

LA LEPRE

Hervé DARIE
Réseau Dermatrop

Définition

- Maladie infectieuse transmissible due à *Mycobacterium leprae*, bacille à tropisme neurocutané et à développement intra-cellulaire.
- Son expression clinique est conditionnée par la réponse immunitaire de l'hôte.

Historique

- Antiquité : Inde, Chine, Egypte...
- Moyen âge : endémie Europe
- XV-XVII siècles : recul, déclin
- 1873 : Armauer Hansen (bacille lépreux)
- 1943 : Dapsone
- 1960 : Shepard (souris)
- 1962 : Classification de Ridley et Jopling
- 1964 : Résistance Dapsone..... 1970 : Rifampicine
- 1971 : Kirchheimer (tatou à 9 bandes)
- 1981 : Polychimiothérapie (PCT)
- 2000 : Stewart Cole IP Paris : séquençage du génome
- « Elimination 2000 »(OMS)..... « stratégie mondiale d'allègement de la charge hansénienne et de maintien des activités de lutte 2006-2010»

Situation épidémiologique

Nb de cas	1985	1998	2000	2002	2004	2005	2006	2007	2008
Enregistrés	5,4 M	830000	600000	534311	286063	219826	224717	212802	213036
Nouveaux			720000	620638	407791	299036	259017	254525	249007
Asie Sud Est				520320	298603	201635	174118	171552	167505
Autres				100006	109188	97401	84899	82973	81502

« nettoyage »
des fichiers

Rôle PCT
BCG ?
Développement ?
Qualité opérationnelle des services de lutte?

Prévalence mondiale en baisse

12/10 000 → 1/10 000
OMS "Elimination 2000 " globalement atteint,
mais ralentissement et cas détectés encore élevés
Inégalités géographiques et « poches »

Inde (50%)
Brésil
Indonésie
Congo
Bangladesh
Népal
Mozambique
Nigeria
Ethiopie
Tanzanie
Myanmar
Philippines
Madagascar
Sri Lanka
Angola
Chine
Soudan

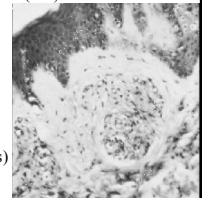
} 17 pays déclarent > 1000 cas / an
= 95% des nouveaux cas

+
2 à 3 millions d'infirmes

Agent pathogène

Mycobacterium leprae ou bacille de Hansen (BH)

- BAAR (Ziehl Neelsen): rouge, 2 à 5 µ
Homogène ou granuleux
Isolé ou en globi
- Mycobactérie à croissance lente (division en 12 jours)
- Intracellulaire obligatoire
- Non cultivable in vitro
- Inoculable: souris, tatou à 9 bandes et primates (thermodépendance)
- Identification: comportement coussinet plantaire de la souris (10⁹)
- 2000 : séquençage du génome :
 - Gènes non fonctionnels : lenteur multiplication, non cultivable
 - Perspectives :
Détection de résistance aux antibiotiques
Tests de diagnostic précoce : PCR, sérologie
Vaccin



BACILSCOPIE = INDEX BACILLAIRE (IB)

Frottis sur 3 sites minimum
(suc dermique, mouchage)

	IB
0 bacille par 100 champs microscopiques :	0
1 - 10 bacilles par 100 champs microscopiques :	1+
1 - 10 bacilles par 10 champs microscopiques :	2+
1 - 10 bacilles par champ microscopique :	3+
10 - 100 bacilles par champ microscopique :	4+
100-1000 bacilles par champ microscopique :	5+
> 1000 bacilles par champ microscopique :	6+
IB = 0 : PAUCIBACILLAIRE	
IB = 1 + à 6 + : MULTIBACILLAIRE	

