
Capacité de Médecine Tropicale

Erythème Nouveau Lépreux : à propos d'un cas clinique à Mayotte

Présenté par

Docteur Anne Lise CELLE

Directeur

Docteur Pascal MELIANI

Rapporteur

Docteur Bernard-Alex GAUZERE

JURY

Président : Professeur MALVY

Membres Docteur EZZEDINE

Docteur PISTONE

Docteur RECEVEUR

Année 2012 - 2013

Remerciements

A Mr de Professeur Denis MALVY pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Aux membres du jury, les Dr EZZEDINE, Dr PISTONE et Dr RECEVEUR pour avoir accepté de le juger.

A Mr le Docteur Bernard-Alex GAUZERE pour avoir accepté de lire ce mémoire et d'en être le rapporteur. Merci également pour votre enseignement en médecine tropicale.

A Mr le Docteur Pascal MELIANI pour avoir accepté de m'aider dans la réalisation de ce travail, et d'y avoir consacré une partie de ses vacances.

A Mr le Professeur Pierre AUBRY pour son enseignement en médecine tropicale.

A Murielle ESTAGER pour sa disponibilité et sa gentillesse.

A Hadji pour sa patience et ses conseils précieux.

Résumé

L'élimination de la lèpre est un problème majeur de santé publique selon l'Organisation Mondiale de la Santé, tout particulièrement dans l'archipel des Comores où sa prévalence de la maladie est très élevée.

L'exemple d'un cas clinique rencontré à Mayotte nous permet d'étudier une complication fréquente, entraînant parfois de lourds handicaps : l'érythème noueux lépreux. Le patient, cumulant l'ensemble des facteurs de risque indépendants décrits dans les études au développement de cet érythème noueux lépreux (la forme lépromateuse, l'âge et l'infection intercurrente) a présenté une forme sévère chronique au 22^{ème} mois de polychimiothérapie, suivie de plusieurs rechutes. Sa prise en charge n'a pas été optimale : le diagnostic a été très tardif, les récurrences ont été traitées par corticothérapie (ce qui induit une dépendance), ou par plusieurs molécules associées (sans étude démontrant un bénéfice).

Ce cas clinique illustre bien la difficulté de prise en charge de l'érythème noueux lépreux, qui n'est pas codifiée à l'heure actuelle, et qui reste donc très variable d'une équipe à l'autre.

Sommaire

Abréviations

Introduction

1 Mayotte

1.1 Situation géographique

1.2 Démographie

1.3 Infrastructures de santé

2 La lèpre à Mayotte

2.1 Centre de léprologie

2.2 Epidémiologie de la lèpre depuis 1990

3 L'érythème noueux lépromateux : à propos d'un cas clinique

3.1 Physiopathologie

3.2 Cas clinique

3.3 Diversité des formes cliniques des érythèmes noueux lépreux

3.3.1 Les formes cliniques modérées

3.3.2 Les formes cliniques sévères

3.3.3 La forme chronique

3.4 Traitements de l' ENL

3.4.1 Les traitements disponibles

3.4.1.1 La corticothérapie

3.4.1.2 La thalidomide

3.4.1.3 La pentoxyfilline

3.4.1.4 La clofazimine

3.4.2 Les indications selon les formes

3.4.2.1 Traitement des formes d'ENL modérées

3.4.2.2 Traitements des formes d' ENL sévères

3.4.2.3 Traitement de la forme chronique

3.5 Evolution

4 Discussion

Conclusion

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHM : Centre Hospitalier de Mayotte

CIC : Complexes Immuns Circulants

ENL : Erythème Noueux Lépromateux

MB : Multi bacillaire

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PCT : Polychimiothérapie

PMI : Protection Maternelle et Infantile

TNF α : Tumor Necrosis Factor Alpha

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

L'élimination de la lèpre est un problème majeur de santé publique. En 1991, l'organe directeur de l'OMS, l'assemblée mondiale de la Santé, a adopté une résolution pour parvenir à éliminer la lèpre d'ici 2000. La suppression de la lèpre en tant que problème de santé publique est définie comme l'obtention d'un taux de prévalence mondial inférieur à un cas pour 10 000 habitants. L'objectif a été atteint dans les délais et l'emploi généralisé de la polychimiothérapie (PCT) a permis de réduire la charge de morbidité de façon spectaculaire.

Au cours de ces 20 dernières années, plus de 14 millions de patients ont été guéris de la lèpre, dont environ 4 millions depuis 2000. Le taux de prévalence de la maladie a baissé de 90%, passant de 21,1 pour 10 000 habitants dans les années 1980 à moins d'un cas pour 10 000 en 2000. La lèpre a été éliminée dans 119 des 122 pays où elle était considérée comme un problème de santé publique en 1985.

Toutefois persistent certaines zones endémiques de la maladie, au niveau desquelles tous les efforts portent actuellement. L'archipel des Comores, dont fait géographiquement partie l'île de Mayotte, en fait partie. En effet, à la fin du premier trimestre 2012, la prévalence y était de 3,75 cas/10000 habitants. [20]

A Mayotte, la prévalence de la maladie varie de 3,94 à 6,2 cas/10000 habitants selon les années depuis 1990. [5] Une consultation spécialisée existe afin de mieux lutter contre cette pathologie et ses complications, dont l'une d'entre elle est fréquente et peut entraîner de lourds handicaps : il s'agit de l'Erythème Noveux Lépromateux (ENL). A partir de la présentation d'un cas clinique, nous aborderons cette complication spécifique de la maladie, sa pathogénie ainsi que sa présentation clinique et les modalités de la prise en charge thérapeutique. Nous confronterons les données de la littérature à notre cas clinique et à sa prise en charge.

1 Mayotte

1.1 Situation géographique

Mayotte est une île de 374 km² dans le sud-ouest de l'Océan Indien (figure 1), située dans la partie orientale de l'archipel des Comores, formant le 101^{ème} département français et le 5^{ème} département d'outre-mer depuis mars 2011.

Mayotte est composée de deux îles principales, Grande-Terre et Petite-Terre, ainsi que d'une trentaine d'îlots disséminés sur 1 500 km². Les rivages sont élevés et découpés. L'archipel est entièrement ceinturé par un récif corallien qui individualise un large lagon. Situé entre 12° et 13° de latitude sud, le climat est tropical chaud et humide, avec de faibles amplitudes thermiques. Protégée de l'alizé par Madagascar, Mayotte est baignée en saison chaude par les vents humides de nord-ouest (mousson). La plus grande partie des précipitations se produit de décembre à mars. La pluviosité varie considérablement selon l'exposition et l'altitude [14].

