HAL
open science

La lèpre en Europe : à propos d'une observation et analyse des cas publiés entre 2000 et 2020

Quentin Beauvillain

To cite this version:

Quentin Beauvillain. La lèpre en Europe : à propos d'une observation et analyse des cas publiés entre 2000 et 2020. Dermatologie. 2020. dumas-03187542

HAL Id: dumas-03187542

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187542v1

Submitted on 1 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Picardie Jules Verne

FACULTÉ de MÉDECINE d'AMIENS

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019-2020

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

N° 2020 – 198

Diplôme d'état

Dermatologie et Vénéréologie

La lèpre en Europe : à propos d'une observation et analyse des cas publiés entre 2000 et 2020

Soutenance le 25 novembre 2020 par Monsieur Quentin Beauvillain

Présidente du jury : Madame le Professeur Catherine Lok

Membres du jury : Monsieur le Professeur Henri Sevestre

Monsieur le Professeur Pierre Duhaut

Madame le Professeur Nadine Lemaitre

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Camille Joachim-Naepels

Remerciements

A ma présidente de jury :

Madame le Professeur Catherine LOK, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Dermatologie-Vénéréologie)
Membre du Conseil de l'UFR de Médecine
Chef du Service de Dermatologie

Je vous remercie de m'avoir accueilli et formé au sein de votre service, je vous remercie de m'avoir accordé le privilège de participer au suivi de votre patiente et de m'avoir orienté vers ce sujet qui m'a beaucoup intéressé. Je suis heureux et honoré de votre présidence pour juger mon travail.

A mes juges :

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE, Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie
Adjoint au chef de l'Oncopôle

Je vous remercie de m'avoir partagé vos dossiers anatomopathologiques. L'aide de votre service a permis d'enrichir ce travail d'illustrations histologiques précieuses, cette confiance m'a beaucoup honoré.

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine Interne)
Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir ouvert l'esprit sur les maladies inflammatoires et systémiques. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir fait bénéficier de votre expertise statistique.

Madame le Professeur Nadine LEMAITRE, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Bactériologie)
Responsable du Service de Bactériologie-Hygiène

Je suis honoré de l'intérêt que vous portez à mon travail. Je vous remercie d'enrichir ce jury de votre regard expert en bactériologie. Je vous adresse l'expression de ma considération respectueuse.

A ma directrice de thèse :

Madame le Docteur Camille JOACHIM-NAEPELS, Chef de clinique des universités-Assistant des hôpitaux (Dermatologie-Vénéréologie)
Pôle des cinq sens

Je te remercie de m'avoir encadré, conseillé et soutenu dans ce travail, toujours avec bienveillance et disponibilité. Un grand merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises. Tu es et tu resteras un modèle de savoir être.

Au Docteur Farida Hamdad, pour son expertise bactériologique et pour son aide précieuse dans la prise en charge de notre patiente.

Au Docteur Christophe Attencourt, pour m'avoir fourni et commenté les lames histologiques de ce travail.

A mes aînés praticiens hospitaliers en dermatologie, Jean-Philippe, Guillaume, Ali, Florian, Fanny B pour ce que vous m'avez transmis, toujours avec l'esprit bienveillant du compagnonnage.

Aux assistants hospitaliers en dermatologie, Fanny D, Thomas, Eva, Julia, Hassan, pour ce que vous m'avez transmis.

A Jean professeur des universités et praticien hospitalier, à Valéry praticien hospitalier et à Xavier B chef de clinique et assistant des hôpitaux, pour m'avoir partagé leurs connaissances concernant les pathologies systémiques.

A mes cointernes, Raphaella pour ta candeur, ta gentillesse et pour tous ces semestres partagés qui ont fait naitre une amitié. A Morgane, Hélène, Hortense : une équipe de choc.
A Constance, Nesrine, Fanny P, Aurélie, Lucile, Chloé, Eulalie, Réda, Romain, Anna et Clément.