Epidémiologie

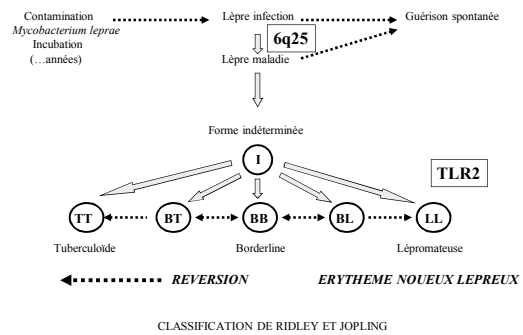
- Réservoir de virus: Homme +++ (lépromateux)
Rôle réservoir animal ? Lèpre naturelle : tatou (Amérique Centrale) singe vert (Afrique)
- Source de contamination : sécrétions nasales, peau si ulcérée lait, sperme, excreta
- Transmission :
 - Directe interhumaine : gouttelettes muco-salivaires, crachats, mouchage
 - Indirecte : théorique (survie plusieurs jours), objets souillés, moustiques, punaises
- Voies de contamination : voies aériennes supérieures +++, peau non exclue
- Facteurs favorisant la transmission : promiscuité domiciliaire, étroitesse du contact

Epidémiologie : sujet réceptif

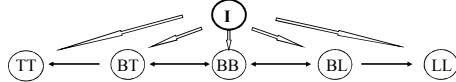
Protection variable déterminant le développement de la maladie et sa forme clinique.

- Immunité humorale : non protectrice.
Détection possible par méthode ELISA des IgM dirigés contre l'antigène phéno glycolipidique 1.
Mais pas de sérodiagnostic fiable en pratique car positif seulement chez les multibacillaires.
- Immunité cellulaire : MITSUDA (IDR lépromine) lecture à 4 semaines (pour mémoire)
 - Facteurs acquis et facteurs génétiques de réceptivité et d'expression
 - Susceptibilité génétique à différents niveaux :
Influence de gènes de la région q25 du chromosome 6 (6q25) sur la lèpre *per se*
Liaison entre le locus p13 du chromosome 10 et la susceptibilité à développer une forme hyper-ergique (paucibacillaire)
Mutation sur gène Toll-like receptor 2 (TLR2) orientant la différenciation lymphocytaire vers le type TH2 anergique (multibacillaire)
- Relation avec le SIDA : rien de tangible à ce jour

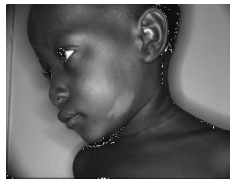
Evolution de l'infection à *Mycobacterium leprae*



Forme Indéterminée



- enfant ++ sujet jeune +
- Macule : hypochromique sur peau noire, rosée sur peau blanche unique, ronde ou ovale, quelques cm.
anhydrose ±
hypoesthésie ± (chaleur)
- Pas de signe neurologique
- IB en général négatif
- Histologie non spécifique : infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire, périsudoral, périnerveux.



Tuberculoid


- Signes cutanés :
 - . Macules ou plaques infiltrées hypochromiques ou cuivrées.
 - unique ou peu nombreuses, limites nettes, tendance à la guérison centrale.
 - . Hypoesthésique ++ Sèche.



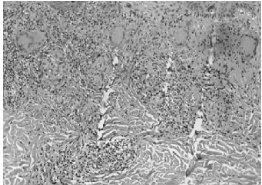
- Signes nerveux :
 - . Hypertrophie douloureuse des nerfs (rameau cutané, troncs).
 - . Déficit sensitivomoteur ±, asymétrique




Tuberculoïde




-IB = 0
 -Histologie : Follicule épithélioïde avec ou sans cellules géantes de type Langhans.
 Topographie périnerveuse, périannexielle, et périvasculaire.
 Granulome au contact de la basale épidermique.




Borderline tuberculoïde



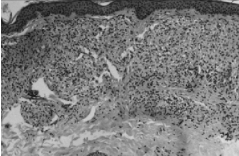
- Plusieurs plaques hypochromiques de grande taille ± infiltrées, à bordure ± nette, hypoesthésiques, de distribution asymétrique.
- Névrite hypertrophique et déficitaire ++
- Histologie : bande de UNNA.