L'île comptait, au recensement de 2012, 212645 habitants [2], soit une densité moyenne de 570 habitants au kilomètre carré. La population est constituée pour un tiers de Comoriens originaires des îles voisines dont la grande majorité (80%) est en situation illégale.

Dzaoudzi, le chef-lieu, est situé sur la Petite-Terre. Mais la plus grande partie de l'activité économique se trouve à Mamoudzou, sur la Grande-Terre. Le Français est la langue officielle mais est moins usité que des dialectes locaux comme le shimaoré (d'origine swahilie) et que le shiboushi (d'origine malgache) [14].

Western Indian Ocean

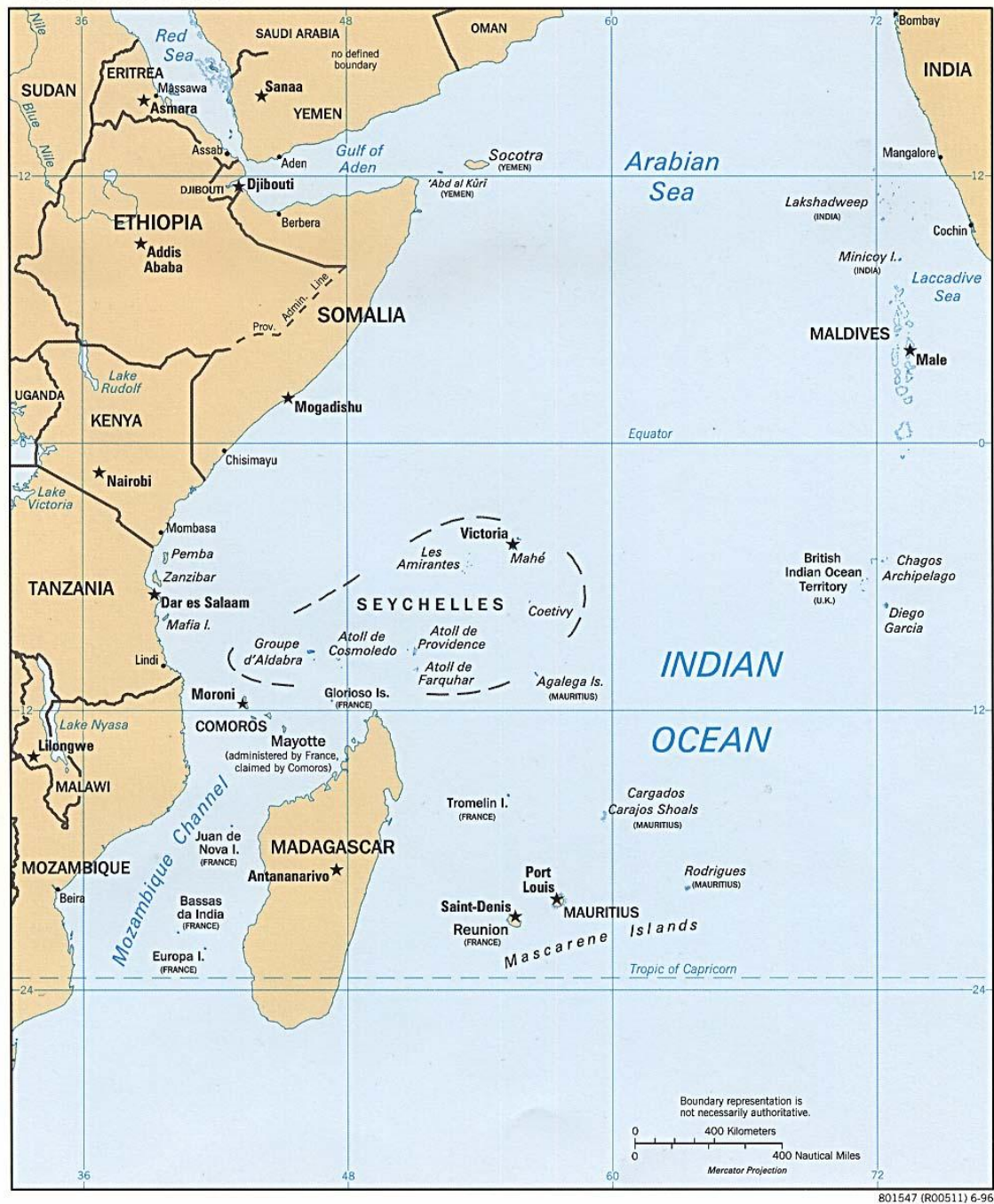


Figure 1: Carte des îles du sud-ouest de l'océan Indien (Par courtoisie de l'Université du Texas à Austin)

1.2 Démographie

Territoire français dont la population est la plus jeune, Mayotte a également le taux de fécondité le plus élevé. L'islam sunnite est très nettement majoritaire. La polygamie diminue peu à peu.

En 2011, La croissance démographique dépassait 30 % à Mayotte, taux qui conduirait au doublement de la population en 23 ans. Cette croissance naturelle, la plus forte avec la Guyane, correspond également à une population très jeune, caractérisée notamment par une

proportion de moins de 15 ans très élevée (44%), et un taux de natalité important (43‰). L'espérance de vie est élevée (78 ans à la naissance), donc proche de celle de la métropole (81,5ans) [21].

1.3 Infrastructures de santé

Le système de santé est financé par la sécurité sociale, créée en 2005. Il existe trois secteurs de prise en charge médicale : le Centre Hospitalier de Mayotte (CHM), le secteur libéral, la Protection Maternelle et Infantile (PMI, gérée par le Conseil Général).

Au total, en 2011, 108 médecins généralistes et 56 spécialistes sont en exercice, soit 88 médecins pour 100 000 habitants. La densité médicale y est faible avec 247,9 médecins pour 100000 habitants pour l'ensemble des DOM -TOM, versus 306 pour 100000 habitants en métropole [3].