Merci aux infirmières et infirmiers, aux aides-soignantes, et aux secrétaires.

A mes parents aimants et protecteurs qui m'ont toujours accompagné et soutenu y compris dans les moments les plus éprouvants. Merci d'avoir nourri mon esprit et mon imagination avec tant de richesse, ce travail est le vôtre.

A Marion qui enchante ma vie et apaise mon angoisse de l'avenir.

A mes grands-parents, à tous ces souvenirs d'enfance dont je suis imprégné.

A mon frère de qui la vie m'a éloigné mais que je n'oublie pas.

A mes oncles et tantes qui m'ont aidé et conseillé dans les moments difficiles.

A mes amis Clément, Theo S, Theo U, Louis, Marine, Martin, Vincent, à la mer, à leur fidélité, au bon temps.

A Thionne, à Jonathan Mc Mullan, au chemin de halage de la Scarpe.

A François Xavier, Eric, Amélie... A la classification de Mendeleïev, à l'huile de noix et à la liberté.

Abréviations

Ac : Anticorps

AES : Accident d'exposition au sang

ALD : Affection longue durée

BAAR : Bacille acido-alcoolo résistant

BB : Borderline-borderline

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BH : Bacille de Hansen

BL : Borderline-lépromateuse

BT : Borderline-tuberculoïde

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DIG : Dermatite interstitielle granulomateuse

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

ENMG : Electroneuromyogramme

ENL : Erythème noueux lépreux

G6PD : Glucose-6-phosphate-déshydrogénase

IL-2 : Interleukine-2

IL-4 : Interleukine-4

IL-10 : Interleukine-10

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LAM : Lipoarabinomannan

LL : Lépromateuse-lépromateuse

MB : Multibacillaire

M.leprae : Mycobacterium leprae

OCDE : Organisation de coopération et de développement économique

OMS : Organisation mondiale de la santé

ORL : Otorhinolaryngologique

PB : Paucibacillaire

PCT : Polychimiothérapie

PCR : Réaction de polymérisation en chaine

PGL-1 : Phenolic glycolipid-1

PL : Phénomène de Lucio

RLEP : Repetitive leprosy element pattern

Th-1 : T-lymphocyte helper-1

Th-2 : T-lymphocyte helper-2

TLR : Toll like récepteur

TNF-alpha : Facteur de nécrose tumorale alpha

TPHA : Treponema pallidum haemagglutination assay

TT : Tuberculoïde-tuberculoïde

VDRL : Veneral disease research laboratory

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Table des matières

1 Introduction 9
1.1 Motivation de l'étude 9
1.2 Rappels historiques 9
1.3 Epidémiologie 9
1.4 Bactériologie et mode de transmission 12
1.5 Réponse immunitaire de l'hôte 13
1.6 Classifications 14
1.6.1 Classification de Ridley et Jopling 14
1.6.2 Classification OMS 14
1.7 Manifestations cliniques 16
1.7.1 Signes cutanés 16
1.7.2 Signes neurologiques 19
1.7.3 Signes rhumatologiques 19
1.7.4 Signes ophtalmologiques 20
1.7.5 Autres 20
1.8 Etats réactionnels 20
1.8.1 Réactions de type 1 21
1.8.2 Réaction de type 2 (érythème noueux lépreux) 22
1.8.3 Phénomène de Lucio (PL) 23
1.9 Paraclinique 23
1.9.1 Bactériologie 23
1.9.2 Anatomopathologie 25
1.9.3 Immunologie 27
1.9.4 Autres 27
1.10 Traitements 27
1.11 Prophylaxie 28

