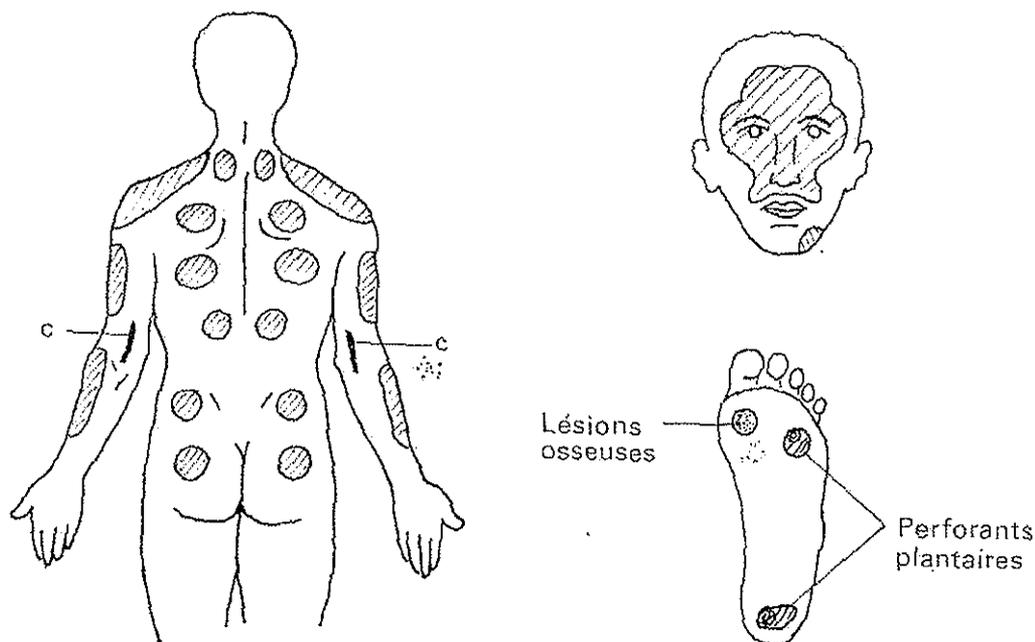
	I	TT	BT	BB	BL	LL
Lésions cutanées						
lésion élémentaire	Macule	plaque infiltrée	plaque infiltrée + satellites	macules papules plaques annulaires	macules papules plaques	macules papules nodules infiltration
nombre	1 à 3	1 à 5	10 à 20	assez nombreuses	nombreuses	très nombreuses
distribution	Asymétrie	asymétrie	asymétrie	tendance symétrie	tendance symétrie	symétrie
taille	Variable	variable	variable	variable	variable	petite
surface	sèche (±)	sèche	sèche	luisante (±)	luisante	luisante
limites	mal définies	nettes (en relief)	nettes (en relief)	bord flou extérieur net à l'intérieur	mal définies	mal définies
sensibilité	Normale ou hypo-esthésie	anesthésie	anesthésie	normale ou hypo-esthésie	normale ou hypo-esthésie	normale
Atteinte nerfs périphériques	Non	peu fréquente asymétrie	fréquente symétrie	oui si réaction	oui si réaction	oui si ENL
Bacilloscopie	-	-	+ ou -	++	+++	+++++ (globi)
Réaction Mitsuda	- ou parfois douteuse	+++	++	- ou douteuse	-	-
Histo	Non spécifique	c. épithel. + lympho + c. géantes				Histio. c. Virchow
IMC	+ ou 0	+++	variable - instable			0
Réactions						
				type 1 (reverse)		
				type 2 (ENL)		
PB/MB	PB			MB		
PCT	6 mois			12 mois		

ENL : érythème noueux lepreux ; IMC : immunité à médaillon cellulaire ; MB : multibacillaire ; PB : paucibacillaire ; PCT : polychimiothérapie