Le CHM comprend l'hôpital de Mamoudzou, avec le plateau technique le plus complet de l'île, celui de Petite Terre, ainsi que des dispensaires périphériques répartis sur tout le territoire pour être accessibles à l'ensemble de la population. Chaque zone géographique (Nord, Sud, Centre, Petite Terre, Grand Mamoudzou) comporte un centre de référence (consultations, salle urgences de soins primaires, maternité, dentiste) auxquels des dispensaires périphériques sont rattachés (consultations médicales et soins infirmiers).

Le secteur libéral, embryonnaire, est réparti de façon très irrégulière sur l'île et prend plutôt en charge les gens aisés cotisant à la Sécurité Sociale. Il est très insuffisant au regard des besoins de santé. Il y avait, en 2012, 11 médecins généralistes, 3 sages femmes, 3 kinésithérapeutes et 2 orthophonistes.

La PMI comporte des centres répartis sur tout le territoire, pas toujours à proximité des dispensaires, afin d'être au plus près de la population locale. Elle cible plutôt une patientèle en situation précaire, à savoir les femmes (contraception, IVG, suivi de grossesse), et les enfants (vaccinations, suivi du développement). Mais son action est très limitée par un manque de moyens matériels et de personnel : en septembre 2012, il n'y avait que 4 médecins pour 11 postes financés.

2 La lèpre à Mayotte

2.1 Centre de léprologie

Le centre de léprologie est situé à Mamoudzou dans le service d'Action de Santé, au CHM. Les consultations ont lieu le jeudi, avec ou sans rendez-vous et sont assurées par un médecin assisté par un infirmier. Les patients sont en général adressés par les dispensaires périphériques. C'est le seul endroit sur l'île où les patients atteints de lèpre, y compris les clandestins, peuvent venir chercher gratuitement leur traitement. Cette organisation permet une surveillance mensuelle de l'observance et de la tolérance ainsi qu'une prise en supervision directe de la Rifampicine.

2.2 Epidémiologie de la lèpre

Le tableau 1 fait état des cas de lèpre pris en charge au centre de léprologie de Mamoudzou, Mayotte, de 1990 à 2011 (Sources : données de l'INVS [4, 5], et données non publiées du centre).

Tableau 1: Cas de lèpre pris en charge au centre de léprologie du CHM de 1990 à 2011

Années	1990-1998	1999-2005	2006-2011
Nombre de nouveaux cas diagnostiqués	254	342	303
Prévalence (pour 10000 habitants)	Non connue	4,47 à 5,81	3,94 à 6,2
Cas autochtones/non autochtones (en %)	58/42	44/56	48/52
Répartition Homme/Femme (en %)	55,2/44,8	60/40	61/39
Pourcentage de moins de 15 ans	28	19	25
Formes (Pauci/multibacillaire) en %	37/63	43/57	49/51
Handicap de degré 2 au diagnostic en %	12,30	7,80	6
Traitement terminé (%)	92	90	65
Complications (%)	31,60	26,60	24
Arthrite réactionnelle (%)	15,80	Non connu	1
Réaction de type 1 (%)	12	22	18
Réaction de type 2 (%)	3,80	4,60	5
Rechutes (%)	0	0	1

L'objectif de l'OMS d'atteindre une prévalence inférieure à 1/10000 habitants n'a pas été atteint à Mayotte en 2011 [20].

Au total, de 1990 à 2011, 899 cas de lèpre ont été diagnostiqués. L'incidence annuelle est variable, comprise entre 20 et 60 nouveaux cas de lèpre diagnostiqués, mais globalement en augmentation. La prévalence est comprise entre 3,94 et 6,2/100000 habitants par an, également en augmentation. Les patients sont majoritairement des hommes (61% entre 2006 et 2011), non autochtones, et environ 20% ont moins de 15 ans. Les formes sont de plus en plus souvent multi-bacillaires, mais les handicaps de degré 2 lors du diagnostic sont en diminution depuis 1990 (moins de 10%), ce qui témoigne d'une prise en charge à un stade plus précoce de la maladie. L'observance du traitement est très bonne. Les rechutes sont exceptionnelles. La tolérance est bonne avec de moins en moins de complications (1 à 15% d'arthrite réactionnelle, 12 à 18% de réaction reverse, 3 à 5% d'ENL).

3 L'érythème noueux lépromateux : à propos d'un cas clinique

3.1 Physiopathologie

Des épisodes d'inflammation d'origine immunologique médiés par les complexes immuns circulants et connus sous le nom d'états réactionnels peuvent survenir dans n'importe quelle forme de lèpre hormis dans la lèpre indéterminée. Si ces réactions ne sont pas traitées de façon rapide et adéquate, elles peuvent être à l'origine d'une importante morbidité générant déformations et incapacités permanentes. La plupart de ces réactions tombent sous l'une des deux catégories principales : l'érythème noueux lépreux (réaction de type 2) ou les réactions inverses (réaction de type 1).

L'ENL est l'expression d'une vascularite à complexes immuns, résultat d'un conflit entre les antigènes mycobactériens et les anticorps circulants. Sur un terrain prédisposé, très probablement de transmission génétique, l'ENL survient après stimulation par des facteurs modifiant l'immunité, mais il peut être spontané dans un tiers des cas. Le plus souvent, il apparaît lors de l'initiation ou après plusieurs mois de traitement antibiotique. Il peut également survenir plusieurs années après la guérison, ou se révéler lors d'une grossesse, d'une vaccination, d'une intervention chirurgicale ou d'infections intercurrentes.

Les mécanismes de l'ENL sont encore mal connus. La lyse des bacilles de Hansen, favorisée notamment par le traitement, est suspectée. Elle entraînerait une réaction immunologique avec formation de complexes immuns circulants (CIC), une cascade cytokinique impliquant notamment le TNF α (Tumor Necrosis factor Alpha) et l'interleukine 2 (IL-2) ainsi qu'une stimulation des lymphocytes T CD8. Ainsi, la symptomatologie cutanée, ophtalmique, nerveuse, articulaire et rénale s'expliquerait par le dépôt des CIC sur les petits vaisseaux objectivables en immunofluorescence.

Au plan de l'histologie cutanée, il existe un important infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles de localisation périvasculaire dermique profonde et volontiers hypodermique septale puis lobulaire (commun à l'érythème noueux d'origine autre). Il peut exister de véritables signes de vascularite se traduisant par une endothélite avec nécrose fibrinoïde, ainsi que par des thromboses des artérioles et veines de petits et moyens calibres. La coloration de Ziehl-Neelsen objective des bacilles acido-alcoolorésistants et doit faire évoquer le diagnostic d'ENL.