1.12 Objectif principal de l'étude 29
1.13 Objectifs secondaires de l'étude 29
2 Matériels et méthode 31
2.1 Méthode de recherche des articles à étudier 31
2.2 Critères d'inclusion 31
2.3 Critères d'exclusion 31
2.4 Données analysées 32
2.5 Collecte des données 33
2.6 Analyses statistiques 33
3 Résultats 34
3.1 Rapport du cas 34
3.2 Revue de la littérature 40
3.2.1 Diagramme de flux (fig.14) 40
3.2.2 Analyse descriptive 41
3.2.3 Analyse comparative 55
4 Discussion 57
4.1 Discussion de la méthode / limites et forces de l'étude 57
4.1.1 Revue de la littérature/biais de publication 57
4.1.2 Méthode de recherche/équation de recherche initiale 57
4.2 Discussion des résultats de l'analyse descriptive 58
4.2.1 Données temporelles 58
4.2.2 Données concernant les auteurs 58
4.2.3 Données géographiques 58
4.2.4 Données cliniques 59
4.2.5 Données liées au diagnostic 60
4.3 Discussion des résultats de l'analyse comparative 62
4.3.1 Comparaison des cas autochtones aux cas importés 62

4.3.2 Comparaison entre les sexes 63

4.3.3 Comparaison entre les formes PB et MB de la classification OMS 63

4.3.4 Comparaison concernant les états réactionnels 64

5 Conclusion 64

6 Bibliographie 65

1 Introduction

1.1 Motivation de l'étude

En 2019, nous avons diagnostiqué un cas de lèpre autochtone européenne chez une patiente portugaise adressée dans le service de dermatologie du CHU d'Amiens pour une granulomatose cutanée d'origine indéterminée. Nous avons été confrontés à la difficulté d'établir ce diagnostic et avons été surpris de la persistance de lèpres autochtones en Europe. Ainsi, nous avons souhaité réaliser un état des lieux de la lèpre en Europe au 21ème siècle à partir des données de la littérature, en s'attachant à décrire les présentations cliniques, les cas autochtones, et la difficulté du diagnostic.

1.2 Rappels historiques

Des descriptions cliniques de lèpre (ou maladie de Hansen) existent depuis l'Antiquité, notamment en Chine, en Inde et en Egypte. Il a fallu attendre 1873 pour découvrir son origine infectieuse, avec la description par Hansen de son agent pathogène *Mycobaterium Leprae* ou Bacille de Hansen (1).

En raison de son incurabilité et des mutilations corporelles engendrées, la maladie a longtemps été associée à une punition divine, menant à la stigmatisation et à l'exclusion sociale des lépreux qui étaient rassemblés dans des maladreries (léproseries). Ces représentations restent ancrées de nos jours en dépit des progrès thérapeutiques.

Au début des années 1940, la dapsone est le premier anti-lépreux moderne découvert. Cela marque un tournant dans la prise en charge malgré une réponse clinique lente. Malheureusement, des souches acquièrent rapidement une résistance et le besoin d'antilépreux supplémentaires devient de plus en plus important. Au début des années 1960, la rifampicine et la clofazimine montrent leur efficacité et constituent le deuxième progrès thérapeutique majeur. Ils sont alors volontiers ajoutés au schéma de traitement (2).

En 1982, un groupe d'étude de l'OMS recommande l'usage systématique de la polychimiothérapie (PCT) par rifampicine et dapsone, avec ajout de la clofazimine pour les formes multi-bacillaires. Si la PCT de l'OMS est basée sur des avis d'experts, elle a fait preuve depuis 40 ans de son efficacité et reste la référence thérapeutique (2).

1.3 Epidémiologie

La lèpre représente avec le diabète et les neuropathies toxiques l'une des trois premières causes mondiales de neuropathie périphérique. Elle en est la première cause infectieuse.

D'après les dernières données de l'OMS (3), 208 619 nouveaux cas de lèpre ont été diagnostiqués dans le monde en 2018. Les pays les plus touchés sont l'Inde (120 334 cas, 57%), le Brésil (28 660 cas, 14%), et l'Indonésie (17 017 cas, 8%) (fig.1).