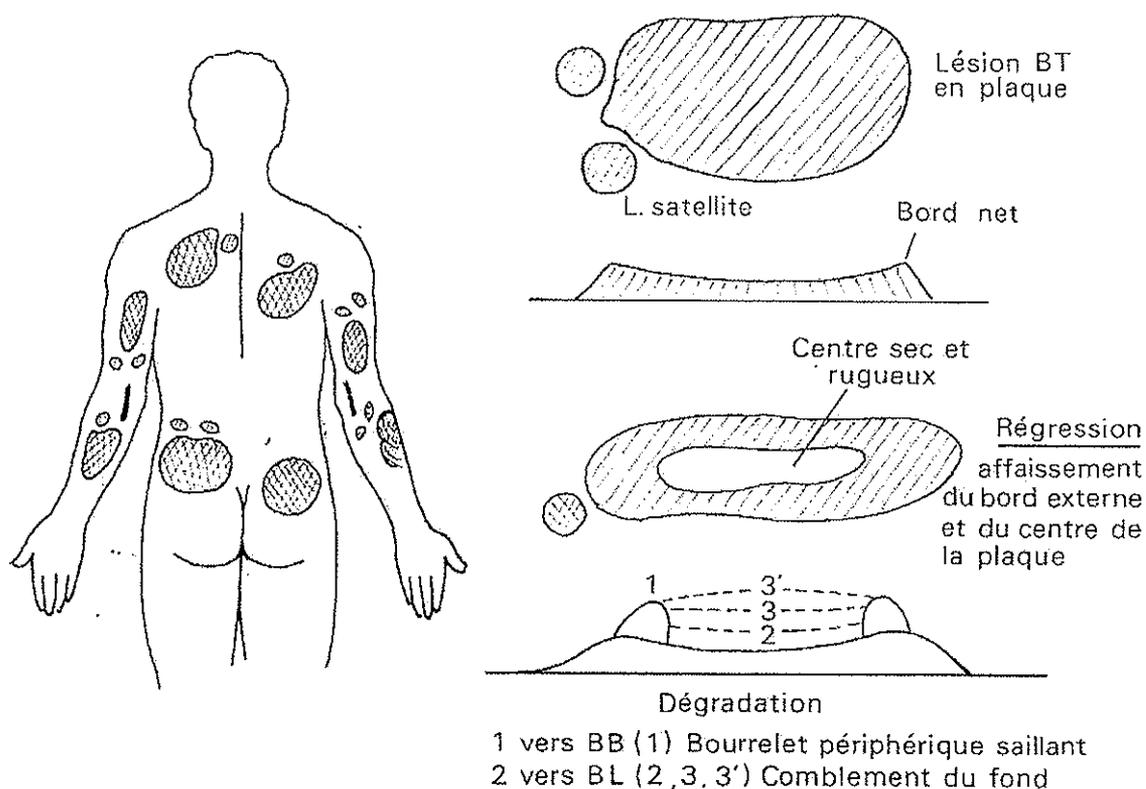
Immunologie	Lépromino-réaction de Mitsuda positive (8 à 15 mm). Avec cicatrice post-léprominique = résistance stable.
Lésions cutanées	Léprides infiltrées, érythémateuses ou hypochromiques à bordure surélevée, avec ou sans résolution centrale. Peu nombreuses (1 à 5). Asymétriques.
Nerfs	Névrites peu fréquentes (30 %) et unilatérales. Possibilité de lésions osseuses ou de perforants plantaires.
Bacilloscopie	Négative aussi bien dans la muqueuse nasale que dans le suc dermique.
Histopathologie	Infiltrat folliculaire touchant la basale épidermique. Follicule = amas de cellules épithélioïdes entouré d'une couronne lymphocytaire. Recherche négative du BH.
Evolution	Vers la guérison, avec ou sans traitement. Pas de rechute.

Tableau récapitulatif de la lèpre tuberculoïde (TT)