La probabilité de survenue de l'ENL est corrélée à l'index bacillaire. L'ENL concerne donc surtout les formes L Lépromateuses (LL), et plus rarement les formes borderline lépromateuses (BL) et la forme histoïde. Le risque est moindre au-delà de 40 ans. L'ENL est assez fréquent puisque de 5 à 25% des patients multibacillaires sont concernés. [16]

3.2 Cas clinique

Monsieur P. âgé de 60 ans est un métropolitain de type caucasien installé à Mayotte depuis 1990. Il travaille dans l'administration. Parmi ses antécédents on retient une thyroïdectomie pour goitre en 2003 et une hépatite B guérie.

En 2005, il a consulté en métropole en raison de l'apparition de macules rosées sur le visage évoluant depuis plusieurs mois. L'examen histologique a conclu à une vascularite leucocytoclasique. Il a été alors traité par Disulone puis Colchicine. C'est l'apparition de lésions cutanées au début de 2008 au niveau des deux cuisses, de l'abdomen et de l'avant bras droit qui a motivé la consultation et la biopsie cutanée permettant de redresser le diagnostic. Lors de la consultation qui a permis de porter le diagnostic, il présentait cliniquement de multiples tâches hypopigmentées hypoesthésiques au niveau des deux cuisses, de l'abdomen et de l'avant bras droit. Le trajet du nerf cubital gauche était douloureux. On notait également une anesthésie tronculaire du mollet droit.

Un traitement par PCT fut débuté en octobre 2008: Rifadine® (10mg/kg/mois) Dapsone® (2mg/kg/jour) et Lamprène® (100mg/jour). Il a reçu 24 doses de Rifampicine en 25 mois témoignant d'une très bonne observance. Le traitement anti-bacillaire a pris fin en novembre 2010, et la biopsie cutanée de fin de traitement réalisée en décembre 2010 était négative avec un index bacillaire nul.

L'évolution de la prise en charge thérapeutique du patient fut alors émaillée de plusieurs épisodes de réaction de type II.



Figure 2: poussée d'ENL, Mr P, 60 ans



Figure 3: poussée d'ENL, Mr P, 60 ans

La **première poussée** a eu lieu en septembre 2010, sous forme d'**ENL généralisé** (noueures diffuses, fièvre, altération de l'état général), avec comme facteur déclenchant une infection dentaire négligée. Cet épisode fut traité par l'association d'une corticothérapie à doses progressivement décroissante, de pentoxyfilline (2000mg/jour) et de clofazimine (100mg/jour).

Durant la décroissance de la corticothérapie (20mg de prednisolone), il a présenté **deux récives de l'ENL généralisé**, en décembre 2010 et janvier 2011, sous forme de nodules diffus, d'arthralgie de cheville droite, et de fièvre. Un traitement par Thalidomide fut proposé au patient qui le refusa par peur des effets indésirables. La posologie des corticoïdes fut alors augmentée, ce qui permit de contrôler les symptômes.

En juin 2011, la thalidomide fut finalement débutée à la dose de 300mg/jour (puis à 200 mg/jour) en association avec les autres thérapeutiques clofazimine 100 mg/jour et pentoxyfilline 1200mg/jour) à but d'épargne cortisonique. La clofazimine fut arrêtée progressivement en juin 2011, la thalidomide en aout 2011, et le pentoxyfilline en novembre 2011.

De décembre 2011 à juin 2012, le patient a présenté des arthralgies inflammatoires symétriques, initialement aux genoux, et hanches puis aux coudes, chevilles, et poignets. Le bilan inflammatoire radiologique et biologique était négatif, et les douleurs étaient soulagées par les AINS. Il s'agissait donc plutôt de poussées d'ENL sous forme articulaire (et pas de rhumatismes articulaires).

En juillet 2012, une nouvelle poussée d'ENL généralisée est survenue, sous la forme de nodules érythémateux infiltrés supra-centimétriques nécrotiques au niveau des membres inférieurs, du tronc et au niveau des bras. Il est intéressant de noter que cette nouvelle poussée faisait suite à des soins dentaires. Le traitement instauré fut : prednisolone (1mg/kg/jour) en association avec pentoxyfilline (400mg trois fois par jour). Le patient a refusé la reprise de la clofazimine et de la thalidomide.

En novembre 2012, le patient fut vu en consultation de renouvellement de traitement. Il était asymptomatique depuis juillet. Il poursuivait un traitement à base de pentoxyfilline 400mg*3/j et prednisolone 5mg/j (décroissance progressive en cours). L'évolution était favorable mais il était trop tôt pour se prononcer sur l'évolution ultérieure. Par ailleurs les thérapeutiques mises en jeu dans son cas ont induit de nombreux effets indésirables:

- diabète cortico-induit équilibré sous régime bien suivi et décroissance des doses
- coloration marquée de la peau sous clofazimine.
- Thalidomide mal tolérée sur le plan clinique (épigastralgies, paresthésies des extrémités des pieds et des mains) dont le patient garde probablement des séquelles sous la forme de paresthésies des pieds et des mains.
- Troubles digestifs dus à la pentoxyfilline.

3.3 Diversité des formes cliniques des érythèmes noueux lépreux

L'expression clinique de l'ENL est très riche et signe le caractère systémique de l'orage immunologique.

3.3.1 Les formes cliniques modérées

- les signes généraux d'intensité variable comportent une fièvre, une asthénie parfois marquée, des arthro-myalgies diffuses, des céphalées.
- Les manifestations cutanées sont quasi-constantes : il s'agit de nodules dermo-hypodermiques plus ou moins bien limités et profonds, inflammatoires, douloureux de quelques centimètres de diamètre (nouures). Ils peuvent confluer en placards infiltrés d'aspect parfois « érysipélateoïde ». On peut observer des éléments plus petits, papulo-nodulaires de quelques millimètres de diamètre. Ces lésions généralement nombreuses prédominent aux membres de façon relativement symétrique mais peuvent être diffuses et se localiser au visage et au tronc. L'évolution nécrotique ou suppurée (riche en bacilles granuleux) est possible.