Borderline tuberculoïde




Histologie : bande de UNNA




Border line

- Instable ++
 Plaques nombreuses, annulaires à bord externe flou.. Papules.
- Névrite déficitaire
- IB = 2 + à 3 +.
 Histologie : histiocytes épithélioïdes.





Borderline lépromateuse

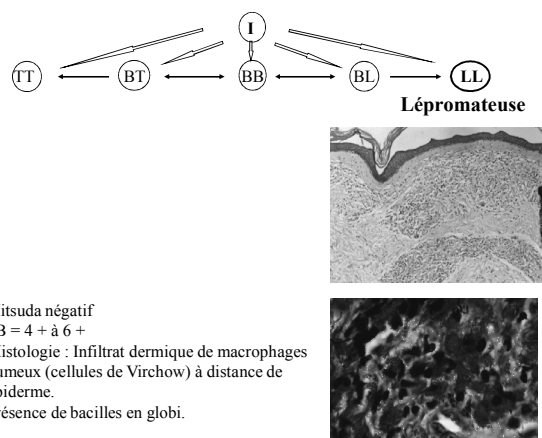
- Très nombreuses lésions maculopapuleuses et nodulaires de distribution symétrique.
- IB = 4 +
- Histologie : lymphocytes ++



Lépromateuse

- Signes cutanés :
 . Macules hypochromiques, limites floues, très nombreuses, répartition symétrique sur l'ensemble du corps, sensibilité normale.
- . Papulo-nodules (lépromes) dermo-hypodermiques, fermes, cuivrés, brillants de 1 à 20 mm de diamètre, nombreux, partout mais visage +++ (oreilles, front).
- . Infiltration diffuse : mains, pieds, face.
- Rhinite congestive.
- Signes nerveux discrets : atteinte distale symétrique.



Lépromateuse

- Mitsuda négatif
- IB = 4 + à 6 +
- Histologie : Infiltrat dermique de macrophages spumeux (cellules de Virchow) à distance de l'épiderme.
- Présence de bacilles en globi.

Réactions lépreuses

INSTABILITE IMMUNOLOGIQUE (avec ou sans traitement)

Type I

←----- REVERSION -----→ ←----- DEGRADATION -----→

⊖(TT) ←----- ⊖(BT) ----- ⊖(BB) ----- ⊖(BL) ----- ⊖(LL)

Tuberculoïde Borderline tuberculoïde Borderline Borderline lépromateuse Lépromateuse

Type II

ERYTHEME NOUEUX LEPREUX

Réactions de type I

- Dégénération : multiplication des lésions, signes généraux
- Réversion :
 - Signes cutanés :
 - exacerbation ou réapparition des lésions préexistantes
 - inflammation+++ puis desquamation (diagnostic différentiel de rechute)
 - **Névrite** hypertrophique douloureuse et rapidement déficitaire = Gravité

- IB ↘
 - (Mitsuda ↑)

↓
 ...surveillance neurologique

Réaction de type II

- Erythème noueux lépreux (ENL): (vascularite à immuns complexes)
 - Signes généraux ++
 - **Nodules** dermo-hypodermiques inflammatoires, parfois nécrose
 - **Névrite** hypertrophique, déficit insidieux symétrique
 - Adénopathies, arthrites, iridocyclite, rhinite, orchépididymite, glomérulonéphrite..
 - Amylose secondaire
 - Syndrome biologique inflammatoire
 - Histologie : vascularite leucocytoclasique
 - Evolution récidivante

...surveillance neurologique


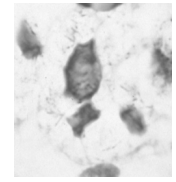
Nouvelle classification simplifiée OMS

⊖(SL) 1 lésion Single lesion	⊖(PB) < 5 lésions et/ou 1 gros nerf Paucibacillaire	⊖(MB) ≥ 5 lésions et/ou > 1 gros nerf Multibacillaire
------------------------------------	--	--