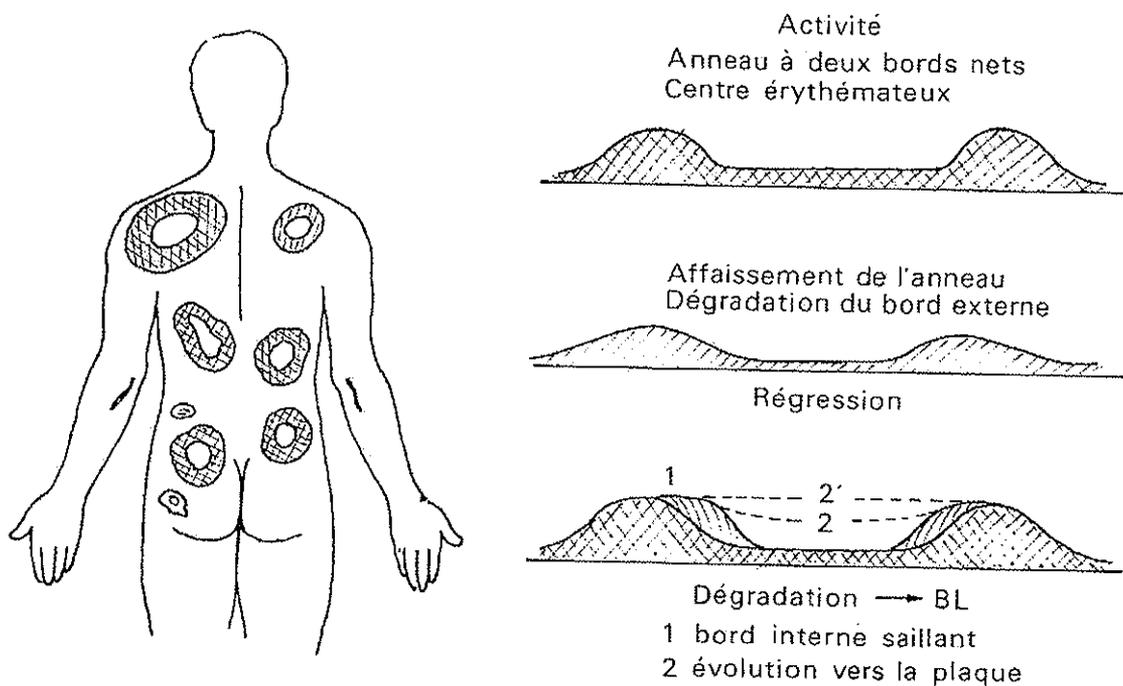
Immunologie	Lépromino-réaction de Mitsuda positive à douteuse (4 à 8 mm), sans cicatrice post-léprominique. Résistance instable.
Lésions cutanées	Lésions moins infiltrées, nombreuses (10 à 20), quasi symétriques, sur le visage (en masque ou en as de trèfle), la nuque, le cuir chevelu, la racine des membres, etc.
Nerfs	Névrites fréquentes, bilatérales, paralysantes, dues à la réaction reverse : BT → Ti. Fréquence des lésions osseuses et des perforants plantaires, symétrie.
Bacilloscopie	Généralement négative.
Histopathologie	Infiltrat à cellules épithélioïdes touchant la basale. Les nerfs du derme profond sont infiltrés par des lymphocytes et des cellules épithélioïdes. Rares BH dans les filets nerveux.
Evolution	Dégradation immunitaire Ti → BT → BL. Réaction reverse BT → Ti. Rechute possible après arrêt du traitement.

Tableau récapitulatif de la lèpre tuberculoïde intermédiaire (Ti)



