

## ■ LE POINT SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA LÈPRE DANS LE MONDE EN 2013



Données de l'Organisation Mondiale de la Santé\*

Le dépistage précoce des cas et le traitement au moyen de la polychimiothérapie (PCT) restent les stratégies clés pour réduire la charge de morbidité due à la lèpre. La PCT raccourcit également la durée d'infectiosité et réduit donc le risque de transmission à des personnes en bonne santé de la collectivité. Il y a 30 ans, de grands nombres de cas de lèpre nécessitant une PCT étaient signalés par plus de 122 pays et, au fil des ans, quelque 16 millions de patients ont été guéris. En 2012, d'après les statistiques mondiales de la lèpre, moins de 20 pays ont signalé > 1 000 nouveaux cas, ce qui montre que la lèpre est peu à peu circonscrite à un petit nombre de pays.

L'OMS a par 2 fois actualisé la Stratégie mondiale de lutte antiléprouse depuis 2006, se concentrant sur des stratégies visant à réduire encore la charge de morbidité due à la lèpre, en consultation avec les programmes nationaux des États Membres, les organisations partenaires et les organismes donateurs. Le dépistage de tous les cas d'une communauté et l'achèvement du traitement prescrit au moyen de la PCT sont les principaux axes de la Stratégie mondiale renforcée. La Stratégie insiste également sur la nécessité de maintenir l'expertise et d'accroître des effectifs de personnels qualifiés, d'améliorer la participation des personnes touchées aux services antiléproux, et de lutter contre la stigmatisation associée à la maladie. La Stratégie mondiale renforcée fixe comme cible pour 2015 la réduction de 35 % du nombre de nouveaux cas présentant des difformités visibles ou du taux d'incapacités de degré 2 pour 100 000 habitants par rapport au taux de 2010.

### Charge de morbidité de la lèpre 2013

Des statistiques annuelles de la lèpre ont été publiées par 115 pays de différentes Régions de l'OMS. Des données relatives à la lèpre pour 2012 ont été notifiées par 25 pays de la Région africaine, 28 de la Région des Amériques, 20 de la Région de la Méditerranée

orientale, 11 de la Région de l'Asie du Sud-Est et 31 pays de la Région du Pacifique occidental. Les estimations de la population à mi-parcours pour l'année 2013 tirées des données publiées par le Département des affaires économiques et sociales/Division de la population de l'Organisation des

Nations Unies ont été utilisées comme dénominateur pour calculer le taux de prévalence et le taux de dépistage de nouveaux cas, ainsi que le taux d'incapacités de degré 2 dues à la lèpre dans chaque pays et Région de l'OMS.

**Tableau 1. Nombre de nouveaux cas dépistés en 2012 dans 115 pays ou territoires (par région de l'OMS)**

Région de l'OMS <sup>1</sup>	Nombre de nouveaux cas dépistés (taux de dépistage) <sup>2</sup>
Afrique	20 599 (3.05)
Amériques	36 178 (4.14)
Asie du Sud-Est	166 445 (8.98)
Méditerranée orientale	4 235 (0.72)
Pacifique occidental	5 400 (0.3)
Total	232 857 (4.00)

<sup>1</sup> Aucun rapport pour la Région européenne.

<sup>2</sup> Taux de dépistage = nombre de cas/100 000 habitants.

Le *Tableau 1* illustre le dépistage des nouveaux cas en 2012. Une augmentation mondiale marginale tant de la prévalence que du dépistage de nouveaux cas est observée par rapport à 2011. La prévalence de la lèpre en 2012 s'établissait à 181 941 (0,34).

Le *Tableau 2* présente par Région le nombre de nouveaux cas dépistés par an entre 2005 et 2012. Par rapport aux

années précédentes, en 2012, on a observé une augmentation du nombre de nouveaux cas notifiés, presque exclusivement dans la Région de l'Asie du Sud-Est. Des augmentations marginales du nombre de nouveaux cas ont également été observées dans les Régions africaine et du Pacifique occidental. Au total, 6 231 nouveaux cas de plus qu'en 2011 ont été dépistés en 2012. La répartition des nouveaux cas dépistés

en 2012 à travers les Régions de l'OMS était comparable aux années précédentes. La Région de l'Asie du Sud-Est représentait 71 % des nouveaux cas dépistés dans le monde, la Région des Amériques 16 %, la Région africaine 9 % et les Régions de la Méditerranée orientale et du Pacifique occidental 2 % chacune.

Tableau 2. Nombre de nouveaux cas dépistés: tendances observées par Région de l'OMS de 2005 à 2012

Région de l'OMS <sup>1</sup>	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Afrique	45 179	34 480	34 468	29 814	28 935	25 345	20 213	20 599
Amériques	41 952	47 612	42 135	41 891	40 474	37 740	36 832	36 178
Asie du Sud-Est	201 635	174 118	171 576	167 505	166 115	156 254	160 132	166 445
Méditerranée orientale	3 133	3 261	4 091	3 938	4 029	4 080	4 357	4 235
Pacifique occidental	7 137	6 190	5 863	5 859	5 243	5 055	5 092	5 400
Total	299 036	265 661	258 133	249 007	244 796	228 474	226 626	232 857

<sup>1</sup> Aucun rapport pour la Région européenne.

Le Tableau 3 présente les tendances observées dans le dépistage des nouveaux cas de lèpre dans 16 pays qui ont notifié > 1 000 cas en 2012. La Côte d'Ivoire a notifié 1 030 nouveaux cas en 2012 contre 770 en 2011 et figure donc sur cette liste. Parmi ces pays, la Côte d'Ivoire, l'Inde, le Népal, le Nigéria, les Philippines, la République-Unie de Tanzanie, le Soudan du Sud et le Sri Lanka ont notifié davantage de nouveaux cas en 2012 que l'année précédente. Les nouveaux cas notifiés par ces 16 pays représentent 95 % du nombre total de nouveaux cas notifiés dans le monde.

La proportion de nouveaux cas de lèpre multibacillaire dans les pays no-

tifiant ≥ 100 nouveaux cas va de 34,1 % à 92,3 % au niveau mondial. Selon les Régions, la proportion s'établissait comme suit : dans la Région africaine de 66,3 % en République démocratique du Congo à 92,3 % au Burkina Faso ; dans la Région des Amériques de 60,7 % aux États-Unis d'Amérique à 85,8 % en Argentine ; dans la Région de la Méditerranée orientale de 55,6 % au Yémen à 89,9 % en Égypte ; dans la Région de l'Asie du Sud-Est de 44,5 % au Bangladesh à 82,7 % en Indonésie ; et dans la Région du Pacifique occidental de 34,1 % en Micronésie (États fédérés de) à 91 % aux Philippines. La proportion de femmes parmi les nouveaux cas de lèpre dépistés dans les pays notifiant ≥ 100 nouveaux cas est

comprise entre 20,8 % et 47,0 %. La proportion d'enfants parmi les nouveaux cas dans les pays notifiant ≥ 100 nouveaux cas s'établissait comme suit : dans la Région africaine, de 1,3 % au Niger à 24,5 % au Cameroun ; dans la Région des Amériques, de 0,6 % en Argentine à 6,7 % au Brésil ; dans la Région de la Méditerranée orientale, de 2,1 % au Soudan à 15,1 % en Somalie ; dans la Région de l'Asie du Sud-Est, de 4,1 % en Thaïlande à 11,5 % en Indonésie ; et dans la Région du Pacifique occidental, de 2,4 % en Chine à 41,3 % en Micronésie. Au niveau mondial, la fourchette va de 0,6 % à 41,3 %.

Tableau 3. Tendances observées dans le dépistage de la lèpre dans 16 pays signalant un nombre ≥ 1 000 nouveaux cas en 2012 et nombre de nouveaux cas dépistés antérieurement depuis 2005

Pays	Nombre de nouveaux cas dépistés							
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Bangladesh	7 882	6 280	5 357	5 249	5 239	3 848	3 970	3 688
Brésil	38 410	44 436	39 125	38 914	37 610	34 894	33 955	33 303
Chine	1 658	1 506	1 526	1 614	1 597	1 324	1 144	1 206
Côte d'Ivoire	NR	976	1 204	998	884	NR	770	1 030
R D du Congo	10 369	8 257	8 820	6 114	5 062	5 049	3 949	3 607
Inde	169 709	139 252	137 685	134 184	133 717	126 800	127 295	134 752
Ethiopie	4 698	4 092	4 187	4 170	4 417	4 430	NA	3 776
Indonésie	19 695	17 682	17 723	17 441	17 260	17 012	20 023	18 894
Madagascar	2 709	1 536	1 644	1 763	1 572	1 520	1 577	1 474
Myanmar	3 571	3 721	3 637	3 365	3 147	2 936	3 082	3 013
Népal	6 150	4 235	4 436	4 708	4 394	3 118	3 184	3 492
Nigéria	5 024	3 544	4 665	4 899	4 219	3 913	NA	3 805
Philippines	3 130	2 517	2 514	2 373	1 795	2 041	1 818	2 150
Soudan du Sud	-	-	-	-	-	-	1 799	1 801
Sri Lanka	1 924	1 993	2 024	1 979	1 875	2 027	2 178	2 191
RU de Tanzanie	4 237	3 450	3 105	3 276	2 654	2 349	NA	2 528
<b>Total</b>	<b>279 166</b>	<b>243 477</b>	<b>237 652</b>	<b>231 047</b>	<b>225 442</b>	<b>211 261</b>	<b>210 655</b>	<b>220 810</b>
(%)	(93)	(92)	(92)	(93)	(92)	(92)	(93)	(95)
<b>Total général</b>	<b>299 036</b>	<b>265 661</b>	<b>258 133</b>	<b>249 007</b>	<b>244 796</b>	<b>228 474</b>	<b>226 626</b>	<b>232 857</b>

La proportion de nouveaux cas présentant une incapacité de degré 2 dans les pays notifiant  $\geq 100$  nouveaux cas est un indicateur sensible qui permet de mesurer la sensibilisation dans la communauté et la capacité du système de santé à déceler des nouveaux cas suffisamment tôt pour prévenir l'apparition de difformités. La proportion d'incapacités de degré 2 parmi les nouveaux cas s'établissait comme suit : dans la

Région africaine, de 4,4 % au Mali à 25,4 % en Ouganda ; dans la Région des Amériques, de 1,6 % en République dominicaine à 11,3 % en Argentine ; dans la Région de la Méditerranée orientale, de 6,6 % au Yémen à 23,6 % au Pakistan ; dans la Région de l'Asie du Sud-Est, de 3,2 % au Népal à 17,3 % en Thaïlande ; et dans la Région du Pacifique occidental, de 0,7 % aux Îles Marshall à 28,7 % en Chine. Les don-

nées relatives aux incapacités de degré 2 sont présentées dans le *Tableau 4*. Au niveau mondial, 14 409 nouveaux cas présentant une incapacité de degré 2 ont été notifiés en 2012. Le taux pour 100 000 habitants allait de 0,03 dans la Région du Pacifique occidental à 0,43 dans la Région de l'Asie du Sud-Est. Le taux mondial d'incapacité de degré 2 s'établissait à 0,25 pour 100 000 habitants en 2012.

**Tableau 4. Nombre de cas (pour 100 000 habitants) présentant des incapacités de niveau 2 parmi les nouveaux cas dépistés par Région de l'OMS de 2006 à 2012**

Région de l'OMS <sup>1</sup>	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Afrique	3 244 (0.46)	3 570 (0.51)	3 458 (0.51)	3 146 (0.41)	2 685 (0.40)	1 406 (0.36)	2 709 (0.40)
Amériques	2 302 (0.27)	3 431 (0.42)	2 512 (0.29)	2 645 (0.30)	2 423 (0.27)	2 382 (0.27)	2 420 (0.28)
Asie du Sud-Est	5 791 (0.35)	6 332 (0.37)	6 891 (0.39)	7 286 (0.41)	6 912 (0.39)	7 095 (0.39)	8 012 (0.43)
Méditerranée orientale	384 (0.08)	466 (0.10)	687 (0.14)	608 (0.11)	729 (0.12)	753 (0.12)	700 (0.12)
Pacifique occidental	671 (0.04)	604 (0.03)	592 (0.03)	635 (0.04)	525 (0.03)	549 (0.23)	568 (0.03)
Total	12 392 (0.23)	14 403 (0.26)	14 140 (0.25)	14 320 (0.25)	13 275 (0.23)	13 079 (0.22)	14 409 (0.25)

<sup>1</sup> Aucun rapport pour la Région européenne.

**Tableau 5. Nombre de rechutes de la lèpre dans le monde, 2005-2012**

Année	Nombre de pays ayant notifié des rechutes	Nombre de rechutes de la lèpre
2005	44	2783
2006	41	2270
2007	43	2466
2008	49	2985
2009	122	3120
2010	117	2113
2011	96	2921
2012	105	3427

Le *Tableau 5* indique le nombre de rechutes notifiées au niveau mondial de 2005 à 2012. Les rechutes indiquent un échec du traitement, qui peut généralement être imputé à une posologie et/ou une durée de traitement inadéquates et à une prise irrégulière des médicaments. Une réinfection est également une cause possible de rechute, même si elle est difficile à confirmer au moyen des technologies actuellement disponibles dans le cadre des programmes nationaux. De plus, la menace d'une résistance aux médicaments, bien qu'elle

n'ait été signalée que sporadiquement dans un passé récent, ne peut être ignorée. Au total, 3 427 rechutes ont été signalées par 105 pays en 2012. Au niveau mondial, davantage de rechutes sont signalées et davantage de pays ont commencé à signaler des rechutes. Il serait utile de surveiller de façon continue les cas de rechutes par rapport à l'achèvement du traitement et la pharmacorésistance dans tous les programmes nationaux.

#### Note de la rédaction du Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (WER)

La lutte antilépreuse a considérablement bénéficié de la mise en œuvre de la PCT, qui a permis de guérir la maladie et de réduire le nombre de nouveaux cas d'incapacités de degré 2 ; la stigmatisation associée à la lèpre et la discrimination qui en résulte contre les personnes touchées ont ainsi été réduites. On a également observé des avantages sur le plan économique, avec une ré-

duction des dépenses pour les systèmes de santé imputables au traitement des incapacités, à la chirurgie réparatrice et à la réadaptation. Néanmoins, la surveillance de la résistance aux médicaments et la recherche pour mettre au point des schémas thérapeutiques plus courts et des agents préventifs doivent être poursuivies ou entamées afin de maintenir les acquis et de réduire encore la charge de morbidité due à la lèpre. Pendant l'année 2012, un nombre total de 232 857 nouveaux cas de lèpre ont été dépistés, soit 6 231 cas de plus qu'en 2011. L'accent mis sur le dépistage précoce des cas étant le principal outil disponible pour atteindre la cible fixée dans la Stratégie mondiale renforcée, on peut s'attendre à ce que le nombre de nouveaux cas notifiés augmente. Parmi les Régions de l'OMS, cette augmentation est principalement observée dans les Régions africaine et de l'Asie du Sud-Est.

La Stratégie mondiale renforcée visant à réduire encore la charge de morbidité due à la lèpre (2011-2015) a fixé comme cible la réduction du taux d'incapacités de degré 2 à un tiers de ce

qu'il représentait en 2010. Le taux d'incapacités de degré 2 était de 0,23 pour 100 000 habitants en 2010 et aurait dû atteindre 0,17 fin 2012, sur la base de l'extrapolation de la tendance linéaire pour 100 000 habitants. Toutefois, avec 14 409 nouveaux cas, y compris les cas d'incapacités de degré 2 dépistés en 2012, le taux de ces incapacités accuse une augmentation, passant à 0,25 pour 100 000 habitants.

L'OMS a élaboré des lignes directrices pour renforcer la participation des personnes touchées par la lèpre aux services antilépreux afin de promouvoir une participation accrue de ces personnes et de lutter contre la stigmatisation dans la communauté. Une véritable participation des personnes touchées contribuerait à tous les éléments du programme antilépreux, qu'il s'agisse de dépister les cas suffisamment tôt, de lutter contre la stigmatisation ou de promouvoir l'insertion sociale. La participation des personnes touchées facilitera également la mise en œuvre de la Stratégie mondiale renforcée et l'élaboration des politiques. D'après les statistiques mondiales, il

apparaît que 220 810 nouveaux cas de lèpre (95 %) ont été notifiés par 16 pays et 5 % seulement par le reste du monde. Si une volonté politique plus forte et une mobilisation accrue de ressources sont indispensables pour améliorer l'exécution du programme, il convient également d'adopter des stratégies adaptées au problème au niveau local (provinces, districts, municipalités) afin de traiter les divers facteurs qui influent sur la situation de la lèpre dans les 16 pays à forte charge de morbidité. Ces approches complémentaires sont toutes essentielles à ce stade pour parvenir à réduire encore la charge de morbidité due à la lèpre conformément à la Stratégie mondiale renforcée et aux recommandations du Comité OMS d'experts de la lèpre.

*\*source: Weekly Epidemiological Record, 2013;88:365-80*



*Lèpre BT, © G.-Y. de Carsalade.*

## ■ LÈPRE DANS LES DOM-TOM

### Détection de la lèpre (nouveaux cas et rechutes) et prévalence dans les DOM TOM en 2013

G.-Y. de Carsalade

Tableau récapitulatif des cas de lèpre répertoriés dans les DOM-TOM en 2013

DOM/ TOM	N. d'habitants	Nouveaux cas détectés en 2013							En traitement au 31/12/13			Prévalence (b)
		PB	MB	T O T A L	Taux de Détection (a)	N. d'enfants <15 ans	Infirmité au dépistage de degré 2	R e c h u t e (c)	PB	MB	T O T A L	
Guadeloupe	404635	0	1	1	0,25	0	1	1	0	4	4	0,099
Guyane	250000	4	4	8	3,2	0	NC	NC				NC
Martinique	397693	0	2	2	0,5	0	0	0	0	3	3	0,07
Mayotte	217090	10	31	41	18,88	1	1	1	9	103	112	5,15
Nouvelle Calédonie	252000	5	1	6	2,38	2	0	2	1	8	9	0,36
Polynésie française	271000	0	2	2	0,74	0	0	1	0	9	9	0,33
Réunion	820000	0	2	2	0,24	0	NC	0	0	5	5	0,06
Totaux			19	43	62			5 (d)	10 (d)	132 (d)	142 (d)	

(a) pour 100 000 habitants

(b) pour 10 000 habitants

(c) toutes les rechutes déclarées sont des patients multibacillaires. Deux résistances à la DDS ont été diagnostiquées mais toutes les rechutes n'ont pas été testées Aucune résistance à la Rifampicine n'a été colligée.

(d) total sous-estimé car données incomplètes

#### Commentaires

Le nombre de nouveaux cas dans les Dom Tom semble fluctuer légèrement à la baisse d'une année sur l'autre (62 en 2012, 77 en 2011, 69 en 2010, 101 en 2009). Deux foyers sont toujours particulièrement actifs, leurs fluctuations expliquant en grande partie cette décroissance : Mayotte (qui se stabilise aux alentours de 40 cas par an), et la Guyane (entre 10 et 15). Un article sur l'épidémiologie de la lèpre à Mayotte dans ce numéro vous donnera de plus amples informations.

Les informations concernant la situation dans les DOM TOM nous ont été communiquées par les différents responsables des programmes lèpre. Nous vous communiquons, avec leur accord, leurs adresses mail afin de pouvoir échanger des informations sur des patients : Dr Isabelle Fabre (isabelle.fabre@chu-guadeloupe.fr) pour la Guadeloupe, Pr Couppié (pierre.couppié@ch-cayenne.fr) pour la Guyane, Dr Raymond Helenon pour la Martinique, Dr D. M. Oussaid (d.mohand-oussaid@chmayotte.fr) pour Mayotte, Dr Maryse Crouzat

(m.crouzat@cht.nc) pour la nouvelle Calédonie, Dr Nguyen Ngoc Lam (ngoc-lam.nguyen@sante.gov.vn) pour la Polynésie Française, Dr Camuset (guillaume.canuset@chu-reunion.fr) pour la Réunion Sud, Dr Anne Gerber (anne.gerber@chu-reunion.fr) pour la Réunion Nord.

■ ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 423 CAS DE LÈPRE DANS LA VILLE DE CONAKRY

M. Keita\*, M. M. Soumah\*, F. A. Traoré\*\*, B. F. Diané\*, A. D. Camara, A. Camara, H. Baldé\*, A. Doumbouya\*, M. S. Kaba\*\*\*, M. Cissé\*

La lèpre est une maladie infectieuse due à *Mycobacterium leprae* atteignant préférentiellement la peau et certains nerfs périphériques. La symptomatologie est très polymorphe et en grande partie conditionnée par les modalités de réponse du système immunitaire<sup>1</sup>. Elle sévit depuis longtemps en Afrique, et est la cause de multiples mutilations et invalidités qui entraînent des problèmes d'insertion socioprofessionnelle<sup>2</sup>. Cette maladie, qui depuis des millénaires a pu inspirer le rejet, véhicule encore de nos jours une image péjorative. Des progrès importants ont cependant été accomplis grâce à l'information et à l'éducation sanitaire<sup>1,2</sup>. Au cours des 20 dernières années, la prévalence de la lèpre a diminué considérablement dans le monde. Cette diminution est en grande partie due à l'introduction et à la généralisation de la polychimiothérapie<sup>2</sup>. En Guinée, la lèpre n'est plus un problème prioritaire de santé publique<sup>4</sup>. Les objectifs de cette étude étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des malades de lèpre dans la ville de Conakry.

**MATÉRIEL ET MÉTHODES**

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive menée de janvier 2000 à décembre 2010 à partir des dossiers de malades de lèpre suivis dans les sites de prise en charge de lèpre dans la ville de Conakry. Conakry est la capitale de la république de Guinée et compte environ deux millions d'habitants (soit deux cinquièmes de la population guinéenne). Nous avons inclus tous les cas de lèpre documentés et enregistrés pour traitement entre 2000 et 2010. La collecte des données a été faite à partir d'une fiche d'enquête préétablie. Les variables étudiées étaient le centre de diagnostic, l'année de diagnostic, les données épidémiologiques (prévalence globale, prévalence par année), les données démographiques (âge, proportion d'enfants atteints parmi les nouveaux cas de lèpre, sexe, statut matrimonial, catégorie socioprofessionnelle, niveau d'instruction), les données cliniques (forme de lèpre, degré d'invalidité selon l'OMS<sup>3</sup>, apparition d'une réaction lépreuse, manifestations neurologiques), les données sur le traitement et l'évolution de la maladie. Nous avons

également calculé les indicateurs d'élimination, le taux de couverture en PCT ainsi que le taux de guérison (le taux de détection correspondant au nombre total de nouveaux cas de lèpre dépistés durant l'année rapporté à celui de la population totale exprimée en taux pour 10 000 habitants, le taux de couverture en PCT correspondant au nombre de malades ayant reçu au moins une dose de PCT durant l'année rapporté au nombre total de malades enregistrés pour le traitement exprimée en taux pour cent).

**RÉSULTATS**

Nous avons recensé 423 cas de lèpre sur une période de 10 ans. Il s'agissait de 235 hommes et 188 femmes, avec un sex-ratio de 1,25. L'âge moyen était de 39 ans avec des extrêmes de 2 à 78 ans. La prévalence de la lèpre a connu une évolution irrégulière de 2000 à 2010, avec un pic de 70 cas en 2003 suivi d'une régression à 20 cas en 2010. Le taux de détection annuel est toujours resté inférieur à 1 cas/10 000, et variait de 0,15 cas/10 000 habitants à 0,47 cas/10 000 habitants (les figures 1 et 2 illustrent les tendances

évolutives des cas de lèpre dans la ville de Conakry). La proportion d'enfants atteints parmi les nouveaux cas de lèpre était de 16,78 %. Selon la catégorie socio-professionnelle, les ouvriers (37,58 %) et les commerçants (32,15 %) étaient les plus touchés. La majorité des malades (75,65 %) était analphabète. La situation matrimoniale était représentée par l'atteinte plus marquée des célibataires (63,1 %) par rapport aux mariés (29,6 %) ou divorcés (3,3 %). Les formes multibacillaires (58,39 %) prédominaient sur les formes paucibacillaires (41,61 %), avec un taux d'infirmité de degré 2 de 21,74 %. Soixante-dix-sept cas sur 423 (18,20 %) ont présenté une réaction lépreuse, dont 77 cas (97 %) de type II et 3 (35 %) de réaction reverse. Les troubles neurologiques constatés chez les malades en réaction lépreuse étaient dominés par l'hypertrophie nerveuse (38 cas), et la névrite (18 cas). Le taux de couverture en PCT était de 100 %. Sur le plan évolutif, nous avons constaté 390 cas (92,19 %) de guérison, 31 cas (7,32 %) de perdu de vue et 2 cas (0,47 %) de rechute.

Figure 1. Prévalence des cas de lèpre de 2000 à 2010

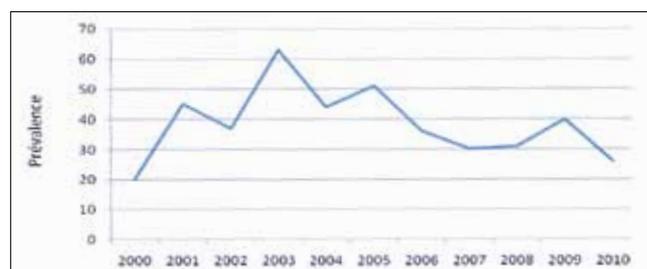
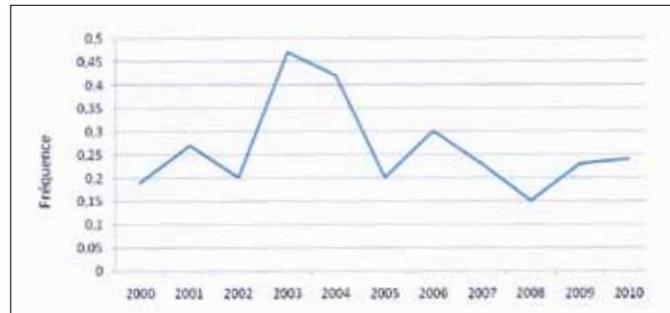


Figure 2. Incidence des cas de lèpre de 2000 à 2010



## DISCUSSION

Nous avons mené une étude rétrospective de type descriptif à partir des dossiers de malades de lèpre dans huit sites de prise en charge dans la ville de Conakry. Le caractère rétrospectif et le fait que le diagnostic de lèpre ait été porté uniquement sur la base d'une présomption clinique constituait l'une des limites de cette étude. Les résultats obtenus ne peuvent être exhaustifs, car l'étude n'a pris en compte que les cas de lèpre enregistrés dans les grands sites de prise en charge. Ils ne peuvent donc représenter l'ensemble des malades de la lèpre en Guinée, mais donnent cependant une idée du profil actuel, et témoignent en outre de l'élimination de la lèpre dans la ville de Conakry comme problème prioritaire de santé publique. L'âge moyen de nos patients était proche de celui de la série de Kéita et al.<sup>5</sup> au Mali (33,8 ± 16,7 ans). Chisi et al.<sup>6</sup> ont rapporté que la lèpre touchait des populations jeunes. Dans notre étude 89,11 % des malades avaient un âge compris entre 15 et 47 ans. Le taux d'enfants (16,78 %) dans notre étude était supérieur à ceux de Saka et al.<sup>7</sup> au Togo et de Koffi M et al.<sup>8</sup> en Côte d'Ivoire. Sept ans après l'élimination de la lèpre au Sénégal, Seydi et al.<sup>8</sup> rapportaient un taux d'enfants de 14 %. La proportion d'enfants est considérée comme un indicateur de transmission de la maladie. En général, la lèpre touche plus l'homme que la femme<sup>5, 9, 10</sup> ; notre étude semble confirmer cette tendance classique avec un sex-ratio (homme/femme) de 1,25.

Dans notre série, les ouvriers et les commerçants étaient les plus atteints. Différentes études ont montré une relation entre un faible niveau socio-économique et le risque élevé de développer la lèpre<sup>6, 11</sup>. La majorité des patients de notre série, soit 75,65 %, était de plus analphabète. Ce résultat pourrait s'expliquer par le taux élevé d'analphabétisme qui caractérise les pays à ressources limitées comme le nôtre. Dans notre série, les célibataires étaient les plus touchés (63,1 %) suivis des mariés (29,6 %) ; il pourrait simplement s'agir d'un reflet du statut matrimonial général à Conakry.

La diminution du taux de détection entre 2000 et 2010 dans notre série signe-t-elle la victoire contre la maladie, ou une diminution des activités de détection de la lèpre ? Selon les critères de l'OMS, la lèpre est éliminée de la Guinée depuis 2010<sup>4</sup>. Cependant, Phaff et al.<sup>13</sup> au Mozambique ont trouvé trois fois de suite que la détection était plus élevée durant les années de « Campagnes d'élimination » qu'au cours des années de dépistage classique. Par ailleurs dans notre étude, la prévalence de la lèpre multibacillaire parmi les nouveaux cas était notablement élevée, avec 58,39 % des cas. Au Sénégal, où la lèpre ne constitue plus un problème prioritaire de santé publique, Seydi et al.<sup>9</sup> ont également observé une prédominance de la lèpre multibacillaire. D'autres études<sup>5, 14, 15</sup> ont suggéré aussi une certaine prédominance des formes multibacillaires en rapport avec une diminution de la

prévalence. En effet, la proportion de paucibacillaires refléterait l'intensité des contacts avec la lèpre dans la population ; avec la diminution du nombre de cas et donc des contacts, seuls les sujets très réceptifs seraient en mesure de contracter la maladie et de faire des formes graves.

La lèpre est une cause importante d'incapacités physiques dans les pays où elle est endémique. Ces incapacités sont, en partie, la conséquence des handicaps et des dommages nerveux causés par les réactions lépreuses lorsqu'elles ne sont pas prises en charge très tôt. Notre taux d'infirmité de degré 2 à 21,74 % était supérieur à ceux rapportés par Seydi et al.<sup>9</sup> au Sénégal en 2002, ou par De Carsalade et al.<sup>16</sup> à Mayotte. La prédominance des réactions de type II observée dans notre étude correspond à la prévalence élevée de la lèpre multibacillaire chez nos malades.

Tous nos malades ont reçu une PCT selon le type de lèpre avec un taux de couverture de 100 %. Le schéma de type multibacillaire a été utilisé chez 247 malades soit 58,39 % et le schéma de type paucibacillaire chez 176 malades soit 41,60 %, avec un taux de guérison de 92,19 %. Notre taux de perdus de vue de 7,32 % était deux fois inférieur à celui rapporté par Saka et al.<sup>7</sup> à Lomé. Cependant il restait proche de ceux rapportés au Sénégal et à Mayotte<sup>9, 16</sup>. Ces perdus de vue pourraient être dus à l'insuffisance d'information des malades de lèpre. Cette donnée devrait être prise en compte par le programme national de lutte contre la lèpre pour

assurer un meilleur monitoring des malades de lèpre. Le taux de rechute de 0,47 % dans notre série confirme celui qui est habituellement observé dans le monde où l'utilisation systématique de la PCT a prouvé son efficacité par le faible taux de rechute rapporté (moins de 1 % par an).

### CONCLUSION

Cette étude montre une certaine tendance à la baisse des cas de lèpre dans la ville de Conakry, d'interprétation délicate. Toutefois, l'importance des formes multibacillaires et la proportion élevée d'enfants de moins de 15 ans parmi les nouveaux cas de lèpre constituent des facteurs de propagation de la maladie, d'où la nécessité peu contestable de renforcer la surveillance épidémiologique de cette maladie.

### Références

1. Flageul B. « Maladie de Hansen. Lèpre » in *Encyclopédie médico-chirurgicale* 98-370-A-10, Elsevier SAS, 2007,1-19.
2. Organisation Mondiale de la Santé. *La dernière ligne droite vers l'élimination de la lèpre. Plan stratégique 2000-2005*. WHO/CDS/CPE/CEE/2000.1.
3. World Health Organization. *Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities* (Plan period: 2006-2010).WHO/CDS/CEE/2005.53; 17 pages.
4. *Programme National de Lutte contre la lèpre en Guinée*. Rapport de synthèse 2010.
5. Keita S., Tiendrebeogo A., Konaré H., Cissé B. S., Faye O. « Nouveaux cas de lèpre à l'Institut Marchoux. Étude comparative 1988-1997. » *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2001;128:217-9.
6. Chisi J. E., Nkhoma A., Zverev Y., Misiri H., Komolafe O. O. « Leprosy in Nkhotakota District Hospital. » *East Afr. Med. J.* 2003; 80: 635-9.
7. Saka B., Koumbate K., Mouhari Toure A., Amegan Aho K. H., Tchangaï Walla K., Piche P. « Lèpre à Lomé (Togo) ; étude respective de 383 cas. » *Med. Trop.* 2008 ; 68:496-498.
8. Koffi M., N'Guessany, Ekra D. Diarra-Nama J. « Cinq ans de notification des cas de lèpre dans le district sanitaire de Yamoussoukro, région des lacs en Côte d'Ivoire. » *Med. Afrique Noire*, 2001 ; 48:346-350.
9. Seydi M., Mané I., Soumaré M., Faye O., Badiane C., Coly S. L. et al. « Évaluation de l'endémie lépreuse au Sénégal en 2002. » *Med. Mal. Inf.* 2005 ; 35: 225-7.
10. Peters E. S., Eshiet A. L. « Male-female (sex) differences in leprosy patients in south eastern Nigeria: females present late for diagnosis and treatment and have higher rates of deformity. » *Lepr. Rev.* 2002; 3:262-7.
11. Richardus J. H., Meime A., Croft R. P., Habbema J. D. F. « Case detection, gender and disability in Bangladesh: a trend analysis. » *Lepr. Rev.* 1999; 56:160-173.
12. Sansarricq H. « Épidémiologie de la lèpre » in *La Lèpre*. Édition ELLIPS/AUPELF/UREF. 1995 ; 50-71.
13. Phaff C., Van Den Broek J., Mac Arthur A. Jr., Ndeve A., Stuij Y. « Characteristics and treatment outcomes of leprosy patients detected during a leprosy elimination campaign in Mozambique compared with routinely detected patients. » *Lepr. Rev.* 2003;7 4:229-39.
14. Ogbeiwu OI. « Progress towards the elimination of leprosy in Nigeria: a review of the role of policy implementation and operational factors. » *Lepr. Rev.* 2005; 6: 65-76.
15. Groenen G. « Trends in prevalence and case finding in the ALERT leprosy control programme, 1979-1999. » *Lepr. Rev.* 2002; 73:29-40.
16. De Carsalade G. Y., Achirafi A., Flageul B. « La maladie de Hansen dans la collectivité territoriale de Mayotte (Océan Indien) : étude rétrospective de 1990 à 1998. » *Acta. Leprol.* 1999 ; 11:133-7.

\*Service de Dermatologie-MST, CHU de Conakry, Université Gamal Abdel Nasser de Conakry.

\*\*Service des Maladies infectieuses, CHU de Conakry, Université Gamal Abdel Nasser de Conakry.

\*\*\*Dispensaire de Madina, Programme national de lutte contre la lèpre, Conakry, Guinée.

## ■ LES ÉTATS RÉACTIONNELS AU COURS D'UN RÉGIME DE POLYCHIMIOTHÉRAPIE ANTILÉPREUSE DANS LES SITES DE PRISE EN CHARGE DE LÈPRE DE LA VILLE DE CONAKRY

M. Keita\*, M.-M. Soumah\*, B.-F. Diané\*, K. Kamano\*, A. Doumbouya\*, T.-M. Tounkara\*, H. Baldé\*, A.-D. Camara\*, A. Camara\*, M.-S. Kaba\*\*, M. Cissé\*

### Résumé

**Introduction.** Dans son évolution, la lèpre connaît des perturbations de l'équilibre immunologique pouvant provoquer des complications appelées réactions lépreuses. L'objectif de cette étude était de déterminer dans notre contexte la prévalence des états réactionnels, de décrire le profil démographique des patients, et d'identifier les types de réaction.

**Méthodologie.** Il s'agit d'une étude rétrospective de dossiers de malades de lèpre sous polychimiothérapie enregistrés dans vingt centres de santé de Conakry, de 2000 à 2006.

**Résultats.** Durant la période d'étude, 77 cas de réactions lépreuses ont été enregistrés sur 782 cas de lèpre. Il s'agissait de 60 hommes et 17 femmes. L'âge moyen était de 30 ans. Les 2 types de réaction étaient observés avec 97 % de type 2 et 3 % de type 1. La proportion des formes multibacillaires (77 %) était largement supérieure à celle des paucibacillaires (23 %). Le délai d'apparition variait d'un mois à plus de 6 mois. La corticothérapie générale a permis d'obtenir une amélioration avec récupération des fonctions nerveuses dans 85,7 %.

**Discussion.** Nos résultats ne peuvent certes pas représenter l'ensemble de malades de lèpre en Guinée, mais ils nous donnent une idée de l'importance des réactions lépreuses au cours d'un régime de polychimiothérapie antilépreuse à Conakry.

**Conclusion.** Les réactions lépreuses ne sont pas rares dans nos centres de santé. La formation des agents et l'élaboration d'une fiche de notification et de suivi des réactions lépreuses s'avèrent souhaitables.

**Mots clés :** réactions, lèpre, polychimiothérapie, Conakry.

### INTRODUCTION

La lèpre est une maladie invalidante en l'absence d'un traitement précoce. Elle sévit depuis longtemps en Afrique, et est la cause de mutilations et invalidités qui entraînent des problèmes d'insertion socioprofessionnelle<sup>1</sup>. Au cours des dix dernières années, la pratique de la polychimiothérapie (PCT) de la lèpre a considérablement réduit le nombre de cas dans le monde<sup>2</sup>. Cependant, l'utilisation de la PCT ne résout pas tous les problèmes de prise en charge du fait notamment de la possibilité de réactions lépreuses. Leur fréquence est variable selon les séries. Ce sont des complications redoutables par leur risque de névrite déficitaire et de séquelles neurologiques irréversibles<sup>3</sup>. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence des états réactionnels, de décrire le profil démographique des patients, et d'identifier les types de réaction.

### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, menée de 2000 à 2009 à partir des dossiers des malades de la lèpre sous polychimiothérapie antilépreuse selon le protocole recommandé par l'OMS, enregistrés dans vingt centres de santé (Concasseur, Coleah, Daressalam, Dixinn, Enta, Gbessia Port, Hafia, Kaporé, Koulewondy, Simbaya, Tombo, Tombolia, Lambanyi, Madina, Matam, Matoto, Mission Alpha, Saint Gabriel, et Sans-fil) désignés par le ministère guinéen de la santé pour assurer la prise en charge thérapeutique des malades de lèpre dans les cinq communes de la ville de Conakry. Le protocole OMS utilisé dans nos centres de santé est le suivant : pour les formes paucibacillaires, la rifampicine 600 mg/mois sous supervision, la dapsoné 100 mg/jour auto-administrée pendant 6 mois ; et pour les formes multibacillaires, la rifampicine 600 mg/mois sous supervision, la dapsoné 100 mg/jour auto-administrée, la clofazimine 50 mg/jour auto-administrée et 300 mg/mois sous supervision, pendant 1 an.

Conakry est la capitale de la république de Guinée et compte environ deux millions d'habitants (soit deux cinquièmes de la population guinéenne). Nous appellerons « réaction lépreuse », toute perturbation de l'équilibre immunologique vis-à-vis du *Mycobacterium leprae* conduisant à modification rapide du tableau clinique des malades. Ont été inclus dans l'étude tous les dossiers de malades sous PCT ayant présenté un état réactionnel. La collecte des données a été faite à partir d'une fiche d'enquête préalablement établie. Les variables étudiées étaient : la prévalence par année, la fréquence par site de traitement, les données démographiques habituelles (âge, sexe), les données cliniques (motifs de consultation, localisation des lésions, délai d'apparition des lésions, troubles neurologiques, formes de lèpre selon l'OMS, type de réactions lépreuses), les données sur le traitement et l'issue de la maladie.

### RÉSULTATS

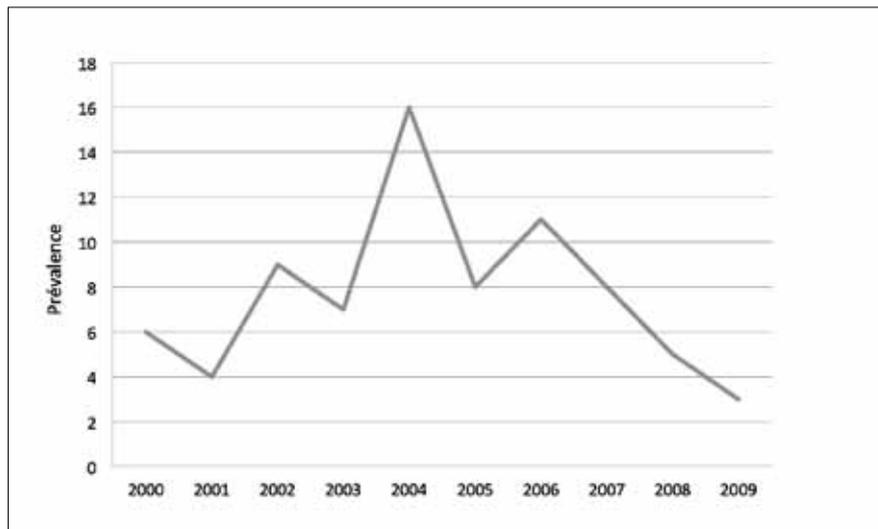
Soixante-dix-sept cas de réactions lépreuses ont été enregistrés sur 782 cas

de lèpre (10 %). Il s'agissait de 60 hommes et 17 femmes. L'âge moyen était de 30 ans. Les deux types de réaction étaient observés, avec 97 % de

réactions de type 2, et 3 % de réactions de type 1. Ces réactions ont connu une évolution irrégulière de 2000 à 2006, avec un pic en 2004 ; la figure 1 il-

lustre les tendances évolutives des cas de réactions lépreuses dans la ville de Conakry.