Figure 4: Nouures, poussée d'ENL, patient européen [1]

- L'atteinte neurologique (qui peut être isolée et donc de diagnostic différentiel difficile avec la réaction reverse) comporte une névrite hypertrophique dont le risque d'évolution déficitaire sensitivomotrice est possible mais habituellement moins sévère que lors des réactions reverses.

3.3.2 Les formes cliniques sévères

Les formes graves d'ENL associent les signes suivants:

- de nombreuses nodosités d'ENL
- des nodosités d'ENL et des névrites
- un ENL ulcératif et pustuleux
- des épisodes récurrents d'ENL
- des lésions d'autres organes :

- une atteinte ophtalmologique parfois isolée : une uvéite antérieure (iridocyclite), une épisclérite, une kératite pouvant se compliquer secondairement d'un glaucome, des formes diffuses touchant l'ensemble des segments de l'œil se manifestant par une orbitopathie inflammatoire.
- une atteinte rhumatologique : arthrites réactionnelles, périostite.
- une atteinte ORL : rhinite avec épistaxis, adénopathies cervicales douloureuses.
- une atteinte uro-néphrologique : orchi-épididymite, glomérulonéphrite aiguë ou chronique extra membraneuse ou membrano-proliférative avec un risque d'amylose en cas de récurrences négligées ou mal contrôlées par les traitements (par exemple yeux, testicules, ganglions lymphatiques ou articulations).

3.3.3 Les formes chroniques

Parfois, l'ENL devient chronique, sous une forme frustrée avec peu de lésions cutanées et de signes généraux [7].

3.4 Traitements de l' ENL

Plusieurs traitements ont montré leur intérêt dans la prise en charge des ENL sévères. Les formes modérées sont traitées de façon symptomatique [7].

3.4.1 Les traitements disponibles

3.4.1.1 La corticothérapie

Les corticoïdes sont utilisés dans les formes sévères après un contrôle radiologique pulmonaire et un traitement antiparasitaire par albendazole et/ou ivermectine.

Il importe d'utiliser des doses d'emblée élevées (1 à 2 mg/kg/j) avec une dégression dont les modalités sont toujours discutées. Assez rapide initialement dès l'obtention de la rémission pour certains auteurs, très lente sur plusieurs mois pour d'autres. La durée du traitement est également très variable.

En général, l'ENL est maîtrisé dans un délai de 24 à 72 heures. La dose peut être progressivement réduite toute les semaines d'environ 10mg jusqu'à ce qu'on obtienne un dosage quotidien de 20mg par jour puis de 5mg par la suite.

Chez les patients souffrant d'une réaction chronique, une dose d'entretien de 5 à 10mg par jour ou tous les deux jours pendant plusieurs semaines peut se révéler efficace dans la prévention de la récurrence de l'ENL.

La réaction tend à être chronique chez les malades présentant des charges bactériennes élevées et, par conséquent, un grand nombre de malades requiert un traitement continu avec des doses souvent élevées de prednisolone. Il convient de ne pas négliger le risque de la corticothérapie au long : le diabète, la réactivation de la tuberculose, l'ostéoporose,

3.4.1.2 La thalidomide

D'efficacité éprouvée, la thalidomide nécessite le recours à des posologies élevées et prolongées.

Les doses initiales usuelles chez les patients souffrant d'un ENL sévère sont entre 300 et 400 mg par jour. La posologie est alors ensuite progressivement réduite en fonction de l'efficacité clinique. Elle est généralement conservée plusieurs mois bien que certains cas d'ENL chronique puissent requérir une dose d'entretien de 50-100mg par jour pendant une période plus longue.

Les différents modes d'action de la thalidomide ne sont pas élucidés. Ses effets immunomodulateurs sont clairement différents de ceux des corticoïdes, de la ciclosporine, du FK506 ou des inhibiteurs des phosphodiesterases tels que la pentoxyfilline. Une des propriétés les plus importantes de la thalidomide est la diminution de synthèse du TNF- α par les monocytes humains stimulés en augmentant la dégradation de son ARN messager. Cette propriété a été confirmée in vivo chez les patients souffrant d'érythème noueux lépreux (ENL), chez les patients tuberculeux et ceux infectés par le VIH [15].

La thalidomide peut être prescrite dans cette indication dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Les principales limitations à l'utilisation de la thalidomide sont dominées par l'importante tératogénicité potentielle ainsi que les neuropathies doses-dépendantes :

- C'est un tératogène puissant, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. La thalidomide ne doit en aucun cas être utilisée chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes.
 - Chez les femmes susceptibles de procréer, la prescription est limitée à 1 mois de traitement. Elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les 3 jours précédant la prescription. La date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet. Les femmes susceptibles de procréer doivent recourir à une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et 4 semaines après l'arrêt de la thalidomide, même en cas d'interruption du traitement.
 - En raison du passage possible de la thalidomide dans le sperme, les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement si leur partenaire est enceinte ou susceptible de l'être et n'utilise pas de méthode contraceptive, et pendant une semaine à l'issue et/ou en cas d'interruption du traitement.
 - En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par thalidomide, le traitement doit être immédiatement arrêté.
 - Compte tenu du risque tératogène, ce médicament est soumis à prescription hospitalière (réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie, néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie) et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement pour tous les patients

- La thalidomide induit fréquemment des neuropathies périphériques potentiellement graves, pouvant entraîner des lésions irréversibles. Il convient donc de procéder à une surveillance neurologique des patients avant et régulièrement pendant toute la durée du traitement.
- Il existe un risque de thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, augmenté en cas d'association avec la dexaméthasone. Une surveillance attentive est recommandée et, en fonction des facteurs de risques individuels, un traitement prophylactique anti agrégeant voire thrombotique peut être envisagé. [10]

3.4.1.3 La pentoxyfilline

La pentoxyfilline (Torental®) semble relativement efficace sous réserve d'être prescrite à doses suffisantes (400 mg x 3/j au minimum, posologie qui peut être doublée si la tolérance du patient est bonne) et durant une période prolongée avec arrêt progressif (sur 4 mois environ) [6].

Il s'agit d'une prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Son mécanisme d'action n'est pas bien connu. Elle agirait aussi sur une voie de contrôle du TNF.

Ses effets indésirables sont essentiellement digestifs (nausées transitoires, vomissements, brûlures gastriques ou diarrhée).

La pentoxyfilline est déconseillée en cas de grossesse ou d'allaitement [9].