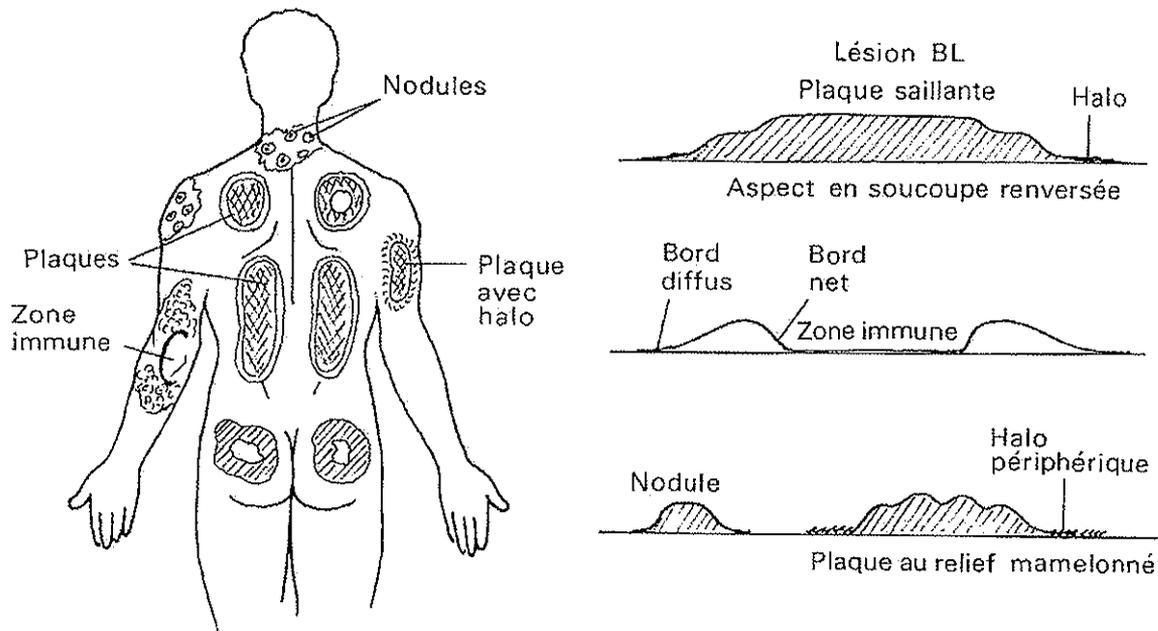
Immunologie	Lépromino-réaction de Mitsuda douteuse (2 à 4 mm), sans cicatrice post-lépromineuse.
Lésions cutanées	Nombreuses, assez larges, avec des lésions satellites, symétriques. La bordure est nette, l'infiltration marquée. Anesthésie assez nette (chaleur, douleur).
Nerfs	Hypertrophie, symétrie. Atteinte essentielle du cubital, du médian, du sciatique poplité externe par névrite reverse.
Bacilloscopie	Positive dans la lésion cutanée. Négative dans la peau saine et dans la muqueuse nasale.
Histopathologie	Granulome du type tuberculoïde mais apparition d'une bande acellulaire sous-épidermique (Unna).
Evolution	Régression ou dégradation vers BB-BL-Li. Réaction reverse.

Tableau récapitulatif de la lèpre borderline tuberculoïde (BT)



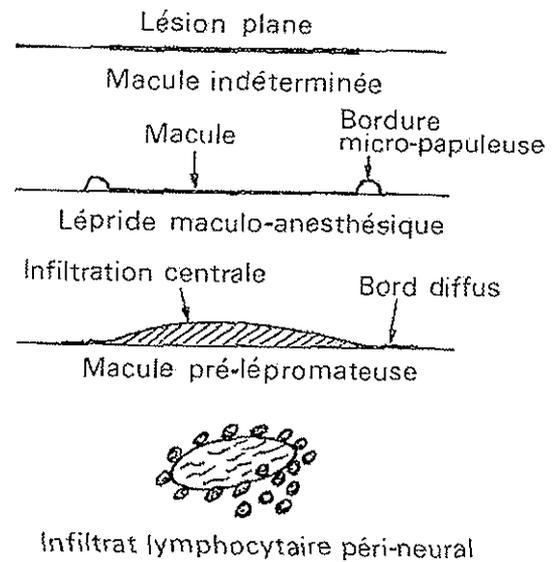
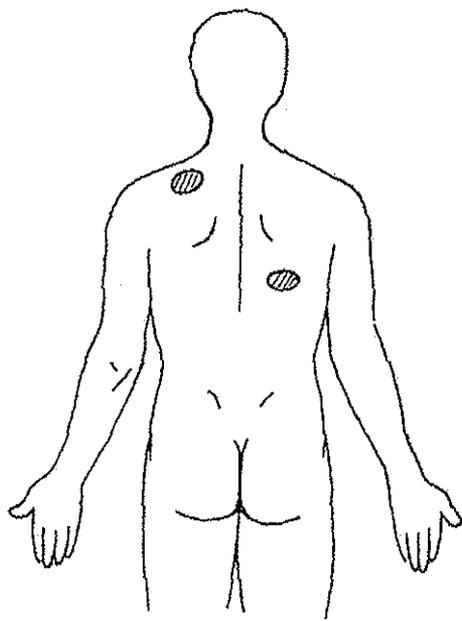
<i>Forme particulièrement instable</i>	
Immunologie	Plutôt négative, parfois douteuse (2 mm).
Lésions cutanées	Nombreuses, infiltrées en <i>anneau</i> , érythémateuses, symétriquement disposées. Peu de perte des sensibilités.
Nerfs	Cubital, médian, sciatique poplité externe atteints symétriquement au cours de réactions reverses (BL → BB).
Bacilloscopie	Positive dans la lésion cutanée. Négative dans la peau saine. Faiblement positive dans la muqueuse nasale.
Histopathologie	Infiltrat constitué de cellules épithélioïdes type sarcoïde.
Evolution	BT → BB → BL. BL → BB → BT (réaction reverse).