L'incidence est en recul puisque 244 796 cas étaient diagnostiqués en 2009 contre 738 284 en 2000. Cette diminution est le résultat de la PCT et de campagnes internationales coordonnées par l'OMS pour promouvoir le diagnostic et le traitement de la maladie. Cela a également abouti en 2000 à l'élimination de la lèpre comme problème de santé publique (définie par une prévalence de moins de 1 cas pour 10 000 habitants). Cependant, la cinétique de diminution marque un fort ralentissement depuis 10 ans avec une incidence mondiale relativement stable autour des 200 000 nouveaux cas par an.

Par ailleurs, il existe une hétérogénéité d'évolution en fonction des zones géographiques avec par exemple une augmentation de l'incidence aux Amériques mais également en Europe (tab.1).

Concernant l'Europe, 50 nouveaux cas étaient répertoriés en 2018 contre 18 en 2015. L'OMS ne fournit pas de données antérieures. De plus, l'organisation de la collecte des données est hétérogène selon les pays. Par exemple l'Angleterre, l'Irlande, l'Espagne, l'Italie, l'Allemagne ou encore le Danemark disposent d'un système national de notification des cas, à la différence de la Belgique ou encore de la France où la lèpre ne figure plus parmi la liste des maladies à déclaration obligatoire depuis 1986.

La situation connue pour certains pays d'Europe occidentale est la suivante :

- En Espagne d'après les registres officiels, 19 cas incidents ont été diagnostiqués entre 2014 et 2015. Les cas étaient diagnostiqués en majorité chez des immigrés extra-européens (4).
- En Allemagne d'après les registres officiels, 29 cas incidents ont été diagnostiqués entre 2001 et 2015. Les cas étaient diagnostiqués presque exclusivement chez des immigrés extra-européens (5).
- En Italie d'après les registres officiels, 20 cas ont été diagnostiqués entre 2016 et 2017. Les cas étaient diagnostiqués presque exclusivement chez des immigrés extra-européens. (6).
- Au Royaume Uni d'après les données officielles, 129 cas ont été diagnostiqués entre 2001 et 2010, tous diagnostiqués chez des immigrés extra-européens (8).
- En France, une étude épidémiologique transversale réalisée au cours des années 2009 et 2010 a recensé 39 cas incidents, dont aucun n'était considéré comme autochtone.

Parmi les 127 cas prévalents, 2 cas diagnostiqués en 1993 et en 2006 étaient autochtones (9).

Ainsi, si la lèpre reste rare, elle persiste encore en Europe. Cela s'explique majoritairement par les cas importés via l'immigration de populations originaires de pays de forte endémie, et dans une moindre mesure par les voyages de plus en plus fréquents de natifs européens dans ces pays. Par ailleurs comme l'illustrera notre observation, les lèpres européennes autochtones existent toujours. Cependant, la littérature sur le sujet est pauvre et leur incidence non connue. On peut donc se demander dans quels pays d'Europe persistent ces foyers de lèpre autochtone et quels en sont les caractéristiques cliniques.