3.4.1.4 La clofazimine

La clofazimine (Lamprène®), en association aux corticoïdes ou thalidomide a un effet favorable sur l'ENL à la dose de 300 mg/j pendant plusieurs mois. C'est l'une des raisons pour laquelle elle est incluse dans la polychimiothérapie anti-lépreuse. Elle nécessite souvent 4 à 6 semaines pour atteindre son effet maximal.

Elle est par ailleurs utile comme épargneur cortisonique.

En général, la réaction d'ENL est enrayée après 2 ou 4 mois de traitement par clofazimine, période à la suite de laquelle la prednisolone peut être progressivement réduite pour être finalement arrêtée. Si l'ENL réapparaît après la réduction de la dose de prednisolone, dans l'ensemble, la réaction n'est pas aussi grave et elle peut être enrayée en augmentant la dose de clofazimine. La durée totale de la thérapie par clofazimine peut aller de 8 à 12 mois ou plus dans le traitement de l'ENL.

Il s'agit d'une prescription hors AMM, celle-ci étant limitée au traitement des formes multibacillaires de la maladie de Hansen.

Les modes d'action de la clofazimine sont multiples, complexes et imparfaitement connus. La clofazimine exerce une action anti-inflammatoire en protégeant le système anti protéinase contre l'action inhibitrice de la myéloperoxydase des polynucléaires neutrophiles. Elle stimule la production d'ions superoxyde, la phagocytose et la libération d'enzymes lysosomiales par les polynucléaires neutrophiles, et peut de ce fait favoriser la réponse antibactérienne.

L'effet indésirable principal de la clofazimine est son accumulation dans les tissus particulièrement à fortes posologies (supérieures 100mg par jour). La dose de clofazimine doit être réduite à des degrés tolérables aussi rapidement que possible. Ainsi, une coloration orangée de la peau, plus ou moins foncée, est quasi constante, et une sécheresse cutanée ichtyosique fréquente. Une coloration des larmes est habituelle, et parfois de la conjonctive. Il peut y avoir des dépôts cornéens. La rétinite pigmentaire est très rare. Ces pigmentations

tissulaires sont réversibles, en plusieurs mois, après l'arrêt du traitement. Des douleurs abdominales sont fréquentes. Une diarrhée, lorsqu'elle survient tardivement au cours d'un traitement prolongé, surtout à fortes doses, doit faire interrompre le traitement, dans l'éventualité d'une entéropathie sévère par dépôts de cristaux dans la paroi intestinale. C'est une complication rare dont l'évolution peut être sévère avec possibilité d'hémorragie digestive et d'occlusion intestinale.

La clofazimine est déconseillée pendant les trois premiers mois de la grossesse [12].

3.4.2 Les indications selon les formes

Parmi les molécules disponibles, il faut choisir et adapter le traitement en fonction du patient (tolérance, observance), et de la forme clinique d'ENL.

3.4.2.1 Traitement des formes d'ENL modérées

Les réactions modérées peuvent être simplement traitées par AINS (traitement symptomatique).

3.4.2.2 Traitement des formes sévères

Aucune étude randomisée n'a comparé tous les traitements de l'ENL. Une revue de littérature (Natasha, Revue Cochrane, 2009) sur ce thème retrouve treize essais de petite taille, portant sur 445 patients au total, qui ont montré un bénéfice pour les traitements à base de thalidomide et de clofazimine. Mais ces données sont trop éparses à ce jour pour permettre de fonder un rationnel de recommandations. [18]

Selon l'OMS, la prise en charge de l'ENL est variable selon le type d'atteinte et la sévérité. Il est préférable que la prise en charge de l'ENL sévère soit assurée par un médecin dans un centre spécialisé. Les doses et la durée de la chimiothérapie anti-réaction de type 2 peuvent être adaptées aux besoins du patient :

- La molécule de première intention est la prednisone, selon les modalités suivantes :
 - Si le patient suit encore un traitement anti lépreux, poursuivre le schéma PCT standard.
 - Utiliser des doses adéquates d'analgésique contre la fièvre et la douleur.
 - Utiliser un traitement standard par la prednisolone à des doses quotidiennes décroissantes ne dépassant pas 1 mg/kg de poids corporel pendant une durée totale de 12 semaines.
- Le traitement par la clofazimine et les corticoïdes est indiqué chez les patients qui répondent mal à la corticothérapie ou lorsque celle-ci est mal tolérée :
 - Commencer à administrer 100 mg de clofazimine trois fois par jour et continuer pendant 12 semaines au maximum.
 - Achever le traitement standard par la prednisolone. Continuer d'administrer la clofazimine comme indiqué ci-après.
 - Diminuer progressivement la dose de clofazimine en la ramenant à 100 mg deux fois par jour pendant 12 semaines, puis à 100 mg une fois par jour pendant 12 à 24 semaines.
- Une monothérapie par la clofazimine est indiquée chez les patients ayant un ENL sévère lorsque les corticoïdes sont contre-indiqués

- La pentoxifylline, utilisée seule ou en association avec de la clofazimine/prednisolone, est un autre médicament qui s'est révélé utile pour le traitement de l'ENL.
- Si le traitement par PCT est déjà terminé, il n'est pas nécessaire de recommencer une PCT.
- En raison de ses effets tératogènes, **la thalidomide n'est pas recommandée par l'OMS pour le traitement de l'ENL [19].**

Or, plusieurs études ont montré que la thalidomide était supérieure à la corticothérapie générale en termes de délai d'action, et ceci sans phénomène de dépendance. En effet, des essais cliniques récents en 2005 et 2007 confirment la supériorité de la thalidomide par rapport au bras contrôle :

- une étude (Villahermosa, 2005), randomisée, double aveugle, ayant comparé thalidomide 100 mg/jour versus thalidomide 300 mg/jour pendant 1 semaine, suivi d'une diminution progressive pendant 7 semaines a montré une amélioration prolongée dans le bras thalidomide forte dose [24].
- une autre étude (Sales, 2007), randomisée, en double aveugle, ayant comparé la thalidomide 300 mg/jour à la pentoxifylline 1,2 g/jour chez 44 patients a montré la supériorité de la thalidomide par rapport au bras contrôle [23].