Lèpre

règle pratique n° 1

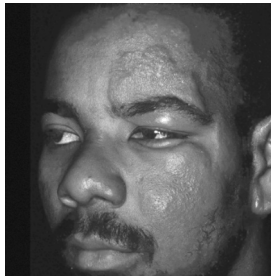
chercher « le nerf ».....ou chercher le bacille
(hypertrophie, anesthésie)

Lèpre

règle pratique n° 2

Penser aux réactions



REVERSION



ERYTHEME NOUEUX LEPREUX

Infirmités de la lèpre

- Paralysies insidieuses, distales, par compression canalaire et interne.
 - Main :
 - Cubital (coude) \Rightarrow griffe, perte flexion en volet des doigts, perte abduction du pouce.
 - Médian (canal carpien) \Rightarrow perte opposition du pouce.
 - Pied :
 - SPE (genou) \Rightarrow steppage.
 - Tibial postérieur (rétromalléolaire) \Rightarrow griffe des orteils.
 - Œil :
 - Paralyse faciale \Rightarrow lagophtalmie \Rightarrow kératite.
 - Anesthésie cornéenne \Rightarrow kératite.
- Complications neurotrophiques tardives.
 - Traumatismes et brûlures indolores
 - Amyotrophie, raideur articulaire des doigts
 - Sècheresse cutanée, érosions pulpaire.
 - **Mal perforant plantaire** : avant pied +++, bord externe tarse moyen, tarse postérieur
 - **Osteolyses**



Diagnostic différentiel

- Lésions hypochromiques ou achromiques.
 - eczématides
 - pityriasis versicolor
 - vitiligo
 - naevus achromique
 - achromie onchocercienne (prétibiale)
 - achromie cicatricielle (brûlure, lupus)
- Lésions infiltrées et nodulaires.
 - granulome annulaire
 - sarcoidose
 - leishmaniose
 - lymphome et leucémides
 - Kaposi
 - neurofibromatose

Traitement de la lèpre

- Problèmes posés :
 - Résistance aux antibiotiques \Rightarrow polychimiothérapie (PCT)
 - Bacilles persistants, « dormants » \Rightarrow durée de traitement ?
 - Recul nécessaire (10 ans) pour évaluer l'efficacité thérapeutique (absence de rechute)
 - Prise en charge des états réactionnels \Rightarrow gravité
 - Coûts en pays d'endémie

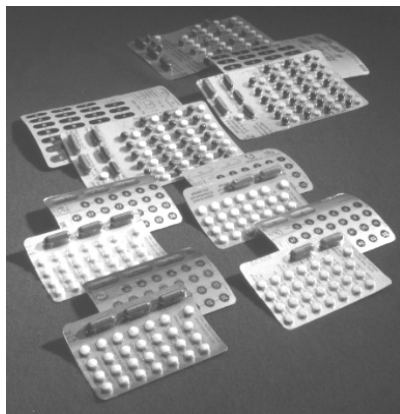
Médicaments anti-hanséniens

- DAPSONE (Disulone® cp 100 mg)
 - Inhibe la synthèse de l'acide folique
 - Bonne diffusion tissulaire
 - Faiblement bactéricide
 - Résistance \nearrow (50%) (mutation gène fol1)
 - Toxicité réduite en pratique
- RIFAMPICINE (gélules 300 mg)
 - Inhibe l'ARN
 - 1 prise de 600 mg \Rightarrow bactéricidie > 99%
 - Faible toxicité en prise mensuelle
 - Emergence de résistance: détection in vitro par PCR désormais possible (mutation gène rpoB)
- CLOFAZIMINE (Lamprène® gélules 50 et 100 mg)
 - Inhibe la réplication de l'ADN
 - Faiblement bactéricide : bacille viables chez 1/3 des malades traités par 100 mg/j x 6 mois
 - 1/2 vie très longue (70 j) permettant théoriquement une prescription de 1200 mg/mois
 - Colore les téguments en rouge violacé, troubles digestifs