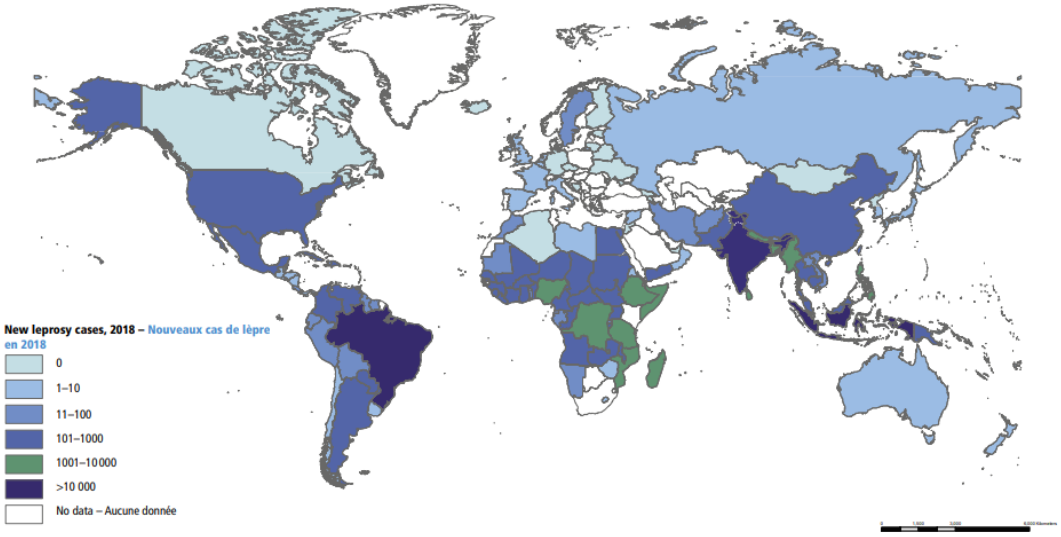

Figure 1 : Répartition géographique mondiale des nouveaux cas de lèpre en 2018 d'après les données de l'OMS (3)

Tableau 1 : Tendance du taux d'incidence par région OMS entre 2009 et 2018, d'après les données de l'OMS (3)

Table 2 **Trends in the detection of new cases of leprosy, by WHO Region, 2009–2018**
Tableau 2 **Tendances observées dans le dépistage de nouveaux cas de lèpre, par Région OMS, 2009-2018**

WHO Region – Région OMS	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
African – Afrique	28 935	25 345	14 472	22 400	20 911	18 280	21 219	20 705	20 828	20 586
Americas – Amériques	40 474	37 740	36 832	36 178	33 084	33 276	28 806	27 368	29 127	30 957
EasternMediterranean – Méditerranée orientale	4 029	4 080	2 547	2 434	1 680	2 342	2 167	2 858	3 563	4 338
Europe							18	32	37	50
South-East Asia – Asie du Sud-Est	166 115	156 254	160 132	166 445	155 385	154 834	156 118	163 094	153 487	148 495
Western Pacific – Pacifique occidental	5 243	5 055	5 092	5 400	4 596	4 335	3 645	3 914	4 140	4 193
World – Monde	**244 796**	**228 474**	**219 075**	**232 857**	**215 656**	**213 067**	**211 973**	**217 971**	**211 182**	**208 641**

1.4 Bactériologie et mode de transmission

Mycobaterium leprae (M.leprae) est l'agent infectieux principal de la lèpre. Il s'agit d'un bacille Gram positif acido-alcoolo résistant. Cette mycobactérie a un développement intracellulaire obligatoire et possède le temps de doublement le plus long de l'ensemble des bactéries connues. Elle n'est pas cultivable in-vitro. Elle a un tropisme cutané (macrophages) et nerveux périphérique (cellules de Schwann). Sa température de division idéale se situe autour de 30°C, ce qui explique l'atteinte des zones les plus froides du corps comme les gouttières nerveuses (nerf cubital) et les extrémités (lobules des oreilles) (10).

Des modèles murins ont longtemps été le seul support de son étude. Mais depuis le début des années 2000 son génome a été entièrement séquencé, amenant une meilleure compréhension du microorganisme (11). La paroi cellulaire mycobactérienne contient des glycolipides phénoliques spécifiques (PGL-1) à l'origine d'une réponse immune humorale. En 2008 un deuxième agent infectieux, *Mycobacterium lepromatosis*, extrêmement proche de *M.leprae* et dérivant d'un ancêtre commun, a été découvert en Amérique du Sud chez des patients atteints d'une forme particulière de la maladie (lèpre de Lucio Latapi). Ce deuxième agent n'a été confirmé qu'en Amérique du Sud et reste largement minoritaire (12).