**Fig. 1 : Prévalence des réactions lépreuses de 2000 à 2009**



L'association éruption cutanée et neuropathie (62,24 %) a été le principal motif de consultation. La localisation la plus fréquente était les membres dans 27 cas (soit 34 %). La proportion des formes multibacillaires était largement au-dessus de celles paucibacillaires (77 % contre 23 %). Le délai d'apparition variait de 1 mois à plus de 6 mois après le début du traitement. Les troubles neurologiques étaient présents chez 56 patients. La corticothérapie générale (prednisone) a permis d'obtenir une amélioration avec récupération des fonctions nerveuses dans 85,70 % des cas contre 12,5 % des cas où aucune amélioration n'a été observée. Un cas de décès a été enregistré.

## DISCUSSION

Au cours de cette étude s'étendant sur dix ans, nous avons colligé 77 cas de réactions lépreuses sur un effectif de 782 malades de lèpre sous polychimio-

thérapie antilépreuse. Cette prévalence ne peut certes pas représenter l'ensemble des malades sous PCT antilépreuse en Guinée, mais elle nous donne une idée de l'importance des réactions lépreuses à Conakry même si l'on peut avoir des réserves concernant la notification correcte des cas dans certaines structures. Cependant, des auteurs de la sous-région ouest-africaine et du Maghreb<sup>3, 4, 5</sup> ont trouvé au sein de leur population des fréquences proches de nos résultats, notamment à Lomé (Togo) où Saka et al.<sup>6</sup> ont rapporté en quinze ans 42 cas de réactions lépreuses sur 384 cas de lèpre (11 %), ou au Maroc où Hali et al.<sup>3</sup> ont rapporté en cinq ans 106 cas de réactions lépreuses sur 352 nouveaux cas de lèpre (30,3 %). L'âge moyen de nos patients était proche de celui de Hali et al.<sup>3</sup> au Maroc soit 35 ans (extrêmes 9 et 76 ans). Les jeunes sont donc particulièrement concernés par ces complications, ce qui rejoint la distribution de la lèpre selon l'âge, l'infection touchant

plus les populations jeunes<sup>7</sup>. Les deux sexes étaient touchés mais avec une nette prédominance du sexe masculin (sex-ratio homme/femme 3,88). Cette prédominance masculine suit celle de la lèpre en générale et est retrouvée dans plusieurs séries<sup>5,6</sup>.

Les deux types de réactions étaient observés avec une prédominance de la réaction de type II (75 cas contre 2). Ces réactions ont connu une évolution irrégulière de 2000 à 2006 ; à partir de cette année, l'évolution a été plutôt décroissante jusqu'en 2009. Cette diminution de la fréquence pourrait s'expliquer, en partie, par une diminution de la fréquence de la lèpre dans nos centres, voire de celle de la prévalence de la lèpre dans notre pays.

Il convient de signaler que les agents chargés de la prise en charge de la lèpre dans les centres de santé ne sont pas des spécialistes, ce qui pourrait éventuellement influencer sur la qualité de la description des signes évocateurs des

réactions lépreuses. La fréquence élevée du motif de consultation faite de l'association éruption cutanée/neuropathie dans notre série n'est pas fortuite car elle reste révélatrice des cas de lèpre et des réactions lépreuses dans plusieurs études<sup>8,9</sup>. Les membres (27,27 %) étaient la localisation la plus fréquente des lésions élémentaires.

Sur les 77 cas de réactions lépreuses rencontrés au cours de notre étude, 18 (23 %) sont survenus dans les formes paucibacillaires, contre 59 cas (77 %) dans les formes multibacillaires. Cette prédominance de la forme MB se recoupe avec les résultats de Keita et al.<sup>4</sup> au Mali, qui ont rapporté sur 200 cas de lèpre 126 formes multibacillaires contre 74 paucibacillaires. Le délai de survenue variait d'un mois à plus de six mois, avec dans 58,4 % des cas un délai inférieur à six mois, comme rapporté par Saka et al.<sup>6</sup>.

La lèpre est une cause majeure d'incapacités physiques dans les pays où elle est endémique. Ces incapacités sont en partie la conséquence des dommages nerveux causés par les réactions lépreuses lorsqu'elles ne sont pas prises en charge très tôt. Dans notre série, les troubles neurologiques étaient présents chez 56 patients.

La prise en charge des troubles neurologiques a consisté en l'administration de prednisone pendant six mois avec toutes les mesures de surveillance d'une corticothérapie générale. Cette corticothérapie a permis d'obtenir le plus souvent une amélioration avec ré-

cupération totale ou partielle des fonctions nerveuses. Le cas de décès enregistré concernait un homme de 52 ans porteur d'une insuffisance cardiaque au stade III de la NYAH. La défaillance cardiaque ainsi que les effets délétères de la corticothérapie générale et de ses adjuvants étaient probablement la cause du décès.

## CONCLUSION

Les réactions lépreuses ne sont pas rares dans nos centres de santé. La formation continue des agents et l'élaboration d'une fiche de notification correcte et de suivi des cas de réactions lépreuses s'avèrent souhaitables.

\* *Université de Conakry. Service de Dermatologie-MST CHU de Conakry, Guinée.*

\*\* *Dispensaire de Madina. Programme national de lutte contre la lèpre, Guinée*

*Correspondance à Dr Keita Moussa. Service de Dermatologie-MST CHU de Conakry. BP: 5845 Conakry Guinée. keitamoussk@yahoo.fr*

## Références

1. Organisation Mondiale de la Santé. *La dernière ligne droite vers l'élimination de la lèpre. Plan stratégique 2000-2005.* WHO/CDS/CPE/CEE/20.
2. A. Dolo, K. Diane, I. Coulibaly, S. Sow, H. Konare Diawara, A. et al. « Recherche

systematique de parasites chez les lépreux au Mali. » *Med. Trop.* 2002 ; 62:503-506.

3. F. Hali, A. Latifi, P. Bobin. « Prévalence des états réactionnels au cours d'un régime de PCT utilisé au Maroc entre 2000 et 2005. » *BALLF 2009* ; n° 24 : 10-11.

4. Keita S., Tiendrebeogo A., Konaré H., Cissé B.-S., Faye O. « Nouveaux cas de lèpre à l'Institut Marchoux. Étude comparative 1988-1997. » *Ann. Dermatol. Venereol.* 2001 ; 128:217-9.

5. Seydi M., Mané I., Soumaré M., Faye O., Badiane C., Coly S.-L. et al. « Évaluation de l'endémie lépreuse au Sénégal en 2002. » *Med. Mal. Inf.* 2005 ; 35:225-7.

6. Saka B., Kombate K., Mouhari-Toure A., Amegan-Aho Kh., Tchangai-Walla K., Pitché P. « Lèpre à Lomé (Togo) : étude rétrospective de 383 cas. » *Med. Trop.* 2008 ; 68:496-498.

7. Chisi J.-E., Nkhoma A., Zverev Y., Misiri H., Komolafe O.-O. « Leprosy in Nkhotakota District Hospital. » *East Afr. Med. J.* 2003 ; 80:635-9.

8. L. Guilloton, A. Drouet, P. Combemale, T. Cruel, M. Dupin, C. Ribot. « Neuropathie lépreuse révélée par une réaction de réversion. » *Rev. Neurol.* 2002 ; 158:84-86.

9. Couppie P., Sainte Marie D. « Erythème noueux lépreux bulleux : une observation en Guyane française. » *Ann. Dermatol. Venereol.* 1998 ; 25:188-90.

10. Croft R.-P., Nicholls P.-G. Richardus J.-H., Smith W.-C. « Incidence rates of acute nerve function impairment in leprosy : a prospective cohort analysis after 24 months (The Bangladesh acute nerve damage study). » *Lepr. Rev.* 2000 ; 71:18-33.

## ■ CINQ CAS DE RECHUTES DE LÈPRE MULTIBACILLAIRE EN NOUVELLE-CALÉDONIE

M. Crouzat (Nouméa, Nouvelle Calédonie)

De janvier 2011 à décembre 2013, cinq cas de rechutes multibacillaires ont pu être observés en Nouvelle Calédonie.

**Patient n° 1**, né le 05/09/1950, forme LL, dépistée en 1966, ayant reçu de la dapsonne au long cours puis un traitement de type OMS (avec la rifampicine donnée une fois par mois) de janvier 1991 à janvier 1993.

En Avril 2002, le patient est revu à titre systématique en consultation du Dispensaire Anti Hansénien et les frottis bactériologiques réalisés au niveau des deux oreilles sont négatifs. Il nous est réadressé en novembre 2011 avec un faciès léonin, de multiples lépromes des membres supérieurs, une monoarthrite du genou gauche douloureuse. La monoarthrite a été rapportée à la maladie de Hansen (pas d'autre cause retrouvée notamment microcristalline, régression avec le traitement antihansénien). La biopsie d'une lésion cutanée confirmait le diagnostic de rechute lépromateuse (frottis oreille 6+). Une biopsie cutanée était adressée au Centre National de Référence des Mycobactéries à la Pitié Salpêtrière, et les tests moléculaires de détection concluait à une souche normalement sensible à tous les anti-lépreux testés. Un traitement par Rifampicine 600 mg/jour, Clofazimine 100 mg/jour et Disulone 100 mg/jour était débuté le 22 novembre 2011 pour une durée de 2 ans.

(À noter que le neveu a fait une forme LL en 2006, donc une recontamination n'est pas formellement exclue pour ce patient.)

**Patiente n°2**, née le 17/01/1979, forme LL, traitée alors qu'elle était âgée de 10 ans (frottis oreilles alors à 4+) soit en octobre 1989 par Disulone, Lamprène et Rifadine donnés quotidiennement. En octobre 1990, les résultats de l'antibiogramme sur inoculation à la souris d'une biopsie cutanée

envoyée à la Pitié Salpêtrière montraient une résistance de haut degré à la Dapsonne et une souche sensible à la Rifampicine. La Disulone était interrompue le 15/11/1990, et seules la Rifampicine et la Clofazimine étaient poursuivies jusqu'au 15 octobre 1991, date à laquelle les frottis bactériologiques réalisés au niveau des deux oreilles étaient négatifs.

En décembre 2012, la patiente nous est réadressée pour une infiltration du visage et des lobes des oreilles ainsi que de multiples macules cuivrées de tout le corps, un œdème des membres inférieurs et des mains, et des paresthésies au niveau des plantes des pieds. L'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée confirmait la rechute lépromateuse. Les frottis montraient MN IB = 0, OD IB = 5, IM = 10 %, OG IB = 5, IM = 11 %. L'étude en PCR d'une biopsie cutanée réalisée au Centre de référence des mycobactéries par étude PCR confirmait la résistance de cette souche à la dapsonne (résistance de haut niveau).

Un traitement par Rifampicine 600 mg/jour, Clofazimine 100 mg/jour et Ofloxacine 200 mg matin et soir est débuté pour une durée de deux ans. (À noter une rechute LL dans le même village en 1995.)

**Patient n°3**, né le 19/11/1977, traité à compter de mars 1999 par Rifadine 600 mg par jour, Disulone 100 mg/jour et Lamprène 100 mg/jour pour une forme BL de maladie de Hansen. Les frottis au départ étaient MN IB = 2 OD IB = 4, OG IB = 4. En mai 2000, la Disulone était stoppée et le traitement par Rifadine et Lamprène poursuivi en raison d'une résistance de haut degré identifiée sur inoculation à la souris. En septembre 2000, un traitement par Ofloxacine 200 mg matin et soir était rajouté pour une durée de 3 mois. Les frottis bactériologiques réalisés en décembre 2000 étant négatifs, seules

la rifampicine et la clofazimine étaient poursuivies jusqu'en mars 2001.

En août 2012, le patient est hospitalisé en raison d'un syndrome inflammatoire avec œdème des membres inférieurs et apparition de lésions érythémateuses des deux jambes associées à des macules du dos hyperpigmentées et infiltrées. La biopsie cutanée confirmait le diagnostic de rechute lépromateuse. Les frottis bactériologiques au niveau des deux oreilles montrent un indice bactériologique à 5.

La biopsie cutanée adressée au Centre National de Référence des Mycobactéries suggérait fortement une résistance de la souche à la Dapsonne (résistance de haut niveau). La souche était par contre sensible à la rifampicine et à l'ofloxacine. Un traitement par Rifampicine 600 mg/jour, Clofazimine 100 mg/jour et Ofloxacine 200 mg matin et soir était débuté pour une durée de deux ans. Il n'y avait pas eu de contact connu avec un nouveau cas multibacillaire pendant la période considérée.

**Patient n°4**, né le 03/08/1966, forme LL, traité de décembre 1995 à décembre 1997 par Rifadine 600 mg/jour, Disulone 100 mg/jour et Clofazimine 100 mg/jour. Les frottis étaient MN IB = 1, OD IB = 4, OG IB = 3, IM = 40 %. En réalité, le traitement était poursuivi jusqu'en juin 1998 en raison d'une très probable irrégularité. Les derniers frottis bactériologiques réalisés en septembre 1998 étaient négatifs.

Le patient était revu en juin 2002 à titre systématique, et les frottis au niveau des deux oreilles étaient négatifs. Il consultait en août 2013 pour la réapparition de lépromes violacés bilatéraux des régions lombaires, des faces postérieures des cuisses, des faces externes des bras associés à une infiltration des oreilles et du visage. L'examen anatomo-pathologique confirmait le diagnostic de rechute

lépromateuse. Les frottis bactériologiques au niveau des deux oreilles étaient positifs avec un IB à 4. L'étude par PCR de la sensibilité aux antibiotiques montrait une souche normalement sensible aux antiléproux.

Un traitement par Rifadine, Disulone et Clofazimine donnés quotidiennement était repris pour une durée de deux ans. Il n'y avait pas eu de contact connu avec un nouveau cas multibacillaire durant la période considérée.

**Patient n°5**, né le 02/09/1961, traité pour une lèpre lépromateuse de juin 1999 à octobre 2001. Au moment du diagnostic, MN IB = 3, OD et OG IB = 4 et IM = 23 %. Les frottis réalisés début juin 2001 montraient un IB à 4 avec un IM à 2 %, ce qui justifiait la poursuite du traitement. Fin septembre, curieusement, les frottis étaient négatifs (réalisés sur le même site à savoir les deux oreilles) et le patient était placé en observation.

Ce patient a présenté plusieurs poussées d'érythème noueux lépreux, assez sévères, nécessitant la prise réitérée de thalidomide puis de pentoxyphylène (Torental) jusqu'en mars 2005 où le patient est perdu de vue. En mai 2013, il nous était réadressé en raison de l'apparition d'un nodule à surface érythémateuse de consistance dure de la face interne de la cheville gauche. Le reste de l'examen ne montre rien de particulier. La lésion, dont on suppo-

sait qu'elle pouvait être un granulome sur un corps étranger, était enlevée chirurgicalement. L'examen anatomopathologique de ce nodule concluait à une lèpre lépromateuse (forme pseudo tumorale de Wade). Rapidement apparaissaient quelques nodules de la face externe du bras gauche, ainsi qu'une infiltration des deux oreilles. Les frottis bactériologiques réalisés à ce niveau montraient un IB à 5. L'étude en PCR de sensibilité aux antibiotiques montrait une souche normalement sensible aux anti-léproux.

Un traitement par Rifadine, Disulone et Lamprène donnés quotidiennement était entrepris pour une durée de deux ans. À noter que son frère avait présenté une forme lépromateuse en 2008.

#### Commentaires

Au total, cinq rechutes multibacillaires (4 formes LL et une forme BL) ont été observées en Nouvelle Calédonie de janvier 2011 à décembre 2013. Les délais d'apparition variaient de 11 à 21 ans (avec respectivement, 18 ans pour le patient n° 1, 21 ans pour la patiente n° 2, 11 ans pour le patient n° 3, 15 ans pour le patient n° 4, et 12 ans pour le patient n° 5). Les traitements initialement prescrits étaient légèrement différents, puisque notre premier patient a bénéficié de la Disulone au long cours puis du traitement OMS, les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> patients ont présenté une résistance de haut degré à la Dapsone

puis la deuxième patiente poursuivra son traitement par bithérapie au total pendant deux ans, le troisième bénéficiera de trois mois d'ofloxacine en plus de la bithérapie par rifampicine et clofazimine. Le quatrième patient avait une souche sensible aux antiléproux mais sa régularité au traitement était incertaine.

Rapporté à l'ensemble de notre activité, nous avons observé une rechute en 2011, période pendant laquelle 12 patients étaient en traitement, soit une prévalence de 0,47 pour 10 000 habitants, et pendant laquelle 10 nouveaux cas ont été détectés. En 2012, nous avons observé deux rechutes, période pendant laquelle 12 patients étaient en traitement soit une prévalence de 0,48 pour 10 000 habitants et pendant laquelle 5 nouveaux cas ont été détectés. Et enfin en 2013, nous avons observé deux rechutes, période pendant laquelle 9 patients étaient en traitement, soit une prévalence de 0,36 pour 10 000 habitants et pendant laquelle 6 nouveaux cas ont été détectés.

Les délais de rechute parfois extrêmement longs soulignent l'importance d'une surveillance prolongée des patients mis en EOST. Aucune résistance acquise à l'un des antiléproux de référence n'a été observée suite à la PCT, confirmant l'efficacité des recommandations OMS dans la prévention de résistances secondaires.

## ■ LA LÈPRE, UNE MALADIE ENDÉMIQUE À MAYOTTE : ÉTAT DES LIEUX EN 2006-2011

J. Raslan-Loubatié\*, A. Achirafi\*\*\*, D. Oussaïd\*\*, H. Saïdy\*\*, A.-M. De Montera\*\*\*\*, T. Lernout\*, S. Larrieu\*, L. Filleul\*

Article paru dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire 2013 ; 41-42 (n° du 10 décembre 2013) : 541-6 : Raslan-Loubatié J., Achirafi A., Oussaïd D., Saïdy H., De Montera A.-M., Lernout T., et al. « La lèpre, une maladie endémique à Mayotte : état des lieux en 2006-2011. » Bull. Épidémiol. Hebd. 2013 ; (41):541-6.

### RÉSUMÉ

La lèpre touche l'Afrique et plusieurs îles de l'Océan Indien où elle est endémique, comme à Mayotte. Une analyse des données recueillies entre 2006 et 2011 décrit l'évolution de la maladie sur l'Île de Mayotte. Les données ont été recueillies par le Centre hospitalier de Mayotte auprès des cas confirmés bactériologiquement pour lesquels le statut paucibacillaire ou multibacillaire a été établi.

De 2006 à 2011, 307 nouveaux cas de lèpre ont été diagnostiqués à Mayotte. Le taux de détection annuel moyen était de 2,6/10 000 habitants et la prévalence de 5/10 000. En 2009, les formes multibacillaires sont devenues prépondérantes et ont atteint 87,2 % en 2011. La prévalence enregistrée en 2011 (3,7/10 000) est la plus basse depuis 1994 avec 39 nouveaux cas, dont 8 importés (1,8 cas pour 10 000 habitants). La tranche des moins de 15 ans représentait 26 %. Pour 18 cas, la forme clinique observée était lépromateuse.

Mayotte reste le département français le plus touché par la lèpre. L'augmentation de la part des formes multibacillaires souligne une circulation active du bacille. La lèpre est endémique à Mayotte et probablement sous-estimée. Il est important de consolider la lutte antiléprouse et la surveillance à Mayotte pour pouvoir éliminer cette maladie.

**Mots-clés :** Lèpre/Endémie/Multibacillaire/Mayotte/Taux de détection

### INTRODUCTION

La lèpre, ou maladie de Hansen, est une maladie infectieuse chronique due au bacille *Mycobacterium leprae* qui touche essentiellement la peau, les muqueuses et le système nerveux périphérique. La maladie est transmise par des gouttelettes d'origine buccale ou nasale lors de contacts étroits et fréquents avec un sujet infecté et non traité. Si elle reste peu contagieuse, elle peut néanmoins entraîner des infirmités sévères faute d'un diagnostic et d'un traitement précoces.

Dans les années 1990, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé comme objectif pour 2000, puis 2005, l'élimination de la lèpre comme problème de santé publique, c'est-à-dire atteindre une prévalence (nombre de patients sous polychimiothérapie antibacillaire à un moment donné) inférieure à 1 pour 10 000 habitants. Elle recommande également la mise en place d'un système de surveillance de la lèpre dans les pays endémiques

afin de disposer d'indicateurs de dépistage, de prise en charge et de suivi des patients<sup>1</sup>. À partir de ces indicateurs, l'OMS établit chaque année un rapport officiel sur la situation de la lèpre dans le monde<sup>2</sup>.

Le continent africain est particulièrement touché par cette maladie. Parmi les 17 pays totalisant plus de 95 % des nouveaux cas déclarés en 2010, 9 se trouvent sur ce continent<sup>3</sup>. Bien que la majorité d'entre elles aient atteint l'objectif de l'OMS, plusieurs îles de l'Océan Indien affichent une prévalence indiquant un état endémique de la maladie. Ainsi, si les pays comme Madagascar, le Mozambique et la Tanzanie ont respectivement, au premier semestre 2011, une prévalence de 0,82, 0,48 et 0,47/10 000 habitants, celle d'Anjouan, île de l'Union des Comores a été estimée à 5,54 pour 10 000 habitants en 2010<sup>4</sup>. À Mayotte, 101<sup>e</sup> département français depuis le 31 avril 2011, situé dans l'archipel des Comores, à 70 km des côtes d'Anjouan, deux études<sup>5,6</sup> portant sur la période de

1990 à 2005 ont démontré l'endémicité de la lèpre.

Cet article présente les dernières données épidémiologiques sur cette maladie ainsi que les tendances observées ces dernières années.

### MÉTHODES

Ce travail rétrospectif porte sur l'ensemble des cas de lèpre confirmés par biopsie et recherche bactériologique entre 2006 et 2011, identifiés de manière passive ou active par le service de léprologie du Centre hospitalier de Mayotte.

### Description du système

À Mayotte, la détection et la prise en charge des cas de lèpre sont réalisées par le service de léprologie du Centre hospitalier de Mayotte (CHM). Lorsqu'une infection par le bacille de Hansen est confirmée chez un patient venu consulter dans le service, une recherche active de cas est réalisée au domicile du patient auprès des membres

de sa famille et de toute autre personne vivant sous le même toit. Le système actuel a donc vocation à détecter tous les cas survenant sur le territoire.

### Définition de cas

Un cas de lèpre confirmé était défini comme un patient présentant des signes cliniques de la maladie avec confirmation biologique par une biopsie.

### Données recueillies

Les données socio-administratives, le sexe et la date de naissance ont été renseignés lors de la consultation du patient. Compte tenu de la situation géographique de Mayotte et de l'importance des flux migratoires, le pays de naissance et le lieu de résidence des patients ont été renseignés. Les enfants nés et vivant à Mayotte ou toute personne habitant depuis plus de dix ans sur l'île ont été considérés comme autochtones.

Un frottis sur une lésion a permis l'établissement de l'index bactériologique, déterminant le statut paucibacillaire (absence de bacille sur le frottis) ou multibacillaire (présence de bacilles sur le frottis) des patients, selon la classification de l'OMS de 1988<sup>7</sup>. La forme de la maladie a également été déterminée selon la classification de Ridley et Jopling<sup>8</sup>.

### Analyse statistique

À partir des données récoltées par le service de léprologie, une analyse descriptive des cas a pu être réalisée. Le taux de prévalence (nombre de cas sous traitement antilépreux/population) et le taux de détection (nombre de nouveaux cas détectés/population) annuels pour 10 000 habitants ont pu être calculés à partir des estimations de la population réalisées par l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques)<sup>9</sup>.

## RÉSULTATS

Du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2011, 307 nouveaux cas de lèpre ont été diagnostiqués à Mayotte. Au cours de l'année 2007, un maximum de 68 cas a été tota-

lisé. Les années 2010 et 2011 présentaient le plus faible nombre de cas (n = 39). Le taux de détection moyen sur la période était de 2,6/10 000 habitants [min-max : 1,8-3,6] (figure 1). La prévalence durant ces six années était en moyenne de 5 [min-max : 3,7-6,2]. Entre 2009 et 2011, 53 cas, qui devraient toujours suivre un traitement, ont été perdus de vue dont 49 adultes : 10 femmes et 39 hommes.

Le sex-ratio (homme/femme) de la population des nouveaux cas (variable renseignée pour n = 185 de 2008 à 2011) était de 1,6. La proportion des patients ayant moins de 15 ans et ceux ayant 15 ans ou plus était stable sur la période étudiée, respectivement autour de 20 % et 80 %.

Les formes paucibacillaires étaient prépondérantes jusqu'en 2008, puis cette tendance s'est inversée à partir de 2009 avec une proportion de plus en plus importante des formes multibacillaires (figure 2). En 2011, les formes paucibacillaires ne représentaient plus que 12,8 % des cas, les formes multibacillaires constituant les 87,2 % restants.

### L'année 2011

La prévalence enregistrée en 2011 (3,7/10 000) était la plus basse depuis 1994.

### La file active

En 2011, 78 cas étaient suivis dont 38 femmes et 40 hommes (sex-ratio : 1,05). Quarante-vingt-dix pour cent des cas étaient âgés de plus de 15 ans (n = 61). La file active était composée à 94 % de formes multibacillaires, soit 73 personnes (figure 2).

### Cas incidents

En 2011, 39 nouveaux cas ont été détectés à Mayotte. Ce chiffre est resté stable par rapport à 2010, mais en considérant l'augmentation de la population<sup>9</sup>, le taux de détection était en légère baisse, avec 1,8 cas pour 10 000 habitants contre 1,9 en 2010 (figure 1). Les principales caractéristiques de cette population sont résumées dans le tableau.

Le sex-ratio (homme/femme) de cette population était de 1,6. Parmi ces cas,

73 % avaient plus de 15 ans. Pour les 37 nouveaux cas pour lesquels des données personnelles étaient connues, l'âge moyen était de 32 ans [3-81]. Le pays de naissance était connu pour 36 de ces cas. Dix-sept étaient originaires d'Anjouan, 1 de Mohéli et 1 de Madagascar. Les autres cas étaient originaires de Mayotte. Les 35 cas pour lesquels le domicile était renseigné se concentraient essentiellement sur les secteurs du Grand Mamoudzou et de Petite Terre, qui présentent par ailleurs les densités de population les plus élevées. Aussi, le taux de détection variait peu dans les différentes communes de l'île, allant de 0 à 3 pour 10 000 habitants (figure 3).

Les 39 nouveaux cas avaient, pour 90 % d'entre eux, une lèpre multibacillaire. Seuls 4 étaient atteints d'une lèpre paucibacillaire, dont 3 femmes. Soixante-quinze pour cent des paucibacillaires étaient donc des femmes, contre 34 % chez les cas de lèpre multibacillaire. Cette large prédominance des cas féminins chez les lèpres paucibacillaires se retrouvait dans les deux sous-groupes d'âges ( $\leq 15$  ans et  $> 15$  ans). Pour 18 cas sur les 37 pour lesquels la variable avait été renseignée, la forme clinique observée était tuberculoïde. Les autres cas (n = 18) présentaient, pour 17 d'entre eux, une forme lépromateuse et, pour 1 seul, une forme indéterminée. Les deux principaux sous-groupes se distinguaient par

**Tableau : Principales caractéristiques des cas incidents de lèpre à Mayotte en 2011 (n = 39)**

	N	%
<b>Sexe</b>		
Femme	15	38,5
Homme	24	61,5
<b>Tranche d'âge</b>		
$\leq 15$ ans	10	25,6
$> 15$ ans	29	74,4
<b>Origine*</b>		
Autochtone	25	75,8
Importé	8	24,2
<b>Statut</b>		
Paucibacillaire	4	10,3
Multibacillaire	35	89,7
<b>Forme**</b>		
Tuberculoïde	18	50,0
Lépromateuse	18	50,0

\* 4 données manquantes. \*\* 3 données manquantes.

Figure 1 : Nombre de nouveaux cas, prévalence et taux de détection annuels de la lèpre, de 2006 à 2011, à Mayotte

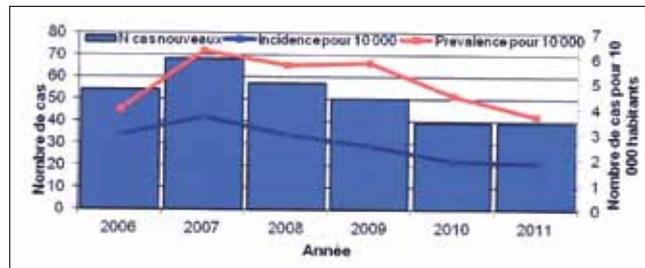


Figure 2 : Nombre et proportion des cas de lèpre selon les formes paucibacillaires et multibacillaires, de 2007 à 2011, à Mayotte

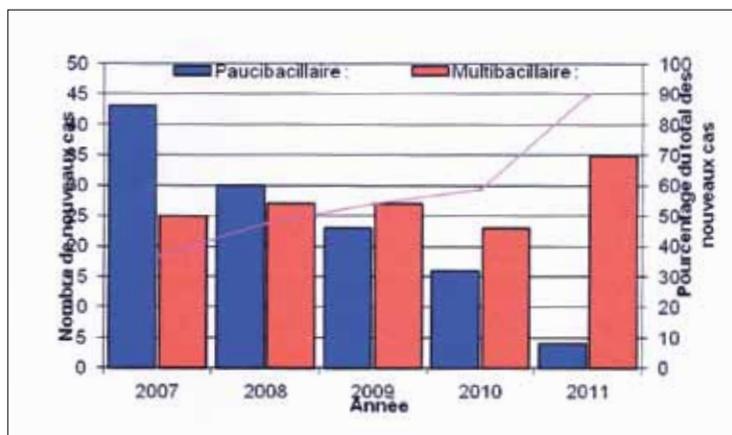
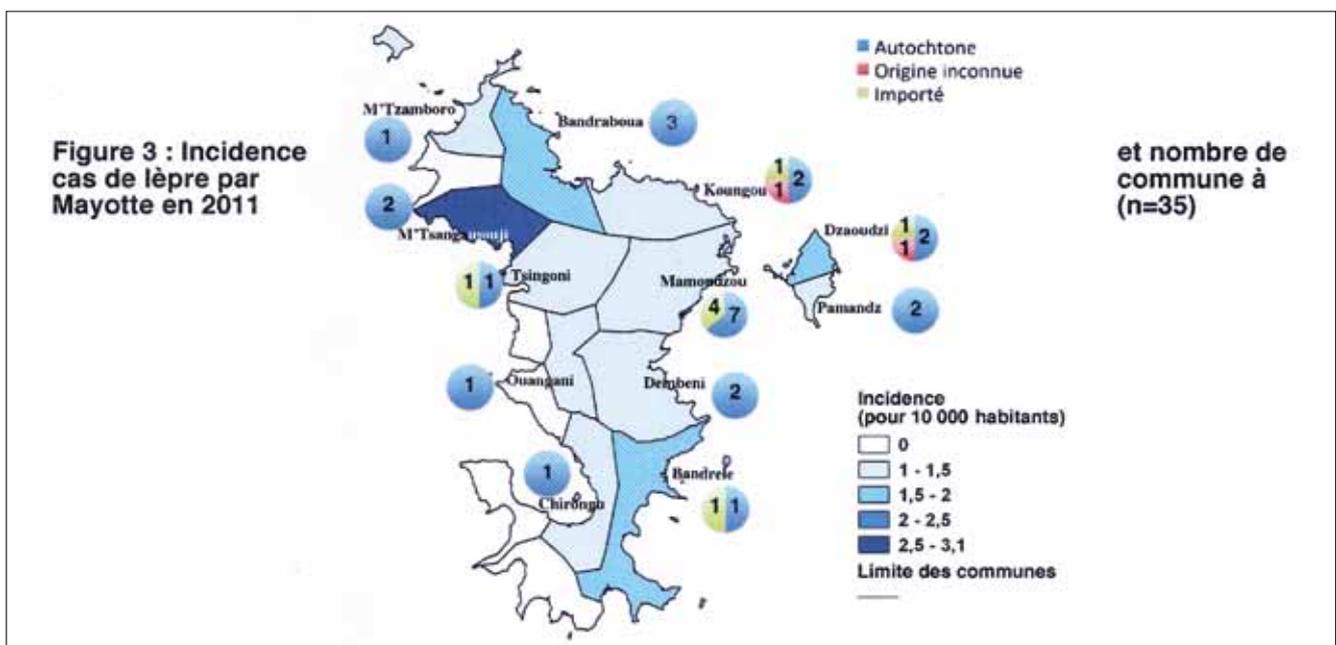


Figure 3 : Incidence et nombre de cas de lèpre par commune à Mayotte en 2011 (n = 35)



leur sex-ratio qui était de 1 pour les formes tuberculoïdes et de 3,25 pour les formes lépromateuses.

Parmi les 39 nouveaux cas détectés en 2011, aucun ne présentait de handicap de degré 2 selon la classification de l'OMS. Les 25 cas autochtones étaient majoritairement regroupés dans le Grand Mamoudzou pour 9 d'entre eux (36 %) et dans le secteur Nord-Est pour 7 autres. Un tiers d'entre eux (n = 8 soit 32 %) avaient moins de 15 ans. Les 8 cas importés provenaient tous d'Anjouan. Les caractéristiques des cas ne différaient pas selon qu'ils soient importés ou autochtones.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Malgré les efforts réalisés dans la lutte antilépreuse, notamment dans le traitement des cas au moyen de la polychimiothérapie antibacillaire, Mayotte est l'un des deux seuls départements français où la lèpre reste endémique<sup>10</sup>, avec un taux de prévalence de 3,70/10 000 et un taux de détection de 1,8/10 000. Le second est la Guyane qui, avec un taux de détection de 1,05/10 000, est repassée en 2011 au-dessus du seuil d'endémicité après plusieurs années d'éradication de la maladie. À la Réunion, une récente étude rétrospective ayant conduit à la mise en place d'un système de surveillance spécifique de la lèpre, a montré un taux de détection de 0,02/10 000 et pose la question de la sous-estimation de la maladie dans cette île<sup>11</sup>. Avec un taux de prévalence de 3,7/10 000, Mayotte est de loin le territoire français le plus touché, le deuxième après Anjouan dans la région Océan Indien, et affiche un des plus forts taux mondiaux<sup>3, 12</sup>.

La prévalence, tout comme le taux de détection de 2011, s'inscrivent dans une tendance à la diminution observée sur l'île depuis cinq ans. Cette tendance est confirmée par l'absence de cas présentant un handicap de degré 2 parmi les nouveaux cas détectés en 2011, ce qui suggère que la diminution du nombre de cas serait bien réelle et non pas due à un retard de diagnostic.

L'évolution à la hausse<sup>6</sup> au cours de la période 1998-2005, par rapport à la situation de 1990 à 1998, semble donc inversée. Cependant, comme le rappelaient les auteurs de cette étude, l'augmentation observée au cours de ces années est en partie due aux campagnes de dépistage actif au sein des familles autochtones ayant eu au moins un cas de lèpre, comme celle de 2003. Ces campagnes étaient associées à un renforcement des activités de formation des personnels de santé et d'information des malades en matière de dépistage. Le même constat a été fait par le Dr Guido Groenen au sujet des autres îles des Comores<sup>12</sup>, où le taux de détection et la prévalence ont doublé de 2001 à 2002, triplé de 2007 à 2008 et n'ont pas décliné depuis. Cette augmentation considérable est due à des campagnes d'élimination de la lèpre, organisées avec l'appui de l'OMS, ayant pour but de détecter la totalité des cas présent sur les îles. Les taux de détection de la lèpre à Mayotte et aux Comores étant similaires, l'auteur du rapport interroge sur les résultats de telles actions si elles étaient organisées à Mayotte. Il est donc légitime de se poser la question de la réalité de la baisse actuelle observée des indicateurs de morbidité à Mayotte. Le fait que la maladie de Hansen soit sous-diagnostiquée et que la baisse observée ne reflète pas la réalité ne peut être exclu. Il conviendrait, pour vérifier cela, d'organiser à nouveau des actions de dépistage actif et de sensibilisation de la population telles que celles de 2003 et 2008, ou des actions de l'ampleur de celles menées au Comores.

Le taux de plus en plus élevé de formes multibacillaires souligne le risque d'une circulation et d'une transmission de plus en plus importantes du bacille<sup>6</sup>. En effet, elles sont à présent majoritaires alors que jusqu'en 2008, la majorité des patients présentaient des formes paucibacillaires<sup>5</sup>. Les formes multibacillaires sont les plus contagieuses, notamment lorsqu'elles affichent un tableau clinique lépromateux comme c'est le cas pour 50 % des cas<sup>13</sup>. Cette augmentation est particu-

lièrement inquiétante si l'on considère qu'une forme multibacillaire multiplie par 5,7 le risque d'évolution vers une incapacité de niveau 2<sup>14</sup>. Ce constat est conforté par la forte proportion des enfants de 15 ans et moins parmi les cas autochtones, indicateur d'une contamination récente sur le territoire. Cependant, ce chiffre est à prendre avec précaution compte tenu du faible effectif de la population des malades.

En conclusion, la lèpre est endémique à Mayotte et il est possible que la situation soit sous-estimée. Une augmentation des formes multibacillaires est observée. Il est donc important de continuer et de consolider la lutte antilépreuse et la surveillance à Mayotte pour pouvoir éliminer la maladie sur l'île. Cela passe, en premier lieu, par une sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé afin de permettre un meilleur dépistage clinique et biologique. Ainsi, une information systématique doit être réalisée auprès de chaque médecin qui s'installe sur l'île, et ce d'autant plus que le *turnover* des professionnels de santé est particulièrement élevé à Mayotte. Des formations annuelles pourraient également être organisées à destination des professionnels de santé. L'organisation de campagnes de sensibilisation et de dépistage en population générale pourrait également contribuer à améliorer le taux de détection de la maladie. Par ailleurs, étant donné les liens étroits entre Mayotte et les Comores, une coopération régionale est nécessaire afin de lutter efficacement contre cette pathologie. Enfin, il pourrait être intéressant de conduire une étude afin de mieux caractériser le parcours de soins des personnes atteintes de lèpre à Mayotte.

*Cet article est dédié à la mémoire de Julien Raslan-Loubatié, qui a mené cette étude peu avant sa disparition soudaine, le 21 juin 2013. Julien était un jeune homme passionné pour son métier, l'épidémiologie de terrain, qu'il exerçait avec dynamisme et*

conviction. Ceux qui ont eu la chance de le connaître se souviendront de sa joie de vivre, de sa gentillesse et de sa volonté pour tout ce qu'il entreprenait. Plus qu'un collègue, Julien était un ami pour les membres de la Cire Océan Indien, qui s'associent à la douleur de sa compagne, sa famille et ses proches.

\* Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région Océan Indien, Institut de veille sanitaire, Mamoudzou, Mayotte, France  
(laurent.filleul@ars.sante.fr).

\*\* Service de léprologie, Dispensaire de Jacaranda, Centre hospitalier de Mayotte, Mamoudzou, Mayotte, France.

\*\*\* Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaires, Agence régionale de santé de l'Océan Indien, Délégation territoriale de l'Île de Mayotte, Mamoudzou, Mayotte, France.

\*\*\*\* Pôle de santé publique, Centre hospitalier de Mayotte, Mamoudzou, Mayotte, France

### Références

1. World Health Organization. *Leprosy Elimination Monitoring (LEM). Guidelines for monitors 2000*. Geneva: WHO; 2000, 41 p.
2. « Global leprosy situation, 2009. » *Wkly Epidemiol. Rec.* 2009; 84(33): 333-40.
3. « Leprosy update, 2011. » *Wkly Epidemiol. Rec.* 2011; 86(36): 389-400.
4. Présentation : Comores (Anjouan). *Leprosy Control in the WHO African Region*. National Programme Managers and Partners (NLPM) Meeting. 22-24 June 2010, Brazzaville, Congo.
5. De Carsalade G.-Y., Achirafi A., Flageul B. « La lèpre dans la collectivité territoriale de Mayotte (Océan Indien). Étude rétrospective de 1990 à 1998. » *Bull. Epidémiol. Hebd.* 1999 ; (44) : 186-7.
6. De Carsalade G.-Y., Achirafi A., Flageul B. « Lèpre dans la collectivité départementale de Mayotte en 2005. » *Bull. Epidémiol. Hebd.* 2006 ; (45) : 350-2.
7. Organisation mondiale de la santé. *Comité OMS d'experts de la lèpre. Sixième rapport*. TRS 768, 1988. Genève : OMS (coll. Rapports techniques) ; 1988. 56 p.
8. Ridley D.-S., Jopling W.-H. *Classification of leprosy according to immunity. A five-group system*. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1966;34(3):255-73.
9. Institut national de la statistique et des études économiques. *Évolution de la population de Mayotte depuis 1958 - RP 07* [Internet]. Disponible à : [www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=27&ref\\_id=popop003](http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=27&ref_id=popop003).
10. De Carsalade G.-Y. « La lèpre dans les DOM-TOM. » *Bulletin de l'Association des léprologues de langue française (ALLF) 2011* ; (26):4.
11. Vilain P., Larrieu S., Camuset G., Poudroux N., Gerber A., Borgherini G., et al. « Leprosy, still present in La Reunion. » *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(1): 188-9.
12. Groenen G. *Rapport d'évaluation des programmes de lutte contre la lèpre et la tuberculose en Union des Comores et du soutien par Action Damien à ces programmes*. 20 octobre 2010.
13. De Carsalade G.-Y., Achirafi A., Flageul B. *Lèpre et dermatoses courantes en pays tropical. L'expérience de Mayotte ; 2008*. 98 p. Disponible à : <http://www.pathexo.fr/standard-1599-1.html>
14. Grimaud J. « La neuropathie Hansénienne : le point de vue du neurologue. » *Bulletin de l'Association des léprologues de langue française (ALLF) 2011* ; (26) : 17-20.