De plus, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la thalidomide est actuellement reconnue comme le traitement de première intention des réactions lépreuses de type II sévères et a été approuvé aux USA et en Australie dans cette indication. [10] En France, elle est prescrite dans le cadre d'une ATU.

La thalidomide a donc sa place dans la prise en charge de l'ENL sévère en France.

Malgré ces thérapeutiques, certains érythèmes noueux lépreux sévères sont résistants. Des plasmaphèreses et des échanges plasmatiques ont été tentés avec succès. Se fondant sur le rôle probable du TNF α dans les phénomènes inflammatoires au cours des réactions lépreuses et notamment dans le processus de vascularite leucocytoclasique de l'ENL, les molécules anti-cytokiniques sont testées dans cette indication. L'avenir repose très probablement sur les molécules anti-TNF α mais dont le maniement dans des zones à forte prévalence tuberculeuse ou VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), reste encore sujet à caution [7].

3.4.2.3 Traitement de la forme chronique

En cas de forme chronique sévère, la thalidomide peut être prescrite au long cours mais à faible dose (50 mg tous les deux jours, ou une à deux fois par semaine) et de façon lentement dégressive, pour diminuer le risque de toxicité neurologique. Les AINS, ou les anti-paludéens de synthèse au long cours, ou la colchicine (1 à 2 mg) peuvent être suffisants. Dans les ENL chroniques résistants aux thérapeutiques habituelles, la ciclosporine a été essayée avec une efficacité inconstante, et des récives à l'arrêt, avec des effets secondaires non négligeables. Son indication reste donc exceptionnelle [7].

3.5 Evolution

L'évolution spontanée de l'ENL est généralement grevée de récurrences multiples. Sous traitement elle est le plus souvent favorable, mais les formes dépendantes ou résistantes au traitement ne sont pas rares [16].

4 Discussion

Cette observation nous permet de souligner plusieurs points intéressants:

- Le cas clinique concerne un patient de type caucasien, ce qui n'est pas habituel, et qui constitue le premier et unique cas à Mayotte à ce jour depuis la création du centre anti-lépreux. La lèpre est une maladie très rare en Europe, où persistent quelques rares cas qui ne sont pas mentionnés dans le rapport annuel 2012 de l'OMS. [20] En France métropolitaine, il n'y a eu aucun cas déclaré depuis de nombreuses années, et seuls persistent des foyers en départements et territoires d'outre mer, en particulier à Mayotte. En 2007, à titre d'exemple, 68 cas ont été déclarés à Mayotte, 5 en Guadeloupe et 8 en Guyane [8]. Ceci explique très probablement le retard de diagnostic pour ce patient, pour lequel il a fallu trois ans d'évolution clinique avant que ne soit redressé le diagnostic.
- Le patient a présenté une complication classique de la lèpre, en fin de traitement anti-hansénien (au 22^{ème} mois de traitement): un ENL dans sa forme sévère chronique. Il s'agit d'une complication fréquente en cours ou en fin de traitement. Ce patient cumule l'ensemble des facteurs de risque indépendants propices à la survenue de l'ENL à savoir : la forme lépromateuse, l'âge et l'infection intercurrente agissant comme épine irritative. En effet, une étude brésilienne, rétrospective entre 2000 et 2010 portant sur 225 patients traités pour lèpre, a mis en évidence deux facteurs de risques majeurs de développer un ENL : lèpre MB et coïnfection (dentaire) [17]. Une autre étude, réalisée en Inde (rétrospective en 2006 sur 481 patients) confirme ce résultat et met en évidence deux facteurs de risque supplémentaires : les formes lépromateuses ($p < 0,001$), et l'âge supérieur à 35 ans [22].
- L'ENL s'est présenté lors de la seconde rechute par une forme articulaire sensible aux AINS seuls, ce qui n'est pas la manifestation la plus classique. Ces prémisses articulaires étant dans son cas annonciateurs d'une rechute plus générale survenue quelques mois plus tard.

A ce jour il est difficile de classer le type d'ENL du patient entre ENL aigu récidivant avec des poussées espacées, et ENL chronique ou subintraité. Cependant l'histoire clinique telle qu'elle paraît se dessiner, figure plutôt dans la seconde catégorie d'ENL, et à ce titre sa prise en charge n'apparaît pas être optimale.

En comparant avec les données de la littérature la prise en charge thérapeutique de ce patient, plusieurs éléments du traitement sont conformes aux recommandations :

- Le patient a été traité de façon conforme aux recommandations officielles, durant 24 mois, avec une bonne observance du traitement anti-hansénien, malgré les effets indésirables à type d'hyperpigmentation cutanée due à la clofazimine, et les troubles digestifs dus à la pentoxifylline.
- Le patient a été traité par pentoxifylline, même s'il ne s'agit pas du traitement le plus efficace d'après la littérature. Plusieurs études comparent le traitement de l'ENL par thalidomide versus pentoxifylline (Motta, 2010 ; Sales, 2007), et la thalidomide apparaît

plus efficace. Cependant la pentoxyfilline au long cours semble efficace pour soulager les signes cliniques d'ENL sans effets indésirables graves. La posologie prescrite est de 1200mg/jour, mais peut être doublée si le patient le tolère.

- Le patient a reçu de la thalidomide pendant 6 mois. Durant cette période, les symptômes se sont nettement amendés, ce qui va dans le sens des études démontrant l'efficacité de cette molécule.

Par contre, certains éléments sont critiquables :

- Le retard de prise en charge de 3 ans chez ce patient illustre bien la difficulté de diagnostic de lèpre en dehors des zones d'endémie. Le diagnostic de vascularite leucocytoclasique en métropole aurait pu faire rechercher toutes les causes possibles, y compris infectieuses, avant d'instaurer un traitement par Disulone et Colchicine. En effet, la vascularite leucocytoclasique peut être idiopathique (45-55 %), infectieuse (15-20 %, atteintes bactériennes, virales, parasitaires ou fongiques), associée à des maladies inflammatoires générales (15-20 %), à la prise de médicament (10-24 %, les plus souvent incriminés étant alors le propylthiouracil, les sulfamides et les pénicillines, l'allopurinol, certains AINS) ou à des néoplasies (2-5 %). La lèpre étant une maladie très rare en Europe, peut être n'a t'elle pas été recherchée comme étiologie possible. [13].
- Le patient a été traité par corticothérapie lors des récurrences. Or ce traitement induit souvent une dépendance retrouvée chez lui. Le patient est depuis plus de 2 ans sous prednisolone sans possibilité de l'interrompre en raison des récurrences.
- Probablement afin de potentialiser l'efficacité du traitement, le patient a parfois reçu deux voire trois traitements en même temps : corticoïdes/pentoxifylline de septembre 2010 à novembre 2011, thalidomide/pentoxifylline/corticoïdes de juin à août 2011. Or dans les études citées ci-dessus, les patients reçoivent une monothérapie, et nous n'avons pas recensé d'études montrant un bénéfice à associer plusieurs molécules.