Le mode de contamination de *M.leprae* reste mal connu. Le réservoir bacillaire est presque exclusivement humain. Il est représenté par les sujets multibacillaires non traités. Les aérosols de sécrétions ORL des malades atteints de formes lépromateuses serait les principaux vecteurs de la maladie. Les lésions cutanées ne sont pas contagieuses en l'absence d'ulcération, ce qui est la règle (10). Des bacilles peuvent être excrétés dans les selles, un passage transplacentaire est possible si la mère est atteinte d'une forme lépromateuse. La pénétration du bacille se ferait par les muqueuses des voies aériennes supérieures et serait favorisée par la présence de microtraumatismes. Aucune contamination n'a été obtenue par voie cutanée, pulmonaire ou gastro-intestinale lors d'études expérimentales animales (12). Les contacts prolongés au sein d'un même foyer sont les plus à risque de contamination. Le mécanisme du homing de *M.leprae* jusqu'à la peau et aux nerfs périphériques est mal compris. Il pourrait être secondaire à une bactériémie transitoire ou se faire via des macrophages infectés circulants (13).

La majorité des patients résiste efficacement à l'infection par *M.leprae*. On estime que 90% à 99% des sujets l'éliminent sans manifestation clinique (12,14). Seuls les patients avec une immunité cellulaire déficiente vis-à-vis de *M.leprae* développeront la maladie après un délai d'incubation long, de quelques mois à plus de 30 ans, en moyenne 4 ans pour les formes tuberculoïdes et 10 ans pour les formes lépromateuses (10). L'évolution naturelle se fera alors

vers une infection chronique sans guérison spontanée. La prédisposition intrinsèque à développer la lèpre (« lèpre per se »), tout comme la prédisposition individuelle à développer une forme tuberculoïde ou lépromateuse de la maladie, résultent de nombreux variants génétiques et de leurs associations. Sont par exemple impliqués des gènes du CMH notamment de classe II ; des gènes de cytokines notamment du TNF alpha, de l'IL-10, de la lymphotoxine A ; des gènes impliqués dans la phagocytose ; ou des gènes de TLR. Ainsi le polymorphisme génétique intervenant dans la lèpre est de mieux en mieux décrit mais reste très complexe, avec plus de 20 gènes majeurs impliqués (10)(15).

1.5 Réponse immunitaire de l'hôte

Il convient d'abord de rappeler que les maladies infectieuses sont certes la conséquence de l'agent infectieux et de ses propriétés pathogènes directes, mais surtout la conséquence de sa confrontation avec le système immunitaire singulier de son hôte. La lèpre est l'exemple par essence de ce concept.

En effet, en raison des multiples facteurs génétiques sus-cités, elle est une maladie à spectre pour laquelle l'expression clinique dépendra du statut immunitaire de l'hôte vis-à-vis de *M.leprae*. C'est l'immunité à médiation cellulaire qui est effective dans la lèpre, comme contre la plupart des mycobactéries (12).

En cas de réponse immunitaire efficace, le malade développera une forme tuberculoïde polaire de la maladie avec des lésions cutanées et nerveuses peu nombreuses et une charge bacillaire quasi nulle. Ces formes sont donc peu contagieuses. Le reflet histologique de cette réponse cellulaire vigoureuse est la présence de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires bien délimités. L'intradermoréaction de dérivés solubles de *M.leprae* comme la lépromine (réaction de Mitsuda) est très positive. A l'inverse les anticorps spécifiques de *M.leprae* comme les anti-PGL1 sont absents ou faibles. La polarisation immune est de type Th-1 avec sécrétion notamment d'interferon-gamma et d'IL-2.

En cas de réponse inefficace (anergie), il développera une forme lépromateuse polaire avec des lésions cutanées et nerveuses multiples et une charge bacillaire élevée. Ces formes sont donc très contagieuses. Le reflet histologique de cette réponse cellulaire dégradée sera un infiltrat mal limité sans réel granulome de macrophages spumeux (cellules de Virchow) remplis de nombreux bacilles. Les titres d'anticorps anti *M.leprae* comme les anti-PGL1 sont élevés, témoignant de la polarisation de l'immunité vers une réponse humorale inefficace. La

polarisation est de type Th-2 avec sécrétion notamment d'IL-4 et d'IL-10, des mécanismes tolérogènes ont également été décrits chez ces malades (10).