Figures 1 et 2. Érythème nouveau révélant une lèpre lépromateuse (A. Dicko et col.).

## ÉRYTHÈME NOUEUX RÉVÉLANT UNE LÈPRE LÉPROMATEUSE

A. Dicko, O. Faye, S. Berthé, P. Traoré, K. Coulibaly, S. Keita\*

L'érythème noueux est une complication observée au cours de la lèpre lépromateuse. Sa survenue avant tout traitement anti-bacillaire est possible, mais relativement rare en pratique. Nous rapportons un cas de lèpre lépromateuse révélée par un érythème noueux lépreux (ENL).

### Observation

Mr M., 34 ans, agent comptable, a consulté pour une éruption cutanée diffuse évoluant par poussées depuis un an (figures 1 et 2). À l'interrogatoire, le malade a rapporté plusieurs poussées analogues durant les 8 derniers mois, calmées par la prise d'anti-inflammatoires et d'antalgiques (aspirine, Paracétamol) prescrits dans un centre de santé périphérique. Devant la sévérité des poussées et leur rapprochement, il décide de consulter en Dermatologie. À l'examen, on notait, outre un fébricule à 38°C, une éruption nodulaire localisée sur les faces d'extension des avant-bras, les cuisses, jambes, le thorax et le dos. Cette éruption était faite d'une vingtaine de nodules douloureux à la palpation, parfois surmontés de pustules. La peau était dyschromique dans son ensemble, et comportait par endroit quelques macules érythémateuses et/ou pigmentées. Devant la normalité du bilan biologique et l'absence d'atteinte nerveuse, une biopsie cutanée a été effectuée. L'examen anatomopathologique a montré un infiltrat histiocytaire superficiel et profond organisé autour des annexes évoquant une lèpre lépromateuse. La bacilloscopie a confirmé la présence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR), avec un indice bacillaire à 4+. Une polychimiothérapie comportant la rifampicine, la clofazimine et la dapsone, associées à la thalidomide au début, a été instaurée pour une durée de douze mois. Après 6 mois, le malade n'a plus fait de poussée d'ENL.

### Discussion

Nous rapportons un cas d'érythème noueux (EN) révélateur d'une maladie de Hansen chez un malade n'ayant reçu précédemment aucun traitement anti-lépreux.

En pratique dermatologique, le diagnostic clinique « d'érythème noueux » classique repose sur l'identification de lésions nodulaires profondes localisées sur les membres. Les étiologies sont nombreuses (infection post streptococcique, yersiniose, tuberculose, sarcoïdose, etc.). Sur le plan clinique, l'érythème noueux lépreux (ENL) se distingue en fait assez nettement des autres formes d'érythème noueux par la taille des lésions, qui sont généralement nettement plus petites, son caractère profus et parfois nécrotique, la présence de BAAR à la bacilloscopie, et la douleur à la palpation des nerfs. En outre, l'histologie révèle une image de vascularite qui manque dans les autres formes d'érythème noueux<sup>2</sup>. Dans notre cas, le diagnostic a été permis par l'examen anatomo-pathologique et par la bacilloscopie. L'érythème noueux est une complication fréquente de la lèpre lépromateuse. Il survient avant, pendant voire après une polychimiothérapie<sup>1</sup>.

La présence chez notre malade de nombreux BAAR témoigne de l'importance de la source de contamination potentielle que représente celui-ci pour son entourage. De même, le retard au diagnostic malgré les nombreuses consultations médicales antérieures est la preuve d'un défaut d'alerte au niveau des agents de santé des services non spécialisés périphériques, déjà signalé par certains auteurs ; leur compétence pourrait être améliorée par une politique de formation continue répétitive telle que l'approche algorithmique du projet pilote de Bamako qui est intégrée dans le système national de lutte contre la maladie<sup>3</sup>.

### Conclusion

Nous attirons l'attention des praticiens sur la nécessité de rechercher une lèpre devant tout cas d'érythème noueux atypique chez des malades vivant en zone d'endémie lépreuse.

\* Service de Dermatologie, CNAM-Ex Institut Marchoux,  
BP 251 Bamako (Mali)

**Adresse pour correspondance :**

Dr Ousmane FAYE, Service de Dermatologie, Faculté de Médecine (USTTB), Bamako, Mali.

### Références

1. Pfaltzgraff R.-E., Bryceson A. « Clinical leprosy. » In *Leprosy*, Hastings R. C. Ed., Medicine in the Tropics series 1985. Churchill Livingstone, 1985.
2. Faye O., Keita S., N'diaye H.-T., Konaré H.-D., Coulibaly I., Traoré A.-K., Mahé A. et les Directeurs Régionaux de la Santé. « Évaluation du niveau de connaissance des agents de Santé sur le diagnostic de la lèpre au Mali : Proposition pour l'avenir de la lutte anti-lépreuse. » *Mali Médical* 2003 ; 18 : 32-4.
3. Mahé A., Faye O., Thiam N'diaye H.-T., Konaré H.-D., Coulibaly I., Keita S., Traoré A.-K., Hay R. « Integration of basic dermatologic care into primary health care services in Mali through short training of general health staff. » *Bull. World. Health. Organization* 2005; 83: 935-41.

## ■ CHIRURGIE DE CICATRISATION ET CHIRURGIE SEPTIQUE DANS LA LÈPRE (ET L'ULCÈRE DE BURULI)

M.-Y. Grauwain\*, A. Piefer\*\*

### 1. INTRODUCTION

À sa façon, et de manière indirecte, la lèpre et ses conséquences ont contribué à faire évoluer la prise en charge de la cicatrization des malades et les mentalités.

La lèpre, l'ulcère de Buruli, le diabète, l'artérite, les ulcères chroniques, l'insuffisance veineuse, les ulcères dits « tropicaux », la fasciite nécrosante, les escarres et toutes les maladies avec une atteinte cutanée ont un point commun : c'est de présenter une plaie avec, plus ou moins sous-jacente, une atteinte plus profonde, des fascias, des muscles, des tendons mais aussi et surtout de l'os et des articulations. L'atteinte de ces structures fait la gravité de la situation, en particulier quand les extrémités sont touchées, avec alors un retentissement fonctionnel et donc un retentissement professionnel inquiétants qui poussent la personne affectée vers la pauvreté, avec toutes ses conséquences familiales et sociales.

La peau est une formidable barrière cutanée ; son intégrité est indispensable. Son ouverture, qui va entraîner une perte de substance, que ce soit par un traumatisme, un excès d'appui ou par une maladie, sera une porte ouverte vers la profondeur et vers des structures au moins aussi nobles qu'elle ; c'est ce qui fait dire au Professeur Véronique Duquenois-Martinot que « la peau est un organe ».

Dans la lèpre, l'atteinte cutanée, les crevasses et la plaie sont la conséquence de la névrite périphérique qui, non traitée, provoque une insensibilité et une perte de la sudation de la peau des extrémités, et en conséquence des plaies des doigts, de la main, des orteils et le mal perforant plantaire (MPP). Dans l'ulcère de Buruli c'est une toxine, la mycolactone, sécrétée par la mycobactérie, qui détruit l'hypoderme en sous-cutané et provoque une nécrose de la peau. Dans les deux cas,

on peut observer une atteinte osseuse qui se fait le plus souvent de l'extérieur vers l'intérieur : les ostéites et ostéoarthrites non spécifiques de la lèpre et du Buruli se produisent par contamination et surinfection par les plaies, via les cheminées des MPP, les fissures, les nécroses, et enfin par les infections distales après panaris et phlegmons. Mais dans ces deux maladies, on observe aussi une ostéite spécifique mycobactérienne sans pénétration cutanée<sup>1,2,3,4</sup>. Un traitement spécifique antibiotique protocolisé va certes guérir la lèpre et le Buruli, mais nous devons maintenant gérer les conséquences et les plaies ; les personnes affectées par ces deux maladies continuent d'être en situation de développer encore plus d'infirmités, même après la « guérison » bactériologique.

### 2. LES SITUATIONS DES PLAIES DANS LA LÈPRE ET L'ULCÈRE DE BURULI

Dans le titre, il y a « chirurgie septique » donc sepsis, donc infection. Il faut ici différencier deux situations, la première cutanée pure, sans atteinte osseuse, la deuxième avec atteinte de l'os.

#### 2.1. La situation « cutanée pure »<sup>5,6</sup>

Dans la situation où n'existe qu'une plaie, sans atteinte de « structure noble » sous-jacente, on ne peut pas parler réellement d'infection. En effet, dès que la barrière cutanée est franchie, une pullulation microbienne s'installe sur la plaie à partir des germes saprophytes de la peau. C'est une situation que l'on peut qualifier de physiologique ; c'est ce qu'on appelle aussi la détersion suppurée. Les bactéries continueront à proliférer tant qu'il y aura « à manger » sur la plaie : nécrose, fibrine, kératose, décollements... Cette nécrose tissulaire entraîne une hypoxie qui est délétère pour la cicatrization, d'où l'intérêt du parage, encore appelé

débridement, à la portée d'un infirmier formé, d'un médecin et a fortiori d'un chirurgien. Mais dans cette situation, les bactéries sont nos amies ; il nous plaît ici de citer le célèbre aphorisme de Raymond Vilain : « Paix sur la plaie aux germes de bonne volonté » ; donc, les antibiotiques par voie générale ou localement sont ici totalement inutiles et il ne faut pas en prescrire. C'est une fausse sécurité pour le prescripteur qui sera plus efficace pour le malade en parant et en lavant la plaie. Par ailleurs, les antibiotiques et les antiseptiques sélectionnent les germes et favorisent la prolifération d'un type sélectionné de bactérie avec risque de passage systémique et de septicémie. Ces antiseptiques sont aussi des toxiques cellulaires, agressifs sur le bourgeon ; une mention toute particulière contre la Bétadine, qui n'a pas ici sa place et qu'on retrouve sur beaucoup trop de plaies sur le terrain. C'est un excellent préparateur de peau avant un geste chirurgical mais il faut l'abandonner pour la cicatrization des plaies (et confier vos stocks au bloc opératoire qui en fera meilleur usage !).

#### Indication d'une antibiothérapie

Une seule exception à la bénignité de la contamination des plaies : s'il s'agit d'une plaie plus profonde s'accompagnant de signes généraux, de fièvre et de signes inflammatoires locaux classiques : érythème (notamment plus de 2 cm au-delà de la périphérie de la plaie, chaleur et écoulement purulent) : on est ici en présence d'une infection profonde de la plaie voire d'une bactériémie qui peut entraîner une septicémie potentiellement mortelle pour un malade en mauvais état général. Une antibiothérapie s'impose, à bonne dose. Une hémoculture est utile si techniquement possible, mais surtout il faut agir avec des antibiotiques efficaces sur plusieurs cibles coccigram positifs (streptocoques et staphylo-

coques) comme l'amoxicilline (associé à l'acide clavulanique : Augmentin 50 mg/kg/jour pendant 14 à 21 ; les céphalosporines de première génération (Céfaléxine 50 mg/kg/jour) ; ou la clindamycine (Dalacine) chez le malade allergique aux pénicillines (600 mg x 3/jour) ; (le Bristopen est satisfaisant en matière de spectre mais il est pénalisé par sa mauvaise biodisponibilité orale). En cas d'atteinte sévère septicémique, il faut ajouter un deuxième antibiotique comme la Gentamycine (7-8 mg/kg/jour en une fois en IM pendant 3 jours, attention à la toxicité rénale et sur l'oreille interne). Sans laboratoire de microbiologie, il est certes difficile de connaître la fréquence d'isolement des BLSE (Bêta Lactamase à Spectre Étendu), si le staphylocoque est un SAMS (Staphylocoque Aureus Méricilline sensible) ou un SARM (Staphylocoque Aureus Méricilline Résistant), ou encore la présence de Bactéries gram négatif, mais en pratique, dans la grande majorité des cas, l'Augmentin ou l'un de ses génériques couvre bien les streptos, le SAMS et quand même quelques BGN, et est un bon choix en première intention. En présence de BLSE et/ou de BGN documenté par le laboratoire, ou bien devant un cas grave, une infection sévère, un malade « multi-antibiosé » dans le passé et en présence d'un échec clinique des protocoles proposés plus haut, il faut utiliser la Tazocilline (Pipracilline + Tazobactam) (4 gr x 3/jour en IV). En présence d'un SARM, la vancomycine en IV (30 mg/kg/jour après une dose de charge de 30 mg/kg) est recommandée. Localement, en crème, pommade ou poudre, l'antibiotique ne fait que sélectionner les germes, il va tuer les saprophytes et laissera proliférer les plus agressifs qui muteront devant l'attaque et seront encore plus virulents, voire résistants. De plus, le malade peut se sensibiliser localement et présenter ultérieurement un choc à l'introduction du même antibiotique par voie générale.

### Soins locaux

En fait, dès le début de la prise en charge du malade et dans les cas simples, un bain ou une douche avec de l'eau et du savon sont suffisants (Fig. 1). Il est important de bien laver la peau autour de la plaie, une peau saine qui environne une plaie est un gage de bonne évolution. On voit trop souvent, après quelques semaines, au déballage d'une plaie somme toute propre et qui évolue bien, une peau environnante sale et non desquamée. En cas de plaie très sale et malodorante, on peut ajouter à l'eau du bain un peu d'eau de javel ou de dakin en préparation au parage, et aussi contre l'odeur. Le permanganate de potassium n'a pas démerité, il doit être bien dilué, l'eau sera violet très pâle et jamais foncée (si vous mettez la main dedans ou le pied vous devez encore les voir par transparence). Mais il est préférable de l'abandonner progressivement au profit de l'eau de javel ou du dakin pour simplifier les produits à utiliser et les commandes.

En dehors de la lèpre, le parage se fait sous anesthésie et consiste à exciser tous les tissus nécrosés et la peau hyperkératosique en bordure de la plaie. Le geste est réalisé au bistouri ou à la pince gouge à mors larges (Fig. 2 et 3). L'avantage de cette dernière est que le geste sera moins hémorragique car la pince enlève facilement les tissus morts alors que les tissus encore vivants vont lui résister. Dans l'ulcère de Buruli étendu, le parage consiste à exciser la peau décollée et en voie de nécrose et ce jusqu'en zone saine. Dans le diabète, il y a une microangiopathie des petits vaisseaux et il faut être prudent, le saignement peu abondant n'est pas l'assurance que le parage n'est pas terminé ; il faut plus se fier à des critères de bonne couleur habituelle des tissus (par exemple, des muscles rouges et pas roses ou gris). Dans l'artérite, c'est aussi la vascularisation qui fait défaut et comme dans le diabète, le saignement est faible voire inexistant ; il y a par ailleurs un danger de nécrose des orteils voisins dès qu'on touche à un orteil. Un bon parage est celui qui

excise la totalité des tissus morts qui ne peuvent cicatriser.

#### 2.1.1. Cicatrisation d'une plaie de petite taille

Après le parage, des lavages quotidiens à l'eau et au savon feront disparaître les germes, permettant la cicatrisation grâce au bourgeon de granulation. Ce dernier ne demande qu'à proliférer et il n'est pas exigeant pour grandir rapidement :

- des lavages abondants sous faible pression à la douchette ou à la bouteille d'eau, la hauteur du versement réglant la pression (pas juste quelques gouttes de sérum stérile sur une compresse !) ; cela peut être l'eau de la ville ou de l'eau de source à boire. Nous avons appliqué depuis des années cette méthode prônée par Raymond Vilain<sup>7</sup>, car le gain du lavage comme désinfectant apparaît nettement supérieur au risque d'ensemencement de la plaie par l'eau du robinet (Fig. 1) ;

- un corps gras, type vaseline pure étalée sur une compresse. Il existe dans le commerce beaucoup de préparations toutes faites de compresses vaselinées mais qui coûtent plus cher.

Le bourgeon ne demande rien d'autre ; donc, pas de cicatrisant, pas de désinfectant (il n'y a pas d'infection !), pas d'antiseptique. Tous ces produits attaquent le bourgeon.

Voilà pour une technique simple et peu coûteuse, mais on peut aussi citer ici quelques techniques modernes et plus coûteuses, comme les pansements absorbants (alginates, hydrocellulaires, hydrofibres) ou aspiratifs (VAC).

Dès que le bourgeon a atteint le niveau de la peau, l'épithélialisation, c'est-à-dire le recouvrement cutané, se fera naturellement puisque la plaie est ici petite.

#### 2.1.2. Cicatrisation d'une plaie de grande taille : la greffe de peau

En présence d'une plaie plus grande, une greffe de peau mince sera nécessaire. L'idéal consiste en une intervention, au bloc opératoire, avec un dermatome électrique et un ampli



Figure 1. Lavage à la douche.



Figure 3. Parage à la pince gouge.



Figure 5. Prise de greffe au rasoir.

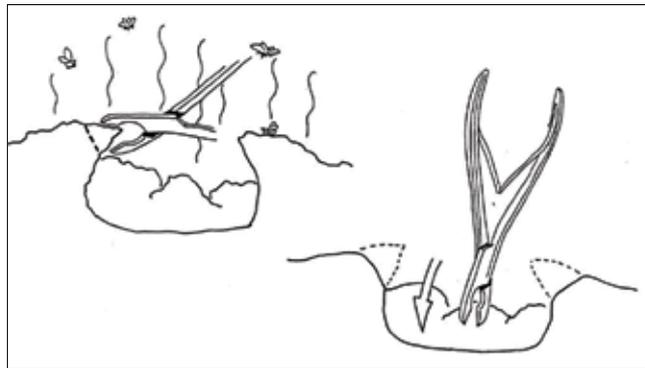


Figure 2. Parage à la pince gouge.



Figure 4. Greffe de peau amplifiée.

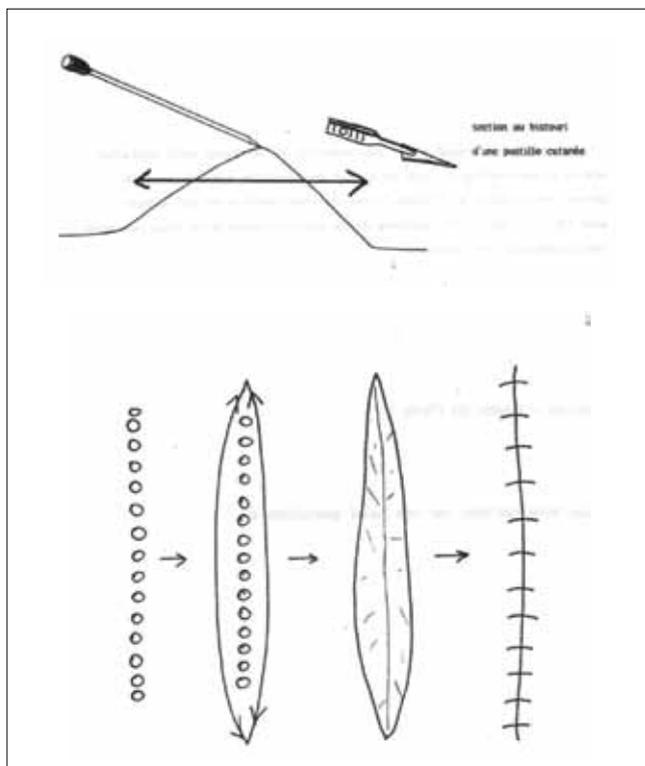


Figure 6 et 7. Technique de greffe de peau en pastilles.

greffe (Fig. 4) ; la tendance aujourd'hui est de faire des greffes les plus minces possible (c'est mesurable avec le dermatome) sur des zones planes. Sur une zone de pli, la main, le coude, le genou, la greffe de peau totale est préférable ; le pli inguinal est une bonne zone donneuse.

Plus modestement, le rasoir de Lagrot peut faire le même travail, mais moins finement (Fig. 5). En l'absence de ces matériels, la greffe de peau en pastilles dépanne bien<sup>8,9</sup> : après anesthésie locale de la zone donneuse à la Xylocaïne adrénalinée, on prélève au bistouri froid une pastille après avoir soulevé la peau avec une aiguille intra musculaire recourbée. Les pastilles sont posées sur la zone à greffer et recouvertes d'un pansement gras, comme pour toute greffe, pour 5 jours maximum. La zone donneuse peut être excisée et suturée mais il faut alors prendre les pastilles en ligne droite les unes à côté des autres (Fig. 6 et 7).

#### **En résumé, pour les plaies sans atteinte osseuse :**

- dès l'arrivée du malade, repos et décharge si la plaie est sur le pied et lavage généreux ; bain avec de l'eau et du savon (un peu d'eau de javel ou du dakin si c'est très sale et pour l'odeur) ;
- parage rapide et pansement humide un peu compressif pour 48 h ;
- lavages quotidiens eau et savon et observation de l'évolution du bourgeon ; pansement vaseliné ;
- éventuellement, greffe de peau.

Au total, on a utilisé de l'eau, du savon, de la vaseline et un peu d'eau de javel (qui servira aussi à nettoyer les surfaces, la paillasse, le chariot de pansement et les sols...)

#### **La question de la décharge**

Sur la question de l'autorisation de la marche, ou non, en cours de cicatrisation, deux écoles s'affrontent, avec des arguments et l'expérience de chacun. Dans le monde francophone (et en France aussi), on prône la décharge sous toutes ses formes : béquilles, chariot roulant, lit... Nos amis anglo-saxons, eux,

ont aussi l'expérience de la décharge mais avec des plâtres de marche, après débridement, sans fenêtre (la plaie n'est donc pas vue pendant toute la durée de port du plâtre), avec un étrier de Boehler qui reporte la charge sur les bords du plâtre et pas sur la sole plâtrée ; après 2 ou 3 semaines, on effectue l'ablation du plâtre et un lavage ; si la plaie n'est pas cicatrisée, on remet un plâtre pour 3 autres semaines. Il faudrait sans doute une étude comparative... mais de toute façon, à la fin c'est le malade qui gagne avec une technique ou l'autre.

En revanche, là où il y a une unanimité, c'est qu'il faut, dès la cicatrisation obtenue, des chaussures protectrices, adaptées, avec semelles souples et une reprise de la marche lente et graduelle en temps.

## **2.2. La situation avec « atteinte osseuse »**

**2.2.1.** Dans cette situation, on peut vraiment parler d'infection et de sepsis. Le pied est augmenté de volume, chaud et œdématisé, douloureux (car la sensibilité profonde est conservée). L'exploration des fistules et plaies avec un stylet ou une pince retrouve un contact dur (« contact osseux », signe clinique fondamental de l'ostéite), et souvent la classique sensation de sucre mouillé, qui confirment l'infection osseuse. La radio, quand elle est possible, confirme le diagnostic avec des corticales érodées, des zones d'ostéolyse de disparition de l'os, des articulations ouvertes et grignotées, voire déjà des séquestres.

Sur le plan thérapeutique, prenons le cas d'une infection récente (Fig. 8). Il faut mettre le malade au repos et réaliser les premiers pansements tout en programmant le parage chirurgical. L'idéal est un bain de la plaie dans de l'eau savonneuse avec éventuellement un peu d'eau de javel et une douche. À ce stade de début, il est intéressant de laver la partie profonde de la plaie à la seringue avec de l'eau oxygénée pour commencer à éliminer des tissus morts et des petits séquestres. Ensuite on rince abondamment à la douchette.

## **2.2.2. L'antibiothérapie idéale ?**

L'os atteint et infecté peut guérir selon deux techniques très différentes. Dans la première, que nous utilisons en Europe, il faut faire un prélèvement de l'os infecté, pas à travers la plaie où on va contaminer le prélèvement avec les germes de la peau et ceux qui auront colonisé la plaie, mais par une biopsie à distance, en passant par la peau saine, au mieux avec un trocart à biopsie. Une fois le germe identifié et l'antibiogramme fait, une double antibiothérapie est mise en place pour 3 mois au moins et à bonne dose, en prenant les conseils d'un infectiologue. On surveillera la baisse régulière, et si possible rapide, de la CRP, actuel indicateur d'inflammation qui a remplacé la VS. À ce prix, on pourra garder l'os ; cependant, on n'évitera pas l'indispensable ablation de séquestres. Il faudra surveiller une récurrence éventuelle qui peut survenir rapidement mais aussi très à distance ; on a vu des réveils infectieux à 10 et 20 ans, notamment dans les ostéites chroniques des os longs après infection sur ostéosynthèse ou ostéomyélite. Les staphylocoques ne dorment pas mais se cachent dans des biofilms qu'ils sécrètent, inaccessibles aux antibiotiques. Au total, sans laboratoire, l'antibiothérapie idéale n'existe pas !

## **2.2.3. Débridement et séquestrectomie**

En conditions difficiles, sans laboratoire, sans antibiogramme et sans antibiotiques reconnus efficaces sur le staphylocoque, une deuxième technique est possible et consiste à réaliser un parage soigneux et une excision d'emblée de tous les tissus osseux infectés et nécrosés, des séquestres (Fig. 9) et des fistules, réalisant la mise à plat du foyer ou saucérisation<sup>10</sup>.

Plusieurs situations se présentent :

- pour les doigts et les orteils, c'est un geste forcément mutilant ;
- pour le pied et la main en amont, ce sera au détriment de la forme de l'extrémité puisque le squelette osseux assure la stabilité et sert de tuteur ;

– pour les articulations, ce sera au détriment de la fonction, car la guérison se fera au mieux au prix d'une ankylose ;

– pour les os longs, ce sera paradoxalement plus simple si on arrive à garder un tiers ou un quart d'os sain pour la longueur.

Dans l'infection et après parage, on ne ferme pas, il faut tout laisser ouvert, c'est la règle. Mais, comme beaucoup d'auteurs<sup>10, 11</sup>, nous avons souvent été confrontés par le passé à la persistance et à l'extension de l'infection osseuse après le parage, malgré des pansements qu'on croyait étanches et les désinfectants locaux. De l'avis de nombreux chirurgiens expérimentés, une bonne solution reste le remplissage et le tassement dans la plaie au contact de l'os de compresses vaselinées sans coton, type tulle gras (à la manière du premier temps de Papineau), ou même de vaseline pure dans les petites plaies.

### 2.2.4. Intérêt du sucre ou du miel

Une solution simple, rapide et peu coûteuse a tiré d'affaire de nombreux chirurgiens à travers le monde : il s'agit de l'application sur la plaie propre et parée, sur l'os sain résiduel, de sucre cristallisé alimentaire ou de miel. L'action anti-infectieuse du sucre dans les plaies infectées est connue depuis longtemps, sous forme de miel ou de liquide sirupeux non raffiné. L'avènement et l'essor des antibiotiques ont fait oublier l'intérêt de cette méthode et son faible coût. Mais depuis quelques années, des publications et travaux l'ont remise au goût du jour, en présentant de bons résultats dans la guérison des plaies, des escarres infectées et des ostéites. Expérimentalement, l'addition de glucose à des milieux de culture, à des concentrations progressivement croissantes, commence par ralentir la croissance des germes, puis la stoppe, et enfin élimine les germes. En absorbant l'eau et l'exsudat de la plaie, le sucre se transforme en sirop et augmente la pression osmotique du milieu, la mort du germe survenant par privation d'eau. Les cellules vivantes

de la plaie seraient protégées des effets néfastes du sucre grâce à la possibilité qu'elles ont, par l'intermédiaire de leurs interconnexions, d'échanger de l'eau entre elles et avec l'ensemble de l'organisme<sup>14, 15</sup>.

Concrètement, après le parage et le lavage, la plaie est remplie de sucre cristallisé, et un pansement étanche est réalisé (Fig. 10 et 11). Le sucre, stocké dans un endroit propre et sec, ne fait pas l'objet d'un traitement stérilisant. Il faut réaliser un nouveau pansement tous les jours, en douchant la zone pour enlever le sirop avec les débris, les restes de parage et de sang. Seule la douche sous pression légère peut réaliser cette action. Très rapidement, on observe le recouvrement de l'os restant par un bourgeon de granulation de bonne qualité (si la plaie est très infectée, le pansement doit être fait au début deux fois par jour). Le pansement doit être bien étanche afin d'éviter son envahissement par des fourmis<sup>16</sup>.

À ce stade, une antibiothérapie adaptée est possible, visant la peau et les parties molles (et pas l'os puisqu'il n'y a pas de possibilité de documentation fiable de l'ostéite). Répétons qu'il est illusoire de penser pouvoir stériliser une infection osseuse chronique avec une bêta-lactamine prescrite à l'aveugle. Il faut la débiter dès le parage fait, quasi en per opératoire en faisant le pansement : on propose le même protocole que celui proposé plus haut, pendant 14 jours à 21 jours.

Dès que le bourgeon a atteint le niveau de la peau, les pansements au sucre peuvent être arrêtés au profit d'un pansement avec un corps gras. La tolérance locale du sucre est excellente. Pour les malades diabétiques, il faut simplement les convaincre que le sucre ne passera pas dans la circulation ; on peut aussi jouer avec humour, sur le côté paradoxal de traiter en quelque sorte l'excès de sucre dans le sang... par le sucre !

2.2.5. Dans de nombreux cas de lèpre et de Buruli, l'infection osseuse n'est pas aussi bruyante, il y a un MPP

ou une plaie bourgeonnante mais l'infection est latente, sans fistule. La radio, si elle est possible, aidera au diagnostic en montrant des remaniements osseux, un séquestre, de la condensation ou de la reconstruction. Il faut noter ici qu'une explication possible de ce phénomène d'infection « lente » est la très bonne pénétration osseuse de la rifampicine donnée en association avec d'autres antibiotiques à faible dose dans le traitement spécifique de la lèpre et du Buruli (600 mg par mois pendant un an dans une lèpre MB adulte et 600 mg par jour pendant deux mois dans le Buruli). Mais dans les pays du Nord, l'utilisation de la rifampicine est stricte, à dose nettement plus importante, jamais probabiliste mais documentée, et en association.

Dans ces cas, il faut aussi réaliser un parage et une excision des tissus suivis d'une cicatrisation accompagnée d'une antibiothérapie probabiliste mais adaptée comme proposée plus haut, uniquement pour la peau et les parties molles et pendant 14 jours.

Dans la lèpre, quand le MPP est propre, paré et en voie de régression, il est possible d'utiliser la technique du Docteur Scott Murray<sup>17</sup>. On réalise sur le pied un abord dorsal en regard de la zone infectée, identifiée par une radio ; on excise alors tous les os et tissus nécrosés infectés et les séquestres, et on laisse ouvert ; on propose ensuite sur cette zone lavages quotidiens et application de sucre. Dans le même temps opératoire, on excise le MPP plantaire et comme il y a une ouverture dorsale, il est possible de faire une suture de première intention à partir de berges saines. Le problème osseux est alors réglé, il n'y a plus de plaie plantaire qui est la zone à risque ; la plaie dorsale non stimulée par la marche va forcément cicatriser.

### 2.2.6. Amputation

Dans les cas catastrophiques, non récupérables, de plaies profondes distales avec phlegmons, ostéites importantes, atteinte sévère des articulations, larges



Figure 8. Pied infecté.



Figure 9. Séquestres enlevés d'un fémur.



Figure 10 et 11. Sucré sur l'os dans la plaie parée



Figure 11



Figure 12. MPP cancérisé



Figure 13. Auto-soins

ouvertures, déformations non fonctionnelles et bactériémie, une amputation est nécessaire. C'est toujours une décision difficile, à discuter avec le malade et sa famille en premier, puis ensuite collégialement avec l'équipe qui préparera le malade.

Cette préparation avant une amputation fera le bilan suivant :

- quel est l'état de l'autre pied qui va prendre toute la charge ?
- est-ce que les mains sont capables de porter les béquilles ?
- quel est l'âge de la personne ?
- y a-t-il d'autres faiblesses qui vont empêcher la réhabilitation ?
- quelle est la situation à la maison, quelle est l'accessibilité du logement, des douches ou toilettes ?

### 3. CANCÉRISATION DE LA PLAIE

Régulièrement, on n'obtient toutefois pas la cicatrisation de la plaie, notamment dans les ulcères dits « tropicaux » et dans les ulcères plantaires chroniques des anciens malades de la lèpre ; il faut se rappeler que ces plaies chroniques, et selon un délai variable, pouvant aller de seulement quelques années à plus de vingt ans, peuvent se cancériser, sous la forme d'un carcinome épidermoïde. Il faut y penser devant toute plaie chronique qui s'agrandit, bourgeonne de façon hypertrophique, saigne au contact (Fig. 12). L'évolution sans traitement se fait assez lentement mais inéluctablement vers un envahissement ganglionnaire puis, une fois cette barrière naturelle franchie, vers une généralisation avec des métastases notamment pulmonaires, et le décès. Une exérèse large est indispensable, prenant souvent la forme d'une amputation haute carcinologique à distance de la plaie, associée à un curage ganglionnaire inguinal en cas d'envahissement métastatique<sup>18,19</sup>.

### 4. CONCLUSION

Au total, dans beaucoup de situation de plaies, « tout le monde est chirurgien » – ou peut l'être. Il faudra cepen-

dant savoir passer la main au bon moment au vrai chirurgien. Un protocole de soins simples et standardisés, avec des produits accessibles sur place valables pour toutes les plaies, va prévenir bon nombre d'atteintes osseuses, ainsi que la « vraie chirurgie septique » au bloc opératoire. Dans tous les cas, une fois la plaie guérie, l'élément essentiel est la prévention de la récurrence grâce à l'auto-soin de la personne affectée par la lèpre ou le Buruli (Fig. 13) : simplement tremper les mains et/ou les pieds dans l'eau, enlever les peaux mortes, et graisser avec un corps gras (disponible « au village » ou avec de la vaseline).

\* *Chirurgien, Fondation Raoul Follereau, my.grauwin@neuf.fr*  
 \*\* *Ergothérapeute, The Leprosy Mission International, angelikap@tlmcongo.org*

#### Remerciements

Pierre Weyrich, infectiologue, CHRU Lille.

#### Bibliographie

1. Carayon A. et Languillon J. « Lésions ostéo-articulaires dans la lèpre (expérience 1960-1982). » *Acta. Lepr.*, 1985;3 :134-153.
2. Lagarrigue V., Portaels F., Meyers W.-M., Aguiar J. « L'ulcère de Buruli : attention aux atteintes osseuses ! À propos de 33 cas observés au Bénin. » *Med. Trop.* 2000 ; 60 :262-6.
3. Portaels F., Johnson C., Aguiar J., Meyers W.-M., Debacker M. « Étude de 106 cas d'ulcères de Buruli avec atteintes osseuses traités à Zagnanado, Bénin. » *BALLF* n° 23, juillet 2008, 48-50.
4. Comte E. « Les ostéomyélites à *Mycobacterium ulcerans*. » *BALLF* n° 23, avril 2009, 88-90.
5. Grauwin M.-Y., Hirzel C., Mane I., Cartel J.-L. et Lepers J.-P. « Simplification et codification des soins aux Maux Perforants Plantaires. » *Acta. Lepr.*, 199 ; 10 :165-168.
6. Grauwin M.-Y. « Techniques simples de pansement des plaies et maux perforants plantaires applicables à un programme national de lutte contre la lèpre. » *BALLF* n° 25, mai 2010, 49-50.

7. Servant J.-M., Revol M. « Pertes de substance superficielles. Cicatrisation dirigée. In : Techniques chirurgicales, Chirurgie Plastique », *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, 1989, 45050.12.
8. Grauwin M.-Y. « La greffe de peau en pastilles. » *Développement et santé*, n° 83, oct. 1989, 8.
9. Debure C., Tellier F. « La technique de greffe cutanée en pastilles. » *Journal des Plaies et Cicatrisation*, 2013 ; 90:21-24.
10. Lortat-Jacob A. « Principes de traitement chirurgical de l'infection osseuse. » In : Techniques chirurgicales – Orthopédie, *Encycl. Méd. Chir.*, Paris, 1988, 44080.11.
11. Bourrel P. « Aspects chirurgicaux des maux perforants plantaires et mutilations du pied. » *Acta. Lepr.*, 198 ; 5 :31-48.
12. Krending M.-J., Sadik C. Les antibiotiques, le meilleur et le pire. *Développement et Santé*, 1991 ; 86:25-26.
13. Kazen R.-O. Management of plantar ulcers – Theory or practice ? *Lepr. Rev.*, 1993 ; 64:188-198.
14. Chirife J., Scarmato G., Herszage L. Scientific basis for use of granulated sugar in treatment of infected wounds. *Lancet*, 1982 ; 1:560-561.
15. Chirife J., Herszage L., Joseph A., Kohn E.S. « In vitro study of bacterial growth inhibition in concentrated sugar solutions : microbiological basis for the use of sugar in treating infected wounds. » *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1983 ; 23 :766-73.
16. Grauwin M.-Y., Cartel J.-L., Lepers J.-P. « Comment guérir les ostéites et ostéo-arthrites des extrémités des anciens malades de la lèpre par le sucre cristallisé alimentaire ? » *Acta. Lepr.* 1999 ; 11 :147-152.
17. Murray S. Site du TheptarinHospital : <http://www.theptarin.com/treatment/wp-content/uploads/2013/09/treatment%20diabetic%20Foot%20-%2020-8-13%20Doctorspdf>.
18. Grauwin M.-Y., Gentile B., Chevillard et Cartel J.-L. « Cancérisation des plaies chroniques plantaires chez les anciens malades de la lèpre. » *Acta. Lepr.* 1994 ; 9 :25-50.
19. Badiane C., Sane O., Bazolo N., Morand J.-J. « Carcinomes sur maux perforants plantaires d'origine lépreuse. » *BALLF*, n° 24, avril 2009, 39-40.

## ■ GÉNÉTIQUE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE LA POLARISATION DE LA LÈPRE : MYTHE OU RÉALITÉ ?

J. Gaschignard<sup>1,2</sup>, A. V. Grant<sup>1,2,3</sup>, N. Van Thuc<sup>4</sup>, M. Orlova<sup>5</sup>,  
N. Thu Huong<sup>4</sup>, N. Ngoc Ba<sup>4</sup>, V. Hong Thai<sup>4</sup>, E. Schurr<sup>5,6</sup>, A. Alcais<sup>1,2,7\*</sup>

### INTRODUCTION

La grande variabilité inter-individuelle après une exposition prolongée à *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) est maintenant bien établie puisqu'on estime qu'environ 5 % des individus développeront une lèpre clinique. Il existe également une grande variabilité au sein des malades, avec un spectre clinique qui s'étend de la forme « tuberculoïde » à la forme « lépromateuse ». Cette « polarisation » de la lèpre a longtemps été un centre d'intérêt majeur pour les immunologistes car elle constitue un exemple unique de l'impact clinique de réponses immunitaires différentielles des lymphocytes B et T *in natura*.

Les publications relatives à l'immunologie de la lèpre ont significativement diminué après les années 1980, tandis qu'à l'inverse, le nombre de publications génétiques (hôte et pathogène) n'a cessé de croître, traduisant l'intérêt grandissant pour une dissection génétique de l'histoire naturelle de la maladie. Si ces études génétiques mentionnent le plus souvent le statut « multibacillaire » (MB) ou « paucibacillaire » (PB) des patients, elles considèrent à de très rares exceptions près la lèpre comme une entité unique, et n'envisagent pas la possibilité de déterminants spécifiques à l'une ou l'autre forme de la maladie. Pourtant la quasi-clonalité du bacille causal et les découvertes importantes sur le rôle de la génétique humaine dans la susceptibilité à la lèpre sont autant d'arguments forts en faveur d'une contribution génétique de l'hôte lors du processus de polarisation.

Nous présentons ici une revue de la littérature épidémiologique et génétique sur la polarisation de la lèpre, ainsi que les résultats les plus récents rapportés par notre laboratoire suite à l'étude d'un large échantillon vietnamien.