Tableau récapitulatif de la lèpre borderline-borderline (BB)



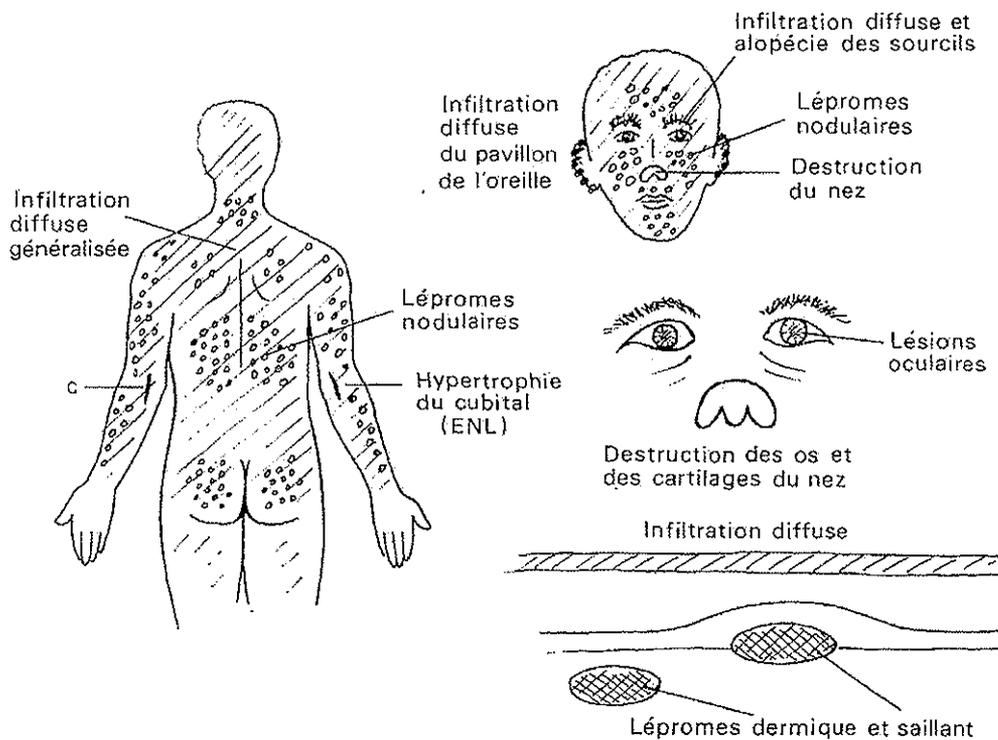
Immunologie	La lépromino-réaction de Mitsuda est négative.
Lésions cutanées	Lésions nombreuses et variées : en plaque, bossuées, avec zone immune, annulaires, avec halo périphérique et nodulaires. Lésions dont la bordure est parfois nette, souvent diffuse. Symétriquement disposées.
Nerfs	Souvent hypertrophiés (cubital, médian). L'atteinte est généralement symétrique et provient de réactions reverses successives.
Bacilloscopie	Elle est positive dans la muqueuse nasale. Dans la lésion et autour de la lésion, elle est négative dans la peau apparemment saine.
Histopathologie	Infiltrat constitué de grands histiocytes polygonaux, parfois multinucléés que nous avons appelés cellules « borderline ». Les bacilles sont nombreux mais il n'y a jamais de « globi ».
Evolution	Dégradation immunitaire BL → Li puis réaction reverse BL → BT Li → BL