Entre ces deux extrêmes, la majorité des patients développe des réponses immunes et donc des formes cliniques intermédiaires dites « borderlines ». On distingue les formes borderline-tuberculoïde (BT), borderline-borderline (BB), borderline-lépromateuse (BL) en fonction de leur localisation dans le spectre. Ces formes sont caractérisées par leur instabilité immune et clinique. Elles peuvent ainsi glisser lentement vers le pôle lépromateux (réaction de dégradation immunitaire), ou au contraire renforcer leur réponse cellulaire avec un basculement brutal vers le pôle tuberculoïde (réaction de réversion immunitaire). Ces états réactionnels liés à une modification de l'immunité cellulaire vis-à-vis du bacille sont appelés réaction de type 1. Ils surviennent dans les formes borderlines instables de la maladie, mais pas dans les formes extrêmes qui présentent une polarisation nette, durable et stable de leur immunité (12)(16).

Les réactions de type 2 (érythème noueux lépreux) correspondent à une maladie systémique à complexes immuns. Elles mettent en jeu l'immunité humorale et se rencontrent donc à la partie lépromateuse du spectre.

En raison de la variabilité des manifestations, des classifications ont été proposées pour distinguer les différentes formes de lèpre. Les plus utilisées sont celle de Ridley et Jopling et celle de l'OMS.

1.6 Classifications

1.6.1 Classification de Ridley et Jopling

Cette classification distingue les formes tuberculoïde polaire (TT), borderline tuberculoïde (BT), borderline borderline (BB), borderline lépromateuse (BL), lépromateuse polaire (LL) en fonction de critères cliniques (cutanés et neurologiques), de critères histologiques, de critères bactériologiques et de critères immunologiques (tab. 2). Elle présente l'avantage de décrire précisément chaque forme et la possibilité de survenue d'états réactionnels (17).

1.6.2 Classification OMS

Cette classification est plus simple, requiert moins d'examens complémentaires et a l'avantage d'être utilisable à l'échelle mondiale. Elle distingue les patients en deux groupes,

les formes paucibacillaires (PB) et les formes multibacillaires (MB), à partir d'une classification clinique et bactériologique (18) (19).

Selon la classification bactériologique, un patient est classé PB en cas d'absence de bacille détectable dans son suc dermique (index bactériologique nul) ; il est classé MB en cas d'index bactériologique positif.

La classification clinique peut remplacer la classification bactériologique en cas d'impossibilité de réaliser l'examen du suc dermique. Un patient sera classé PB en présence de une à cinq lésions cutanées et MB en présence de six lésions ou plus.

C'est cette classification qui est utilisée pour guider le traitement et les modalités de la polychimiothérapie (PCT).

Si on réalise la correspondance entre ces deux classifications, les formes PB rassemblent un peu plus de 75% des formes tuberculoïdes (100% des formes TT et 75% des formes BT). Les formes MB rassemblent 25% des formes BT est 100% des formes BB, BL et LL (12).

L'incidence des différentes formes de lèpre varie fortement selon les pays, impliquant de possibles facteurs génétiques mais également des méthodes différentes de diagnostic et de classement. Ainsi les formes MB représentent 32% des cas aux Comores et 95% des cas aux Philippines (19). En Europe la situation est mal connue, une série italienne de lèpres importées publiée en 2020 retrouvait 66% de formes MB (20).

Tableau 2 : Classification de Ridley et Jopling (12) (17)