### DE LA LÈPRE À DES LÈPRES ?

Une fois le diagnostic de lèpre posé, l'identification de la forme clinique est critique puisqu'elle va conditionner le schéma thérapeutique. De la même façon, cette distinction véhicule des informations physiopathologiques majeures, comme l'ont compris très tôt les immunologistes mais qu'étrangement les généticiens semblent ignorer. La classification publiée par Ridley et Jopling en 1966 s'appuie sur des données cliniques, bactériologiques, immunologiques et histologiques. Elle distingue cinq formes : Tuberculoid Tuberculoid (TT), Borderline Tuberculoid (BT), Borderline Borderline (BB), Borderline Lepromatous (BL) et Lepromatous Lepromatous (LL). Cette dernière forme peut elle-même être affinée en « sub-polaire » (LLs) et « polaire » (LLp) sur une base anatomo-clinique. Cette classification prolonge et enrichit celle du congrès de Madrid en 1953 qui ne comportait que trois classes : L, B et T, mais qui est encore utilisée dans certains pays comme le Brésil. Afin de faciliter le diagnostic et le traitement de la lèpre sur le terrain, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé en 1982 une classification simplifiée. Elle distingue le groupe « PB » qui rassemble les patients TT, BT ou ceux avec un indice bacillaire (IB)  $\leq 1$  et le groupe « MB » qui rassemble les patients BB, BL, LL ou ceux avec un IB  $\geq 2$  (définition « OMS-82 »). En 1988, l'OMS a modifié son critère bactériologique et tout patient avec un IB positif était désormais classé « MB » (définition « OMS 88 »). Enfin, en 1996, elle a opté pour une définition « opérationnelle » qui visait à optimiser la prise en charge thérapeutique : les malades qui présentent au plus cinq lésions cutanées sont diagnostiqués PB, tandis que les autres sont diagnostiqués MB (définition « OMS-96 »). Ces différentes classifications sont résumées dans l'encart (p. 33).

Après une période d'affinement, la classification des formes de lèpre s'est donc simplifiée pour répondre à une réalité de terrain. Sans remettre en cause cette orientation, on peut regretter qu'elle a en pratique éclipsé les définitions physiopathologiques à une époque où les chercheurs disposent d'outils immuno-technologiques d'une précision inconnue jusque-là. Cette orientation stratégique est certainement l'une des raisons majeure qui ont fait de la polarisation de la lèpre un phénotype scientifiquement négligé.

Dans ce travail, nous allons résumer les résultats de la littérature et de notre étude au Vietnam en considérant la polarisation de la lèpre comme un phénotype binaire (MB ou PB) en prenant soin de préciser systématiquement la classification utilisée par les auteurs : Madrid, Ridley-Jopling, OMS-82, OMS-88 ou OMS-96. Par essence, cette binarisation ignore les subtilités d'une classification plus précise. Il est impossible par exemple de tester l'hypothèse de facteurs de risque – génétiques ou non génétiques – qui discriminaient la forme sub-polaire de la forme polaire stable. Mais la réduction à deux groupes permet en contrepartie d'obtenir des tailles d'échantillon raisonnables. Il faut donc comprendre qu'il y a un après à ces études binaires « PB/MB » et qu'il est donc indispensable que les cliniciens continuent à rapporter les informations les plus exhaustives possibles si l'on veut un jour comprendre la dynamique fine de l'interaction hôte-pathogène entre l'homme et *M. leprae*.

### 1. DÉTERMINANTS NON SPÉCIFIQUEMENT GÉNÉTIQUES DE LA POLARISATION

À notre connaissance, aucune étude épidémiologique portant spécifiquement sur la polarisation de la lèpre n'a

jamais été réalisée. Nous avons donc agrégé au mieux les résultats extraits d'études ancillaires décrites au sein d'articles dont le phénotype d'intérêt était la lèpre *per se*. Par ailleurs, les études épidémiologiques récentes ont essentiellement étudié les contacts de cas index afin d'identifier les facteurs de risque de survenue d'un cas de lèpre secondaire. Comme le nombre de ces cas secondaires est faible, l'analyse en sous-groupe des formes cliniques est de fait peu puissante ; le taux de détection d'un nouveau cas est souvent inférieur à 1 % à 4 ans autour d'un cas index et il faut donc étudier plus de 10 000 contacts pour analyser *in fine* 100 cas de lèpre secondaires). L'union d'études d'une part fragmentaires et d'autre part peu puissantes a limité au sexe, à l'âge, à l'origine géographique, ainsi qu'à la vaccination par le BCG le périmètre des facteurs pouvant être évalués avec un niveau de preuve (subjectivement) suffisant.

**Sexe**

Le nombre de cas de lèpre déclaré chez les adultes est quasi universellement supérieur chez les hommes avec un rapport (sex-ratio) généralement compris entre 1.5 et 2 hommes pour 1 femme. Seuls quelques pays africains font exception, parmi lesquels le Burkina Faso, le Kenya et l'Ouganda. Ce sex-ratio en faveur des hommes a été retrouvé parmi les patients MB tandis qu'il ne diffère pas significativement de 1 pour la forme PB. Les biais d'exposition, de déclaration ou d'accès aux soins ne suffisent pas à expliquer une telle différence ; en effet lors d'une épidémie massive sur l'île de Nauru dans le Pacifique (où un tiers de la population a été atteinte dans les années 1920), on a observé 1.5 homme malade pour 1 femme. Nous n'avons pas trouvé d'étude qui analyse la répartition des formes cliniques chez les femmes enceintes ou qui allaitent afin de tester l'influence de facteurs hormonaux sur la polarisation : ces deux états seraient en revanche associés à un risque accru de réaction de réversion

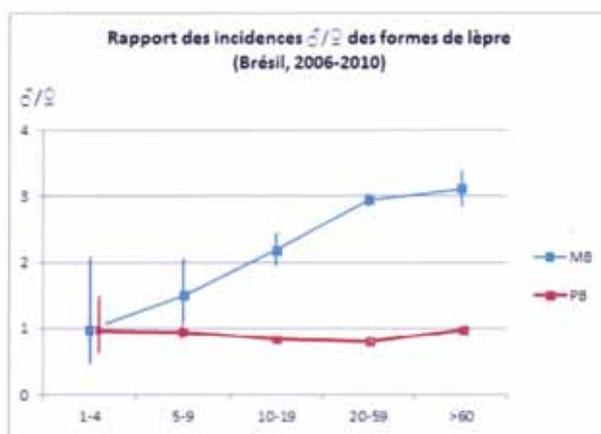
ou d'érythème noueux lépreux. Une très large étude brésilienne a utilisé les données de recensement du Ministère de la Santé sur la période 2006-2010 incluant 40 544 cas PB et 29 764 cas MB. Cette étude a décrit un sex-ratio très supérieur à 1 pour la forme MB mais légèrement inférieur à 1 pour la forme PB (classification de Madrid) (Figure 1). Cela expliquerait que, selon la proportion relative des formes MB et PB dans une population, le sex-ratio global soit en faveur des hommes ou des femmes, et que dans certains pays africains où la forme PB est très majoritaire, les femmes soient globalement plus atteintes que les hommes.

**Âge**

En règle générale, l'âge moyen des cas MB est plus élevé que celui des cas PB ; l'hypothèse privilégiée est une période d'incubation plus longue de la forme MB. Une étude menée en Andhra Pradesh (Inde) en 1962 a montré que la proportion de cas MB (définition non

précisée) augmentait depuis moins de 5 % chez les 5-9 ans à plus de 25 % chez les 25-64 ans avant de diminuer chez les plus de 65 ans (Figure 2A) ; ces proportions sont comparables à celles observées au même moment dans une autre région indienne (Tamil Nadu) et en Birmanie (utilisant la définition de Madrid) (Figure 2A). Une étude indépendante réalisée en Uttar Pradesh (Inde) entre 2005 et 2010 a retrouvé une proportion de cas MB (définition non précisée) de 54 % chez les enfants contre 77 % chez les adultes (p < 0.001). Enfin, l'étude brésilienne mentionnée dans l'analyse de l'impact du sexe a aussi observé un accroissement continu de la proportion de MB avec l'âge, de moins de 10 % avant 10 ans à plus de 50 % après 60 ans (Figure 2A). L'influence de l'âge était plus marquée chez les hommes que chez les femmes (Figure 2B) et l'analyse multivariée a montré que les effets de ces deux facteurs (âge et sexe) sur la polarisation étaient indépendants.

**Figure 1. Influence du sexe et de l'âge sur le rapport homme/femme dans les formes de lèpre au Brésil entre 2006 et 2010**



La classification utilisée est celle de Madrid. Au total 40 544 cas PB et 29 764 cas MB ont été notifiés sur un bassin de population de 189 millions d'habitants. Les traits verticaux représentent +/- 2 déviations standard.

**Figure 2. Influence de l'âge (2A) et du sexe (2B) sur la proportion de cas multibacillaires dans quatre larges études**

Figure 2A

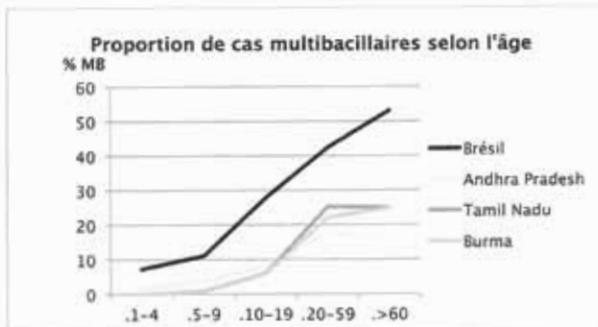
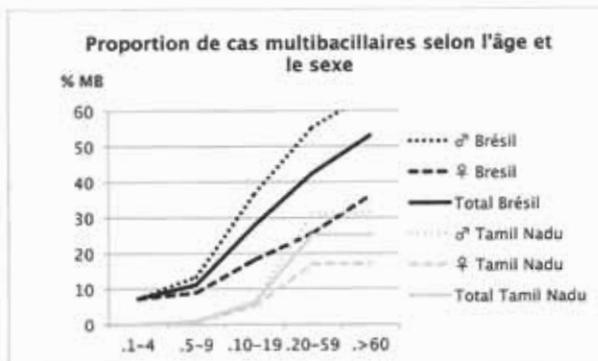


Figure 2B



**Brésil** : période 2006-2010, classification de Madrid.

**Tamil Nadu** : période 1962-1970, classification de Madrid – 8 909 cas recueillis dans la région de Gudiyatham.

**Andhra Pradesh** : période 1962-1970, classification non précisée – 47 530 cas rapportés.

**Birmanie** : période 1964-1972, classification de Madrid – 1962 cas rapportés dans la région de Singu, au Nord du pays.

## BCG

Deux méta-analyses ont montré que la vaccination par le BCG réduisait significativement le risque de développer une lèpre clinique. Elles regroupaient respectivement 26 et 28 études, dont 22 communes. Cette diminution s'étendait de 26 à 61 % selon les études incluses. Dans la première méta-analyse, cette réduction de risque était significativement plus forte pour les formes MB que PB (78 % vs 59 %,  $p = 0.04$ ). En revanche dans la seconde étude, où un ajustement a été effectué sur le nombre de doses de BCG reçues et sur le type

d'étude (observationnelle ou interventionnelle), aucune différence d'efficacité du BCG selon la forme MB ou PB n'a été observée. Les études des deux méta-analyses utilisaient des classifications variées de MB et PB (Madrid, Ridley-Jopling, OMS-88 et OMS-96). D'autres études suggèrent que la forme LL est insensible à la vaccination (car ces patients ne sont pas capables de développer une réponse granulomateuse) et que la vaccination par le BCG modifie l'épidémiologie des formes MB vers les formes PB.

## Géographie

La proportion de formes MB et PB varie à l'échelle du globe mais aussi à l'échelle régionale, entre pays limitrophes. Parmi les pays qui ont déclaré plus de 1 000 cas en 2012, la proportion de cas MB (OMS-96) varie entre 45 % (Bangladesh) et 92 % (Philippines). Dès 1966, dans un article intitulé « An Epidemiologist's View of Leprosy », Kenneth Newell, épidémiologiste « naïf » quant à la lèpre (à l'image de Pasteur étudiant les vers à soie), a mis l'accent sur une observation qu'il considérait à juste titre comme très informative : dans les pays de haute endémicité, quelle que soit la prévalence de la lèpre, la prévalence de cas lépromateux (qui s'apparentent aux cas MB selon la définition de Madrid) était relativement stable (entre 5 et 10/1000). Il écarte *de facto* plusieurs hypothèses jusque-là envisagées : 1) la forme lépromateuse serait causée par une souche plus virulente de *M. leprae* ; 2) les cas MB seraient le produit d'un « effet dose » lié à un plus grand *inoculum* et/ou une plus grande exposition ; 3) la polarisation serait liée à un facteur environnemental commun à l'ensemble des populations du globe. Une seule hypothèse était donc compatible avec les données étudiées : une proportion fixe de la population infectée présenterait une ou des caractéristiques propres qui la rendrait plus à risque de développer une forme lépromateuse. Il était alors raisonnable d'envisager que ces caractéristiques soient de nature génétique.

## Épidémiologie de la polarisation : un « sample-report » Vietnamien

Au cours des vingt dernières années (1990-2009) et en étroite collaboration avec l'hôpital de dermatovénérologie d'Hô-Chi-Minh ville (Vietnam), nous avons recruté un large échantillon de familles (parents et enfants) sélectionnées sur la présence d'au moins un cas de lèpre chez les enfants. Très majoritairement issues de l'ethnie *Kinh*, quelques familles provenaient des minorités *Cham*, *Lanh*, *Nung*, *Raglay*, *Tay* ou *Han*. L'échantillon

comprenait au total 2 784 individus, dont 1 182 cas de lèpre. L'analyse des facteurs de risque a tenu compte de ces dépendances familiales par une modélisation statistique appropriée. Les principales caractéristiques de l'échantillon sont résumées dans le tableau 1. La proportion de patients MB (60 %) était plus élevée que celle des études utilisées pour les illustrations précédentes, mais en accord avec les données OMS pour le pays sur la période considérée. On ne retrouvait pas d'effet signifi-

cif du sexe sur la proportion de MB, et l'augmentation de la proportion de patients MB en fonction de l'âge était nettement moins marquée qu'au Brésil (Figure 3). L'évaluation dynamique de l'effet du sexe par l'analyse multivariée, c'est-à-dire prenant en compte l'âge, ne modifiait pas les conclusions précédentes. Enfin, l'information sur la vaccination par le BCG n'était pas suffisante pour l'étudier comme cofacteur.

**Tableau 1. Caractéristiques de l'échantillon vietnamien (N = 1 182)**

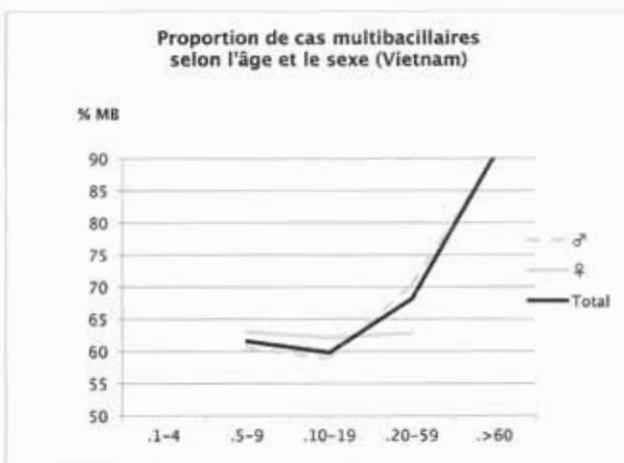
	MB	PB	p
<b>N</b>	<b>695</b>	<b>381</b>	
<b>Ethnie</b>			
Kinh	638	358	1
Autre	29	16	
<b>Sexe</b>			
♂	501	266	0.47
♀	194	115	
<b>Age</b>			
.5-9	41	27	0.025
.10-19	259	213	
.20-59	355	203	
≥60	15	6	

**Figure 3. Influence du sexe et de l'âge sur la proportion de cas multibacillaires dans un échantillon de 1 182 cas recueillis entre 1990 et 2009**

Figure 3A



Figure 3B



3A. selon la définition OMS-88  
3B. selon la définition OMS-96

## 2. GÉNÉTIQUE HUMAINE DE LA POLARISATION

Il existe de nombreux outils méthodologiques en épidémiologie génétique selon les données dont on dispose et les hypothèses que l'on souhaite tester. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 2. On remarquera qu'il est possible d'aborder la question d'une contribution génétique sur la seule base des liens familiaux sans disposer d'échantillons biologiques. Ces méthodes ADN-indépendantes sont faciles à mettre en œuvre et pour un coût faible, deux éléments importants dans le contexte du transfert de connaissance dans les pays endémiques. La section suivante illustre leur contribution à l'étude du déterminisme de la polarisation de la lèpre.

### 2.1. Analyses ADN-indépendante : corrélations familiales, études de jumeaux et de ségrégation

De nombreuses études ont établi que parmi les contacts proches d'un cas index (par exemple les individus vivant dans la même habitation), ceux qui sont apparentés au cas index sont significativement plus à risque de développer la lèpre *per se*. Malheureusement, aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement à la forme de lèpre développée par ces cas secondaires en fonction de leurs caractéristiques (âge, sexe etc.) ou de celles du cas index. À l'inverse, de nombreuses études de jumeaux ont étudié la polarisation en plus de la lèpre *per*

Tableau 2. Principaux types d'analyses utilisées en épidémiologie génétique

	Echantillon	Objectif*	Principe	Limitations	
Analyses ADN- indépendantes	Etude d'agrégation familiale	familles	Mettre en évidence un excès de risque familial pour la maladie étudiée	Comparaison du risque de développer la maladie chez les apparentés de sujets atteints et de sujets sains	Ne permet pas de différencier le risque lié à des facteurs génétiques et le risque lié à un mode de vie et/ou un environnement commun
	Etude de jumeaux	paires de jumeaux	Distinguer la contribution relative de facteurs génétiques de celle d'autres facteurs familiaux pouvant participer à l'agrégation familiale	Comparaison des taux de concordance phénotypique chez les jumeaux dizygotes et monozygotes	- Rareté des cas - Distinction mono et dizygote incertaine dans les études les plus anciennes
	Etude de ségrégation	familles ≥ 2 générations	Déterminer l'origine des corrélations familiales, et en particulier rechercher l'effet d'un gène majeur <sup>a</sup> , parmi l'ensemble des facteurs de risque génétiques et environnementaux	Modélisation mathématique du risque d'être atteint en fonction de l'effet d'un gène majeur, de corrélations familiales et de facteurs environnementaux	- Grands échantillons - Modèles génétiques simples uniquement
Analyses ADN- dépendantes	Etude de liaison	familles ≥ 2 enfants atteints	Localiser sur le génome des régions chromosomiques contenant un ou plusieurs gène(s) de susceptibilité	Etudier la corrélation entre la ressemblance phénotypique entre deux apparentés et leur ressemblance génotypique. Par exemple, dans la méthode classique des paires de germains atteints, on teste si, pour un marqueur donné, 2 frères/sœurs malades partagent plus de 50% d'allèles hérités de leurs parents.	Dans le contexte d'un phénotype infectieux complexe, pas de localisation fine des gènes d'intérêt mais définition d'une région de l'ordre de 5 à 10 mégabases
	Etude d'association	- en population : individus sains et atteints non apparentés - en familial : trios (enfant atteint et ses parents)	Identifier au sein d'une région particulière un variant génétique responsable d'un risque accru de maladie ou en déséquilibre de liaison <sup>b</sup> avec le variant génétique fonctionnel.	- Cas-témoin : comparer la fréquence des allèles ou des génotypes d'un marqueur donné chez des cas et des témoins non apparentés. - Intrafamilial : tester si chez les parents hétérozygotes pour le marqueur étudié il existe une transmission différentielle de leurs allèles aux enfants atteints.	- Cas-témoin : choix des témoins délicat : associations faibles causées par des structures génétiques particulières de population - Intrafamilial : nécessite le génotypage des parents des patients

<sup>a</sup> Le terme « gène majeur » ne signifie pas qu'il s'agit du seul gène intervenant dans le phénotype étudié mais que, parmi l'ensemble des gènes impliqués il en existe un dont l'effet est suffisamment important pour être distingué des autres.

<sup>b</sup> Il existe un déséquilibre de liaison entre deux locus lorsqu'il existe à la fois une liaison génétique forte et une association allélique, c'est-à-dire que non seulement les locus coségrègent d'une génération à l'autre au sein de la famille mais aussi leurs allèles s'associent préférentiellement au niveau de la population

se. Par exemple, une étude portant sur des couples de jumeaux dont au moins un était MB (classification de Madrid) a observé un taux de concordance de la forme MB supérieur chez les monozygotes (MZ) que chez les dizygotes (DZ) (70 % chez les MZ vs 20 % chez les DZ) ; tandis que pour la forme PB, les taux de concordance entre jumeaux MZ et DZ étaient très proches. Comme nous l'avons évoqué plus haut, il existe une plus grande proportion de MB chez les garçons. Ce biais contribue sans doute marginalement à l'augmentation du taux de concordance chez les jumeaux MZ vs les DZ (qui peuvent être de sexe différent). Mais d'autres études plus récentes ont pris en compte ce biais lors de l'analyse et ont également retrouvé une concordance plus importante chez les MZ que chez les DZ. Enfin, plusieurs études de ségrégation familiale réalisées aux Philippines, sur l'Île de la Désirade, en Thaïlande et au Brésil sont en faveur d'une contribution génétique significative dans le contrôle par l'hôte de la polarisation de la lèpre vers une forme PB ou MB.

## 2.2. Analyses ADN-dépendantes : liaison, association, gènes candidats et criblage du génome

### 2.2.1. Études de liaison région-candidate puis pangénomiques

Les premières études utilisant l'ADN ont été des études de liaison portant sur une région de taille limitée structurée autour d'un gène d'intérêt particulier du fait de sa fonction (gène candidat par hypothèse). Si la grande majorité de ces études a porté sur la lèpre *per se*, une étude de liaison sur six régions d'intérêt (10p13, 12q13 autour du gène *VDR*, 6p21 autour de *TNF*, 12p13 autour de *TNFR1*, 1p36 autour de *TNFR2* et 5q31-33 autour du groupe des cytokines) s'est intéressée à la polarisation de la lèpre telle que définie par Ridley et Jopling. Elle a mis en évidence une liaison significative avec la région 6p21 autour du gène *TNF*. Notons qu'aucun signal n'avait été identifié lors de l'analyse de la lèpre *per se*, suggérant qu'il existe bien un contrôle spécifique de la polarisation.

Les études de Jamieson et Miller sur un échantillon Brésilien ont rapporté une liaison de la lèpre *per se* avec les

régions 17q11-q21, 6p21 et 17q22 et 20p13. Ces études se sont aussi intéressées aux formes cliniques en définissant de façon inhabituelle deux groupes « TT » et « LL » (en effet, leur groupe « TT » rassemble les malades classés TT, BT et BB selon la classification de Ridley-Jopling, et « LL » les malades BL et LL). Elles ont retrouvé une liaison significative avec les régions 17q11 et 20p13 pour le groupe « LL » mais pas pour le groupe « TT ». Enfin, une étude de liaison au Malawi a identifié un signal significatif entre la « polarisation » et la région 21q22. Bien que les auteurs aient utilisé une méthode d'analyse très inhabituelle rendant l'interprétation des résultats plus difficile, la grande disparité entre la proportion d'enfants PB (87 %) et MB (13 %) pose un problème technique de puissance. De fait, l'importance de cette région n'a jamais été confirmée jusqu'à présent. La première étude de liaison pangénomique (c'est-à-dire analysant l'ensemble du génome sans se limiter à une région particulière) de la lèpre (et non de la polarisation), a été réalisée en Inde en 2001. L'échantillon rassemblait 224 familles incluant 245 paires de germains (c'est-à-dire frères et sœurs) atteints par la lèpre. Une liaison significative ( $p < 2 \cdot 10^{-5}$ ) a été observée avec la région 10p13. En dépit du titre de l'article (« A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13 »), cette analyse portait en réalité sur la forme PB puisque 98 % des enfants atteints présentaient une forme PB (définition de Madrid). Il était donc impossible à ce stade de décider si cet effet génétique influençait la lèpre *per se* ou bien était spécifique de la forme

PB, les deux phénotypes étant confondus dans l'étude. Toutefois, un argument fort en faveur d'un impact spécifique sur la polarisation PB est venu d'une étude ultérieure réalisée au Vietnam qui incluait un nombre équilibré de PB et de MB et où le signal de liaison en 10p13 n'a été retrouvé que dans le sous-groupe PB (OMS-88). Le test formel d'une hétérogénéité entre MB et PB quant à l'impact de la région 10p13 était significatif ( $p = 0.03$ ). Une seconde étude indienne, incluant très sensiblement les mêmes familles que la première (243 familles au total, dont 233 avec exclusivement des enfants PB), a identifié un second signal de liaison avec la région 20p12 : si l'étude vietnamienne ne rapportait pas de test d'hétérogénéité pour cette région identifiée plus tard, il est probable que cette région était également associée spécifiquement à la forme PB.

**2.2.2. Analyses d'association gène-candidat, région-candidate puis pangénomiques**

De très nombreuses études ont testé une association entre la lèpre *per se* et des variants génétiques localisés dans des gènes candidats par hypothèse, du fait de leur(s) fonction(s) connue(s). Les plus convaincantes impliquent des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, de la famille des « Toll like receptors » (TLR) et des cytokines. De façon similaire aux études de liaison, seul un sous-ensemble de ces études s'est penché sur les formes cliniques de la maladie (Tableau 3).

Cette stratégie d'études d'association avec un « gène-candidat » se heurte au problème classique des tests multiples (plusieurs gènes testés et plusieurs variants au sein de chacun de ces gènes) et de fait, peu de résultats ont pu être reproduits dans des études indépendantes. Ces réplifications sont absolument indispensables pour pouvoir envisager un lien de causalité. Seules les associations avec des variants au sein des gènes *TLR2* en Corée du Sud, en Ethiopie et au Malawi, *TNF $\alpha$*  en Inde et en Thaïlande, *MBL2* au Brésil et au Népal, *MRC1* au Brésil et au Vietnam et *MICA* en Chine et au Brésil

ont ainsi été retrouvées dans plus d'un échantillon. Le gène *IL-10* a quant à lui été associé à la polarisation dans deux échantillons brésiliens indépendants. D'autres associations n'ont été retrouvées qu'une seule fois et la réalité de leur implication biologique doit être considérée avec la plus grande prudence : *IFN $\gamma$*  puis *HLA-G* au Brésil, *TLR4* puis *LTA4H* en Ethiopie, *VDR*, *KIR2DS3* puis *HSPA1A* et *IL-23R* en Inde, *LTA* au Malawi, *C4* en Thaïlande, *IL-12B* au Mexique, *IL-12RB2* au Japon, *NRAMP1* au Mali, *LAMA2* en Indonésie et *DEFB1* au Mexique. Enfin une étude brésilienne illustre l'importance de la classification des formes de lèpre. Dans celle-ci, l'association du gène codant pour l'IL-17F avec la polarisation selon la classification de l'OMS-88 (MB vs PB, OR 3.2 pour l'allèle C) n'était plus significative si on utilisait la définition OMS-96. Cette inconsistance ne s'expliquait pas par un problème de puissance puisqu'elle était de 90 % dans cette seconde analyse (telle qu'estimée avec le logiciel QUANTO°, [www.ypdata.usc.edu/gxel/](http://www.ypdata.usc.edu/gxel/)).

Comme nous l'avons mentionné plus haut, une liaison de la région chromosomique 10p13 avec la forme PB de la lèpre a été identifiée en Inde et confirmée au Vietnam. Afin de caractériser l'identité moléculaire du ou des gènes de la région responsable de ce signal, nous avons réalisé une étude d'association fine de cette « région-candidate » s'étendant sur 9 mégabases (Mb) à l'aide de 1 522 marqueurs. L'échantillon primaire comprenait 294 familles nucléaires (parents et enfants) de la région de Hô-Chi-Minh ville incluant 303 enfants malades,

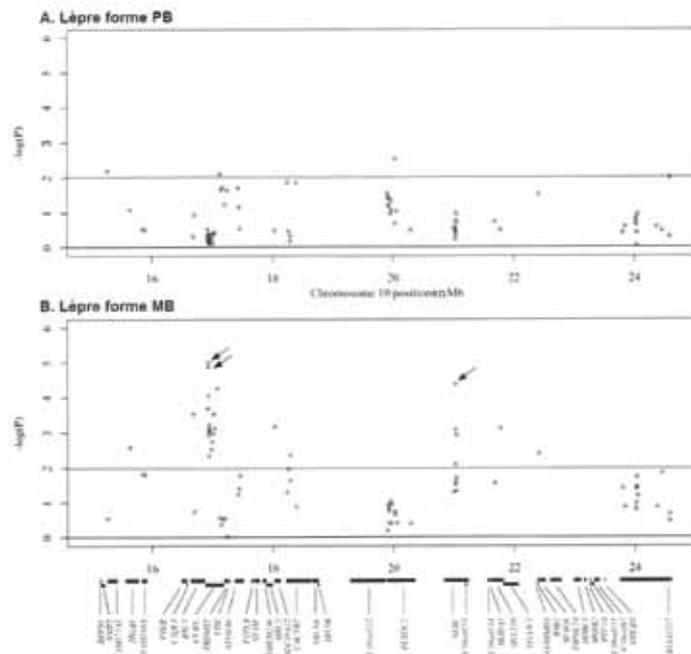
dont 63 % présentaient une forme MB selon la définition OMS-96. L'échantillon de réplification issu de la même région regroupait 192 familles nucléaires incluant 192 enfants malades dont 55 % MB. Trois marqueurs localisés dans les gènes codant pour les protéines nébulette (*NEBL*) et cubiline (*CUBN*) (distants de 3 Mb) étaient spécifiquement et indépendamment associés avec la forme MB (Figure 4). Compte tenu du nombre moins élevé de cas PB (200 contre 295 MB), la puissance de détection était certes plus faible que pour le groupe MB, mais supérieure à 65 % pour les marqueurs identifiés. Cependant, il ne faut pas oublier que dans un phénotype binaire, un signal peut être détecté parce qu'il prédispose à une réalisation particulière (e.g. PB) mais aussi parce qu'il est protecteur de la réalisation complémentaire (ici MB). Les individus de l'étude de liaison initiale pouvaient se ressembler quant à leur capacité à ne pas développer la forme MB et l'analyse d'association postérieure a pu identifier par symétrie des facteurs prédisposant à la forme MB... ou protégeant de la forme PB.

**Tableau 3. Gènes associés aux formes MB ou PB ou à la polarisation (MB vs PB)**

Gène	Type d'étude	Pays	Phénotype	Définition	Nombre MB/PB	p
<i>C4</i> <sup>22</sup>	Gène-candidat	Thaïlande	LL vs contrôles	Ridley-Jeping	174/27	<0.01
<i>CCDC122</i> <sup>23</sup>	Gène-candidat familial	Vietnam	MB vs contrôles	OMS-88	286/188	0.006
<i>DEFB1</i> <sup>24</sup>	Gène-candidat	Mexique	MB vs contrôles	Madrid	46/18	0.02
<i>HLA-DQ</i> <sup>25</sup>	Gène-candidat familial	Vietnam	MB vs contrôles	OMS-88	286/188	0.0003
<i>HLA-G</i> <sup>26</sup>	Gène-candidat	Brésil	MB vs contrôles	OMS-88	76/70	0.02
<i>HSPA1A</i> <sup>27</sup>	Gène-candidat	Inde	TT vs contrôles	Ridley-Jeping	0/49	0.03
<i>IFN<math>\gamma</math></i> <sup>28</sup>	Gène-candidat	Brésil	PB vs contrôles	Madrid	59/10	0.01
<i>IL-10</i> <sup>29,30</sup>	Gène-candidat	Brésil	MB vs PB	II	166/131	0.006
	Gène-candidat	Brésil	MB vs PB	II	143/59	<0.01
<i>IL-12B</i> <sup>31</sup>	Gène-candidat	Mexique	LL vs contrôles	Ridley-Jeping	41/0	<0.05
<i>IL-12RB2</i> <sup>32</sup>	Gène-candidat	Japon	MB vs PB	Madrid	130/46	<0.01
<i>IL-17F</i> <sup>33</sup>	Gène-candidat	Inde	MB vs PB	OMS-88	88/52	<0.05
<i>IL-23R</i> <sup>34</sup>	Gène-candidat	Inde	PB vs contrôles	OMS-88	416/427	0.02
<i>KIR2DS3</i> <sup>35</sup>	Gène-candidat	Brésil	LL vs TT	Ridley-Jeping	65/42	0.04
<i>LACC1</i> <sup>36,37</sup>	Gène-candidat familial	Vietnam	MB vs contrôles	OMS-88	286/188	0.0007
	GWAS	Chine	MB vs PB	OMS-88	305/397	< 10 <sup>-5</sup>
<i>LAMA2</i> <sup>38</sup>	Gène-candidat	Indonésie	MB vs PB	OMS-88	27/26	<0.005
<i>LRRK2</i> <sup>39,40</sup>	Gène-candidat	Inde	PB vs contrôles	OMS-88	137/74	< 10 <sup>-5</sup>
	GWAS	Chine	MB vs PB	OMS-88	305/397	0.0008
<i>LTA</i> <sup>41</sup>	Gène-candidat	Malawi	MB vs PB	II	26/184	0.003
<i>LTA4H</i> <sup>42</sup>	Gène-candidat	Ethiopie	MB vs PB	OMS-88	443/335	0.001
<i>MBL2</i> <sup>43,44</sup>	Gène-candidat	Brésil	MB vs PB	Madrid	159/36	0.012
	Gène-candidat	Népal	MB vs PB	OMS-88	581/343	0.01
<i>MICA</i> <sup>45,46</sup>	Gène-candidat	Brésil	MB vs PB	Madrid	753/45	0.01
	Gène-candidat	Chine	MB vs contrôles	X	50/19	<0.05
<i>MRC1</i> <sup>47</sup>	Gène-candidat familial	Vietnam	MB vs contrôles	OMS-88	373/331	global
	Gène-candidat	Brésil	MB vs contrôles	OMS-88	399/384	0.001
<i>NOD2</i> <sup>48</sup>	GWAS	Chine	MB vs PB	OMS-88	305/397	< 10 <sup>-4</sup>
<i>NRAMP1</i> <sup>49</sup>	Gène-candidat	Mali	MB vs PB	OMS-88	181/92	0.003
<i>RIPK2</i> <sup>50,51</sup>	Gène-candidat	Inde	PB vs contrôles	OMS-96	137/74	0.02
	GWAS	Chine	MB vs PB	OMS-88	305/397	0.0008
<i>TLR2</i> <sup>52,53</sup>	Gène-candidat	Malawi	MB vs PB	II	26/184	0.04
	Gène-candidat	Corée du Sud	MB vs contrôles	II	45/41	N/A
	Gène-candidat	Ethiopie	MB vs contrôles	OMS-88	298/138	0.02
<i>TLR4</i> <sup>54</sup>	Gène-candidat	Ethiopie	MB vs PB	OMS-88	298/138	0.05
<i>TNF<math>\alpha</math></i> <sup>55,56</sup>	Gène-candidat	Inde	MB vs contrôles	Madrid	121/107	0.01
	Gène-candidat	Thaïlande	MB vs contrôles	OMS-96	24/13	0.04
<i>VDR</i> <sup>57</sup>	Gène-candidat	Inde	MB vs PB	Madrid	124/107	0.001

La première étude d'association pangénomique (GWAS pour Genome Wide Association Study) a été publiée par une équipe chinoise en 2009. Elle a inclus 706 cas et 1 225 contrôles, et a été étoffée en 2011 avec 3 000 contrôles complémentaires. Cinq cents mille marqueurs génétiques répartis sur l'ensemble du génome ont été analysés dans cet échantillon. Les signaux les plus prometteurs ont été testés dans un second échantillon dit de réplication incluant 3 254 cas et 5 955 témoins, également chinois, principalement de la Chine de l'Est mais aussi issus de minorités ethniques. Cette étude a ainsi identifié un total de 18 polymorphismes significativement associés à la lèpre et localisés dans huit gènes : *HLA-DR-DQ*, *RIPK2* (codant pour le « Receptor-Interacting Protein Kinase 2 »), *TNFSF15* (Tumor Necrosis Factor SuperFamily member 15), *CCDC122* (Coiled-Coil Domain Containing 122), *LACCI* (LACcase Containing domain 1), *NOD2* (Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2), *RAB32* (protéine Rab32) et *IL-23R* (récepteur de l'interleukine 23). Une hétérogénéité entre les groupes MB et PB (OMS-88) a été observée pour quatre polymorphismes dans quatre gènes (*LACCI*, *LRRK2*, *NOD2*, and *RIPK2*). Deux études menées en Inde et au Vietnam ont testé ces associations en utilisant les mêmes marqueurs que ceux du GWAS chinois. Au Vietnam, dans un échantillon familial incluant 286 MB et 188 PB selon la classification OMS-88, les signaux localisés dans les gènes *HLA-DR-DQ*, *RIPK2*, *CCDC122* et *LACCI* ont été répliqués ( $p < 0.05$ ) et l'effet était plus fort chez les patients MB pour tous les marqueurs à l'exception de *CCDC122*. Dans l'étude cas-témoin indienne à l'effectif relativement faible (211 cas dont 74 PB et 137 MB selon la classification OMS-88), seuls les signaux dans les gènes *LRRK2* et *RIPK2* ont été retrouvés ; l'effet observé était systématiquement plus significatif chez les patients PB. L'ensemble de ces résultats suggère qu'une straté-

**Figure 4. Association des marqueurs génétiques de la région de liaison 10p13 avec la forme paucibacillaire (4A – 200 atteints) et multibacillaire (4B – 259 atteints) de la lèpre**



Chaque point représente un des 255 marqueurs génétiques identifiés dans l'étude primaire. En abscisse, la position du marqueur sur le chromosome. En ordonnée la valeur de p-value combinée de l'étude primaire et de la réplication, exprimée en  $-\log$  décimal. Les flèches indiquent les 3 marqueurs génétiques les plus significatifs au sein des 2 gènes les plus prometteurs, *NEBL* et *CUBN*. Les 39 gènes codant pour des protéines ont été positionnés d'après le build GRCh37.p11 corrigé par HG544 PATCH. La ligne horizontale correspond à une valeur de p nominale de 0.001, seuil de significativité pour la réplication.

#### Les différentes classifications de la lèpre utilisées dans l'article :

**Madrid (1953)** : L (Lepromatous), B (Borderline) et T (Tuberculoid) selon des critères cliniques (aspect des lésions cutanées et nerveuses), bactériologiques (indice bactériologique), immunologiques (réaction à la lépromine) et histologiques (nature de l'infiltrat).

**Ridley-Jopling (1966)** : LL (Lepromatous Lepromatous), BL (BorderlineLepromatous), BB (Borderline Borderline), BT (Borderline Tuberculoid) et TT (Tuberculoid Tuberculoid) selon des critères cliniques, bactériologiques, immunologiques et histologiques.

**OMS (1982)** : MB (Multibacillaire) et PB (Paucibacillaire) selon les classifications de Ridley et Jopling/Madrid et de l'IB ; MB = LL + BL + BB (ou B et L) ou  $IB \geq 2$  ; PB = BT + TT (ou T) et  $IB \leq 1$ . L'IB correspond à la moyenne sur plusieurs sites (lobes d'oreille, lésion cutanée, mucus nasal) du nombre de bacilles par champ sur le frottis observé au microscope (échelle logarithmique) : un IB = 3 correspond ainsi à une moyenne de 1000 bacilles par champ.

**OMS (1988)** : MB = LL + BL + BB ou  $IB \geq 1$  ; PB = BT + TT et  $IB = 0$ .

**OMS (1996)** : MB (Multibacillaire) et PB (Paucibacillaire) selon le seul nombre de lésions cutanées ( $>/\leq 5$ ).

gie en série qui étudie d'abord la lèpre *per se* puis dans un second temps le groupe de PB et le groupe de MB n'est probablement pas très efficace. La stratégie optimale pour identifier les facteurs génétiques qui influencent la polarisation consiste à affiner au mieux le phénotype, à équilibrer les effectifs au sein de chaque classe et à tester ce phénotype de polarisation dans son entier ; et non à partitionner en sous-groupe, ce qui entraîne une perte de puissance importante. Cette stratégie est éprouvée dans l'analyse des traits quantitatifs où de nombreuses études ont démontré que la binarisation était une source majeure de perte de puissance, du fait de la taille des sous-échantillons mais également en raison de la perte du sens biologique véhiculé par la mesure quantitative lors du processus de dichotomisation.

Un second GWAS à faible couverture (48 000 marqueurs couvrant 2 092 gènes sur les 25 000 du génome) a été réalisé en 2010 dans une population indienne. L'échantillon primaire comportait seulement 258 cas et 300 contrôles de la région de New Delhi. Des marqueurs dans les gènes *TLR1* et *HLA-DRB1/DQA1* étaient significativement associés à la lèpre *per se*. Le test d'hétérogénéité entre les groupes MB et PB (définition OMS-88) n'était pas significatif pour l'association avec les marqueurs de ces deux gènes.

Nous menons actuellement le premier GWAS mondial à partir de données familiales. Plusieurs phénotypes sont étudiés comme la lèpre *per se*, les formes MB et PB, la polarisation, la réaction de réversion et le résultat du test de Mitsuda (lorsqu'il était disponible). Parmi les 2 784 individus de l'échantillon inclus dans les analyses épidémiologiques, 2 236 (dont 683 enfants atteints, 362 MB et 307 PB selon OMS-88) ont été génotypés pour ~500 000 marqueurs génétiques. Les résultats préliminaires concernant la polarisation ont été présentés au XVIII<sup>ème</sup> Congrès International de la Lèpre à Bruxelles en septembre 2013. Ils révèlent des signaux différents pour les formes MB et PB ainsi que des

marqueurs génétiques qui influencent la dynamique de la polarisation. Ces signaux prometteurs sont en cours de réplification dans un second échantillon vietnamien d'un millier de patients composé à part égale de cas MB et PB.