Ce cas clinique illustre bien la difficulté de prise en charge de l'ENL, qui n'est pas codifiée à l'heure actuelle, et donc très variable d'une équipe à l'autre [18].

Conclusion

La lèpre est une maladie encore d'actualité en France, surtout à Mayotte et en Guyane. C'est un diagnostic qu'il faut évoquer devant des signes cliniques habituels et polymorphes, ou chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie pendant de longues durées. L'ENL est une complication fréquente et grave, difficile à traiter car souvent émaillée de nombreuses rechutes. La prise en charge est encore plus complexe en raison des possibilités thérapeutiques existantes, efficaces, mais aux effets indésirables graves qui limitent leur utilisation, ainsi que par l'absence de consensus pour leur usage. En attendant de nouvelles alternatives thérapeutiques, ainsi qu'une conduite à tenir précise sur les indications selon les formes d'ENL, une prise en charge précoce et un suivi rigoureux du patient doivent permettre d'optimiser l'efficacité des traitements actuels.

Bibliographie

- [1] Aubry P. Erythème noueux lépreux chez un européen : cas clinique. [en ligne]. Disponible sur <http://medecinotropical.free.fr/caserythemenoueux.htm> (consulté le 20/04/2013)
- [2] Bini J.P, Daudin V, Levet A. Population, Mayotte Information. INSEE 2012 ; N°61 : 1-6. Bull Epidemiol Hebdomadaire 1999; 44:186-187.
- [3] Conseil National de l'Ordre des Médecins (France). Santé publique et démographie médicale. La démographie médicale à l'échelle des bassins de vie en DOM TOM, situation au 1^{er} juin 2011 [en ligne]. Paris : Ordre National des Médecins, 2011. 29p
- [4] De Carsalade G.Y., Achirafi A, Flageul B. La lèpre dans la collectivité territoriale de Mayotte en 1999. Bull Epidemiol Hebdomadaire 1999; 44:186-187.
- [5] De Carsalade G.Y., Achirafi A, Flageul B. Lèpre dans la collectivité territoriale de Mayotte en 2005. Bull Epidemiol Hebdomadaire 2006; 45:350-352.
- [6] De Carsalade G-Y, Achirafi A, Flageul B. ENL et Pentoxifylline : revue de la littérature. [en ligne]. Disponible sur <http://sfdermato.actu.com/allf/plus27.pdf> (consulté le 05/02/13)
- [7] Flageul B. Lèpre. [en ligne]. Disponible sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article4> (consulté le 14/01/13)
- [8] Flageul B. Situation épidémiologique de la lèpre dans le monde, et en France métropolitaine. [en ligne]. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/international/notes/note_lepre_monde_030609.pdf » (consulté le 04/02/13)
- [9] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de transparence : Pentoxifylline GNR L.P. 400 mg, comprimé LP. Paris : Haute Autorité de Santé, 2006. 11p
- [10] Haute Autorité de santé. Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations : THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule. Paris : Haute Autorité de Santé, 2009. 6p
- [11] ILEP. Prise en charge de l'érythème noueux lépreux. Londres : Edition No. 9, révisée mai 2011, International Fédération of Anti-leprosis Association, 2011. 3p
- [12] Labeille B. Clofazimine. Thérapeutique Dermatologique. [en ligne]. Disponible sur <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1352> (consulté le 14/01/13)
- [13] Lapointe A.K, Leimgruber A, Spertini F, ad. Vasculites cutanées : leurs implications en immunologie clinique. Méd Hyg. 2004. 34p. P8-9
- [14] Larousse. Mayotte. Ln LAROUSSE. L'encyclopédie Larousse [en ligne]. Disponible sur <http://www.larousse.fr/encyclopedie/autre-region/Mayotte/132452> (consulté le 04/12/12)

- [15] Messinger S, Laffitte E. Thalidomide. [en ligne]. Disponible sur http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1396&var_recherche=thalidomide (consulté le 14/01/13)
- [16] Morand JJ, Badiane C, Bobin P. Actualités de l'érythème noueux lépreux. *Med Trop* 2004; 64: 423-430
- [17] Motta AC, Pereira KJ, Tarquínio DC, ad. Etats réactionnels lépreux: les coinfections comme un possible facteur de risque. 2012 Oct.;67(10):1145-8.
- [18] Natasha H VanVeen J, Diana N, Wim T. Traitements de l'érythème noueux lépreux : une revue de la littérature Cochrane. *Lepr Rev* (2009) 80, 355–372
- [19] Organisation Mondiale de la Santé. La stratégie de la dernière ligne droite pour éliminer la lèpre en tant que problème de santé publique, Questions et Réponses. 2003. Genève : Organisation Mondiale de la Santé 2003. 60p
- [20] Organisation Mondiale de la Santé. Situation mondiale de la lèpre, 2012. *WER* 2012 ; No. 34 : 317–328
- [21] Pison G. Population et sociétés, tous les pays du monde (2011). *Bull Men d'information de l'Institut National des Etudes Démographiques*. 2011; N° 480: 1-8
- [22] Pocaterra L, Jain S, Reddy R, ad. Essai clinique d'érythème noueux lépreux: une étude de cohorte sur 11 ans à Hyderabad, Inde []. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 May; 74(5):868-79.
- [23] Sales AM, De Matos HJ, Nery JA , et al. Essai en double aveugle de l'efficacité pentoxyfilline versus thalidomide dans le traitement des réactions de type 2 de la lèpre. *Braz J Med Biol Res*. 2007 Feb; 40(2):243-8.
- [24] Villahermosa LG, Fajardo TT Jr, Abalos RM. Etude comparative de doses, randomisée, en double aveugle et double feinte, pour la thalidomide ans le traitement de l'érythème noueux lépreux. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 May; 72(5):518-26.