Protocole PCT OMS (1981)

- Forme paucibacillaire IB = 0
 - Rifampicine 600 mg 1 fois /mois
 - +
 - Disulone 100 mg /j
 } pendant 6 mois
- Forme multibacillaire IB \geq 1
 - Rifampicine 600 mg 1 fois /mois
 - +
 - Disulone 100 mg /j
 - +
 - Lamprène 50 mg /j et 150 mg 1 fois /mois
 } pendant 24 mois ramené à 12 mois en 1997
- Rechutes < 1 % (dont les 3/4 dans les 5 ans)
 MB = 0,77 %, PB = 1,07 %
 Mais attention aux IB \geq 4

Polychimiothérapie
 Rifampicine
 Dapsone
 Clofazimine
 6 à 12 mois



Protocole « riche » (Europe, DOM TOM, USA)

- Formes TT, BT
 - Rifampicine 600 mg /j
 - +
 - Disulone 100 mg /j
 - ou Lamprène 100 mg /j
 } jusqu'à guérison clinique
- Formes BB, BL, LL
 - Rifampicine 600 mg /j
 - +
 - Disulone 100 mg /j
 - +
 - Lamprène 100 mg /j
 } Jusqu'à négativation bactériologique
 1 + / 6 à 12 mois

Nouveaux antibiotiques antilépreux

- Plus efficaces, autoriseraient des traitements plus courts
- Fluoroquinolones :
 - pefloxacin 400 mg/j x 3 semaines
 - ofloxacin 800 mg/j x 3 semaines
 - sparfloxacine, levofloxacine
 - moxifloxacine
 } ⇒ 99,99 % BH tués
- Minocycline 100 mg/j x 1 mois ⇒ 99 % BH tués
- Clarithromycine 500 mg/j x 1 mois ⇒ 99 % BH tués
- Rifapentine
- Diarylquinoline

Nouveaux protocoles

- Protocole court **1 mois** :
 - Rifampicine 600 mg / jour
 - Ofloxacin 400 mg / jour
- forme SL = traitement **minute ROM**
 - Rifampicine 600 mg
 - Ofloxacin 400 mg
 - Minocycline 100mg
 (à réserver à lésion unique cutanée avec diagnostic confirmé et surveillance)
- essai protocole intermittent mensuel :
 - ROM : forme PB 3 à 6 mois, forme MB 12 à 24 mois
 - PMM : Rifapentine 600 mg – Moxifloxacine 400 mg – Minocycline 100 mg

MAIS...recul ?

Traitement des réactions
 Urgence médicochirurgicale - Ne pas interrompre le Tt antilépreux

	REVERSION	ERYTHEME NOUEUX
Signes de gravité	peau : inflammation ,ulcération nerf : hypertrophie, douleur, déficit durée > 6 semaines	signes généraux+++ peau : noures confluentes, ulcération nerf : hypertrophie douloureuse, déficit iridocyclite, glomérulonéphrite poussées subintrales
Formes légères	immobilisation en position neutre AINS, antalgiques, dermocorticoïdes surveillance clinique / 8 j si déficit	repos AINS, antalgiques (15 jours) surveillance clinique si aggravation
Formes graves (hôpital)	Prednisone ≠ 1 mg/kg/j ↓ sur 3 à 6 mois Chirurgie ? Neurolyse urgente (abcès, hyperalgie, résistance, tibial post) ou différée de quelques semaines si déficit	Thalidomide 400 mg/j ↓ 100 mg/sem Prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j ↓ plusieurs mois Lamprène 300 mg/j ↓ 100mg/mois Pentoxifylline 1200-2400mg/j Association possible Neurolyse si déficit persistant

Chirurgie de la lèpre

- Neurolyse :
 - Décompression extra-neurale (canaux ostéofibreux)
 - Décompression épineurale (gaine)
- Palliative :
 - Stabilisation
 - Réanimation par transferts musculo-tendineux
 - Rééducation (prothèses et orthèses)