## DISCUSSION

Bien que moins abondantes que les études sur la lèpre *per se*, les analyses sur les facteurs de risque épidémiologiques et génétiques qui influencent la polarisation de la lèpre ont tout de même conduit à des résultats intéressants. Ainsi, les hommes qui développent la lèpre à un âge plus avancé ont un risque significativement plus élevé de manifester une forme MB, et ce quel que soit le fond ethnique. En revanche, les études sur l'impact du BCG sont moins concluantes et il faudra attendre les résultats de nouvelles études sur de grands échantillons. Sur le plan génétique, des études de liaison et d'association ont montré que de nombreux gènes semblent jouer un rôle spécifique à une forme particulière de lèpre (MB ou PB) ou encore influencer le spectre de polarisation en soi, c'est-à-dire MB vs PB. En particulier, cinq gènes ont été impliqués dans ces phénotypes dans au moins deux échantillons indépendants : *MBL2* (MB vs PB), *MRC1* (MB vs contrôles), *TLR2* (MB vs contrôles), *TNFA* (MB vs contrôles) et *MICA* (MB vs PB ou MB vs contrôles). Enfin, un criblage positionnel de la région 10p13, liée à la forme PB dans deux échantillons indien et vietnamien a permis d'identifier *NEBL* et *CUBN* comme des gènes prometteurs. Des études fonctionnelles doivent maintenant élucider le mécanisme par lequel ces différents gènes impactent sur la polarisation.

La liste de gènes rapportée pour le phénotype de polarisation est moindre que celle pour la lèpre *per se*, composée de plus de 70 gènes. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer un tel différentiel. En premier lieu, un manque de puissance *intrinsèque* car le nombre de cas MB ou PB est par définition plus faible que celui de cas de lèpre *per se*.

Il est d'ailleurs notable que la majorité des associations rapportées concernent la forme MB qui est la plus fréquente dans les pays endémique à l'exception de l'Inde. Ensuite, un biais de classement entre les formes MB et PB peut également conduire à une perte de puissance, une situation parfaitement illustrée par l'étude de *IL-17F*. Enfin, de façon regrettable, la majorité des études génétiques sur la polarisation ne prennent pas en compte les facteurs de risques connus (âge et sexe). L'étude de la lèpre *per se* a pourtant clairement établi que l'intégration de ces covariables était essentielle. À titre d'exemple, l'association de la lèpre *per se* avec *PARK2* ou *LTA* est 3 à 5 fois plus importante chez les sujets jeunes. Il est donc vital de planifier correctement des études visant spécifiquement à identifier les facteurs génétiques impliqués dans la polarisation de la lèpre et non pas seulement de présenter des sous-analyses dans le cadre d'études portant sur la lèpre *per se*. En particulier, comparer des individus MB (ou PB) avec des témoins ne permet pas de déterminer si les gènes identifiés sont responsables de l'infection, de la survenue de la forme particulière de lèpre voire même de la lèpre *per se* ! En revanche, contraster des individus MB aux PB garantit d'identifier des déterminants « spécifiques » à la polarisation, qu'ils soient d'ailleurs génétiques ou non.

La diminution drastique des coûts de génotypage a permis l'essor des GWAS. Cependant, le coût d'un GWAS pour 1 000 individus est de l'ordre de 250 000 euros, et de tels financements sont rarement disponibles pour les maladies tropicales négligées. Parmi celles répertoriées par l'OMS, seules la lèpre (706 cas et 1 225 contrôles en Chine), la dengue (pour le phénotype « dengue avec syndrome de choc », 2 008 cas et 2 018 contrôles au Vietnam) et la podocariose (194 cas et 203 contrôles en Ethiopie) ont bénéficié d'un GWAS pour l'étude de leur prédisposition génétique chez l'homme. À titre de comparaison, des dizaines de GWAS sur le diabète, la maladie de Crohn ou encore la tuberculose ont été réalisées, impliquant parfois

plus de 75 000 cas. De plus, seules des analyses variant par variant ont été réalisées dans les études sur les maladies tropicales négligées. Il est absolument nécessaire de développer des approches plus fines comme des analyses d'interaction gène\*gène, gène\*environnement ou encore des analyses en cascade qui recherchent un effet cumulé des gènes de la dite cascade. En effet, l'existence de tels phénomènes a été démontrée dans de nombreuses pathologies communes. Le GWAS chinois a bien mis en évidence que quatre des gènes identifiés appartiennent à une même voie de signalisation autour de *NOD2*, mais sans attribuer de risque relatif global à cette voie de signalisation. De même, la voie de signalisation impliquant *PARK2* et *LRRK2* (et retrouvée dans la survenue de forme précoce de maladies de Parkinson) mérite d'être explorée.

Les promesses des GWAS restent grandes. Cependant, ils ont rarement la puissance suffisante pour isoler des variants rares qui ont potentiellement des effets forts et donc informatifs quant à la physiopathologie de la maladie étudiée. Pour détecter des mutations rares ou uniques, les équipes de généticiens qui étudient des maladies à hérédité mendélienne utilisent le séquençage de gènes candidats en raison de leur fonction connue, de l'ensemble des régions codantes du génome (études dites de l'exome) et bientôt de l'ensemble du génome. Ces données de séquençage, technologiquement et financièrement de plus en plus accessibles, permettront de bâtir des ponts entre l'hérédité complexe et l'hérédité mendélienne. Une autre limite de ces études génétiques, commune à toute maladie complexe, est qu'« association n'est pas fonction ». D'une part, le variant génétique associé n'est pas forcément le variant « causal ». Ensuite, la caractérisation du rôle physiopathologique par des études fonctionnelles *ad hoc* ne suit pas le rythme exponentiel de découverte de nouveaux gènes. En réalité, hormis les gènes-candidats, peu de gènes sont explorés sur le plan mécanistique. Le seul exemple pour la lèpre est pour l'instant *PARK2*, mais ils sont plus

nombreux si l'on considère l'ensemble des maladies explorées par des GWAS. À défaut d'études fonctionnelles propres à la lèpre, certains gènes ont bénéficié d'explorations pour d'autres maladies qui partagent un fond génétique commun avec la lèpre. C'est en particulier le cas des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI). Des études ont ainsi mis en évidence des voies de signalisation communes entre la lèpre et la maladie de Crohn, dont l'origine bactérienne est toujours débattue. L'analogie peut être poussée plus loin, en comparant les deux versants des MICI, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, avec les deux pôles cliniques de la lèpre. En effet, la forme PB, comme la maladie de Crohn, implique préférentiellement une signalisation Th1 tandis que la forme MB, comme la rectocolite hémorragique, implique plutôt la voie Th2. Les GWAS sur les deux MICI ont bien mis en évidence que l'essentiel des gènes était commun aux deux pathologies et que seul un petit nombre semblait spécifiquement associé à l'une des deux pathologies. Un défaut de puissance statistique ne saurait ici être invoqué compte tenu de la taille des échantillons (jusqu'à 75 000 cas). Cette analogie invite aussi la communauté des scientifiques travaillant sur la lèpre à s'appuyer sur les avancées génétiques des MICI en vue de proposer une architecture aux déterminants génétiques de la lèpre.

Au vu des résultats des 30 dernières années, la communauté scientifique peut légitimement fonder des espoirs dans l'étude de la génétique humaine de la lèpre et de sa polarisation. Sans perdre de vue que la caractérisation précise du phénotype est cruciale pour pouvoir identifier de nouveaux gènes. Tant que *M. leprae* ne pourra être cultivé *in vitro*, limitant de fait les études biologiques conventionnelles, l'approche par génétique inverse « du gène à la fonction » restera incontournable. Les avancées ne pourront venir que de la collaboration étroite de cliniciens, de biologistes, d'épidémiologistes et de généticiens. La lèpre, si longtemps source d'isolement des patients et de division des hommes,

ne pourra être éradiquée que par l'union la plus large des différentes composantes de la communauté scientifiques... une leçon qu'il ne faudra jamais oublier.

1. *Laboratoire de Génétique des Maladies Infectieuses, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U980, Paris, France.*

2. *Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Institut Imagine, Paris, France.*

3. *Unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses, Institut Pasteur, Paris, France.*

4. *Hospital for Dermato-Venerology, Ho Chi Minh City, Vietnam.*

5. *McGill International TB Centre, The Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada.*

6. *Departments of Medicine and Human Genetics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.*

7. *URC, CIC, Necker and Cochin Hospitals, Paris, France.*

\* *Auteur correspondant ; e-mail : alexandre.alcais@inserm.fr*

#### Remerciements

Nous remercions Laurent Abel, Jean-Laurent Casanova et l'ensemble des membres de l'unité Inserm U980 pour leur soutien et leurs critiques constructives. Nous remercions particulièrement Frédégonde About, Béatrice de Lisle et Fabienne Jabot-Hanin pour leur aide précieuse pour les figures et leur relecture attentive du manuscrit. JG est financé par la Fondation pour la Recherche Médicale, ES est Chercheur National du Fonds de la Recherche en Santé du Québec et un International Research Scholar de l'Institut Médical Howard Hughes. Ce travail a reçu le soutien du programme blanc de l'Agence Nationale de la Recherche, du programme MALTALEP de l'Ordre de Malte et du Canadian Institute of Health Research (CIHR).

**Bibliographie** : Une version de l'article où figurent les références bibliographiques est disponible sur le site de l'ALLF : <http://sfdermato.actu.com/allf/> ou sur demande à la rédaction.

## ■ LA LÈPRE D'INOCULATION SUR TATOUAGE : UNE CURIOSITÉ CULTURELLE

Nicolas Kluger\*

Depuis le début du xx<sup>e</sup> siècle, et notamment l'inoculation accidentelle de l'assistant d'Émile Marchoux par ce dernier lors d'une intervention chirurgicale sur un patient lépreux<sup>1</sup>, l'inoculation traumatique de *M. leprae* a été démontrée à plusieurs reprises dans des situations diverses et variées (vaccination contre la variole, morsure de chien, erreur de seringue entre patients...) )<sup>2-5</sup>. La lèpre d'inoculation sur tatouage constitue une curiosité culturelle rare, qui semble aujourd'hui quasi-exclusivement rencontrée en Inde.

La lèpre d'inoculation sur tatouage a été mentionnée pour la 1<sup>ère</sup> fois par Mitsuda en 1926 (cité par Beerman et Lane<sup>6</sup>). En Inde, le premier cas de lèpre tuberculoïde sur tatouage, survenu six ans après la réalisation de ce dernier, a été rapporté par Lowe et Chatterjee à Calcutta en 1939<sup>7</sup>. Depuis, de nombreux cas de lèpre d'inoculation sur tatouage ont été rapportés, essentiellement en Inde<sup>8</sup>.

Le tatouage est pratiqué dans certaines régions de l'Inde chez les femmes pour des raisons ornementales, sociales, religieuses et thérapeutiques<sup>8</sup>. Les femmes obtiennent le plus souvent un tatouage avant ou lors du mariage. Certaines croyances populaires prétendent que les femmes qui ne sont pas porteuses de tatouage s'exposent à un risque de malédiction lors de leur décès, avec une existence empreinte de douleurs et de souffrances dans l'au-delà. Les tatouages peuvent également servir de marques d'identification, principalement le nom de la femme ou celui de son mari, ou aussi thérapeutique pour traiter des douleurs articulaires, ou simplement masquer des lésions dépigmentées sur la peau<sup>8</sup>.

Dans les villages, les femmes sont ainsi nombreuses à se faire tatouer, lors des marchés ou à l'occasion de célébrations religieuses. Le motif décoratif, choisi par la cliente, est réalisé par une tatoueuse itinérante qui voyage de village en village<sup>8</sup>. Le geste est

réalisé en l'absence d'asepsie et dans l'ignorance des pratiques de stérilisation, en utilisant des aiguilles à tricoter attachées ensemble. Ces dernières sont utilisées à plusieurs reprises, notamment pour d'autres tatouages et chez d'autres femmes<sup>8</sup>. Le bacille de Hansen est donc probablement inoculé lors de piqûres effectuées après avoir tatoué précédemment une patiente ayant une forme multibacillaire de lèpre. Le fait que certaines femmes usent du tatouage pour masquer des lésions hypochromiques, « blanches » comme le mentionne Ghorpade, laisse même penser que des lésions de lèpre tatouées pourraient être à l'origine de la dissémination.

Les cas d'importation ou hors de l'Inde sont exceptionnels. Deux cas de lèpre tuberculoïde ont été signalés chez deux marines américains qui avaient été tatoués à Melbourne (Australie) par le même tatoueur, un même jour en Juin 1943<sup>9</sup>. Les lésions s'étaient développées deux ans et demi et trois ans après le tatouage<sup>9</sup>. En 1990, Itamar rapportait dans les *Annales de dermatologie* un cas de lèpre lépromateuse chez une jeune brésilienne de 19 ans ayant débuté par un léprome sur tatouage<sup>10</sup>. Hormis ces quelques observations, tous les autres cas de lèpre d'inoculation rapportés proviennent en fait d'Inde.

Cliniquement, la lèpre d'inoculation est plus souvent de forme tuberculoïde que lépromateuse, quoique toutes les formes ont été décrites. La plus grande série de lèpres d'inoculation sur tatouage a été décrite dans l'état du Chhattisgarh où la lèpre est endémique avec une prévalence de 1,3 pour 1 000<sup>8</sup>. Dans sa série, Ghorpade rapporte ainsi 31 femmes vues sur une période de 16 ans (31/8 029 patients lépreux soit 0,003 % du total) pour lesquelles la lèpre a débuté sur le site du tatouage. Le délai d'apparition après tatouage variait principalement entre 10 et 20 ans (extrêmes 6-23 ans). Mais des délais plus courts ont été décrit<sup>9,10</sup>, ainsi

que plus longs (jusqu'à 40 ans après)<sup>11</sup>. Dans 29 cas, la lèpre était paucibacillaire, et multibacillaire dans les 2 cas restants<sup>8</sup>. Vingt-cinq patients présentaient une forme tuberculoïde tuberculoïde (TT) ; la lésion consistait alors en une plaque unique hypopigmentée et/ou érythémateuse avec anesthésie ou hypoesthésie restreintes au tatouage. Plus rarement les lésions étaient multiples, la première ayant débuté sur le site du tatouage. Une hypertrophie d'un tronc nerveux était retrouvée dans 11 cas sur 25. L'histologie cutanée retrouvait des granulomes épithélioïdes et lymphocytaires avec quelques cellules géantes de Langhans et du pigment de tatouage au sein des granulomes. Trois patients avaient une forme indéterminée. Deux patientes étaient atteintes d'une lèpre BL et la dernière d'une lèpre lépromateuse polaire<sup>8</sup>. Chez ces dernières patientes, des BAAR étaient retrouvés dans les biopsies cutanées. Des critères diagnostiques ont été proposés par Ghorpade (Tableau 1)<sup>8</sup>. Comme les autres formes de lèpre, la lèpre d'inoculation sur tatouage répond très bien aux traitements recommandés par l'OMS<sup>8,12,13</sup>.

En définitive, il reste important devant toute réaction granulomateuse diagnostiquée sur un tatouage que l'on

**Tableau 1. Critères de diagnostic de la lèpre d'inoculation sur tatouage selon Ghorpade<sup>8</sup>**

1. Début de la première lésion lépreuse après tatouage, sur le site du tatouage.
2. Localisation d'une lésion lépreuse isolée sur un seul tatouage
3. Preuve histologique de la lèpre et de pigment du tatouage
4. Absence d'autre lésion cutanée avant tatouage
5. Mise en évidence de *M. leprae* dans les instruments de tatouage si possible



Lèpre tuberculoïde sur tatouage traditionnel (Collection Dr Ashok Ghorpade).

peut qualifier d'« amateur », réalisé en Inde ou dans une autre zone d'endémie lépreuse, d'évoquer le diagnostic de lèpre d'inoculation. Cependant, il ne faut pas oublier la possibilité d'une tuberculose d'inoculation<sup>14,15</sup>, d'une sarcoïde cutanée révélée par une réaction sur tatouage (*scar sarcoidosis*)<sup>16</sup>, ou encore la possibilité d'une réaction à corps étranger<sup>17</sup>.

Nous ne saurions que trop décourager les occidentaux adeptes du tatouage « primitif » d'éviter de se faire tatouer dans ces zones d'endémies de façon traditionnelle, ou alors en prenant les précautions élémentaires que sont l'utilisation de matériel stérile et/ou à usage unique<sup>18</sup>.

\*Department of dermatology,  
allergology and venereology,  
University of Helsinki, Helsinki  
University Central Hospital,  
Meilahdentie 2, PO Box 160,  
00029 HUS, Finland

#### Références

1. Marchoux E. « Un cas d'inoculation accidentelle du bacille de Hansen en pays non lépreux. » *Int. J. Leprosy* 1934 ; 2:1-9.
2. Lagoudaky S. « Preliminary note on self-inoculation of leprosy. » *J. Trop. Med.* 1936 ; 39:81-83.
3. Sehgal V.-N., Rege V.-L., Vadiraj N. « Inoculation leprosy subsequent to small pox vaccination. » *Dermatologica* 1970 ; 141:393.
4. Kapoor T.-R., Bhale Rao S.-M. « Post traumatic tuberculoid leprosy. » *Lepr. India* 1979 ; 51:11.
5. Gupta C.-M., Tutakne M.-A., Tiwari V.-D., Chakrabarty N. « Inoculation leprosy subsequent to dog bite. » *Ind. J. Lepr.* 1984 ; 56:919-920.
6. Beerman H., Lane R.-A. « Tattoo; a survey of some of the literature concerning the medical complications of tattooing. » *Am. J. Med. Sci.* 1954 ; 227:444-64.
7. Lowe J., Chatterjee S.-N. « Scarification, tattooing in relation to leprosy lesions of skin. » *Lepr. India* 1939 ; 11:14-8.
8. Ghorpade A. « Inoculation (tattoo) leprosy: a report of 31 cases. » *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002 ; 16:494-9.

9. Poritt R.-J., Olsen R.-E. « Two simultaneous cases of leprosy developing in tattoos. » *Am. J. Path.* 1947 ; 23:805-7.
10. Itamar B.-S. « Un cas de lèpre lépro-mateuse inoculée par tatouage. » *Ann. Dermatol. Venereol.* 1990 ; 117:631-3.
11. Singh R.-K. « Tattoos and paucibacillary leprosy. » *Travel. Med. Infect. Dis.* 2009 ; 7:325-6.
12. Ghorpade A. « Ornamental tattoos and skin lesions. » *Int. J. Dermatol.* 2009 ; 48:11-3.
13. Mittal R.-R., Singla A., Gupta R. « Inoculation leprosy after tattooing. » *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2002 ; 68:116-116.
14. Ghorpade A. « Lupus vulgaris over a tattoo mark--inoculation tuberculosis. » *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003 ; 17:569-71.
15. Ghorpade A. « Tattoo inoculation lupus vulgaris in two Indian ladies. » *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006;20:476-7.
16. Ghorpade A. « Inoculation sarcoidal granulomas on blue-black tattoos in seven ladies. » *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006 ; 20:349-50.
17. Kluger N., Plantier F., Moguelet P., Fraitag S. « Les tatouages : histoire naturelle et histopathologie des réactions cutanées. » *Ann. Dermatol. Venereol.* 2011 ; 138:146-54 ; quiz 144-5, 155.
18. Lars Krutak, Tattoo Anthropologist. <http://www.larskrutak.com/>, accédé le 18 juillet 2013.

### ■ COMPTE-RENDU DU 18<sup>e</sup> CONGRÈS INTERNATIONAL SUR LA LÈPRE (Bruxelles, 16-19 septembre 2013)

A. Mahé, G.-Y. de Carsalade

*Georges-Yves de Carsalade et moi-même avons voulu donner aux lecteurs du BALLF un aperçu de cette importante réunion, et ce dès que c'était possible – autrement dit, lors du numéro suivant du BALLF : pari tenu !*

*Bien entendu, il n'était pas possible d'effectuer une revue exhaustive des différentes communications orales ou affichées présentées lors du Congrès. Les limites de cette « revue » tiennent ainsi au fait que nous n'avons pu assister – même en nous répartissant autant que possible les tâches ! – à toutes les présentations orales ; mais aussi, sans doute, à une certaine subjectivité, suscitée à l'occasion d'un thème nous intéressant plus particulièrement...*

*Quoiqu'il en soit, nous espérons que la lecture de ce compte-rendu permettra aux lecteurs du BALLF de profiter du formidable concentré de connaissances diffusé à cette occasion, même s'il est imparfait !*

#### **Chimioprophylaxie**

Plusieurs présentations (plénières, communications orales) (Smith C., équipe de Richardus des Pays-Bas) ont fait le point des connaissances sur ce sujet véritablement phare du Congrès. Les données les plus convaincantes proviennent de l'étude COLEP menée au Bangladesh (*Patient-related factors predicting the effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in contacts: 6 year follow up of the COLEP cohort in Bangladesh. Feenstra S. G., et al. Lepr. Rev. 2012 Sep. ; 83:292-304*), laquelle, à partir de 1 000 patients et 20 000 contacts, a retrouvé un effet protecteur moyen d'une dose de rifampicine d'environ 50 % (57 %) sur l'apparition de nouveaux cas parmi les contacts. Cet effet était retrouvé sur les deux premières années de suivi, et se maintenait sur les quatre années suivantes (soit 6 ans au total), sans « rattrapage » apparent des cas (dont le diagnostic n'aurait été en quelque sorte que différé). L'effet protecteur semblait surtout important chez les contacts familiaux mais sans lien génétique avec le cas index, puis sur les contacts extrafamiliaux (voisins, collègues), et enfin sur les contacts familiaux avec liens génétiques. L'effet protecteur était constaté aussi bien avec des cas index MB que PB (bien que plus importante dans ce dernier groupe).

Par ailleurs, l'effet protecteur du BCG, connu de longue date, a été suggéré à partir de la surveillance de contacts définis selon les mêmes degrés de proximité. Cet effet pourrait de plus être additif avec celui d'une prise

unique de RMP. Un grand essai (étude MALTALEP, 10 000 patients dans chaque bras), débuté en juin 2012 au Bangladesh, essaiera de répondre à la question de l'intérêt d'associer une chimioprophylaxie par rifampicine 2 mois plus tard après une (re)vaccination par le BCG des cas contacts.

#### **Commentaire de la rédaction**

*Ceci soulève cependant une question cruciale : l'acceptabilité par les contacts de telles mesures – ce qui revient en premier lieu à l'acceptabilité par les cas index d'informer leurs proches. Si celle-ci semblait relativement bonne dans les populations sollicitées dans le cadre des études référencées pour les contacts vivant sous le même toit, elle apparaissait sans surprise franchement médiocre pour les contacts extrafamiliaux du fait de la forte stigmatisation restant liée à la maladie. De plus, rien ne dit que l'acceptabilité familiale serait correcte (ou même souhaitable) dans d'autres populations. Il faut de plus garder à l'esprit qu'agir sans l'accord du cas index serait totalement contreproductif, l'adhésion au traitement du patient pouvant s'en trouver gravement altérée.*

*L'autre question que l'on peut se poser, comme dans tout protocole thérapeutique de la lèpre, est la suivante : un recul de 6 ans est-il suffisant pour valider un tel protocole ? On se rappelle que, dans les années 1980, on avait testé des protocoles thérapeutiques curatifs intensifs sur 1 mois (comprenant de la rifampicine tous les jours) : tous les patients « guérissaient », mais une majo-*

*rité rechutait 10 ans plus tard... Dans le cadre d'une chimioprophylaxie, les cas contacts contaminés auraient sans doute une charge bacillaire bien inférieure, et une dose serait probablement suffisante dans la majorité des cas, mais, bizarrement, il semble que le groupe des cas contacts de cas MB soit celui profitant le moins de la chimioprophylaxie. Les auteurs de l'article proposent pour ce groupe de tester dans de futurs essais l'effet de deux doses de rifampicine.*

*Ces données sont toutefois susceptibles de modifier considérablement la prise en charge de cette maladie, jusqu'ici basée sur un dépistage passif (plus rarement actif) de cas éventuels dans l'entourage de cas index, et peut être envisagée sérieusement à titre d'option pouvant permettre d'accélérer la baisse de l'incidence des nouveaux cas de lèpre qui, comme chacun le sait, stagne depuis plusieurs années. On attend non sans une certaine impatience une prise de position des instances officielles de définition des modalités de prise en charge des patients malades de la lèpre sur ces points.*

#### **Dépistage actif des cas**

L'autre volet d'une prise en charge plus volontariste, non pas seulement des patients malades mais également des sujets apparaissant les plus exposés (autrement dit : les contacts des cas diagnostiqués), consisterait en un dépistage actif des cas dans leur entourage. Plusieurs présentations se sont intéressées à la question. Des techniques particulières ont ainsi été évoquées : initiative « touch your skin » (les individus testant eux-même

leur sensibilité ; des troubles de la sensibilité ainsi détectés étaient confirmés chez 66 % des patients) ; dépistage des sujets à risque par des examens sanguins de divers types.

### Aspects diagnostiques

Ces aspects peuvent être considérés sous plusieurs angles.

#### Apport des examens sanguins

(Geluk et al., Oliveira et al., Duthie et al., Cardoso et al.)

La possibilité de disposer d'un examen complémentaire sanguin visant à affirmer ou éliminer le diagnostic de lèpre est un sujet ancien qui n'a pour l'instant pas eu de réponse satisfaisante. Quelques progrès semblent toutefois à signaler dans ce domaine. Ainsi, la production d'anticorps anti-LID-1 semble plus intéressante que la classique recherche d'anti-PGL-1 ; les deux techniques peuvent d'ailleurs dorénavant être couplées. Un test « rapide » reposant sur ces principes a été récemment standardisé (NDO-LID). La place de ces examens sérologiques pourrait en fait plutôt être au niveau du dépistage des sujets contacts particulièrement à risque de développer ultérieurement une « lèpre-maladie ».

Une autre approche est celle de la recherche de production d'interféron gamma (équivalent de Quantiféron®), ce qui pourrait être intéressant pour le diagnostic cette fois des PB (dont la sérologie, quel que soit l'antigène testé, est en effet le plus souvent négative). Un test sanguin se propose d'ailleurs de coupler la recherche d'anti LID-1, et la production d'interféron.

De nouveaux tests cutanés à type d'IDR ont également été présentés.

#### Imagerie

Des résultats intéressants ont été rapportés pour l'étude des gros nerfs périphériques par l'échographie couplée au doppler (qui permet l'étude des flux sanguins et donc de l'inflammation) (Jain et al.). En effet, outre une mesure objective, reproductible et comparable au cours de l'évolution du diamètre et de la structure des nerfs superficiels atteints,

la présence au doppler d'un flux sanguin accéléré représentait un argument solide en faveur d'une névrite réactionnelle, et donc d'un traitement actif de cet état.

#### Commentaire de la rédaction

*D'une façon générale, des échographes (munis ou non de doppler) sont disponibles dans de nombreuses cités, et le développement de cet examen simple, non invasif, et relativement peu coûteux, nous semble intéressant à connaître pour certains cas difficiles.*

#### Exploration électrique

Des études électromyographiques de patients ont été présentées. Si leur intérêt descriptif est appréciable, leur intérêt dans la pratique reste à préciser.

#### Prise en charge de la douleur

Plusieurs présentations se sont intéressées à ce sujet, jusqu'ici étonnamment peu considéré (Raicher et al., Goto et al.). Sur un plan descriptif, il a été rapporté que la douleur au cours de la lèpre avait volontiers, sans surprise même si cela n'avait guère été étudié, les caractéristiques d'une douleur neuropathique (fréquence d'une allodynie, présence de fourmillements...) (Antures et al.). Plusieurs échelles de dépistage ont été proposées.

L'origine d'une douleur neuropathique chez un malade de la lèpre apparaît en fait relativement variable : s'il peut bien entendu s'agir d'une poussée réactionnelle (indiquant une prise en charge anti-inflammatoire spécifique), il pourrait s'agir également de douleurs d'ordre « post-inflammatoire » (analogie avec les algies post-zostériennes), donnée peu connue jusqu'à présent et qui nous semble potentiellement d'une certaine importance pratique.

Le caractère neuropathique des douleurs a suggéré à certains praticiens de proposer des médicaments ayant une activité relativement spécifique sur ce type de douleurs (amitryptiline, prégabaline, gabapentine). L'efficacité (notamment sur les algies post-inflammatoires) était généralement considérée comme bonne, parfois remarquable, et représente donc un élément

intéressant supplémentaire pour la prise en charge des patients.

#### Commentaire de la rédaction

*Ces concepts, anciens en « médecine générale » mais nouveaux dans le contexte de la lèpre, montrent une nouvelle fois l'intérêt qu'il y a à considérer la lèpre comme une maladie « comme les autres ».*

#### Prise en charge des états réactionnels

Pas grand-chose de nouveau dans ce domaine, et plutôt même quelques déceptions concernant des alternatives à la corticothérapie. La corticothérapie orale représente ainsi toujours le traitement de premier choix des réactions de réversion. Ses modalités optimales semblent aujourd'hui relativement bien définies (un traitement de 20 semaines étant supérieur à un traitement de 12 semaines). La cyclosporine orale à dose relativement forte (7,5 mg/kg/j) a été testée, et semble assez efficace (cependant sensiblement moins qu'une corticothérapie orale classique), avec un profil de tolérance apparaissant globalement acceptable (risque d'HTA notamment) (Lockwood et al.). L'azathioprine par contre semble à la fois médiocrement efficace lorsque comparée au traitement de référence, et surtout pourvoyeuse d'un taux inacceptable d'effets secondaires graves.

En ce qui concerne les réactions de type II (érythème noueux lépreux), pas grand-chose de nouveau non plus. Il faut signaler l'initiative de l'école de Londres (ENLIST) de mise en réseau des équipes intéressées par le sujet (Walker et al.). Signalons de plus que, là aussi, la cyclosporine semble une alternative potentiellement utile. La clofazimine conserve une place, même si pas clairement définie (Maghanoy et al.).

Une prise en charge préventive des réactions lépreuses et de leur tribut neurologique est-elle envisageable ? C'est la question à laquelle la prometteuse étude TENLEP s'attache (Wagenar et al.). En résumé, le premier protocole de cette riche étude consiste à évaluer si une corticothérapie de 32 semaines est d'efficacité supérieure à une corticothérapie de 20

semaines ; le second protocole consiste à administrer de façon systématique, chez tout patient récemment diagnostiqué comme ayant une lèpre et présentant une neuropathie infraclinique, parallèlement à la polychimiothérapie classique, une corticothérapie orale de 20 semaines. Les résultats de ces études sont très attendus, mais ne seront appréciables – au plus tôt – qu'en 2015.

Par ailleurs, les conséquences délétères d'une corticothérapie orale prolongée ne doivent pas être mésestimées. Une étude des comorbidités rencontrées chez les malades de la lèpre a pu être effectuée dans le contexte (très favorable) des États-Unis ; ces comorbidités sont ainsi nombreuses, et potentiellement mortifères en cas de traitement immunosuppresseur (principalement ici une corticothérapie orale prolongée en cas d'état réactionnel) : réactivation d'une hépatite B latente ou d'une anguillulose, retentissement sur une infection par le VIH... Dans le même ordre d'idées, signalons les données s'étant intéressées à la mortalité constatée au cours de l'ENL, laquelle s'avère essentiellement attribuable à des complications de la corticothérapie (Ooi et al.). Un poster est également venu rappeler la fréquence de l'ostéoporose induite, et de la nécessité d'une prévention de cette complication sévère (si possible, car bien éloignée des capacités à attendre sur nombre de « terrains ») (Alembo et al.).

### Antibiothérapie

Les effets prometteurs de plusieurs antibiotiques (en réalité plus ou moins récents) ont été rapportés. Ces composés doivent à l'évidence encore trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique actuel, et ne modifieront pas à court terme la prise en charge des malades. A côté de ceci, des informations concernant la tolérance de composants anciens ont été délivrées. Ainsi, il apparaît que, dans une population chinoise, la présence d'haplotypes particuliers (HLA) soit un facteur de risque important pour la survenue de l'effet secondaire cutané-systémique gravissime qu'est le dapsone syndrome (DRESS) (Wang et al.) (pour

un rappel du DRESS ou « dapsone syndrome », voir notamment BALLF 2010 p. 35-36, à propos de 2 cas observés en Nouvelle Calédonie) ; une telle prédisposition génétique avait été rapportée dans le même contexte pour l'allopurinol.

### Commentaire de la rédaction

*Là encore, que d'intérêt pour les médecins prenant en charge des cas de lèpre à s'harmoniser avec d'autres domaines médicaux !*

Des essais, à notre sens peu convaincants, se sont intéressés à une simplification des protocoles actuels de traitement des cas de lèpre : traitement uniforme pour tous les cas de lèpre (indépendamment de leur classification en MB ou PB) (6 mois de trithérapie selon les modalités habituelles) (Penna et al., Mehendale et al.) ; ou encore, traitement « minute » répété (ROM mensuel) pour des cas de PB pauci-lésionnels. Le recul est nettement insuffisant pour se prononcer sur l'intérêt éventuel de ces protocoles.

Les données concernant la résistance de *M. leprae* aux antibiotiques utilisés dans la lèpre sont globalement rassurantes (Saunderson et al., Gillis et al.). Toutefois, des cas ponctuels de résistance primaire à la dapsone ou à la rifampicine ont été rapportés, et ce jusqu'aux États-Unis. À noter également une fréquence relativement élevée de la résistance à la RMP au Brésil (pays où, de façon notable, il a été signalé que la clofazimine avait été relativement sous-utilisée du fait de la pigmentation cutanée induite par ce composé), ainsi que des souches résistantes à l'ofloxacine identifiées en Inde, d'interprétation délicate car cet antibiotique n'est en principe pas utilisé dans ce pays au cours de la lèpre (mais par contre dans de nombreuses autres pathologies : infections urinaires...).

### Recherche fondamentale

Des données assez spectaculaires ont été rapportées concernant le tatou à neuf bandes (*armadillo*) (Sharma et al.), mammifère extrêmement répandu dans certaines régions du Sud des États-Unis

où sa population est estimée par exemple entre 30 et 50 millions. En effet, il apparaît que cet animal est susceptible d'être infecté couramment par *M. leprae*, avec un taux d'infection sauvage estimé jusqu'à 25 % des animaux. De plus, cet animal est susceptible de présenter tout le spectre de la maladie lépreuse (paucibacillaire et multibacillaire), y compris sur le plan neurologique ; il s'agit donc d'un substrat de premier choix pour étudier ce germe (dont on rappelle qu'il n'est toujours pas cultivable in vitro).

Pour finir, de plus en plus d'arguments sont en faveur d'une contamination possible d'êtres humains à partir d'animaux infectés, faisant de la lèpre une zoonose occasionnelle ; en sus d'arguments épidémiologiques, le séquençage des souches de *M. leprae* chez le tatou et des patients atteints de lèpre dans le Sud des États-Unis montre en effet une similitude convaincante (alors que les souches de *M. leprae* de patient vivants dans des zones non infestées par les tatous apparaissent génétiquement différentes).

### Épidémiologie

Une étude intéressante de la *London School* a consisté à rapporter les caractéristiques des cas de lèpre diagnostiqués dans cette ville depuis 1995 (soit 145 patients) (Lockwood et al.). Étonnamment (ou pas ?), les auteurs rapportaient un retard au diagnostic plutôt conséquent, auquel on ne se serait pas forcément attendu dans ce contexte d'abondance sanitaire.

### Afrique francophone

Les organisateurs du Congrès ont eu l'heureuse idée d'inclure une session intégralement dévolue aux léprologues francophones (et donc menée en français).

### Buruli

Mme le Professeur Françoise Portaëls a fait le point sur cette maladie énigmatique, et a eu l'obligeance d'effectuer pour le BALLF un résumé détaillé de sa présentation (voir plus loin dans ce numéro).

### Commentaire final

*L'impression générale de beaucoup de participants – et notamment des membres*

de la rédaction du BALLF présents – a été celle d'un relatif « élan nouveau » dans la prise en charge de la lèpre. Les données scientifiques acquises ces dernières années, notamment celles discutant l'intérêt d'une chimioprophylaxie par rifampicine des contacts plus ou moins associée au BCG, lesquelles ont été abondamment présentées et discutées tout au long du Congrès, ne devraient pas rester longtemps sans recommandation du fait de leurs implications potentielles, en matière notamment de réduction de l'incidence de la maladie.

Par ailleurs, on ne peut également que se féliciter du fait que la prise en charge de la lèpre a indiscutablement profité ces dernières années d'avancées dans d'autres domaines médicaux avec lesquels les barrières sont désormais

nettement plus poreuses qu'autrefois (prise en charge de la douleur, prise en compte de la composante de stigmatisation de la maladie, apport d'une imagerie « moderne » notamment, etc.).

Sur un plan plus « géopolitique », les présentations issues de l'Inde et du Brésil dominaient logiquement. Mais la tenue d'une session dédiée à la francophonie, bien que relativement modeste, nous semble très satisfaisante pour ce qui est de la reconnaissance des spécificités du continent africain, et porteuse d'encouragement à l'égard de tous les intervenants concernés (le BALLF inclus !).

D'un point de vue un petit peu plus « égo-centriste », il est heureux de constater que bon nombre des principales avancées de ce congrès avaient été repérées par Dominique Frommel dans sa pas-

sionnante rubrique « Revue de la littérature anglosaxonne ». (BALLF 2010, p. 21-22 : mention de l'article princeps sur la chimioprophylaxie par dose unique de rifampicine paru dans *British Medical Journal* 2008, ainsi que d'un autre article sur l'effet protecteur du BCG associé à dose unique de rifampicine paru dans *Vaccine*, 2009 ; BALLF 2012, p. 34 : article sur les cas de lèpre d'origine zoonotique dans le *New Eng. J. Med.* 2011 ; BALLF 2013, p. 27 : article sur l'efficacité de la prednisone dans la prévention et le rétablissement des fonctions nerveuses du programme TENLEP, paru dans *BMC Neurol.* 2012.)



Bruxelles, © A. Mahé

## ■ LÈPRE – REVUE DE LA LITTÉRATURE ANGLOSAXONNE

D. Frommel

### RECHERCHE FONDAMENTALE

Masaki T., Qu J., Cholewa-Waclaw J., Burr K., Raaum R., Rambukkana A. **Reprogrammation par *Mycobacterium leprae* des cellules de Schwann en précurseuses de cellules souches, transformation qui favorise la dissémination bactérienne.**

Reprogramming Adult Schwann Cells to Stem Cell-like Cells by Leprosy Bacilli Promotes Dissemination of Infection. *Cell*. 2013 ;152 : 51-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.014>.

Les bactéries pathogènes sont capables de manipuler ou de dévoyer à leur avantage des cellules de l'hôte tout au long du processus infectieux, du stade de colonisation initiale jusqu'à celui de leur dissémination.

*Mycobacterium leprae* reprogramme ou fait évoluer la cellule de Schwann, niche préférentielle de *M. leprae* chez l'hôte, en un précurseur du type de cellule souche qui, à son tour, se différencie en cellules de la lignée mésodermique. La mycobactérie effectue cette mutation par une régulation transcriptionnelle qui réprime les gènes propres à la lignée schwannienne et stimule les gènes caractérisant le tissu mésodermique. Cette reprogrammation rend la cellule infectée et transformée hautement plastique et apte à la dissémination. La migration bactérienne est produite par deux mécanismes : l'un direct, la différenciation de la cellule de Schwann infectée en cellule de type mésenchymateux, la seconde par la génération de macrophages, cellules favorisant la multiplication intracellulaire de *M. leprae*, évoluant vers la formation de structures granulomateuses. Ce travail illustre un modèle d'interaction hôte – pathogène par la reprogrammation cellulaire qui permet à une bactérie pathogène d'utiliser la plasticité d'une cellule mutée pour promouvoir sa dissémination.

Schuenemann V.J., Singh P., Mendum T.A., Krause-Kyora B., Jäger G., Bos K.I. et alii. **Comparaison des génomes de *Mycobacterium leprae* médiévaux et contemporains.** Genome-wide comparison of medieval and modern *Mycobacterium leprae*. *Science*. 2013, 341:179-83. doi: 10.1126/science.1238286.

En Europe la lèpre a été endémique tout au long du Moyen Âge. Utilisant des puces à ADN (*DNA microarray*), les auteurs ont obtenu des séquences de *M. leprae* prélevés sur 5 squelettes de lépreux ayant vécu au Moyen Âge en Grande Bretagne, en Suède et au Danemark. Dans un cas, le bon état de conservation de l'ADN a permis d'assembler l'ensemble du génome de la mycobactérie. Les séquences des ADN des *M. leprae* médiévaux ont été comparées à celles de 11 souches correspondant à divers origines et génotypes de *M. leprae* contemporains. Cette confrontation a mis en évidence une remarquable conservation sur une période de plus de 1 000 ans du génome de *M. leprae* ; de plus, elle a révélé l'origine européenne de la lèpre sévissant dans les Amériques, et la présence en Europe médiévale d'un génotype de *M. leprae* répandu au Moyen Orient. L'exceptionnelle préservation dans des squelettes anciens des marqueurs biologiques de *M. leprae*, ADN et acides mycoliques, comporte des implications substantielles pour la paléomicrobiologie et l'évolution des pathogènes de l'homme.