Tableau récapitulatif de la lèpre borderline lépromateuse (BL)



Immunologie	Généralement, la lépromino-réaction de Mitsuda est négative, parfois douteuse.
Lésions cutanées	Des macules. Lésions planes, assez mal limitées, érythémateuses ou hypochromiques, de n'importe quelle taille et de n'importe quelle forme. Peu nombreuses (1 à 3) et asymétriques. Hypoesthésie à la chaleur et à la douleur, hypohydrose.
Nerfs	Atteinte des filets nerveux au niveau de la lésion. Pas d'atteinte des gros troncs périphériques.
Bacilloscopie	Négative aussi bien dans la muqueuse nasale que dans le suc dermique.
Histopathologie	Le diagnostic est affirmé par la présence autour d'un filet nerveux d'un manchon lymphocytaire.
Evolution	Guérison. Nécessité de la positivation de la lépromino-réaction de Mitsuda. Evolution vers l'anergie → macules pré-lépromateuses. Evolution vers l'allergie → léprides maculo-anesthésiques.

Tableau récapitulatif de la lépre lépromateuse interpolaire (Li)



Immunologie	La lépromino-réaction de Mitsuda est négative et le demeure toute la vie du malade. L'immunité est totalement et définitivement déficiente.
Lésions cutanées	<i>Macules</i> : petites (2 à 3 cm), infiltrées au centre, à limite diffuse, érythémateuses, grasses et luisantes, symétriques (visage, nuque, poitrine, abdomen, dos, fesses, face postérieure des membres supérieurs et face antérieure des membres inférieurs). <i>Nodules</i> : même disposition. <i>Infiltration diffuse</i> généralisée parfois masquée, souvent d'aspect cartonné.
Nerfs	Névrites réactionnelles (ENL) fréquentes et bilatérales du cubital, du médian, du sciatique poplité externe, du tibia postérieur.
Bacilloscopie	Positive (+++) avec « globi » dans la muqueuse nasale et tout le revêtement cutané.
Histopathologie	Infiltrat à cellules spumeuses de Virchow riches en BH.
Maladie de système	Atteinte des muqueuses aéro-digestives supérieures (nez, pharynx, larynx), de l'œil, du foie, de la rate, des ganglions, du testicule (gynécomastie), de la cortico-surrénale, du rein (néphrose auto-immune).
Evolution	Inactivation sous traitement (polychimiothérapie) mais le malade doit être traité toute sa vie. Eviter les réactions ENL.

Tableau récapitulatif de la lèpre lépromateuse (LL)
Annexe 9

TABLE
DES
MATIERES

INTRODUCTION	p12
I- HISTOIRE DE LA LEPRE	p13
A- L'Antiquité	p14
1- L'Egypte	p15
2- L'Inde	p15
3- La Chine	p16
4- La Perse	p16
5- La Mésopotamie	p16
6- Le Japon	p17
B- L'extension de la lèpre dans le bassin Méditerranéen	p18
1- L'extension	p18
2- L'importance en France	p18
3- Le Statut du lépreux et connaissance de la lèpre du XI ^e au XIII ^e siècle	p19
4- Le déclin	p21
C- L'extension aux autres continents	p22
1- L'Afrique	p22
2- L'Amérique	p22
3- En Extrême-Orient et en Océanie	p22
D- Connaissances scientifiques contemporaines.	p23
Petite chronologie depuis le XIX ^e siècle	
II- LA BACTERIE : <i>MYCOBACTERIUM LEPRAE</i>	p24
A- Taxonomie	p24
B- Habitat	p24
C- Morphologie et structure	p25
1- Microscope optique	p25
2- Microscope électronique	p26
3- Culture	p27
D- Caractères biochimiques	p28
E- Constitution chimique et antigénique	p28
F- Métabolisme	p30
G- Génétique	p30