Fischer E. A. J., de Vlas S. J., Habbema J. D. F., Richardus J. H. **Effets à long terme des interventions actuelles et en cours sur la détection des cas de lèpre. Une étude modélisée.** The Long Term Effect of Current and New Interventions on the New Case Detection of Leprosy: A Modeling Study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5 : e1330. doi:10.1371/journal.pntd.0001330.

Avec l'ambition de tester des stratégies d'avenir anti-lépreuse, les auteurs

ont exploré sept scénarios portant sur l'incidence de la lèpre en fonction des modes de prévention. Ces présomptions ont été soumises à une analyse probabiliste. Le scénario de base se rapporte à la détection passive des cas, l'administration de PCT, la recherche de sujets contact, et la vaccination des enfants par le BCG. Les 6 scénarios alternatifs consistent en : 1) non recherche de contacts, 2) chimioprophylaxie, 3) diagnostic précoce des infections infracliniques, 4) substitution du BCG par un nouveau vaccin inefficace vis-à-vis de *M. leprae*, 5) chimioprophylaxie en l'absence de BCG, 6) abandon du BCG avec chimioprophylaxie.

La prévision du modèle 1 (absence de recherche des contacts) se traduit par une diminution transitoire du taux de détection de nouveaux cas, suivie ultérieurement pas un accroissement de l'incidence. Chimioprophylaxie et détection précoce préviennent l'apparition de nouveaux cas en raison de la diminution du nombre de cas infracliniques et infectieux. L'abandon ou le remplacement du BCG augmentent l'incidence de nouveaux cas, effet potentiellement contrecarré par la chimioprophylaxie et/ou le diagnostic précoce. L'option la plus optimiste est celle de la chimioprophylaxie associée au diagnostic précoce. Dans le futur, elle sera, les auteurs l'espèrent, supplantée par le recours à un vaccin efficace contre *M. leprae*.

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Silveira F. G., Franch A. **Biais lié au sexe dans l'épidémiologie des maladies infectieuses.** Sex Bias in Infectious Disease Epidemiology: Patterns and Processes. *PLoS One*. 2013 Apr 24; 8(4):e62390. doi: 10.1371/journal.pone.0062390.

L'incidence des maladies infectieuses est fréquemment biaisée en faveur du sexe masculin. Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer cette affirmation.

La première, l'hypothèse physiologique (HP), met l'accent sur les différences des hormones sexuelles et du patrimoine génétique ; la seconde, l'hypothèse comportementale (HC) insiste sur les différences d'exposition à des agents pathogènes en fonction du genre et se réfère aux différences non biologiques (psychologiques, mentales, sociales, économiques, démographiques, politiques...) entre les hommes et les femmes. De façon surprenante, le bien-fondé de la prédiction liée à ces deux hypothèses n'a pas encore été testé.

Les registres des déclarations obligatoires de 10 maladies infectieuses de la République fédérale du Brésil, colligés de 2006 à 2009, ont été utilisés pour stratifier l'incidence des maladies en fonction du sexe et de l'âge et d'indicateurs sociaux, afin d'évaluer la validité des deux hypothèses. Le risque relatif estimé (*odds ratio*) de la prévalence de l'exposition à des agents pathogènes a été calculé sur la base de 82 enquêtes publiées (~ 500 000 cas de maladies ou d'exposition). Seules les données se rapportant à la lèpre sont examinées dans ce résumé. La forme tuberculoïde est plus fréquente chez les adolescents et les femmes en âge de reproduction. Au cours de l'enfance, le risque de développer une lèpre PB est similaire pour les 2 sexes mais, la puberté apparue, le risque de lèpre PB chez la jeune fille est de 1,2 fois supérieur à celui des garçons ; cette prédominance féminine persiste pour l'ensemble de la classe d'âge 20-59 ans pour disparaître au-delà. La forme lépromateuse atteint préférentiellement les individus de sexe masculin, cela dès la période post-pubertaire et tout au long des décennies suivantes. À l'instar des formes PB, pendant la première enfance l'incidence de MB ne diffère pas entre les deux sexes. Pour le sexe masculin, le risque de présenter une forme MB s'accroît dès la période pré-pubertaire (taux d'incidence mâle/femme 1,50, IC 1,09-2,5), s'accroît dans la classe d'âge 10-19 ans (2,18, IC 1,95-2,44) et croît à un taux moyen de 2,94 (IC 2,84-3,05) dans la classe 20-59 ans, légèrement supérieur chez les plus de 60 ans. Au Brésil,

les enquêtes portant sur l'exposition à *M. leprae*, en prenant pour paramètre la séropositivité anti-*M. leprae*, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux sexes.

Il sied d'examiner les résultats obtenus à la lumière des deux hypothèses envisagées. Trois constatations permettent d'invalider les prédictions de l'hypothèse comportementale et d'admettre celles de l'hypothèse physiologique : 1) Le risque accru pour les garçons de 5 à 9 ans de survenue de lèpre MB ne peut guère être lié à des différences comportementales entre les deux sexes. 2) Le risque plus élevé pour les femmes en âge de procréation de développer une lèpre tuberculoïde s'accorde à leur réponse immune plus accentuée que celle de leurs homologues masculins. 3) Les indices de prévalence d'exposition à *M. leprae* ne présentent en général pas de biais entre les deux sexes et sont donc indépendants de facteurs comportementaux. Dans la lèpre, les différences entre les sexes débutent en période pré-pubertaire mais restent inférieures à celles de l'âge adulte avec son épanouissement de production d'hormones sexuelles et, pour la forme MB du mâle, les divergences sont plus marquées dans la force l'âge, une discordance entre sexe qui s'efface au-delà de 60 ans. Aucun facteur extérieur, impliqué dans la prépondérance de la tuberculose pulmonaire, tels le tabac, l'alcoolisme, des mâles de plus de 20 ans ne peut être retenu dans le cadre de la lèpre.

Les données relevant d'autres pathologies infectieuses, telles les leishmanioses, trypanosomiasés, leptospiroses, dengue, hépatite A, dont les discordances entre sexe sont souvent plus marquées, étayent le rôle majeur des facteurs physiologiques, en particulier les interactions immuno-endocrines dans la susceptibilité à l'infection et leurs expressions. Toutefois, les auteurs reconnaissent volontiers que des facteurs comportementaux infléchissent en maintes occasions les facteurs de risque. Il serait du plus grand intérêt de répéter cette analyse avec des populations autres que latino-américaines. À

l'avenir les auteurs souhaitent que les enquêtes épidémiologiques fournissent des résultats incluant une stratification en fonction de l'âge et du sexe à même de bénéficier à toute recherche biomédicale. Sélection de 128 références.

*Scheelbeek P.F., Balagon M.V., Orcullo F.M., Maghanoy A.A., Abellano A.A., Saunderson P.R.*

**Une étude rétrospective de l'épidémiologie de la lèpre à Cebu : Profil sur 11 ans.** A retrospective study of the epidemiology of leprosy in Cebu: an eleven-year profile. *Plos Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 : e2444. doi: 10.1371/journal.pntd.0002444. eCollection 2013.

Aux Philippines, l'île de Cebu a été l'un des foyers d'endémie lépreuse les plus importants. Malgré une couverture élevée de PCT et la vaccination généralisée des enfants par le BCG, l'incidence de la lèpre n'a pas régressé comme escompté. Sur la période 2000-2010, 3 288 cas de lèpre ont été détectés. Le taux global de déclaration des années 2001-2005 de 47,4 est passé à 21,2/100 000 pour les 5 années suivantes, tandis que le recul des déclarations d'enfants (dans l'étude < 15 ans) est resté modeste. Qui plus est au cours de cette décennie, l'âge des cas infantiles n'a pas varié, traduisant la persistance de la transmission de *M. leprae*. L'âge des enfants atteints ne diffère pas entre les populations urbaines et rurales ; le déclin limité de la lèpre pédiatrique est survenu dans les aires où la décroissance de la lèpre de l'adulte a été prononcée.

Cette asymétrie de la réduction de l'incidence de la lèpre entre enfants et adultes conduit les auteurs à proposer un combat s'intéressant aux voies de la transmission de *M. leprae* en instaurant une chimiophylaxie généreuse associée à une immunoprophylaxie dans les territoires où subsistent des foyers de lèpre.

## DIAGNOSTIC

*Reja A.H., Biswas S., Chattopadhyay A., Chatterjee G., Bhattacharya B., Aggarwal I.* **Prélèvement à l'aide d'UNE aiguille fine pour cytologie**

**et PCR d'éléments de nerfs périphériques pour le diagnostic de névrite lépreuse pure : une étude pilote.** Use of fine needle aspirate from peripheral nerves of pure-neural leprosy for cytology and PCR to confirm the diagnosis: a pilot study. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013 ; 79 : 789-94. doi: 10.4103/0378-6323.120731.

Le diagnostic clinique de la névrite lépreuse pure (LNP) est délicat et les conditions recommandées par Jardim et coll. (*J. Neurol.* 2003; 250: 806-9) pour obtenir un diagnostic fiable sont invasives et difficiles à réunir. Un examen cytologique couplé à la recherche de BAAR et une PCR réalisés sur le contenu obtenu par aspiration avec une aiguille fine, décrite par Theuvenet W. J. et coll. (*Indian J. Lepr.* 1996; 68: 109-12), est de pratique aisée et peut être entreprise dans des centres périphériques. Sur 13 aspirations, la présence de BAAR a été observée sur 5 échantillons, (4 polynévrites et une mononévrite), la PCR positive dans 11 cas. Des cellules épithélioïdes ont été mises en évidence dans 3 examens cytologiques et des cellules inflammatoires non spécifiques dans 8 cas. L'absence de cellules inflammatoires a été noté dans 2 échantillons PCR négatif. La conjonction de BAAR et de cellules épithélioïdes, même avec une PCR négative, est considérée par les auteurs comme un critère suffisant pour considérer le diagnostic de LNP. L'un des cas PCR négative a évolué en ostéomyélite, le second est resté sous surveillance.

La technique décrite évitant une biopsie nerveuse est un progrès important car présentant de nombreux avantages et évitant les séquelles éventuelles d'une biopsie nerveuse. Les résultats de cette étude pilote doivent être corroborés par d'autres investigateurs.

Reis E. M., Araujo S., Lobato J., Neves A. F., Costa A. V., Gonçalves A. M. et alii. **La présence d'ADN de *Mycobacterium leprae* dans le sang périphérique est un indicateur de la migration bacillaire et d'un risque**

**élevé de développement de la maladie.** *Mycobacterium leprae* DNA in peripheral blood may indicate a bacilli migration route and high-risk for leprosy onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013 Jul 30. doi: 10.1111/1469-0691.12349. Jusqu'ici, la détection d'ADN de *Mycobacterium leprae* a été entreprise sur des prélèvements de mucus nasal et oral mais rarement sur des échantillons de sang périphérique. Pour pallier cette lacune, le centre de léprologie d'Uberlandia (S.-E. Du Brésil) a recherché par PCR en temps réel l'ADN de *M. leprae* dans le sang périphérique de 200 patients non encore traités et de 826 sujets contact. L'analyse a été positive pour 22 % des lépreux (23,2 % MB, 21,4 % PB) et 1,2 % pour les contacts, les valeurs étant analogues pour les proches de MB et de PB. Après un délai de 7 ans, une lèpre s'est déclarée chez 26 contacts. Comparant les résultats des contacts demeurés sains avec les résultats initiaux des sujets ayant développé la maladie, les taux d'ADN obtenus par cette technique de PCR quantitative était de 14,8 fois supérieurs à ceux des sujets indemnes. Les auteurs concluent qu'une PCR positive dans le sang périphérique de sujets contacts lors du diagnostic du cas index est un marqueur significatif du risque de survenue ultérieure d'une lèpre. Associée à d'autres marqueurs pronostiques, la pertinence de la PCR sur sang périphérique de sujets contact requiert un complément d'étude.

### CLINIQUE ET TRAITEMENT

Dogra S., Narang T., Kumar B. **La lèpre : évolution des voies conduisant à son éradication.** Leprosy: evolution of the path to eradication. *Indian J. Med. Res.* 2013 January; 137(1): 15-35. Inventaire éclairé de l'histoire de la lèpre de l'antiquité à nos jours, limité toutefois aux apports anglophones. L'évolution de la lutte contre la lèpre entreprise en Inde figure dans la seconde partie de la publication. La lèpre a été absente des Objectifs du Millénaire pour le développement, mais les pro-

grès dans d'autres domaines, telles l'éducation et la réduction de la pauvreté, auront des répercussions favorables pour les lépreux et les services de lutte contre la maladie de Hansen. Parmi les objectifs des léprologues pour le nouveau millénaire l'un, et le plus important, s'adresse à l'instauration d'un régime unique de polychimiothérapie valable pour l'ensemble des expressions de la maladie. Les conséquences d'erreurs de classification deviendraient sans importance et la logistique d'approvisionnement des médicaments simplifiée. Même si le coût du traitement augmentera sans doute, celui du programme ne serait pas plus onéreux. Un risque de surtraitement des formes PB existe cependant, mais apparaît acceptable, ne serait-ce que parce le régime unique renforcera et accélérera l'élimination de la lèpre.

Zhang F.-R., Liu H., Irwanto A. et alii. **Syndrome d'hypersensibilité à la dapsone et locus HLA-B\*13:01 du complexe majeur d'histocompatibilité.** HLA-B\* 13.01 and the Dapsone Hypersensitivity Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:1620-1628.

Dans la population chinoise, l'existence du locus HLA-B\* 13:01 du complexe majeur d'histocompatibilité s'accompagne d'un risque important de développer, au cours du traitement antilépreux, un syndrome d'hypersensibilité à la dapsone. Cette étude corrobore d'autres études établissant une relation étroite entre certaines composantes génétiques et le risque de développer des toxidermies sévères spécifiques de substances particulières.

Deps P., Guerra P., Nasser S., Simon M. **Anémie hémolytique induite par un traitement quotidien de Dapsone.** Hemolytic anemia in patients receiving daily dapsone for the treatment of leprosy. *Lepr. Rev.* 2012; 83 : 305-07. Étude rétrospective de 194 lépreux soumis à une polychimiothérapie (dapsone, clofazimine, dapsone) antilépreuse. Une anémie hémolytique a été observée chez 48 patients (24,7 %)

et chez 51 % de ces derniers a débuté au cours des 3 premiers mois PCT. L'hématocrite a chuté en moyenne de 38,5 % à 31,5 % et l'hémoglobine de 12,8 à 10,2 g/dl. Une surveillance de l'hémoGramme est indiquée pendant les 6 premiers mois de la PCT. Aux prescripteurs de sulfones de songer au déficit de G6PD.

Taheri J. B., Mortazavi H., Moshfeghi M., Bakhshi M., Bakhtiari S., Azari-Marhabi S. et alii. **Manifestations oro-faciales chez 100 lépreux.** Oro-facial manifestations of 100 leprosy patients. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2012 September; 17(5): e728–e732. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3482513>.

Étude réalisée au centre de Qazvin, Nord de l'Iran, afin de vérifier la prévalence de lésions oro-faciales ; 100 lépreux (62 mâles, 38 femmes, âge moyen 51.7 ± 6 ans, 46 formes lépromateuses, 33 borderlines, 19 tuberculoïdes, 2 indéterminées). Une atteinte oro-faciale a été observée chez 46 patients : 23 LL, 15 BT et 8 TT. Les lésions les plus fréquentes ont été : déformation de la face 44 %, atteinte oculaire 22 %, lésion du nerf facial 17 %, atteinte de la crête alvéolaire du maxillaire supérieur 16 %, atrophie de la crête nasale 15 %, palais, portion antérieure ou postérieure de la langue 14 %. À l'exception de l'atteinte du nerf facial, les atteintes sont significativement plus nombreuses chez les LL que chez les BT et TT. Les auteurs rappellent que trop souvent l'inspection de la cavité orale n'est pas entreprise ou reste superficielle. Bibliographie importante.

#### IMPACT SOCIAL

Jindal K. C., Singh G. P., Mohan V., Mahajan B. B. **Morbidité psychiatrique parmi les lépreux hospitalisés dans un home pour lépreux.** Psychiatric morbidity among inmates of leprosy homes. *Indian J. Psychol. med.* 2013 ; 35 :335-40. doi: 10.4103/0253-7176.122221.

Pour rappeler le caractère multidimensionnel de la lèpre, les auteurs ont souhaité l'illustrer par l'étude de la prévalence d'affections psychiatriques chez des lépreux libérés des soins. Admis dans 2 ashrams de l'État du Penjab (Inde), 133 lépreux, forme inactives, dont les caractéristiques étaient les suivantes (63 hommes et 70 femmes, classe d'âge 41-50 ans majoritaire, 92 % mariés, fréquence élevée illettrisme, durée moyenne de la maladie de 30 ans, invalidité de type 2 pour 56 %, mendicité comme activité principale), ont été étudiés par un collectif médical. Un désordre psychiatrique a été mis en évidence chez 74 pensionnaires (55,6 %) : dysthymie (26 %), état dépressif (15 %), syndrome d'anxiété diffuse (11 %), schizophrénie (0,5 %). Une corrélation manifeste était présente entre la psychopathologie et l'existence d'invalidité et la durée de la maladie. Les soins psychiatriques doivent trouver leur place dans les programmes de lutte contre la lèpre.

Pedrique B., Strub-Wourgaft A., Some C., Oliaro C., Trouiller P., Ford N. et alii. **Panorama des médicaments et vaccins consacrés aux maladies négligées (2000-2011) : une évaluation systématique.** The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000-2011): a systematic assessment. *The Lancet Global Health, Early Online Publication, 24 October 2013.* Pour accès, utiliser doi:10.1016/S2214-109X(13)70078-0.

De 1975 à 1999, les nouvelles médicaments développées pour les maladies négligées (définition OMS) se limitaient à 1,1 % des agents thérapeutiques mis sur le marché. De 2000 à 2011, parmi les 850 nouveaux produits thérapeutiques, approuvés par les autorités compétentes, 37 (4 %) se rapportaient aux maladies négligées. Quatre correspondaient à de nouvelles entités chimiques, 3 destinées au paludisme, une aux maladies diarrhéiques ; 8 étaient des vaccins ou produits biologiques et 25 se rapportaient soit à de nouvelles indications, soit à de nou-

velles formulations. Les essais cliniques concernant les maladies négligées, enregistrés le 31 décembre 2011, se montaient à 2016 pour un total de 148 445, soit 1 %. La majorité de ces essais relevaient d'études sur le paludisme et la tuberculose. Dans la récente décennie, l'on a noté un progrès et de nouvelles entités chimiques sont dans les « pipelines » de plusieurs groupes pharmaceutiques. Ces avancées sont toutefois loin de répondre aux ambitions affichées de restreindre, sinon d'éliminer, les maladies négligées.

#### POUR EN SAVOIR PLUS

Garbino J. A., Marques W., Barreto J. A., Heise C. O., Jardim Rodrigues M. M., Antunes S. L. et alii. **Névrite lépreuse pure : revue systématique.** Primary neural leprosy: systematic review. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2013; 71 no.6 June. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282X20130046>.

Revue s'adressant à la névrite lépreuse primitive (NLP) basée sur les publications recensées dans les principales bases de données biomédicales. Ce compendium passe en revue les données épidémiologiques, expose la pertinence diagnostique des examens de laboratoire – bactériologie, sérologie, PCR, réaction de Mitsuda et biopsie cutanée et nerveuse –, détaille le tableau clinique, retrace les manifestations neurologiques, résume l'intérêt des études de la conduction nerveuse, avant de décrire le schéma thérapeutique et de préciser le rôle de la corticothérapie.

Trøstrup H., Bjarnsholt T., Kirketerp-Møller K., Høiby N., C. Moser C. **Quoi de neuf dans la compréhension des plaies ne guérissant pas : épidémiologie, physiopathologie et thérapies.** What Is New in the Understanding of Non Healing Wounds Epidemiology, Pathophysiology, and Therapies. *Ulcer* 2013. [Http://www.hindawi.com/journals/ulcers/2013/625934](http://www.hindawi.com/journals/ulcers/2013/625934).

Mise au point instructive sur le processus de guérison et non-guérison des plaies (en langue anglaise).

### ■ EN 1926, LE BCG APPORTE UN ESPOIR DANS LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE

C. Chastel\*, A. Chastel\*\*

Cet article a déjà été publié dans le Bulletin de la Société de Pathologie Exotique (2013, tome 106, n° 2).

#### Résumé

En 1926, deux médecins français travaillant en Indochine, R. Pons et L. Chastel, ont proposé de traiter la lèpre par des injections sous-cutanées de BCG. Ce traitement s'est montré efficace dans un premier temps : les lésions lépromateuses se sont rapidement effacées, le bacille de Hansen a disparu du mucus nasal. Ces résultats, rapidement confirmés par d'autres auteurs, étaient d'autant plus intéressants qu'à l'époque, on ne disposait que de l'huile de Chaulmoogra et de ses dérivés, peu efficaces sinon mal tolérés. Malheureusement, ces résultats n'étaient pas durables. Toutefois, le BCG a permis de ne pas laisser à l'abandon des malades déjà stigmatisés par leur maladie, en attendant qu'au début des années 1950 on puisse enfin disposer d'un traitement curatif avec les sulfones.

#### INTRODUCTION

Dans l'Indochine des années 1920-1930, survenaient des épidémies récurrentes de peste, de choléra et, à un moindre degré, de variole. Les médecins de l'époque étaient aussi confrontés à des endémies comme la rage, les maladies vénériennes et la lèpre. Cette effroyable maladie, mutilante, invalidante, provoquait l'aversion des gens sains et une ségrégation sociale impitoyable. On ne disposait d'aucun traitement curatif. L'huile de Chaulmoogra et ses dérivés étaient peu efficaces, voire mal tolérés. Il n'existait aucun vaccin, *Mycobacterium leprae*, le bacille de Hansen, n'étant ni cultivable ni inoculable à l'animal de laboratoire. Pour l'ensemble du monde, vers 1930, on estimait le nombre des lépreux entre 2 et 5 millions<sup>18</sup> et pour l'Indochine, entre 4 000 et 6 000, probablement beaucoup plus.

La découverte, à Saïgon, par deux médecins français que le bacille bilingue Calmette et Guérin, le BCG, pouvait avoir une activité thérapeutique dans la lèpre, en particulier sur les formes lépromateuses, apporta un espoir de pouvoir enfin soulager ces malades.

#### PREMIÈRES DÉMONSTRATIONS DE L'ACTIVITÉ ANTILÉPREUSE DU BCG

La courte note de R. Pons et L. Chastel<sup>17</sup> sur l'action curative du vaccin antituberculeux BCG dans la lèpre comportait deux séries de cinq patients

chacune, des lépreux traités précédemment par l'éther chaulmoogrique sans succès. Ils reçurent par voie sous-cutanée (SC) soit 3 injections de 0,01 g de BCG dilué en eau physiologique (première série), soit une dose unique variable, de 0,01 à 0,10 g de la même préparation (deuxième série). Les résultats furent peut-être un peu meilleurs dans la première série, mais en fait très comparables : à la suite des injections, une réaction fébrile à 38°-40° C apparaissait, avec une vive congestion des lésions érythémateuses et des lépromes. Puis très rapidement, les lésions érythémateuses disparaissaient, tandis que les lépromes s'affaissaient. Parallèlement, l'état général s'améliorait sensiblement. Dans le mucus nasal et dans les lépromes, les bacilles de Hansen disparaissaient, ou étaient remplacés par des éléments microscopiques granuleux. Au point d'injection, le BCG provoquait des abcès froids, rapidement résolutifs. Ces résultats furent confirmés en 1927 à Dakar, par P. Jouenne et R. Guillet<sup>10</sup>, leurs observations étant très proches de celles faites à Saïgon : amélioration de l'état général, pigmentation des lésions, réapparition de la sensibilité cutanée, et formation d'abcès aux points d'injection sans gravité.

#### RECHERCHES ULTÉRIEURES SUR LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LE BCG

En 1928, au Maroc, des scientifiques apportèrent un soutien nuancé à la

méthode, soulignant son « innocuité absolue » même en utilisant de très fortes doses de BCG, mais indiquant aussi que les résultats n'étaient pas définitifs<sup>19</sup>. Un enfant de 10 ans atteint de « lèpre subaiguë », contractée au Pérou mais diagnostiquée à Tanger, avait été ainsi traité par des injections SC de 1 à 1,5 cg de BCG, répétées tous les 10 à 15 jours soit une dose totale de 2 g en 6 mois. Dès la première injection, ils ont noté une amélioration des lésions cutanées, « achromiques » ou ulcéreuses, une reprise de l'appétit et une amélioration de l'état général après l'apparition d'un malaise fébrile et d'un abcès froid au point d'injection, tandis que les bacilles de Hansen devenaient « infiniment moins nombreux » dans le mucus nasal. Malheureusement, ces résultats ne furent pas définitifs et les auteurs insistaient surtout dans leurs conclusions sur l'innocuité du BCG, et sur le fait que les résultats étaient « des plus prometteurs », entendant par là que des doses plus élevées de BCG pourraient avoir des résultats encore plus satisfaisants.

En 1929, Madame Delanoë en Algérie a proposé d'associer aux injections intraveineuses de novarsénobenzol, qu'elle utilisait couramment pour traiter la lèpre, des injections intramusculaires de B.C.G.<sup>4</sup> Les deux médications étaient administrées à 3-4 jours d'intervalle. Elle a observé la parfaite tolérance de ce traitement mixte (sur deux malades), et la rétrocession rapide des

phénomènes morbides. Il est toutefois difficile de comparer ses observations avec celles rapportées depuis 1926 dans lesquelles le BCG était utilisé seul, d'autant plus que les femmes traitées étaient atteintes de la forme tuberculoïde de la maladie.

En fait, l'efficacité du BCG, après avoir été admise pendant plusieurs années<sup>2</sup>, fut finalement appréciée plus sévèrement. Languillon, en 1986, considérait que la BCGthérapie entraînait trop de réactions locales ou générales pour être réellement bénéfique<sup>12</sup>. Sur le plan social, ce traitement a permis toutefois de prendre en charge des malades auxquels étaient proposés les traitements les plus inattendus : injections IV de chlorure de calcium, de savon total de Chaulmoogra, de gonacrine, de résorcine, d'eau distillée (!), de cystéine... Les pages du Bulletin de la Société de Pathologie Exotique sont ainsi riches de notes décrivant ces essais entre 1927 et 1940.

Finalement, c'est seulement à la fin de la deuxième guerre mondiale que fut clairement démontré que les sulfones étaient efficaces dans le traitement de la lèpre<sup>6, 7</sup>. Ces composés furent dès lors très largement utilisés seuls, puis beaucoup plus tard en association avec d'autres médicaments au premier rang desquels la rifampicine.

#### BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR LE BCG

On peut supposer que l'idée originale de R. Pons et L. Chastel, en 1925, était qu'il devait être possible de traiter une maladie provoquée par une mycobactérie strictement humaine (*M. leprae*), par une autre mycobactérie d'origine humaine, mais atténuée (le BCG), suivant en cela les principes pasteurien. On sait aujourd'hui, grâce aux progrès de nos connaissances sur l'immunologie de la lèpre, que les formes lépromateuses et indéterminées de la maladie s'accompagnent généralement d'une réactivité immunologique faible

(intradermoréaction de Mitsuda à la lépromine négative), ce qui n'est pas le cas des formes tuberculoïdes où la classique réaction de Mitsuda était habituellement positive. En fait, le BCG paraissait surtout efficace chez les lépromateux en agissant comme un « immuno-stimulant » non spécifique<sup>5</sup>, en activant les défenses cellulaires et la synthèse de cytokines chez ces malades. D'ailleurs, de nombreux léprologues ont montré par la suite qu'il existait une réaction directe entre la vaccination par le BCG et l'apparition d'une réaction de Mitsuda positive, signant l'acquisition de défenses immunitaires des lépreux vis-à-vis du bacille de Hansen<sup>2, 3, 5, 15</sup>. Par ailleurs à la Martinique, E. Montestruc a montré que la vaccination généralisée des jeunes enfants par le BCG a entraîné une très nette diminution du nombre des nouveaux lépreux dépistés dans la classe d'âge des moins de 15 ans<sup>16</sup>.

Ces constatations devaient rapidement déboucher sur l'idée, largement acceptée à l'époque, qu'en dépistant et en traitant énergiquement les malades, tout en vaccinant systématiquement les enfants par le BCG, on pourrait se débarrasser de l'un des plus anciens et des plus cruels fléaux de l'humanité. Malheureusement et bien que l'efficacité, au moins partielle, de la vaccination par le BCG dans la prophylaxie de la lèpre ne soit pas discutée<sup>14</sup>, force est de constater que la maladie n'est toujours pas vaincue. En effet en 2011, même si la situation mondiale s'est nettement améliorée, il y a encore eu 219 075 cas nouveaux déclarés à l'OMS par 105 pays<sup>20</sup>.

Par ailleurs le BCG a continué jusqu'à nos jours à être utilisé comme immunostimulant non spécifique dans le traitement de certains cancers (en particulier celui de la vessie), avec comme rançon son inévitables cortège de BCGites plus ou moins graves

#### CONCLUSION

La mise en évidence, en 1926, que le BCG avait un effet thérapeutique non

négligeable, malheureusement transitoire, sur l'évolution de la lèpre, en particulier dans les formes lépromateuses, a suscité un intérêt évident. Ceci a permis de ne pas laisser à l'abandon ces malades face à leur terrible destin. Elle a dans une certaine mesure permis d'attendre que la chimie de synthèse nous apporte, à la fin des années 1940, de nouvelles molécules d'une grande efficacité thérapeutique.

#### Les auteurs de la note de 1926

R. Pons, médecin des Troupes Coloniales, était de 1923 à 1935 Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Saïgon (microbiologie humaine et vaccins). De 1935 à 1946, il fut Secrétaire Général de la Société de Pathologie Exotique. En 1932, il fut envoyé en mission à l'Institut Pasteur de Dakar pour y étudier l'activité de deux vaccins anti-pestueux. Lorsqu'il a quitté le Corps de Santé Colonial, il était médecin lieutenant-colonel. En 1948, il a publié avec le médecin général Constant-Mathis un « manuel de pathologie exotique<sup>13</sup> ».

Louis Chastel (1883-1970), médecin des Troupes Coloniales promotion 1910, du Pharo, était alors Médecin-Chef de l'hôpital de Choquan situé près de Cholon [Figure 1]. Cet hôpital de type pavillonnaire colonial qui existe toujours, était destiné à recevoir des patients atteints de maladies contagieuses, en particulier épidémiques (peste, choléra, variole), des prostituées et des lépreux. Peu après son retour en France, L. Chastel pris sa retraite et s'installa comme praticien à Toulon. Il voyait encore des lépreux. Durant la deuxième guerre mondiale, C. Chastel se souvient très bien qu'à la nuit tombée, alors qu'il n'y avait plus de clients « habituels » dans la salle d'attente, son père recevait des malades ayant contracté la lèpre en Asie, en Afrique ou aux Antilles, auxquels il administrait toujours « son » traitement. Ces malades savaient par le bouche à oreille qu'ils seraient toujours accueillis avec bienveillance.

\* C. Chastel (3, rue Rouget de l'Isle, F - 29200 Brest, e-mail : [chastelc@aol.com](mailto:chastelc@aol.com))

\*\* A. Chastel (Service des Urgences, Hôpital d'Instruction des Armées A. Laveran, BP 60 149, F - 13384 Marseille Cedex 13)

Les auteurs de cette note sont le fils et la petite-fille de L. Chastel.

### Remerciements

Ces renseignements nous ont été aimablement communiqués par les Archives Historiques de l'Institut Pasteur (Johann Chevillard) et la médiathèque scientifique (Sandra Legout) que nous remercions très sincèrement.

### Références

1. Brossman S. A. (1982). « Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. » *J. Urol.*, 128:17-30.
2. Buscher H., Faye I., Languillon J. et al. (1973). « Intérêt d'une stimulation immunitaire par BCG itératif dans le traitement de la lèpre lépromateuse. Nouveau bilan chez treize malades. » *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Franç.*, 18 (4) : 470-476.
3. Chambon L., Destombes P., Netter R. (1957). « Étude de l'allergie à la lépromine chez des lépreux vaccinés par le BCG. » *Bull. Soc. Path. Exot.*, 50 (5) : 631-3.
4. Delanoë E. (1929). « Traitement mixte de la lèpre : par l'injection intraveineuse de novarsénobenzol et par les injections intramusculaires de vaccin BCG ; parfaite tolérance de cette méthode de traitement, la rétrocession rapide des phénomènes morbides. » *Bull. Soc. Path. Exot.*, 22 (10) : 898-903.
5. Floch H., Camain R. (1948). « Réaction de Mitsuda, immunité anti-lépreuse et vaccination par le BCG. » *Arch. Institut Pasteur de la Guyane et du Territoire de l'Inini*. Publication n° 172 (mai 1948) : 5.
6. Floch H., Destombes P. (1949). « Traitement de la lèpre par le diamino-diphényl-sulfone. » *Bull. Soc. Path. Exot.*, 42 (9-10) : 434-9.
7. Floch H., Destombes P. (1950). « Supériorité pratique de la diamino-diphényl-sulfone (1.358 F) sur les sulfones di-substitués dans le traitement de la lèpre. »

*Ann. Inst. Pasteur.*, 78 (5) : 559-71.

8. Grosset J. (1986). « Recent developments in the field of multidrug therapy and future research in chemotherapy of leprosy. » *Lepr. Rev.* 57 (3): 223-4.

9. Hotz C., Juillard C., Feuillet S., et al. (2012). « BCGite du gland révélant une BCGite disséminée. » *Soc. Fse Dermatologie*, séance du 18 mars.

10. Jouenne P., Guillet R. (1927). « Deux cas d'amélioration de lèpre après traitement par le BCG. » *Bull. Soc. Path. Exot.*, 20 (1): 109-10.

11. Lamm D. L., Stogdill B. J., Crispin R. G. (1985). « Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. » *J. urol.* 135(2) : 272-4.

12. Languillon J. (1986). *Précis de léprologie*, Masson Edit., Paris, 290-3.

13. Mathis C., Pons R. (1948). *Manuel de Pathologie Exotique*. Presses Universitaires de France, Paris, 642 p.

14. Merle C. S., Cunha S. S., Rodrigues L. C. (2010). « BCG vaccination and leprosy protection : review of current evidence and status of BCG in leprosy control. » *Expert Rev. Vaccines*, 9(2) :209-22.

15. Montestruc E. (1958). « Évolution de l'intradermo-réaction lépromine au cours de la vaccination par le BCG. » *Bull. Soc. Path. Exot.*, 51 (4) : 472-3.

16. Montestruc E. (1959). « Endémicité lépreuse et vaccination par le BCG de certaines catégories d'enfants à la Martinique. » *Int. J. Leprosy*, 27 (2) : 97-102.

17. Pons R., Chastel L. (1926). « Essais sur l'action curative du vaccin antituberculeux BCG dans la lèpre. » *Bull. Soc. Path. Exot.*, 19 (7) : 542-3.

18. Rakoto-Ratsimananga A., Ratsimananga-Urverg S., Botteau P. (1970). *L'Histoire de la lèpre en France peut aider à vaincre ce fléau dans le monde*. L'Aisne 16 : 4-14 [[http://www.histoireaisne.fr/memoires\\_numérisées/chapitres/tome\\_16/Tome\\_016\\_page\\_004.pdf](http://www.histoireaisne.fr/memoires_numérisées/chapitres/tome_16/Tome_016_page_004.pdf)].

19. Remlinger P., Bailly J. (1928). « Essai de traitement de la Lèpre par le BCG. Innocuité absolue de doses très élevées du bacille. » *Bull. Soc. Path. Exot.*, 21 (4) : 283-7.

20. W.H.O. (2012). « Situation mondiale de la lèpre, 2012. » *Weekly Epidemiol. Record* 87 (34) : 317-28.

### Note de la rédaction concernant l'article

« En 1926, le BCG apporte un espoir dans le traitement de la lèpre » : En dehors du caractère historique de cette note, il nous a semblé intéressant de faire partager cet article aux lecteurs du BALLF pour plusieurs raisons : tout d'abord, alors que l'utilisation du BCG dans la prophylaxie de la lèpre n'était plus recommandée, cette approche semble avoir regagné une certaine actualité chez les contacts de patients atteints de lèpre comme évoqué lors du récent congrès international de Bruxelles. D'autre part, cet article montre la difficulté d'étudier des données anciennes. La classification de la lèpre n'est ainsi plus la même que celle que nous utilisons aujourd'hui. La description des effets cutanés (apparition d'un état inflammatoire des lésions cutanées), bactériologiques (diminution du nombre de BH) et générales de la BCGthérapie pourrait faire évoquer une réaction de réversion sévère, mais l'altération de l'état général pourrait également être en rapport avec une BCGite. Enfin, s'il est certain que les réactions de réversion sont une manière de diminuer la charge bacillaire, ceci est au risque non négligeable d'entraîner des névrites définitives : cependant, jusqu'à l'arrivée de sulfones, avait-on d'autre choix que ce genre d'expérimentation ? Il faudra même attendre les années 1970-1980 pour que le traitement fondamental des réactions de réversion.

G.-Y. de Carsalade



Figure 1. L'Hôpital de Choquan, Cochinchine, 1932.

## ■ DÉCÈS DU PROFESSEUR MICHEL F. LECHAT

F. Portaels\*, É. Declercq\*\* et D. Guha-Sapir\*\*\*



Le professeur Michel F. Lechat.

C'est avec une profonde tristesse que nous vous faisons part du décès du Professeur Michel F. Lechat, survenu à La Hulpe (Belgique), le 28 février 2014.

Né à Bruxelles le 30 avril 1927, Michel Lechat obtient en 1952, le diplôme de Docteur en Médecine à l'Université Catholique de Louvain (UCL). C'est en dernière année de médecine que son intérêt pour la lèpre se révèle, lors d'un stage effectué au Congo Belge, aux côtés du Docteur Frans Hemerijckx, arrivé au Congo en 1927 et fondateur de la léproserie de Tshumbe au Kasai. Il revient en Belgique pour obtenir son diplôme de médecine et complète sa formation à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers.

Accompagné de son épouse, Édith Dasnoy, qui tout au long de sa carrière lui a apporté un soutien constant dont il aimait souligner l'importance, le Dr Michel Lechat retourne au Congo et y poursuit sa carrière médicale en tant que Médecin Directeur de la léproserie de Iyonda. Sa passion pour la lèpre se concrétise dès 1955, par la publication de plusieurs travaux sur cette maladie. Après sept ans d'activités en brousse africaine, il part aux États-Unis

en 1960, où il poursuit des études dans des domaines aussi divers que l'apprentissage des techniques de laboratoire, les biostatistiques, la recherche opérationnelle et la pathobiologie. En collaboration avec le Dr John Hanks, un spécialiste de la lèpre, il publie une méthode pour compter les bacilles de la lèpre dans des échantillons cliniques. Il obtient un *Master* en 1963, puis un Doctorat en Santé Publique en 1966 à l'Université John Hopkins de Baltimore, avec une thèse sur la génétique de la

lèpre.

Dès 1965, l'OMS lui confie la tâche d'épidémiologiste régional pour le Mexique, Haïti, la République Dominicaine et Cuba, où il poursuit des recherches sur la lèpre et les maladies infectieuses.

Au début des années 1970, après quinze années passées à l'étranger, Michel Lechat décide de retourner en Belgique, suite à une proposition de l'UCL de participer à l'établissement de la nouvelle École de Santé Publique et d'y développer un Département d'Épidémiologie. Nommé professeur à l'UCL, il devient Directeur du Centre de Recherche sur l'Épidémiologie des Désastres, le CRED (Center for Research on the Epidemiology of Disasters), puis Président de l'École de Santé Publique où il fonde le Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la Lèpre et le Centre Collaborateur de l'OMS sur l'Épidémiologie des Désastres. Michel Lechat ne se limite pas aux études des épidémies et de la lèpre ; son intérêt se porte aussi sur d'autres maladies infectieuses, les maladies chroniques, la surveillance des anomalies et infections congénitales, le tabagisme,

la santé mentale et l'épidémiologie des accidents et des désastres (tremblements de terre, cyclones, tsunami et catastrophes nucléaires).

De 1974 à 1978, il est nommé Président de la Commission Médicale de la Fédération Internationale des Associations de Lutte contre la Lèpre (ILEP), et de 1978 à 1988, Président de l'Association Internationale contre la Lèpre (ILA) et Président de l'Union Internationale contre la Lèpre (ILU). Membre du Conseil d'administration des *Amis du Père Damien* (actuellement *Action Damien*), il en assume également la présidence au cours de l'année 1986.

L'implication du Professeur Lechat dans la lutte contre la lèpre va bien au-delà de l'épidémiologie et concerne des volets aussi divers que les aspects cliniques, l'immunologie, le traitement et la prévention. Il est l'auteur de plus de 300 publications, revues et chapitres dont plus des deux tiers consacrés à la lèpre. Signalons tout particulièrement un travail publié en 1977, en collaboration avec ses collègues épidémiologistes, détaillant la mise au point d'un modèle mathématique permettant de simuler sur ordinateur l'évolution de la lèpre et d'analyser l'impact éventuel de différentes stratégies de lutte contre la lèpre.

Au cours de sa remarquable carrière professionnelle, le Professeur Lechat rencontre des personnalités marquantes telles que Graham Greene qui lui consacre le livre *A Burnt-Out Case*, et Indira Gandhi, lors de la préparation du Congrès International de la Lèpre qui s'est tenu à Delhi en 1984. Sa prestigieuse carrière est couronnée de plusieurs prix et titres honorifiques, tels le prix Gandhi et le *Damien-Dutton Award*. Membre de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, Membre Honoraire de l'Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer, Membre de l'Académie Européenne et Membre de la *John Hopkins Society of Scholars*,

le Professeur Michel Lechat est aussi Grand Officier de l'Ordre de Léopold. En 1996, il est élevé au rang de Baron par le roi Albert II.

Nous souhaiterions terminer cet éloge du Professeur Lechat en relatant son intervention lors d'une Assemblée Générale de l'Action Damien en 2002, où il y présente sa conception de la recherche scientifique : « À quoi mène la connaissance ? Où mène l'ignorance ? » sont parmi les sujets qu'il aborde, en insistant sur le fait que l'ignorance peut empêcher ou compromettre la lutte contre la maladie. Il rappelle que les découvertes fracassantes sont rares, aussi rares que les Prix Nobel, et que la recherche est parfois le fruit du hasard et de l'imagination. Le Professeur Lechat souligne à cet effet le rôle primordial des Organisations Non Gouvernementales dans la recherche scientifique grâce à leur flexibilité et leur indépendance. Elles fournissent aux chercheurs la possibilité de tester des hypothèses imaginatives et jouent donc un rôle irremplaçable d'innovation. Cet exposé témoigne de la personnalité innovatrice, parfois

provocatrice (mais toujours à bon escient), du Professeur Michel Lechat. Au-delà de ces qualités, la forte personnalité du Professeur Lechat était empreinte d'une grande modestie et de simplicité dans ses contacts humains. Le doute qui l'habitait parfois, sa rigueur scientifique ainsi que le courage d'amener de nouvelles idées, sont autant de témoignages du véritable esprit scientifique du Professeur Michel Lechat. Ceux qui ont eu le privilège de le connaître et de travailler à ses côtés garderont de lui le souvenir d'un homme ouvert au monde et innovateur, ainsi que celui d'un épidémiologiste hors pair. Il a formé des générations d'étudiants et chercheurs qu'il a marqués de manière profonde par sa personnalité originale, son ouverture d'esprit, son enthousiasme, sa disponibilité, ses qualités pédagogiques et la confiance qu'il leur accordait.

Un grand homme nous a quittés, une personnalité attachante, profondément humaniste, dont nous pouvons nous inspirer. Au-delà de son investissement médical, il a pu approfondir ses

connaissances de diverses cultures par ses multiples voyages et séjours dans de nombreux pays. Par sa disparition, nous perdons un grand médecin féru d'humanisme et, pour beaucoup d'entre nous, un ami précieux.

- \* *Professeure émérite Françoise Portaels*  
*Institut de Médecine Tropicale,*  
*Antwerpen, Belgique*  
*e-mail : fportaels@itg.be*
- \*\* *Docteur Étienne Declercq*  
*Conseiller médical Action Damien*  
*e-mail : Etienne.Declercq@damien-*  
*foundation.be*
- \*\*\* *Professeur Debarati Guha-Sapir*  
*Département de Santé Publique*  
*Université Catholique de Louvain,*  
*Bruxelles, Belgique*  
*e-mail : debby.sapir@uclouvain.be*



© A. Mahé.

## ■ DR CLAIRE VELLUT (1926-2013)

J. Vellut\*



Le docteur Claire Vellut.

Dr Claire Vellut naquit à Ixelles (Bruxelles) le 29 octobre 1926. Elle fit ses études primaires et secondaires à l'Institut des Dames de Saint André, à Ixelles. Les parents de Claire étaient très ouverts : leur maison accueillait régulièrement des prêtres (de Chine, de l'Inde et d'ailleurs) qui venaient étudier à l'Université Catholique de Louvain. C'est sans doute ce qui influença Claire à devenir membre des Auxiliaires Laïques des Missions (ALM), alors qu'elle n'avait que 18 ans (1944). Très jeune, elle fit ainsi le triple vœu de « servir l'Église dans des pays non chrétiens, d'aider les évêques à former les jeunes femmes du pays, et d'adopter le lieu de son travail comme sa propre patrie ». Tout en suivant la formation générale et spirituelle dispensée au sein de l'équipe ALM, elle s'inscrit en 1945 à l'Université Catholique de Louvain (Leuven, Belgique) pour suivre les études de

médecine, si bien qu'en juillet 1952, elle complète ses 7 années d'études et obtient le diplôme de Docteur en médecine, chirurgie et accouchements. Elle complète sa formation en Angleterre où elle obtient en juillet 1953 le « Diploma in Tropical Medicine and Hygiene ». En mars 1954, Claire s'envole pour l'Inde, accompagnée pour ce premier départ par Yvonne Poncet, la présidente des ALM.

Ce que nous retenons aujourd'hui de Claire, c'est évidemment avant tout ces 55 années au service des malades de la lèpre. Arrivée en Inde en 1954, elle rejoignit – l'année suivante – le Dr Hemerijckx, et avec deux autres consœurs ALM – Simone Liégeois et Hélène Eenberg –, commença alors la formidable aventure de Polambakkam. Parce qu'il inaugurerait de nouvelles méthodes de lutte contre la lèpre – les fameuses « cliniques sous les arbres », qui permettaient de traiter le malade dans son village plutôt que de l'isoler dans une léproserie – ce Centre a vite acquis une renommée nationale en Inde et en internationale. Mais à côté des centaines d'Indiens et des dizaines d'Africains et d'Asiatiques qui venaient se former, le livre d'or de Polambakkam est témoin aussi des dizaines de Belges et autres occidentaux que Claire accueillait, qu'elle écoutait et auxquels elle transmettait son enthousiasme.

Voulant être « indienne avec les Indiens », Claire fit d'énormes efforts pour acquérir la nationalité indienne en 1979 : d'innombrables démarches, mais surtout elle devait prouver qu'elle se débrouillait en Tamil.

À partir de 1980, son champ d'action s'étendit à toute l'Inde : la création de nouveaux centres dans le Nord, la supervision de nouveaux essais thérapeutiques dans le Sud, et des missions de consultance au Bangladesh,

en Chine, etc. Et à l'âge de la pension, elle a réduit ses responsabilités médicales pour s'intéresser davantage à l'important travail d'éducation des *dalits* – les intouchables – dont s'occupait le Père Suresh.

Comme une bonne indienne, n'ayant pas d'enfants, elle avait « adopté » – si on peut dire – une famille indienne amie qui pourrait prendre soin d'elle dans ses vieux jours. Malheureusement, les deux parents sont partis avant elle, et d'autres départs autour d'elle ont aussi bouleversé sa vie. En 2008-2009, elle a beaucoup hésité entre l'Inde et le retour en Belgique.

Ce que nous retenons d'elle après ces 4 années passées à Bruxelles, dans ce home des Petites Sœurs des Pauvres, c'est l'image d'une léprologue compétente, d'une femme qui a été jusqu'au bout de son engagement, puisant sa force dans sa foi profonde, dans le silence et la prière. Elle a voulu vivre simplement, en appréciant chaque moment de rencontre.

C'est le vendredi 20 septembre 2013 à Bruxelles que le Dr C. Vellut a choisi de quitter ce monde après avoir assisté à l'inauguration du 18<sup>e</sup> Congrès International de la lèpre qui s'était déroulé à Bruxelles du 16 au 19 septembre 2013.

\* [jacques@vellut.be](mailto:jacques@vellut.be)

## ■ SIMILITUDES ET DIFFÉRENCES ENTRE LA LÈPRE ET L'ULCÈRE DE BURULI

F. Portaels\*, D. S. Walsh\*\*, B. de Jong\*, W. M. Meyers\*\*\*

### Préambule

Au cours du 18<sup>e</sup> Congrès International de la lèpre qui s'est tenu à Bruxelles du 16 au 19 septembre 2013, un hommage particulier a été rendu au Professeur Michel F. Lechat qui nous a quittés ce 28 février 2014, dans sa quatre-vingt-septième année. Nous souhaiterions lui dédier cet article car le Professeur Lechat nous a toujours encouragés dans nos recherches sur la lèpre et sur l'ulcère de Buruli (UB). Il parlait du principe que l'étude de plusieurs maladies, qu'elles soient mycobactériennes ou dues à d'autres causes (infectieuses ou non), permettait d'élargir le champ des connaissances et de déboucher sur des nouvelles hypothèses. D'autre part, le Professeur Lechat aurait certainement approuvé notre principale recommandation qui est d'intégrer la lutte contre la lèpre et contre l'UB au sein d'un même programme, dans les pays où les deux maladies sont endémiques.

Les similitudes et différences entre la lèpre et l'UB sont présentées ci-dessous afin de justifier la mise en œuvre de ce projet d'intégration. L'article est basé sur l'exposé que nous avons présenté au cours du 18<sup>e</sup> Congrès International de la lèpre et dont le titre était : « Leprosy and Buruli ulcer: similarities and differences. »

### INTRODUCTION

La lèpre et l'UB font partie des 17 maladies tropicales négligées considérées actuellement comme prioritaires par l'OMS. Il s'agit de maladies infectieuses engendrant principalement des lésions cutanées et causées respectivement par *Mycobacterium leprae* et *M. ulcerans*.

Ces deux maladies présentent des similitudes mais aussi des différences qui sont mises en relief dans le texte qui suit.

### ÉPIDÉMIOLOGIE ET RÔLE DE L'OMS

Au niveau mondial, la lèpre occupe le deuxième rang des infections humaines à mycobactéries, après la tuberculose. L'UB se place en troisième position.

En 1985, la lèpre maladie était prévalente dans 122 pays avec 5,2 millions de cas, principalement détectés dans les pays en développement. Grâce à l'utilisation d'une polychimiothérapie efficace, une chute spectaculaire de la prévalence de la maladie a été observée. Depuis 2005, la prévalence et l'incidence de la lèpre se situent aux alentours de 200 000 cas, avec, depuis lors, plus de 200 000 nouveaux cas découverts chaque année, principalement en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie<sup>1</sup>. En 2012, 115 pays de par le monde ont rapporté à l'OMS un total de 232 857 nouveaux cas mais moins de 20 pays ont signalé plus de 1 000 nouveaux cas de lèpre<sup>2</sup>.

Pour l'UB, 33 pays ont rapporté des cas, principalement situés en zone intertropicale<sup>3</sup>. Notons cependant que dans certains pays, les cas suspects sur base de critères cliniques n'ont été confirmés par des tests de laboratoire<sup>4</sup>. Entre 5 000 et 6 000 cas sont rapportés chaque année dont la plupart proviennent de l'Afrique de l'Ouest.

L'UB est moins fréquent que la lèpre sauf dans certains pays comme le Bénin où, d'après les statistiques du coordonateur du Programme de lutte contre l'UB et la lèpre (Dr Didier Agossadou), 243 nouveaux cas de lèpre contre 365 nouveaux cas d'UB ont été dépistés en 2012.

Pour la lèpre comme pour l'UB, les statistiques de l'OMS

proviennent des cas qui ont été déclarés par les États ; il est donc possible que les deux maladies soient en réalité plus fréquentes que ce qui est rapporté officiellement. Dans le cas de l'UB, les réelles prévalences et incidences au niveau mondial restent mal connues pour des raisons diverses telles que :

- un manque de connaissance des signes cliniques de chaque stade de la maladie (nodules, papules, placards, œdèmes, ulcères, atteintes osseuses) ;
- un manque de connaissance du diagnostic différentiel de ces formes cliniques dans les régions endémiques ;
- le fait que, dans de nombreux pays, l'UB n'est pas une maladie à déclaration obligatoire ;
- un manque de confirmation microbiologique des cas cliniquement suspects d'UB ;
- des problèmes d'accessibilité dans certaines régions endémiques.

L'OMS a joué un rôle important tant dans la lutte contre la lèpre que dans la lutte contre l'UB. Son impact sur le contrôle de ces deux maladies semble néanmoins avoir des effets inverses. Comme le rappelle à juste titre le Docteur Pierre Bobin, les déclarations concernant l'élimination de la lèpre ont engendré un certain « désintérêt pour cette maladie historique » tant par les cliniciens que par les chercheurs et les bailleurs de fonds<sup>5</sup>. Par contre, depuis 1998, année de la création par l'OMS de « l'Initiative mondiale contre l'ulcère de Buruli » (GBUI), l'OMS a joué un rôle crucial dans la (re)connaissance de l'UB au niveau mondial. Les efforts de l'OMS, ceux des ONG engagées dans la lutte contre l'UB et les travaux de recherches de par le monde ont permis de mobiliser davantage de fonds pour lutter contre l'UB et de l'inscrire parmi les 17 maladies tropicales négligées.

Pour la lèpre comme pour l'UB, le dépistage précoce des cas et la mise sous traitement restent les deux stratégies-clés pour réduire la charge de morbidité de ces deux maladies.

Si la lèpre figure de moins en moins au programme des facultés de médecine, par contre l'UB n'est pas encore inscrit au programme de l'enseignement universitaire de certains

pays endémiques, ce qui se traduit d'une part, par une perte de connaissance de la lèpre et d'autre part, par un manque de connaissance de l'UB dans certaines régions endémiques.

### DIAGNOSTIC CLINIQUE

La lèpre et l'UB se présentent principalement sous forme de lésions cutanées. *M. leprae* attaque également les muqueuses respiratoires et les nerfs périphériques, et peut aussi, dans les formes diagnostiquées et traitées tardivement (formes historiques) envahir des organes internes comme les yeux, les testicules, les reins et les os. *M. ulcerans* atteint aussi les tissus sous-cutanés et peut causer des atteintes osseuses, principalement en Afrique<sup>6,7</sup>.

Si d'une manière générale, le temps d'incubation de la lèpre varie entre 3 et 7 ans, le temps d'incubation de l'UB est d'environ 3 mois.

Des cas de lèpre et d'UB peuvent être observés chez un même patient. Sur une cohorte comprenant 1 061 patients lépreux et 180 cas d'UB, l'un des co-auteurs (W. M. Meyers) a observé, dans la province du Bas-Congo (République Démocratique du Congo), la présence des deux maladies chez 6 patients, tous atteints de lèpre indéterminée ou tuberculoïde. Une photo (Figure 1) prise à Kimpese par W. M. Meyers, montre un réfugié angolais avec un large ulcère dû à *M. ulcerans* au niveau du thorax et une lésion lépreuse (borderline tuberculoïde) au niveau de l'épaule gauche.

### DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Si le diagnostic de la lèpre repose essentiellement sur des critères cliniques, la maladie étant connue depuis des millénaires, la situation est différente pour l'UB. L'UB, n'est connu que depuis un peu plus d'un siècle lorsque Sir Albert Cook observe en 1897, en Ouganda, les premiers cas d'ulcères cliniquement compatibles avec l'UB<sup>8</sup>.

Contrairement à la lèpre, le diagnostic clinique de l'UB en zone d'endémie n'est pas aisé, même pour des professionnels

de la santé expérimentés<sup>4</sup> ; d'où l'importance de la confirmation microbiologique afin de mieux connaître les réelles prévalences et incidences de l'UB dans les régions endémiques, et pour attester l'existence de nouveaux foyers. Elle est essentielle pour éviter la surestimation ou la sous-estimation du nombre de cas, le traitement inadéquat de patients atteints d'autres maladies que l'UB et l'utilisation inappropriée des ressources au niveau régional et national. Afin d'améliorer la confirmation des cas, l'OMS a récemment rédigé un Manuel pour le diagnostic de laboratoire de l'UB<sup>9</sup>. Les mêmes tests de laboratoire peuvent être utilisés pour la confirmation microbiologique d'un cas de lèpre ou d'un cas d'UB, à savoir :

- la mise en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants par examen direct ;
- l'amplification génique par réaction en chaîne par la polymérase (PCR) ;
- l'histopathologie.

*M. leprae* est un bacille non cultivable alors que *M. ulcerans* se cultive in vitro ; néanmoins, la culture n'est pas très sensible (entre 20 et 60 %) <sup>9</sup>. La PCR IS2404, utilisée pour la confirmation du diagnostic de l'UB, est l'un des tests de diagnostic les plus sensibles disponible actuellement, car elle amplifie une séquence d'insertion (IS2404) présente plus de 200 fois dans le génome de *M. ulcerans*. Toutefois, ce test n'est applicable que dans des laboratoires spécialisés. Seule la mise en évidence des bacilles acido-alcoolo-résistants dans les prélèvements reste un examen aisément praticable sur le terrain.

Pour la lèpre comme pour l'UB, le développement de nouveaux tests permettant le dépistage précoce des cas et la détection des personnes infectées (non malades) s'avère essentiel pour l'amélioration du contrôle des deux maladies.

### LÈPRE, UB, TUBERCULOSE ET VIH

La co-infection avec le VIH n'altère ni l'incidence, ni le spectre clinique de la lèpre<sup>10</sup>. Par contre, l'UB semble plus fréquent chez les patients positifs pour le VIH<sup>11</sup>. Les patients co-infectés présentent souvent des formes plus graves, telles que des formes disséminées et des atteintes osseuses<sup>6, 12, 13</sup>.

La co-infection lèpre-tuberculose était fréquente entre les années 1950 et 1980 dans les régions où les deux maladies étaient endémiques. Elle a été rapportée à plusieurs reprises en Inde et en Afrique du Sud<sup>14</sup>. Actuellement, la co-infection lèpre-tuberculose est extrêmement rare, même si dans certains pays comme le Brésil les deux maladies sont endémiques<sup>15</sup>. Un cas de comorbidité tuberculose pulmonaire-lèpre multibacillaire a été récemment rapporté au Burkina Faso<sup>16</sup>.

Plusieurs articles ont été publiés sur la relation et l'interaction entre la lèpre et la tuberculose. Le plus ancien cas d'association lèpre-tuberculose a été dépisté par biologie moléculaire, dans un squelette du premier siècle<sup>17</sup>. Selon certains auteurs, la disparition de la lèpre en Europe pourrait



Figure 1.

être attribuée au développement de la tuberculose, ou vice-versa, vu l'existence d'une immunité croisée entre les deux maladies<sup>18, 19</sup>. D'autres auteurs suggèrent que chez les patients co-infectés, les changements immunologiques qui s'opèrent chez les lépreux multibacillaires auraient pu augmenter les taux de mortalité dus à la tuberculose et contribuer ainsi au déclin de la lèpre<sup>17</sup>. Ces deux hypothèses, « immunité croisée » et « co-infection » ne s'excluent pas mutuellement, la relation entre les deux maladies étant probablement beaucoup plus complexe. Une étude récente, utilisant un modèle mathématique, a d'ailleurs analysé les conséquences épidémiologiques de la co-infection lèpre-tuberculose<sup>20</sup>.

La co-infection tuberculose-UB est très rare. Sur plus de 5 000 patients diagnostiqués à Zagnanado (Bénin) entre 1992 et 2009, 3 cas d'UB associés à une tuberculose cutanée et un seul cas de tuberculose pulmonaire ont été diagnostiqués et confirmés par des tests de laboratoire (Portaels, résultats non publiés). L'étude des interactions entre ces deux infections mériterait d'être approfondie.

### TRAITEMENT

Les deux maladies peuvent être traitées efficacement par des antibiotiques antimycobactériens.

Avant 2004, le traitement de l'UB était essentiellement chirurgical. Depuis 2004, l'OMS recommande l'utilisation d'antibiotiques spécifiques (rifampicine et streptomycine)<sup>21</sup>. Plusieurs études récentes démontrent l'efficacité de ce traitement pour la plupart des formes d'UB. La mise au point d'un traitement entièrement oral, ne nécessitant plus d'injections de streptomycine, est en cours d'étude<sup>21</sup>.

Pour les deux maladies, la prévention des incapacités reste une priorité.

### RÉSERVOIR ET TRANSMISSION

La lèpre est une maladie peu contagieuse. Le réservoir est essentiellement humain, la transmission se produisant principalement à partir de gouttelettes buccales ou nasales provenant d'une personne infectée par *M. leprae* et non traitée.

L'UB n'est pas contagieux. Le réservoir de *M. ulcerans* et son mode de transmission à l'homme restent mal connus. Les nombreuses études épidémiologiques réalisées depuis des décennies ont établi un lien entre les eaux stagnantes et les cours d'eau à débit lent ; des liens ont également été établis entre la fréquence de la maladie et la présence d'ADN de *M. ulcerans* dans l'environnement. *M. ulcerans* est probablement introduit dans la peau « grâce » à un traumatisme cutané qui permet la pénétration de la bactérie dans les tissus cutanés. La contamination peut être directe, à partir de sources environnementales contaminées par *M. ulcerans* (généralement hydro-telluriques) ; elle pourrait aussi s'effectuer par l'intermédiaire de piqûres d'insectes

(punaises d'eau ou moustiques)<sup>3, 4, 7</sup>. Le mode de transmission semble varier selon les régions géographiques<sup>3</sup>.

Grâce à la polychimiothérapie, l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique a pu être atteinte dans de nombreux pays. L'incidence reste néanmoins stable dans certains pays. Plusieurs éléments peuvent expliquer cette stabilité de l'incidence parmi lesquels des problèmes au niveau des programmes de dépistage, le long délai entre l'infection et les manifestations cliniques, et une transmission ayant lieu à partir de porteurs sains.

D'autres éléments ont été récemment découverts grâce à la biologie moléculaire.

Les États-Unis rapportent actuellement environ 150 nouveaux cas par an dont un tiers chez des patients n'ayant jamais séjourné dans des régions endémiques pour la lèpre<sup>22</sup>. Une étude cas-témoins a révélé une association entre ces cas et des contacts répétés avec des tatous sauvages<sup>23</sup>. Un génotype unique a été découvert chez des tatous lépreux et chez ces cas humains « autochtones »<sup>22</sup>. L'être humain n'est donc pas le seul réservoir de *M. leprae* et la lèpre, du moins au Sud des États-Unis, est une zoonose<sup>22</sup>.

D'autre part, au Japon et aux USA, des cas de lèpre ont été diagnostiqués chez des singes importés d'Afrique pour des recherches médicales<sup>24, 25</sup>.

Plusieurs éléments devront être pris en compte pour atteindre l'élimination de la lèpre et, parmi ces éléments, l'existence de réservoirs autres que l'être humain ne doit pas être sous-estimée. Vu le réservoir environnemental de l'UB, le contrôle de cette maladie s'avère beaucoup plus problématique.

Il a été démontré que l'application d'une polychimiothérapie efficace raccourcit la durée d'infectiosité des cas de lèpre et le risque de transmission à d'autres personnes. Bien que l'UB ne soit pas une maladie contagieuse, des effets similaires pourraient être observés dans la transmission de l'UB. En effet, dans plusieurs pays où l'UB est très endémique, on a observé au cours de ces dernières années, une stabilisation voire une diminution du nombre de cas d'UB recensés. Cette diminution de l'incidence semble coïncider avec l'utilisation, depuis 2004, d'un traitement antimycobactérien<sup>21</sup>. Cette diminution du nombre de cas recensés pourrait s'expliquer de la manière suivante : le réservoir de *M. ulcerans*, contrairement à ce qu'on a toujours pensé, pourrait aussi être humain et/ou animal. Cette hypothèse semble être en voie de confirmation en Australie<sup>26, 27</sup>. L'homme ou l'animal pourrait s'infecter à partir d'un environnement aquatique, lui-même contaminé par l'homme ou l'animal malade. Dès lors, une meilleure prise en charge des patients et l'utilisation d'antibiotiques pour le traitement de l'UB au cours de ces dernières années pourraient avoir fait diminuer l'importance du réservoir humain, et donc l'incidence de la maladie.

De nouvelles recherches combinant, entre autres, des études épidémiologiques et des études de l'environnement devraient être entreprises pour déterminer le rôle éventuel de l'antibiothérapie dans la réduction apparente de l'incidence de l'UB.

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La perte d'intérêt vis-à-vis de la lèpre, signalée par Pierre Bobin « suite aux déclarations démobilisatrices de l'OMS concernant l'élimination de la lèpre dans le monde, en tant que problème de santé publique »<sup>5</sup>, pourrait être compensée par le regain d'intérêt de l'OMS et de certaines ONG pour l'UB. Plusieurs ONG engagées depuis de nombreuses années dans la lutte contre la lèpre ont également pris en charge l'UB dans les pays où les deux maladies sont présentes.

Dans les pays où les deux maladies sont endémiques, une attention toute particulière devrait être accordée aux enfants en âge scolaire. En effet, en Afrique, l'UB touche principalement les enfants de moins de 15 ans<sup>7</sup> et la présence de cas de lèpre chez des enfants témoigne d'une transmission toujours active<sup>1</sup>. Au niveau national, ces deux maladies ne sont pas toujours reprises au sein d'un même programme. Vu le nombre de similitudes entre la lèpre et l'UB (au niveau de la détection et de la prise en charge précoce, du diagnostic de laboratoire, du traitement antimycobactérien, et de la prévention des incapacités), leur contrôle dans les pays où les deux maladies sont endémiques devrait être assuré par un seul et même programme national. Cette approche devrait permettre d'améliorer la lutte contre ces deux maladies tout en offrant un avantage pécuniaire pour les organisations qui soutiennent financièrement les deux programmes.

\* *Département des Sciences Biomédicales, Institut de Médecine Tropicale, Antwerpen, Belgique.*

\*\* *Dermatology and Research & Development Services, Veterans Affairs Medical Center, Syracuse, New York, USA.*

\*\*\* *Division of Microbiology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, USA.  
Correspondance : portaels@itg.be*

## Remerciements

Nous tenons à remercier très sincèrement les Docteurs Pierre Bobin et Dissou Affolabi pour leur lecture critique de ce manuscrit et leurs remarques constructives.

## Références

- Smith C. S., Noordeen S. K., Richardus J. H., Sansarricq H., Cole S. T., Soares R. C., Savioli L., Aerts A., Baruaf S. « A strategy to halt leprosy transmission. » *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14:96-98.
- Organisation Mondiale de la Santé. « Actualisation de la situation de la lèpre, 2012. » *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2013; 88:365-380.
- Organisation Mondiale de la Santé. « Ulcère de Buruli. Infection à *Mycobacterium ulcerans*. » *Aide-mémoire n° 199*, 2013:1-6.
- Portaels F. « L'infection à *Mycobacterium ulcerans* (ulcère de Buruli) : maladie négligée en 2009 ? » *Méd. Trop.* 2009; 69:429-430.
- Bobin P. « La lèpre est-elle encore d'actualité ? » *Ann. Dermatol. Vénérol.* 2013; 140:421-422.
- Portaels F., Zinsou C., Aguiar J., Debacker M., de Biurrin E., Guédénon A., Josse R., Lagarrigue V., Silva M. T., Steunou C., Meyers W. M. « Les atteintes osseuses dans l'ulcère de Buruli : À propos de 73 cas. » *Bull. Séanc. Acad. R. Sci. Outre-Mer* 2003; 49:161-190.
- Portaels F., Silva M. T., Meyers W. M. « Buruli ulcer. » *Clin. Dermatol.* 2009; 27: 291-305.
- Meyers W. M., Walsh D. S., Portaels F. « *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer). » In: Guerrant R.L., Walker D.H., Weller P.F. (eds) *Tropical infectious diseases*, 3<sup>rd</sup> édition, Elsevier Saunders, Edinburgh 2011: 248–252.
- Portaels F. (éd). *Diagnostic de l'ulcère de Buruli au laboratoire : un manuel destiné au personnel de santé*. Genève, Organisation Mondiale de la Santé, 2014 (WHO/HTM/NTD/IDM/2014.1): 114 pages.
- Massone C., Talhari C., Ribeiro-Rodrigues R., Sindeaux R. H., Mira M. T., Talhari S., Naafs B. « Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. » *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2011; 9:701-710.
- Johnson R. C., Nackers F., Glynn J. R., de Biurrin Bakedano E., Zinsou C., Aguiar J., Tonglet R., Portaels F. « Association of HIV infection and *Mycobacterium ulcerans* disease in Benin. » *AIDS* 2008; 22:901-903.
- Johnson R. C., Ifebe D., Hans-Moevi A., Kestens L., Houessou R., Guédénon A., Meyers W. M., Portaels F. « Disseminated *Mycobacterium ulcerans* disease in a HIV-positive patient: a case study. » *AIDS* 2002; 16:1704-1705.
- Kibadi K., Colebunders R., Muyembe-Tamfum J. J., Meyers W. M., Portaels F. « Buruli ulcer lesions in HIV-positive patient. » *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16:738-739.
- Gatner E. M., Glatthaar E., Imkamp F. M., Kok S. H. « Association of tuberculosis and leprosy in South Africa. » *Lepr. Rev.* 1980; 51:5-10.
- Trindade M. Â., Miyamoto D., Benard G., Sakai-Valente N. Y., Vasconcelos D. de M., Naafs B. « Leprosy and tuberculosis coinfection: clinical and immunological report of two cases and review of the literature. » *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 88:236-240.
- Andonaba J. B., Barro-Traoré F., Kyélem C. G., Kafando C., Diallo B., Niamba P., Traoré A. « Comorbidité tuberculose pulmonaire et lèpre multibacillaire chez un adulte à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). » *Bull. de l'ALLF* 2012; 27:15-17.
- Donoghue H. D., Marcsik A., Matheson C., Vernon K., Nuorala E., Molto J. E., Greenblatt C. L., Spigelman M. « Coinfection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae* in human archaeological samples: a possible explanation for the historical decline of leprosy. » *Proc. Biol. Sci.* 2005; 272:389-394.
- Lietman T., Porco T., Blower S. « Leprosy and tuberculosis: the epidemiological consequences of cross-immunity. » *Am. J. Public Health* 1997; 87:1923–1927.
- Roche P. W., Neupane K. D., Failbus S. S., Kamath A., Britton W. J. « Vaccination with DNA of the *Mycobacterium tuberculosis* 85B antigen protects mouse foot pad against infection with

- M. leprae*. » *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2001; 69:93-98.
20. Hohmann N., Voss-Böhme A. « The epidemiological consequences of leprosy-tuberculosis co-infection. » *Math. Biosci.* 2013; 241:225-237.
21. Organisation Mondiale de la Santé. *Traitement de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli ulcer) : recommandations à l'attention des agents de santé*. Genève, 2012 (WHO/HTM/NTD/IDM/2012.1): 67 pages.
22. Truman R. W., Singh P., Sharma R., Busso P., Rougemont J., Paniz-Mondolfi A., Kapopoulou A., Brisse S., Scollard D. M., Gillis T. P., Cole S. T. « Probable zoonotic leprosy in the southern United States. » *N. Engl. J. Med.* 2011; 364:1626-1633.
23. Clark B. M., Murray C. K., Horvath L. L., Deye G. A., Rasnake M. S., Longfield R. N. « Case-control study of armadillo contact and Hansen's disease. » *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008; 78:962-967.
24. Meyers W. M., Gormus B. J., Walsh G. P., Baskin G. B., Hubbard G. B. « Naturally acquired and experimental leprosy in nonhuman primates. » *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991; 44:24-27.
25. Suzuki K., Tanigawa K., Kawashima A., Miyamura T., Ishii N. « Chimpanzees used for medical research shed light on the pathoetiology of leprosy. » *Future Microbiol.* 2011; 6:1151-1157.
26. Carson C., Lavender C. J., Handasyde K. A., O'Brien C. R., Hewitt N., Johnson P. D., Fyfe J. A. « Potential wildlife sentinels for monitoring the endemic spread of human Buruli ulcer in South-East Australia. » *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8:e2668.
27. Fyfe J. A., A Lavender C. J., Handasyde K. A., Legione A. R., O'Brien C. R., Stinear T. P., Pidot S. J., Seemann T., Benbow M. E., Wallace J. R., McCowan C., Johnson P. D. « Major role for mammals in the ecology of *Mycobacterium ulcerans*. » *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010; 4:e791.

### RÉUNION ANNUELLE DES COORDONNATEURS DES PROGRAMMES NATIONAUX DE LUTTE CONTRE LA LÈPRE ET LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE (THA)



Le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique a organisé du 11 au 13 novembre 2013 à Yaoundé au Cameroun, la réunion annuelle des coordonnateurs des programmes nationaux de lutte contre la lèpre et la THA. Cette rencontre a regroupé les coordonnateurs des programmes précités, les partenaires impliqués dans la lutte contre la lèpre et la THA ainsi que les membres du staff de l'OMS tant du siège qu'aux niveaux régional et des pays.

L'objectif général de cette réunion était de contribuer à la réduction du fardeau économique et social de la lèpre et de la THA dans la Région africaine.

Tandis que les objectifs spécifiques assignés à cette réunion étaient de :

Analyser les tendances épidémiologiques de la lèpre au niveau district ainsi que de la THA dans les foyers de la région ;

Faire la revue sur les indicateurs de suivi évaluation et sur les nouveaux formulaires de rapportage ;

Familiariser les participants sur le plan stratégique régional de la lèpre et de la THA ;

Se mettre d'accord sur le cadre de coordination de la prise en charge de la lèpre et de la THA dans la Région africaine ;

Faire des recommandations en vue d'intégrer la lèpre et la THA dans le paquet minimum des maladies tropicales négligées à prise en charge intensive des cas.

La réunion a regroupé 65 participants comprenant 25 coordonnateurs nationaux de Programme Lèpre, 11 de Programme THA, 15 partenaires et experts de la lèpre, notamment ceux membres de l'ILEP et de la THA et 14 membres du personnel OMS dont 1 du siège, 1 de SEARO, 3 d'AFRO, 1 de l'IST/AC et 8 des Bureaux pays de l'OMS.

#### Conclusion

Les principaux partenaires de lutte contre la lèpre et la trypanosomiase humaine africaine se sont engagés à apporter leur appui pour l'élimination de la lèpre ainsi que la THA. Tous les participants ont reconnu la nécessité que nos gouvernements puissent apporter un appui, notamment en mettant des lignes budgétaires pour la lutte contre ces deux principales endémies de notre continent. L'organisation mondiale de la santé attend de nos pays l'actualisation de nos plans de travail amendés qui tiennent compte des actions discutées conformément au plan stratégique de la région africaine.

Dr J. N. Mputu Luengu-B.  
Directeur du Programme National Lèpre/RDC

## ■ ULCÈRE TROPICAL ATYPIQUE ET GROSSE JAMBE CHRONIQUE CHEZ UN ENFANT ORIGINAIRE DE PORT-GENTIL AU GABON

A. Mondjo\*, U. Ngabou\*\*, R. Onanga\*\*\*, R. Mboumba Mbouassa\*\*\*\*, A. Sambowaza Abdou\*\*\*\*\*

Nous rapportons un cas d'ulcère chronique des membres inférieurs, chez un enfant originaire de Port-Gentil (Gabon). Le patient a bénéficié, en première intention, d'un traitement par voie orale efficace sur l'ulcère de Buruli, associant de la Rifampicine et de la Clarithromycine. Le bilan radiologique réalisé dans le cadre du bilan d'extension et à titre préopératoire, en perspective d'une greffe de peau, a secondairement permis d'objectiver et de prendre en charge une malformation artério-veineuse. Cette observation pose le problème du diagnostic différentiel des lésions ulcérées en milieu tropical et de la conduite à tenir à l'égard des patients suspects d'infection à *M. ulcerans*, lorsque les examens de confirmation par la PCR (et/ou l'anapath) ne sont pas disponibles. Au travers de cette observation, nous discuterons l'importance de l'examen clinique, la démarche diagnostique adoptée, la contribution des examens radiologiques pratiqués et l'intérêt de la PCR.

**Mots clés :** ulcère de Buruli, *Mycobacterium ulcerans*, réaction paradoxale, Clarithromycine, fistule artério-veineuse, Von Klippel Trénaunay, Port-Gentil, Gabon.

### OBSERVATION

#### Un ulcère tropical chronique

Le jeune M., âgé de 8 ans, est reçu en consultation en février 2013 au Centre national de référence (CNR) du Programme National de Lutte contre les Maladies Infectieuses (PLMI) de Libreville pour un ulcère chronique du membre inférieur gauche. La lésion siégeait à la face antérieure de la jambe gauche. De forme ovale, elle mesurait 12 cm dans le sens vertical. L'ulcère était peu profond avec une bordure irrégulière et un très discret décollement dans sa portion la plus déclive. En périphérie, la peau était hyperpigmentée faisant discuter un aspect cicatriciel ou un phénomène inflammatoire (fig. 1). Un nettoyage permettait de débarrasser la plaie des topiques qui la recouvraient et de mettre en évidence un fond jaunâtre (fig. 2). La lésion ne paraissait pas douloureuse au repos ni lors de la marche, bien que l'enfant boitât un peu. En revanche, elle était hyperalgique lors des soins. On constatait de plus la présence de quelques éléments variqueux en marge de la partie supéro-externe de la lésion et dans le creux poplité (fig. 3). En outre, il existait une augmentation asymétrique du volume de membre inférieur gauche : la jambe gauche à mi-mollet mesurait 33 cm contre 28 cm à droite, et la cuisse gauche 49 cm contre 41 à droite (fig. 4). La lésion ulcérée était attribuée à un traumatisme secondaire à un choc de la jambe contre la pile d'un pont, et datait de six mois.

#### Antécédents et histoire de la maladie

Le garçon était natif de Port-Gentil, chef-lieu de la Région Sanitaire Maritime où il résidait (fig. 5). Il n'a jamais séjourné à Lambaréné ou dans la Région Sanitaire Centre (Moyen Ogooué), foyer historique de l'ulcère de Buruli au Gabon depuis 1961<sup>1,2</sup> ni dans la Région Sanitaire Nord, foyer secondaire identifié par l'un de nous depuis 2004<sup>3,4</sup>. Le logement familial recourait à l'eau d'un puits. L'enfant était à jour de ses vaccinations notamment celle du BCG naissance. L'interrogatoire retrouvait un antécédent d'ulcère

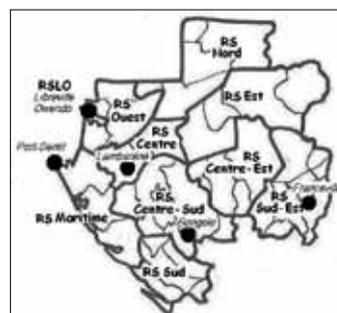


Figure 5 : carte sanitaire du Gabon et principales localités mentionnées.

chronique à la face interne de la jambe gauche lorsqu'il avait 3 ans ; l'hypothèse d'une infection à *Mycobacterium ulcerans* avait alors été évoquée dans une structure de soin hospitalière périphérique, restant sans suite ; des soins « par les feuilles » étaient poursuivis à l'indigénat, et la plaie avait fini par cicatriser.

#### Prise en charge et évolution sous traitement médical de l'épisode actuel

Faisant abstraction de l'origine géographique du patient et de la lésion de la petite enfance, l'aspect clinique de l'ulcère, la localisation, l'augmentation du volume du membre inférieur, l'histoire de la maladie et l'âge du patient étaient compatibles avec un ulcère de Buruli. Un traitement spécifique contre le Buruli a été prescrit pour une durée de huit semaines. Depuis octobre 2012, le Programme de Lutte contre les Maladies Infectieuses (PLMI) a à disposition de la clarithromycine afin de disposer d'un traitement du Buruli administrable aux femmes enceintes<sup>5</sup> mais aussi pour faire face au phénomène récurrent des ruptures de stocks en streptomycine, avec le projet d'étendre le nouveau protocole de traitement par voie orale à l'ensemble des cas de Buruli identifiés au Gabon. Eu égard au poids de l'enfant (40 kg), le traitement associait de la rifampicine (300 mg par jour) et de la clarithromycine, (1 comprimé à 250 mg matin et soir)<sup>6</sup>.



Figure 1 : ulcère pré-tibial gauche (J1).



Figure 2 : aspect de la lésion après nettoyage (J1).



Figure 3 : varicosité du creux poplité gauche.



Figure 4 : asymétrie des membres inférieurs (J8).



Figure 6 : évolution initiale de la lésion (à J8).



Figure 7 : évolution paradoxale de la lésion (à 2 mois).



Figure 8 : radiographie de la jambe gauche de profil.

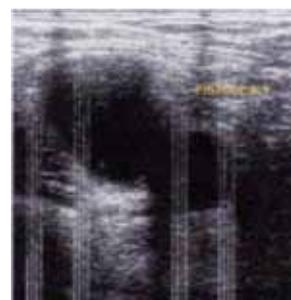


Figure 9 : aspect échographique de la fistule artério-veineuse.

L'enfant était revu une fois par semaine. Il recevait gratuitement la quantité de médicaments. Les consommables nécessaires à la réalisation des pansements étaient également fournis. À l'instar de ce qui se fait dans le cadre du *self-care* (auto-soins) des personnes touchées par la lèpre – « clients » habituels du Centre National de Référence (lèpre) du programme –, l'enfant lui-même et sa parente étaient associés à la réalisation des soins locaux avec pour résultat une atténuation notable des cris, des pleurs et des manifestations d'anxiété observés lors des premiers soins infirmiers.

Au terme de la première semaine de traitement, on observait une amélioration de l'aspect de l'ulcère (fig. 6). Dans les semaines qui suivaient, l'aspect de l'ulcère se dégradait : la lésion s'étendait et se remettait à suinter (fig. 7). La greffe de peau, préconisée de principe à la fin des quatre premières semaines du traitement antibiotique, n'était pas pratiquée.