H- Identification	p30
I- Chimiorésistance	p30
III- EPIDEMIOLOGIE DE LA LEPRE	p31
A- Epidémiologie descriptive	p31
B- Processus épidémiologique	p37
1- Réservoir et source d'infestation	p37
2- Voies d'extériorisation de <i>M. leprae</i>	p38
a) La muqueuse nasale	p38
b) La peau	p39
c) Autres voies de dissémination	p39
3- Voies de transmission	p39
a) Transmission directe	p39
b) Transmission indirecte	p39
4- Voies de pénétration	p40
a) Voie cutanée	p40
b) Voie aérienne (respiratoire)	p40
c) Conclusion	p40
5- Facteurs de risque	p41
a) Relatifs à l'environnement	p41
b) Relatifs à l'agent pathogène	p41
c) Relatifs au facteur pathologique	p41
IV- IMMUNOLOGIE DE LA LEPRE	p42
A- Immunopathologie de la lèpre	p42
B- Les tests immunitaires	p44
1- L'intradermoréaction à la lépromine de Mitsuda	p44
2- Détection d'antigène PGL ₁ et des anticorps anti-PGL ₁	p46
3- Le test de transformation lymphoblastique	p47
4- Le test d'inhibition de la migration des leucocytes	p47
C- Physiopathologie de la lèpre : relation hôte-bactérie	p47
1- Les différentes modalités de la réponse immunitaire	p47
2- Rôle des facteurs génétiques	p49

V- CLINIQUE DE LA LÈPRE	p50
A- Classifications de la lèpre	p50
1- Classification de Ridley et Jopling (1962)	p50
2- Classification de l'OMS (1996)	p51
B- Evolution chez le sujet réceptif	p51
1- Infection infraclinique	p51
2- Période d'incubation	p51
3- Passage à la maladie déclarée	p51
C- Signes cliniques de la lèpre	p52
1- Signes cutanés	p53
a) Lésions initiales	p53
b) La forme indéterminée (I)	p53
c) La forme tuberculoïde (TT)	p54
d) La forme lépromateuse (LL)	p55
e) Les formes « borderline » (BT, BB, BL)	p59
2- Signes neurologiques : la névrite lépreuse	p61
3- Signes ostéoarticulaires	p65
4- Signes sensoriels et viscéraux	p67
a) Signes ophtalmologiques	p67
b) Signes ORL	p69
c) Signes viscéraux	p71
5- Les maux perforants plantaires (MPP)	p73
D- Etats réactionnels de la lèpre	p75
1- Réaction de type 1	p75
a) La réaction réverse	p75
b) La réaction de dégradation	p76
2- Réaction de type 2 ou l'érythème noueux lépreux	p77
E- Formes particulières de lèpre	p78
1- La lèpre nerveuse pure	p78
2- La lèpre de Lucio	p79
3- La lèpre histoïde de Wade	p80
F- La lèpre et la grossesse	p81
G- La lèpre de l'enfant	p81

VI- DIAGNOSTIC DE LA LEPRE	p83
A- Diagnostic clinique	p83
1- Interrogatoire du patient	p83
2- Examen de la peau	p83
3- Test de sensibilité des taches cutanées	p84
4- Palpation des nerfs	p84
5- Examen des mains et des pieds	p85
B- Diagnostic positif	p85
1- Examen bactériologique	p85
a) Examen direct	p86
b) Inoculation à la souris	p87
c) Réaction de la polymérase en chaîne (PCR)	p87
d) Détection de la sensibilité de <i>M. leprae</i> à la rifampicine (PCR)	p87
2- Examen histopathologique	p88
3- Examen immunologique	p93
C- Diagnostic différentiel	p93
D- Examens complémentaires	p94
1- Recherche d'une atteinte nerveuse	p94
2- Examen de la vue : les complications oculaires	p94
3- Recherche de réactions lépreuses	p94
4- Les maux perforants plantaires	p95
E- Cotation en degrés d'infirmités	p96
VII- EVOLUTION ET PRONOSTIC	p97
VIII- TRAITEMENT DE LA LEPRE	p97
A- Rappel historique du traitement de la lèpre	p97
1- Les produits végétaux	p98
2- Les produits d'origine animale	p99
3- Les produits chimiques	p99
a) Les thérapeutiques anciennes	p99
b) Les thérapeutiques récentes	p100

B- Le traitement antibactérien	p100
1- La polychimiothérapie (PCT) recommandée par l’OMS	p100
a) Les antibiotiques utilisés	p101
b) Les bases théoriques de la PCT	p103
c) Schémas thérapeutiques recommandés par l’OMS	p104
d) Tolérance	p106
e) Résultats	p108
2- Autres schémas à l’étude	p109
3- Traitement de substitution	p110
4- Les perspectives du traitement : discussion	p110
C- Traitement des états réactionnels	p111
1- La réaction réverse	p112
2- L’érythème noueux lépreux (ENL)	p112
D- Traitement des maux perforants plantaires	p113
1- Prévention	p113
2- Traitement des lésions constituées	p114
E- Traitement des manifestations oculaires	p115
1- Traitement des lésions de la périphérie de l’œil	p115
a) Traitement d’une parésie palpébrale mais sans perte de la sensibilité	p115
b) Traitement d’une parésie palpébrale compliquée d’une altération de la sensibilité cornéenne	p115
c) Traitement des plaies de la cornée	p116
2- Traitement des lésions de l’œil par infiltration par <i>M. leprae</i>	p116
3- Traitement des réactions inflammatoires	p116
4- Le glaucome	p117
F- Chirurgie	p117
1- La chirurgie nerveuse	p118
2- La chirurgie palliative	p118
3- La chirurgie des ostéites	p119
IX- PROPHYLAXIE DE LA LEPRE	p119
A- Dépistage	p119
B- Traitement	p119

C- Protection des contacts	p120
1- Le vaccin	p120
2- Les mesures prophylactiques	p121
D- Prévention au niveau du milieu de transmission	p121
E- Education sanitaire	p121
F- Prévention des invalidités	p122
X- LA LUTTE CONTRE LA LEPRE	p122
A- Dépistage	p122
B- Traitement	p123
C- Contrôle des malades	p124
D- Surveillance et protection des contacts	p124
E- Prévention et traitement des mutilations	p125
F- Comptabilité des lépreux	p125
G- Les systèmes de lutte contre la lèpre	p126
H- L'évaluation de la lutte contre la lèpre	p127
CONCLUSION	p129

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles d'honneur, de probité et de désintéressement,
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 332

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La lèpre ou maladie de Hansen est une maladie infectieuse humaine, connue depuis des millénaires.

Elle est due à une bactérie : *Mycobacterium leprae*, qui a un tropisme particulier pour les nerfs périphériques et pour la peau. La transmission de la maladie pourrait se faire par l'intermédiaire des sécrétions nasales et de la salive. L'incubation est très longue.

L'expression clinique de la maladie est variée : d'un côté les formes typiques (lépromateuse et tuberculoïde), de l'autre les formes indéterminées et borderline.

Le diagnostic de la lèpre est aujourd'hui essentiellement clinique, mais il peut être également bactériologique, histopathologique et immunologique.

Le traitement de la lèpre varie selon la forme clinique et il associe plusieurs antibiotiques dont la rifampicine, la clofazimine et la dapsonne. A l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin spécifique, ni de traitement préventif de la maladie.

De nos jours, la lèpre demeure encore une maladie à part, souvent synonyme de rejet, de dégoût et de marginalisation à cause des mutilations physiques qu'elle peut entraîner.

Elle a fait l'objet ces 15 dernières années de programmes d'élimination dirigés par l'OMS. De très bons résultats ont été obtenus puisque 14 millions de malades ont été guéris avec un taux de rechutes inférieur à 1%.

Cependant, le nombre de nouveaux cas annuels a tendance à stagner (500 000 cas /an), ce qui reste inquiétant.

La recherche scientifique semble donc une voie d'avenir pour la lutte contre la lèpre notamment l'étude de la relation hôte-bactérie, la recherche d'un vaccin spécifique et d'un test permettant le dépistage de l'infection infraclinique.

MOTS CLES :

- Lèpre
- Maladie de Hansen
- Physiopathologie
- Diagnostic
- Traitement

JURY : Présidente : Mme ROGEZ Sylvie, Professeur
 Juges : Mme DELEBASSEE Sylvie, Maître de Conférences
 Mr MARTIN Christian, Praticien hospitalier
 Mr ROGEZ Jean- Philippe, Médecin des hôpitaux