### Diagnostic différentiel

Devant cette évolution défavorable, un bilan était entrepris. Des prélèvements locaux étaient réalisés par un écouvillonnage de la partie distale de l'ulcère sept jours après le début du traitement antibiotique. La recherche de BAAR à l'examen direct était négative. Les deux autres écouvillons étaient transmis à la nouvelle unité de Mycobactériologie du Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF). La radiographie du thorax de face révélait une cardiomégalie. La radiographie de la jambe droite montrait un épaississement périosté du tibia en regard de l'ulcère, une hypertrophie des parties molles et une zone de tonalité hydrique inhabituelle, sur toute la hauteur du membre (fig. 8). Il n'y avait pas d'aspect en faveur d'une ostéite à *M. ulcerans* (séquestre, rupture de la corticale)<sup>7</sup>.

Après reprise de l'interrogatoire et de l'examen clinique, il apparaissait que l'asymétrie du membre inférieur gauche correspondait à une macromélie vraie, et non à un œdème. La reconnaissance de ce symptôme, associé à la présence de petites lésions variqueuses, faisait évoquer la possibilité d'un syndrome vasculaire complexe. Deux examens radiologiques complémentaires étaient alors prescrits. Un écho-doppler révélait une agénésie de l'artère fémorale superficielle gauche au niveau de l'aïne, la présence d'une fistule artério-veineuse avec remontée sanguine par la crosse de la saphène, une artériolisation de la saphène jusqu'au pied avec vascularisation des réseaux artériels de la cuisse et de la jambe par la saphène, et un réseau fémoral inexistant (fig. 9). Le scanner des membres inférieurs mettait en évidence une plaque de tonalité calcique de 8 mm sur 13 mm en regard de la fémorale profonde gauche, avec une sténose de la fémorale superficielle gauche ainsi qu'une importante circulation collatérale (fig. 10). Au vu des résultats, le jeune garçon était adressé à l'Hôpital d'Instruction des Armées Omar Bongo Ondimba de Libreville à un spécialiste de la chirurgie vasculaire pour l'exploration et la prise en charge d'un syndrome de type « Von Klippel Trénaunay ».

### Prise en charge chirurgicale

L'examen réalisé à l'PHIABO retrouvait un thrill sous le pli de l'aïne. Le différentiel de longueur de l'hypertrophie du membre inférieur gauche était mesuré à plus 5 centimètres. Un nouvel angioscanner avec reconstruction 3D permettait de préciser les caractéristiques de la fistule artérioveineuse. La coexistence d'une fistule artérioveineuse et d'une hypertrophie du membre inférieur gauche confirmait le syndrome de Von Klippel-Trénaunay<sup>8</sup>. La malformation présentée par l'enfant était jugée accessible à une cure chirurgicale. Le bilan cardiologique retrouvait une hypertrophie du ventricule gauche et une communication interauriculaire de moins de 2 mm. L'intervention consistait en une section de la fistule entre l'artère fémorale profonde et la veine fémorale superficielle suivie de la suture étanche de chacun de ces deux vaisseaux (fig. 11). Les suites opératoires immédiates sont simples. Après un an de cours particuliers à domicile, l'enfant pouvait finalement reprendre le chemin de l'école, moyennant une dispense de sport. Six mois plus tard, le processus de cicatrisation était en cours et l'opportunité d'une greffe de peau ne sera pas rediscutée (fig. 12).

### Diagnostic différentiel, ou association de deux pathologies ?...

Le résultat des examens adressés au CIRMF a été communiqué au programme après l'intervention de chirurgie vasculaire. Un petit peu contre toute attente, les prélèvements confirmaient l'implication du *Mycobacterium ulcerans*. Le prélèvement d'un des écouvillons s'avérait en effet positif en PCR conventionnelle (IS2404 MU1/MU2). Par la suite, la mise en œuvre d'une technique de PCR nichée IS2404 PGP3/PGP4<sup>9</sup>, plus sensible, confirmait encore le diagnostic<sup>10</sup>. Le laboratoire n'a pu réaliser de culture. En définitive, les diagnostics retenus étaient l'association chez un garçon de moins de 15 ans d'un nouveau cas d'ulcère de Buruli localisé au niveau d'un membre inférieur de forme ulcérée et de catégorie 3 sans limitation fonctionnelle, associé à une fistule artério-veineuse congénitale tronculaire entre l'artère fémorale profonde et la veine fémorale superficielle.

### DISCUSSION

Il s'agit à notre connaissance du premier cas rapporté d'une telle association.

#### Une aggravation paradoxale ?

Il est possible que le terrain vasculaire sous-jacent ait influencé la symptomatologie de l'ulcère. Ainsi, le caractère manifestement très douloureux de la lésion et son aspect peu profond ne peuvent-ils pas avoir été influencés par une chaleur locale et/ou une oxygénation particulière du fait de l'artériolisation du réseau vasculaire superficiel ? Bien que la cicatrisation puisse avoir été modulée par l'existence d'une malformation artério-veineuse, l'évolution défavorable

déplorée après l'instauration du traitement antibiotique pourrait cependant avoir une autre cause : des aggravations paradoxales sous traitement antibiotique ont en effet été observées par de nombreux auteurs, pendant ou à distance du traitement spécifique. La fréquence de phénomène est relativement importante : 21 % des cas dans le Sud-Est de l'Australie, 30 % au Bénin chez des patients traités par l'association Rifampicine + Clarithromycine<sup>11</sup>. Selon les uns, la douleur accompagnant les « récurrences » d'ulcérations témoignerait d'une disparition de l'immunomodulation par la mycolactone, elle-même secondaire à la raréfaction des bacilles viables<sup>12</sup>, pour d'autres ces aggravations s'expliqueraient par la libération accrue de la mycolactone du fait de la destruction des *M. ulcerans* par les antibiotiques.

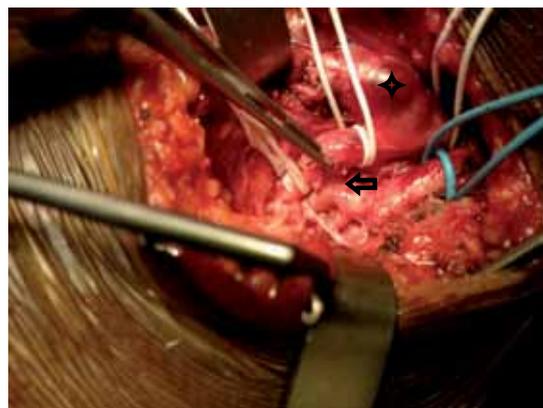
### Émergence d'un nouveau foyer dans la Région Maritime

Du point de vue épidémiologique, la confirmation du diagnostic

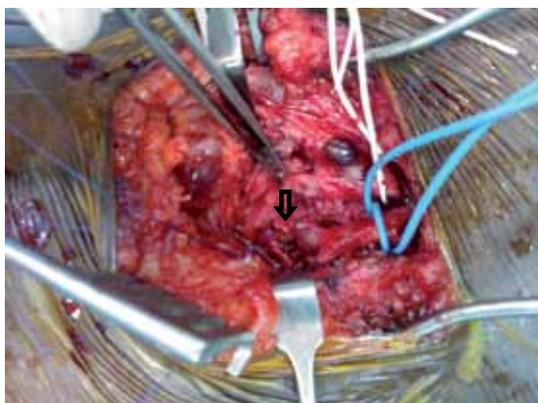
de Buruli en PCR chez ce patient a permis d'identifier un « nouveau » foyer d'ulcère de Buruli au Gabon. Jusqu'à présent, aucun des rares cas de Buruli notifiés de la Province de l'Ogooué-Maritime n'avait permis d'affirmer qu'il s'agissait d'une zone endémique. Comme cela a été le cas en 2004 pour une jeune patiente originaire du Département Sanitaire du Woleu (Région Sanitaire Nord), l'origine géographique inhabituelle du patient a pu faire douter du diagnostic, occasionnant un retard de prise en charge préjudiciable<sup>3</sup>. Notre patient est ainsi le premier pour lequel la confrontation des données fournies par l'interrogatoire des proches (absence de voyage dans le foyer historique et dans les autres foyers secondaires connus) a permis de conclure que la contamination par le *Mycobacterium ulcerans* a bien eu lieu dans le département Sanitaire de Bendjé (Région Sanitaire Maritime)... Depuis février 2013, plusieurs autres cas de Buruli originaires de localités situées dans le même Département Sanitaire ont été diagnostiqués et pris en charge au Gabon<sup>12</sup>.



Figure 10 : réseau vasculaire de suppléance (angioscanner des membres inférieurs).



Figures 11 a : fistule artérioveineuse (↔) entre l'artère fémorale superficielle (artère fémorale sur lac bleu) et la veine fémorale (sur lac blanc). La crosse de la veine grande saphène (◆).



Figures 11 b : résultat post opératoire. Noter la suture sur l'artère fémorale superficielle (↓).



Figure 12 : évolution post-opératoire (à 10 mois).

## EN CONCLUSION

Nous estimons que l'observation rapportée est intéressante à plus d'un titre. Tout d'abord, il s'agit de la première fois à notre connaissance, que l'association d'une infection à *M. ulcerans* et d'un syndrome de Von Klippel-Trénaunay a été décrite. Ces deux problèmes de santé sont susceptibles, l'un comme l'autre, d'occasionner un ulcère chronique. Bien que le patient ait tour à tour été pris en charge pour chacune de ces deux maladies, le résultat de la PCR a eu l'intérêt de faire la preuve du caractère mycobactérien de la lésion. D'autre part, d'un point de vue épidémiologique, la présente observation est également remarquable en raison de l'origine géographique du garçon, à l'époque jamais décrite.

\* Programme de Lutte contre les Maladies Infectieuses  
Ministère de la Santé, BP 50, Libreville, Gabon.

\*\* Service de Chirurgie Générale, Hôpital d'Instruction  
des Armées Omar Bongo ONDIMBA, Libreville, Gabon.

\*\*\* Unité de Bactériologie, Centre International de  
Recherches Médicales de Franceville Gabon.

\*\*\*\* Faculté des Sciences/Université des Sciences et  
Techniques de Masuku, Franceville, Gabon.

\*\*\*\*\* Unité de Mycobactériologie, Laboratoire National  
de Santé Publique, Libreville, Gabon.  
contact : mondjoannick@yahoo.fr

## Références

- Grosshans E. « Infections cutanées dues aux mycobactéries atypiques. » *Rev. Prat.* 1988, 38, 14 : 39- 41.
- OMS, « Ulcère de Buruli – Infection à *Mycobacterium ulcerans* – atlas des cas déclarés dans le monde », *Rel. Epi. Hebdo.* 2004, 79, 20 : 194-199.
- Mondjo A. « Cas clinique chez un enfant gabonais – Les bacilles acido-alcoolo-résistants n'étaient pas des *M. leprae* ! » *Bull. ALLF* n° 16, janvier 2005 : 37-3. <http://sfdermato.actu.com/allf/bulletins.html>
- Mondjo A., Nguizi Ogoula S., Toung Mve M. « Mycobactéries et HIV : à propos d'une suspicion d'ulcère de Buruli chez une patiente immunodéprimée traitée pour tuberculose pulmonaire au Gabon [Communication affichée] » *Le Fonds Mondial de lutte contre le Sida, la tuberculose et le paludisme : enjeux et défis pour la santé en Afrique / Séance délocalisée de la Société de Pathologie Exotique*, Libreville, 23-24 mars 2009, Volume des Résumés : 40-2.
- OMS. *Traitement de l'infection à Mycobacterium ulcerans (ulcère de Buruli) - recommandations à l'intention des agents de santé – 73.* [document numérique WHO/HTM/NTD/IDM/2012.1].
- Chauty A., Ardant M.-F., Marsollier L. et al. « Oral Treatment for *Mycobacterium ulcerans* Infection: Results From a Pilot Study in Benin. » Copyright *Infectious Diseases of America : Oxford Journal/Medicine/Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, 1, 94-3. <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/1/94.long>
- Portaels F., Zinsou C., Aguiar J. et al. « Les atteintes osseuses

dans l'ulcère de Buruli, à propos de 73 cas. » (Extrait du) *Bulletin des Séances de l'Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer*, 2003, 32 p. (document scanné, communiqué par le premier auteur).

8. Denguezli M., *Les hémangiomes et malformations vasculaires*, Thèse médecine (kit auto en ligne consulté le 14 avril 2013) <http://www.angelfire.com/md/DENGUEZLI/thmalfovasc.htm#klipel>

9. Stienstra Y., Van Der Werf T. S., Guarner J. et al. « Analysis of an IS2404-Based Nested PCR for Diagnosis of Buruli Ulcer Disease in Régions of Ghana Where the Disease is Endemic. » *Journal of Clinical Microbiology*, 2003, 41, 2, 794-4.

10. Mboumba Mbouassa R.-S. *Diagnostic moléculaire de Mycobacterium ulcerans à partir d'exsudats de biopsies cutanées par PCR nichée*, mémoire de Master I/Biochimie, année académique 2013-2014 : 40. (draft).

11. Chauty A., Pluchke G., Baohong J. *Résultats préliminaires d'un essai clinique de traitement quotidien de huit semaines par l'association rifampine-clarithromycine pour les patients atteints d'ulcère de Buruli*, in *Réunion annuelle de l'Initiative Mondiale contre l'ulcère de Buruli*, Cotonou (Bénin), 31 mars-02 avril 2009 : Résumés : 47-2.

[http://www.who.int/buruli/information/Abstracts\\_French\\_2009.pdf?ua=1](http://www.who.int/buruli/information/Abstracts_French_2009.pdf?ua=1)

12. Mondjo A., Ndoungou E., Tsokati J.-D. et al. *Surveillance épidémiologique de l'ulcère du Buruli au Gabon en 2013 : l'émergence du foyer de Bendjé* (document interne).

## Remarque

Mis à part les examens de biologie moléculaire dont le coût a été supporté par le CIRMF, la plupart des dépenses afférentes aux examens complémentaires du premier bilan ont été couvertes par la Fondation Raoul Follereau, à concurrence du budget initialement prévu pour la greffe de peau. Les médicaments et les consommables fournis par le programme ont été financés par le budget de fonctionnement de l'État gabonais. Le reste des dépenses a dû être supporté par la famille.

## Remerciements

Nous tenons à remercier le Dr Annick Chauty pour les indications communiquées relatives au nouveau traitement par voie orale, ainsi que Madame le Professeur Portaels pour l'envoi d'un document figurant en référence.

## ■ ULCÈRE DE BURULI – REVUE DE LA LITTÉRATURE ANGLOSAXONNE

D. Frommel

### INFORMATIONS GÉNÉRALES

Almeida D. V., Converse P. J., Li S. Y., Tyagi S., Nuernberger, Grosset J. H. **L'activité bactéricide exprimée par les antibiotiques ne présage pas de l'activité stérilisante : le cas de la rifapentine dans le modèle murin d'infection à *Mycobacterium ulcerans*.** Bactericidal activity does not predict sterilizing activity: the case of rifapentine in the murine model of *Mycobacterium ulcerans* disease. *Plos Negl. Trop. Dis.* 2013;7(2):e2085.

Dans le but d'évaluer la possibilité d'abrèger la durée du traitement de l'ulcère de Buruli (UB) préconisée par l'OMS, par un dérivé de la rifamycine, la rifapentine (RPT) dont la demi-vie est plus longue, les auteurs ont comparé dans le modèle murin l'efficacité d'un traitement streptomycine (STR) + RPT à celui classique STR + rifampicine (RIF). De façon prévisible, l'activité bactéricide exercée par STR + RPT était supérieure à celle de STR + RIF mais, contrairement à toute attente, après arrêt du traitement, le taux de rechute et le délai de réapparition des lésions ne différaient pas entre les deux associations d'antibiotiques. Ce résultat soulève plusieurs interrogations concernant les mécanismes impliqués dans la guérison de l'UB. Le déterminant induisant la guérison de l'UB est l'arrêt de la production de mycolactone, supprimant ainsi l'effet immunosuppresseur de la mycolactone. Empêcher pendant un temps suffisant la synthèse de mycolactone est plus essentiel qu'une cinétique élevée de l'action bactéricide. Le processus de guérison de l'UB relève du retour d'une réponse immune spécifique obtenue par la décroissance de la production de mycolactone. Le concept d'une action stérilisante, cruciale dans le traitement de la tuberculose et de la lèpre, ne semble pas s'appliquer à l'UB, une infection caractérisée par une toxine, à l'image de la diphtérie et du tétanos.

Trubiano J. A., Lavender C. J., Fyfe J. A., Bittmann S., Johnson P. D. **Durée d'incubation de l'ulcère de Buruli.** The incubation period of Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection) ». *Plos Negl. Trop. Dis.* 2013 Oct 3; 7(10):e2463.

Parmi les 408 cas d'ulcère de Buruli (UC) observés dans l'État de Victoria (Sud-Est de l'Australie), 111 résidaient hors d'une zone de forte endémie et 23 d'entre eux (âge moyen 30 ans) n'avaient effectué qu'une seule visite au cours des 2 ans précédant la survenue d'UC dans une région hyperendémique pour l'UC, la péninsule de Bellarine. La durée séparant l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic variait de 34 à 104 jours (médiane : 71 j). Ce point médian a servi pour calculer la durée d'incubation

de chaque cas. La plus courte était de 32 j, la plus longue de 264 j. La durée médiane de la période d'incubation s'établissait à 135 j. Les auteurs précisent que leurs résultats ne s'appliquent sans doute pas à d'autres foyers d'UC. En Uganda, la période d'incubation se situait plutôt à 3 mois (*The Uganda Buruli Group. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1971, 65: 763–775.)

### ÉPIDÉMIOLOGIE

Mavinga Phanzu D., Suyerbuyk P., Saunderson P., Ngwala Lukanu P., Masamba Minuku J. B., Imposo D. B. et alii. **Fardeau de la maladie de Buruli et sous-déclaration dans le territoire de Songololo, République démocratique du Congo.** Burden of *Mycobacterium ulcerans* Disease (Buruli Ulcer) and the Underreporting Ratio in the Territory of Songololo, Democratic Republic of Congo. *PloS Negl. Trop. Dis.* 2013, Déc. 5; 7(12):e2563.

Une enquête extensive menée en juillet-août 2008 dans les régions de Kimpese et Nsona-Mpangu du territoire de Songololo, Bas Congo, portant sur 98 % des foyers, a mis en évidence une incidence d'ulcères de 33/10 000 habitants (33 % de forme active, 67 % inactive). Le diagnostic clinique d'ulcère de Buruli a été confirmé par des examens de laboratoire dans 30 % des formes actives. Seul 7 % des ulcères actifs avaient été notifiés dans les registres hospitaliers. Un nombre important d'ulcères a cependant une étiologie autre que celle de *M. ulcerans* que l'investigation n'a pas été en mesure de préciser.

Agbenorku P., Donwi I. K., Kwatzi P., Saunderson P. **Les défis du traitement de l'ulcère de Buruli identifiés dans trois centres du Ghana.** Buruli Ulcer: treatment challenges at three centres in Ghana. *J. Trop. Med.* 2012; 2012: 371915. (accès libre)

Étude rétrospective regroupant 489 cas d'ulcère de Buruli (UB) traités à la fin des années 1980 et de 2004 à 2007 dans trois centres du Ghana. Diagnostic confirmé soit par deux recherches positives de BAAR ou une PCR positive et/ou une image histologique conforme ; 54 % des patients étaient des enfants ( $\leq 14$  ans). La durée du traitement hospitalier était corrélée à l'espace de temps séparant l'apparition des premiers signes d'UB et l'instauration des soins ( $p = 0,012$ ). Il en était de même pour le développement de séquelles ( $p = 0,04$ ). Le challenge majeur concerne bien le diagnostic précoce que des approches psycho-sociales et biomédicales peuvent optimiser.

### DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Yeboah-Manu D., Kpeli G. S., Ruf M. T., Asan-Ampah K., Quenin-Fosu K., Owusu-Mireku E. et Alii. **Surinfection bactérienne de lésions d'ulcère de Buruli avant et après une chimiothérapie avec streptomycine et rifampicine.** Secondary Bacterial Infections of Buruli Ulcer Lesions Before and After Chemotherapy with Streptomycin and Rifampicin. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 2013 May 2; 7(5):e2191.

Il a été suggéré mais non prouvé que la mycolactone, ayant des propriétés antimicrobiennes, pouvait contribuer dans une certaine mesure à la guérison des plaies causées par *M. ulcerans*. Pour étudier cette hypothèse, les auteurs ont analysé la flore bactérienne présente au niveau des plaies avant traitement (N = 53), 4 à 6 semaines après l'instauration d'antibiothérapie (streptomycine-rifampicine) (N = 20) et en fin d'un traitement de 8 semaines chez des sujets dont on suspectait une surinfection des lésions (N = 31). Avant traitement, 60 % des ulcères étaient infectés par des bactéries autres que *M. ulcerans*, tels *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*, 2 germes présents dans 51 % des prélèvements collectés en cours d'antibiothérapie. En fin de traitement, 75 % des lésions restaient infectés, *P. aeruginosa* (32 %), *Proteus mirabilis* (20 %) et *S. aureus* (12 %) prévalaient. Des corrélations ont été établies en fonction de l'aspect des ulcères, de l'histopathologie et de la densité bactérienne des cultures. L'analyse des pansements, même lavés, a mis en évidence dans tous les cas une présence bactérienne. Les UB étant en règle générale surinfectés, le protocole de soins doit être reconsidéré et les mesures d'hygiène renforcées.

Bertolotti A., Izzo A., Grigolato P. G., Iabichella M. L. **Excellent résultat obtenu par un traitement à l'ozone dans un cas d'ulcère de Buruli.** The use of ozone therapy in Buruli ulcer had an excellent outcome. *BMJ Case Rep.* 2013, Jan 31, doi:10.1136/bcr-2012-008249.

Se référant à un cas d'ulcère de Buruli guéri par un traitement de 2 semaines à l'ozone, les auteurs laissent entendre que l'ozonothérapie pourrait devenir une alternative à l'antibiothérapie et à la chirurgie dans le traitement de cas d'infection à *M. ulcerans*.

Trigo G., Martins T. G., Fraga A. G., Longatto-Filho A., Castro A. G., Pedrosa J. **Le traitement des infections à *Mycobacterium ulcerans* par phages est efficace dans le modèle du coussinet plantaire murin.** Phage Therapy Is Effective against Infection by *Mycobacterium ulcerans* in a murine Footpad Model. *Plos Negl. Trop. Dis.* 2013 : Apr 25, 25, 7 (4) e2183.

La capacité des bactériophages D29 et TM4 à lyser *in vitro* les mycobactéries a été démontrée par plusieurs investigateurs. (e.g. *J. Med. Microbiol.* 2006, 55 : 37-42). Considérant l'intérêt porté aux traitements anti-infectieux par la phagothérapie (cf. Kropinski A. M. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2006 ;17 : 297-306. Accès libre), l'équipe portugaise de Pedrosa a évalué l'applicabilité *in vivo* de cette approche thérapeutique dans le cadre d'une infection à *Mycobacterium ulcerans*. Des souris Balb/c ont été inoculées avec la souche 1615 dans le coussinet plantaire de la patte postérieure gauche. Au 33<sup>e</sup> jour post-infection, la patte postérieure présentant une tuméfaction de 3 mm, 8 log10 unités formant des plaques (UFC) du phage D29 ont été administrés dans la patte infectée. Cette dose a diminué l'inflammation et prévenu l'ulcération, la réversion des lésions débutant au 80<sup>e</sup> jour. L'activité phagolytique a été confirmée par une diminution significative de la charge bactérienne tant au niveau local qu'à celui des ganglions de drainage chez les animaux traités. La souche de mycobactériophage D29 induit dans le ganglion infecté une augmentation de la sécrétion de cytokines, IFN $\gamma$  et TNF, et son administration induit un infiltrat cellulaire de profil lymphocyte/macrophage. En conclusion, l'administration du mycobactériophage lytique D29, parfaitement caractérisé sur le plan génétique, offre une possibilité potentielle de réduire la pathologie causée par *M. ulcerans* dans le modèle murin.

### IMPACT SANITAIRE

Vouking M. Z., Tamo V. C., Mbuagbaw L. **L'impact des agents de santé communautaire dans le management de l'ulcère de Buruli.** The impact of community health workers (CHWs) on Buruli ulcer in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Pan Afr. Med. J.* 2013 ; May 10, 15, 19 (accès libre).

Une revue de la littérature souligne le rôle des agents de santé communautaire dans la détection et la gestion des infections à *M. ulcerans*. En Afrique sub-saharienne, leur familiarité avec l'ulcère de Buruli laisse à désirer. Seule l'attention portée à cette infection permettra un diagnostic précoce, gage d'une guérison complète et rapide.

### ■ COMPTE-RENDU DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DE L'ALLF (18 septembre 2013, Bruxelles)

A. Mahé et G.-Y. de Carsalade



De gauche à droite : GY. de Carsalade, F. Sakho, B. de Charette, A. Mahé, J.N. Mputu Luengu, P. Bobin, M. Récipon, C. Johnson, S. Sow.

Cette AG de l'ALLF s'est tenue à l'occasion du Congrès Mondial sur la lèpre (organisateur ILA), à Bruxelles, sur le lieu même du Congrès. Ceci a permis la tenue d'une réunion avec une affluence importante (38 participants) dont les membres du Bureau (Président : Jean-Norbert Mputu Luengu ; Vice-président : Samba Ousmane Sow ; Secrétaire général : Pierre Bobin ; Secrétaires généraux adjoints : Christian Johnson Roch et Antoine Mahé ; Trésorier : Pierre Jamet). La réunion a été présidée par le Dr JN Mputu.

Après une introduction effectuée par le Dr Pierre Bobin, secrétaire général de l'ALLF, remerciant les autorités concernées d'avoir bien voulu accepter la tenue de l'AG du BALLF sur le lieu du Congrès Mondial de léprologie, les points suivants ont été abordés :

#### Compte-rendu des activités effectuées (Pierre Bobin)

– Le dernier numéro du *BALLF* (n° 8, juin 2013) a été tiré à 1 439 exemplaires et diffusé dans 49 pays. Le *BALLF* constitue l'organe essentiel de l'ALLF, et sa principale activité concrète. Le succès d'estime de la revue, seule revue francophone dédiée à la lèpre et à l'ulcère de Buruli, ne se dément pas (signalons à ce sujet les très nombreux messages d'encouragements reçus lors du congrès). On a rappelé que

cette revue dispose d'un Comité de Rédaction (17 membres), avec un nouveau rédacteur en chef (Antoine Mahé) depuis les trois derniers numéros (rédacteur en chef précédent – du n° 1 au n° 25 – Pierre Bobin), et est éditée et diffusée essentiellement grâce au soutien de la Fondation Raoul Follereau (FRF).

– Une accréditation du *BALLF* auprès du CAMES représenterait un plus dans l'approvisionnement en articles de la part d'auteurs potentiels. Une procédure allant dans ce sens a été initiée.

– Afin d'améliorer la qualité rédactionnelle des articles reçus, et de faciliter leur lecture par les relecteurs de la revue, des « recommandations aux auteurs » seront proposées à partir de 2014.

– Outre qu'elle a représenté un succès indiscutable en termes d'affluence et de qualité des présentations, la tenue d'une session lors de ce Congrès mondial dédiée à la francophonie a été remarquée et louée.

Un nouveau bureau de l'ALLF a été élu (voir page 65).

#### Remerciements

Le Dr J. N. Mputu, Président de l'ALLF, a remercié tous les membres de l'ALLF présents, et plus particulièrement le Président de la FRF, partenaire privilégié de l'ALLF dont l'appui a permis, outre la tenue de cette réunion fertile en échanges et discussions, la réalisation et la diffusion de la revue organe de l'ALLF le Bulletin de l'Association des Léprologues de Langue Française, seule revue francophone d'information et de formation continue sur la lèpre et l'ulcère de Buruli.

Pour finir, un hommage chaleureux a été rendu aux membres du Bureau de l'ALLF sortants, et en particulier aux deux membres ne faisant plus partie de ce Bureau, les docteurs Pierre Bobin et Pierre Jamet. Le travail considérable mené par l'équipe précédente, lié tout particulièrement à un investissement sans faille de son secrétaire général durant 15 ans, le Dr Pierre Bobin, a été particulièrement salué.

Quitus a été donné au Bureau de l'ALLF et après réponses aux questions diverses posées par certains participants, la séance a été levée.

## COMPOSITION DU BUREAU DE L'ALLF

Bureau de l'ALLF adopté lors de l'AG de l'ALLF du 18 septembre 2013

**Président** : Dr Jean Norbert MPUTU LUENGU, Kinshasa, RD du Congo

**Vice-président** : Pr Samba Ousmane SOW, Bamako, Mali

**Secrétaire Général** : Dr Antoine MAHÉ, Colmar, France

**Secrétaires Généraux Adjoints** : Dr Christian JOHNSON, Cotonou, Bénin - Dr Fatoumata SAKHO, Conakry, Guinée

**Trésorier** : Dr Georges-Yves DE CARSALADE, Mont-de-Marsan, France

**Présidents Honoraires** : Dr H. SANSARRICQ – Pr H. ASSE

**Membres Honoraires** : Pr M. LECHAT – Pr P. SAINT ANDRE – Dr C. VELLUT

**Représentants Régionaux** :

Afrique : Dr O. KONATE, Niger – Dr D. OBVALA, Congo – Dr O. FAYE, Mali – Dr OBVALA, Congo

Madagascar : Dr A. RANDRIANANTOANDRO

Maghreb : Dr F. HALI, Maroc

Amériques : Dr V. ANDRADE, Brésil

Caraïbes : Dr M. FREDERIC, Guadeloupe

Europe : Pr E. NUNZI, Italie – Dr E. DECLERCQ, Belgique

Pacifique : Dr R. FARRUGIA, Australie

**Représentant Association Française Raoul Follereau** : Mr M. RECIPON

**Représentant Comité International de l'Ordre de Malte** : Dr B. FLAGEUL

## INTERNET

– Le *Bulletin de l'ALLF*, peut être consulté sur l'Internet grâce à la Société Française de Dermatologie (SFD) qui nous héberge sur son site. Une actualisation est faite régulièrement, au fur et à mesure de la parution du *Bulletin de l'ALLF*. Vous pouvez nous trouver à l'adresse suivante :

[www.sfdermato.org/allf/index.html](http://www.sfdermato.org/allf/index.html)

Le *Bulletin de l'ALLF* est disponible in extenso au format pdf et peut donc être téléchargé

**Autres références utiles :**

– OMS :

– Lèpre : [www.who.int/lep](http://www.who.int/lep)

– Buruli : [www.who.int/gtb-buruli](http://www.who.int/gtb-buruli)

– ILEP : [www.ilep.org.uk](http://www.ilep.org.uk)

– Fondation Raoul Follereau (FRF) : [www.raoul-follereau.org](http://www.raoul-follereau.org)

– Soc. Fr. Dermatologie : [www.sfdermato.org](http://www.sfdermato.org)

– Medline/PubMed : [www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed)

– Vietnamié : [www.vietnamitie.org](http://www.vietnamitie.org)

– Dermatologie sur Internet : [www.dermatonet.com](http://www.dermatonet.com)

– PCD (Pathologie Cytologie Développement) : [www.pcd-online.org](http://www.pcd-online.org)

– Soc. Fr. Histoire de la Dermatologie : [www.bium.univ-paris5.fr/sfhd](http://www.bium.univ-paris5.fr/sfhd)

### BULLETIN DE L'ASSOCIATION DES LEPROLOGUES DE LANGUE FRANÇAISE (BALLF)

#### Recommandations aux auteurs

Le *Bulletin de l'association des léprologues de langue française (BALLF)* est une revue qui a comme vocation la formation/l'information du personnel médical et paramédical travaillant sur la lèpre et l'ulcère de Buruli.

Les auteurs sont invités à adresser leurs manuscrits sous format .doc par courriel à l'une des adresses suivantes :

[antoine.mahe@ch-colmar.fr](mailto:antoine.mahe@ch-colmar.fr) ou [annedebrettes@gmail.com](mailto:annedebrettes@gmail.com)

Tout article soumis sera adressé à des relecteurs qui feront un rapport au comité de rédaction. Les relecteurs peuvent demander des modifications aux auteurs afin que l'article soit publiable dans la revue. Le comité de rédaction décide *in fine* de la publication ou non de l'article. Les coordonnées complètes de l'auteur correspondant (adresse postale, téléphone, mail) et des autres auteurs s'il y a lieu doivent être précisées dès le premier envoi. L'auteur correspondant doit s'assurer de l'accord de tous les signataires sur la version destinée à être publiée : il en est le garant auprès de la rédaction du bulletin. Le *BALLF* accepte de publier des articles publiés dans d'autres revues sous réserve de l'accord de la revue concernée et des auteurs de l'article. L'auteur correspondant est le garant de ces démarches, et est tenu d'en faire mention lors de la soumission.

Les auteurs doivent signaler tout conflit d'intérêt potentiel. Les auteurs garantissent que toute institution ou personne (physique ou morale) qui pourrait être mise en cause dans l'article a été informée de la soumission de celui-ci au *Bulletin de l'ALLF*. Un droit de réponse sera ouvert.

Les auteurs acceptent, lors des phases de réécriture et de corrections de leurs articles après relectures, de fournir des versions corrigées en mode « modifications apparentes », et à les accompagner d'un fichier individualisé de réponses point par point aux demandes des relecteurs.

Les auteurs acceptent les modifications stylistiques et de présentation que la rédaction du *BALLF* peut choisir d'effectuer. La rédaction se réserve le droit d'ajouter éventuellement une note pour commenter le texte publié.

#### Articles

Ils sont envoyés au comité de rédaction sous format électronique (Word 2007 ou une version plus récente). Un article doit comprendre entre 10 000 et 20 000 signes sauf accord préalable du comité de rédaction. Un résumé de quelques lignes (cinq en moyenne) précédera l'article. Cinq mots clefs (en moyenne) seront fournis par l'auteur.

#### Courtes notes

Il s'agit surtout de cas cliniques. Elles comportent moins de 7 000 signes, 4 références bibliographiques, et un maximum de 4 figures.

#### Tableaux

Sauf accord particulier, ils ne peuvent excéder le nombre de quatre. Ils sont numérotés en chiffre arabe et comportent obligatoirement une légende. Ils sont appelés dans le texte de l'article. Les tableaux seront fournis en format Word (.doc) ou Excel (.xls), et non pas importés sous forme image.

#### Figures

Elles sont numérotées en chiffres arabes et comportent une légende. Elles sont appelées dans le texte de l'article. L'adjonction de photographies couleurs est vivement recommandée par la rédaction. Leur résolution doit être suffisante pour permettre une impression de bonne qualité. Les photos doivent être fournies sur support numérique (résolution minimum 300 dpi, au moins 250 Ko en .jpeg), sur des fichiers à part (un fichier pour chaque photo) et non dans le corps du texte. Le comité de rédaction s'autorise à inclure des photos additionnelles (en le précisant lors de la publication).

#### Remerciements

Ils figureront en fin d'article, juste avant les références. Leur longueur ne doit pas excéder 50 mots.

#### Références

Les références bibliographiques doivent être organisées par ordre d'apparition dans l'article. Chaque référence comporte un numéro d'ordre rapporté dans le texte, et est présentée de la façon suivante : Nom d'auteur, initiale(s) du (des) prénoms, Titre de l'article, Titre abrégé du périodique suivant *l'Index Medicus*, Année de publication ; volume : première page-dernière page. Indiquer tous les auteurs s'il y en a 4 ou moins, sinon les trois premiers suivis de « *et al.* » en italique. Lorsque l'article est publié dans une revue accessible gratuitement en ligne, le lien doit être précisé. Le nombre de référence est limité à 20 sauf accord particulier avec la rédaction. La rédaction se réserve le droit de ne pas faire figurer dans la version papier les références, lesquelles seront alors disponibles uniquement sur la version en ligne.

Nom : ..... Prénom : .....  
 Fonction : .....  
 Adresse : .....  
 .....  
 ..... Pays : .....  
 Tél : ..... Fax : .....  
 E-mail : .....

- Souhaite adhérer à l'A.L.L.F.  
 Souhaite renouveler mon adhésion pour 2013

Ci-joint, le paiement :

<input type="checkbox"/> de ma cotisation annuelle (10 euros) .....	10 €
<input type="checkbox"/> d'un don (facultatif) de soutien à l'A.L.L.F .....	
<b>Total</b> .....	

**Le paiement de la cotisation annuelle permet de recevoir gratuitement le Bulletin de l'ALLF.**



**Adresser le bon ci-dessus et votre paiement selon les modalités suivantes :**

- Virement international à Association des Léprologues de Langue Française  
 BNPPARB MONT MARSAN (00028) France  
 Code banque : 30004 - Code guichet : 00588 - N° compte : 28032 clé RIB 64  
 N° de compte bancaire international (IBAN) : FR76 3000 4005 8800 0000 2803 264 BIC : BNPAFRPPBAY
- Chèque bancaire à l'ordre de l'ALLF  
 à adresser à l'Association des Léprologues de Langue Française  
**ATTENTION NOUVELLE ADRESSE**  
 19 rue Lamartine 40000 Mont-de-Marsan

Un accusé de réception et votre carte d'adhérent vous seront adressés dès réception de votre paiement.

**BULLETIN**  
**de l'Association des Léprologues de Langue Française (BALLF)**  
 ISSN : 1622-4329  
 N° 28 - juin 2013  
**Directeur de publication et rédacteur en chef** : A. Mahé

**Comité de rédaction** : M. F. Ardant, P. Aubry, P. Bobin, B. Cauchoix, E. Comte, G.Y. de Carsalade, D. Drevet, K. Ezzedine, D. Frommel, M. Géniaux, M.Y. Grauwain, C. Johnson, R. Josse, L. Marsollier, J. Millan, J.M. Milleliri, A. Mondjo, J.J. Morand

**Comité éditorial** : B. Carbonnelle, E. Declercq, J. Grosset, J. N. Mputu, S.O. Sow

**Conception / réalisation** : éditions confluences - Impression : imprimerie SCENE (Saint-Étienne)

**Adresse et siège social**  
 Association des Léprologues de Langue Française (A.L.L.F.)  
**ATTENTION NOUVELLE ADRESSE**  
 19 rue Lamartine 40000 Mont-de-Marsan. E-mail: [antoine.mahe@ch-colmar.fr](mailto:antoine.mahe@ch-colmar.fr)

Site web : [www.sfdermato.org/allf/index.html](http://www.sfdermato.org/allf/index.html)





– <b>Éditorial</b>	A. Mahé	
– <b>Lèpre</b>		
– <b>Épidémiologie</b>		
Le point sur l'épidémiologie de la lèpre dans le monde en 2012	Données de l'OMS	p. 1
La lèpre dans les DOM-TOM	G.-Y. de Carsalade	p. 5
Étude rétrospective de 423 cas de lèpre dans la ville de Conakry	M. Kéita et col.	p. 6
Les états réactionnels au cours d'un régime de polychimiothérapie anti-lépreuse dans les sites de prise en charge de lèpre de la ville de Conakry	M. Keita et col.	p. 9
Cinq cas de rechutes de lèpres multibacillaires en Nouvelle-Calédonie	M. Crouzat	p. 12
La lèpre, une maladie endémique à Mayotte : état des lieux en 2006-2011	J. Raslan-Loubatié et col.	p. 14
– <b>Cas iconographique</b>		
Erythème noueux révélant une lèpre lépromateuse	O. Faye et col.	p. 19
– <b>Reuves</b>		
Chirurgie de cicatrisation et chirurgie septique	M.-Y. Grauwin et col.	p. 20
Génétique épidémiologique de la polarisation de la lèpre : mythe ou réalité ?	J. Gaschignard et col.	p. 27
La lèpre d'inoculation sur tatouage : une curiosité culturelle	N. Kluger	p. 36
– <b>Quoi de neuf ?</b>		
Compte-rendu du 18 <sup>ème</sup> congrès international sur la lèpre (Bruxelles, 16-19 septembre 2013)	A. Mahé et G.-Y. de Carsalade	p. 38
Lèpre: revue de la littérature anglosaxonne	D. Frommel	p. 42
– <b>Note historique</b>		
En 1926, le BCG apporte un espoir dans le traitement de la lèpre	C. Chastel et col.	p. 46
– <b>In Memoriam</b>		
Hommage au Pr Lechat	F. Portaels	p. 49
Hommage au Dr Vellut	J. Vellut	p. 51
– <b>Ulcère de Buruli</b>		
– <b>Revue</b>		
Similitudes et différences entre la Lèpre et l'ulcère de Buruli	F. Portaels et col.	p. 52
<b>Information (encart) :</b> Réunion annuelle des coordonnateurs des programmes nationaux de lutte contre la lèpre et la trypanosomiase humaine africaine	Dr J. N. Mputu Luengu-B.	p. 56
– <b>Cas clinique</b>		
Ulcère tropical atypique et grosse jambe chronique chez un enfant originaire de Port-Gentil au Gabon	A. Mondjo et col.	p. 57
– <b>Quoi de neuf ?</b>		
Ulcère de Buruli: revue de la littérature anglosaxonne	D. Frommel	p. 62
– <b>Vie de l'ALLF</b>		
Compte-rendu de l'AG de l'ALLF (Bruxelles, 18 septembre 2013)		p. 64
Bureau de l'ALLF		p. 65
Internet		p. 65
– <b>Recommandations aux auteurs</b>		p. 66
– <b>Bulletin d'adhésion</b>		p. 67