Critères	**Tuberculoïde polaire(TT)**	**Borderline tuberculoïde(BT)**	**Borderline borderline(BB)**	**Borderline lépromateuse(BL)**	**Lépromateuse polaire(LL)**
Atteinte cutanée	1 lésion à limite nette, anesthésique	2 à10 lésions hypo- ou anesthésiques bien limitées, asymétriques	10 ou plus lésions annulaires mal limitées, peu ou pas hypoesthésiques, asymétriques	Nombreuses (>10) lésions annulaires à type de lépromes, normoesthésiques, bilatérales et symétriques	Nombreux lépromes (50 à 100 ou plus), normoesthésique s, bilatéraux et symétriques
Atteinte nerveuse	0 ou 1 nerf atteint	Atteinte asymétrique de 1 ou 2 nerfs	Atteinte bilatérale et symétrique de plusieurs nerfs	Atteinte bilatérale et symétrique de plusieurs nerfs	Atteinte bilatérale et symétrique de plusieurs nerfs
Index bactériologique	0	1-2 +	2-4 +	4-5 +	4-6 +
Histologie	Infiltrat lymphoépithélioïde sous-épidermique et profond Ziehl -	Infiltrat lymphoépithélioïde respectant la zone sous-épidermique Ziehl + ou -	Infiltrat épithélioïde pauvre en lymphocytes Ziehl ++	Infiltrat virchowien pauvre en lymphocytes Ziehl +++	Infiltrat virchowien et très rares lymphocytes Ziehl ++++
Réaction de Mitsuda	+++	++	-	-	-
Réactions de type 1	-	+	++	++	-
Réactions de type 2	-	-	-	+	++

1.7 Manifestations cliniques

La lèpre se manifeste principalement par des lésions cutanées et nerveuses périphériques. D'autres manifestations sont possibles, notamment rhumatologiques et oculaires, ou des manifestations secondaires à un état réactionnel.

1.7.1 Signes cutanés

Ils correspondent à des macules, des plaques, des papules ou des nodules érythémato-cuivrés sur peau claire ou hypopigmentés chez les phototypes foncés (fig.2). Leur répartition est plus ou moins asymétrique et les lésions peuvent être plus ou moins hypoesthésiques selon les formes de la maladie. L'hypochromie des lésions est à intégrer dans le cadre d'une hypopigmentation post-inflammatoire. Elle prédomine dans les lésions tuberculoïdes. En histologie le nombre de mélanocytes est conservé, c'est le transfert des mélanosomes aux kératinocytes qui semble altéré (21).

Figure 2 : Lèpre borderline tuberculoïde sur peau noire, lésions cutanées hypopigmentées infiltrées asymétriques et hypertrophie du nerf grand auriculaire, d'après Lawn et al (22).

Dans les lèpres tuberculoïdes, les lésions sont peu nombreuses (voire unique dans les formes TT). Elles sont de répartition asymétrique, de grande taille (supérieure à 5cm), présentent des limites nettes, peuvent être maculeuses ou papuleuses mais sont toujours hypoesthésiques voire anesthésiques dans un ou plusieurs modes de sensibilité (toucher, douleur, température). Les lésions présentent volontiers une anhidrose et parfois un aspect annulaire notamment dans les formes borderlines (infiltration périphérique) (fig.3).

Figure 3 : Lèpre borderline (BB), lésions cutanées annulaires à centre hypopigmenté, d'après Marrou et al (23).

Dans les lèpres lépromateuses, les lésions sont nombreuses et de disposition globalement symétrique. Elles sont plus petites (autour d'1cm) mais peuvent confluer, l'infiltration cutanée est plus diffuse et les limites des lésions plus floues (fig.4). Selon le degré d'infiltration, les lésions peuvent également être maculeuses ou papuleuses (lépromes) et parfois annulaires. Les lésions lépromateuses ne présentent pas d'hypoesthésie ni d'anhidrose. Au niveau du visage en cas d'infiltration diffuse (confluence des lépromes), les malades peuvent présenter un faciès léonin, un aspect boudiné des lobules des oreilles (fig.5) et une dépilation des sourcils (12).

Figure 4 : Lèpre lépromateuse, nombreux lépromes mal limités du visage, de disposition globalement symétrique, d'après Landais et al (24).

Figure 5 : Lèpre lépromateuse (BL), infiltration du lobule de l'oreille, d'après Golberg et al (25).

1.7.2 Signes neurologiques

Ils sont secondaires à une atteinte des nerfs périphériques en lien avec l'affinité de *M.leprae* pour les cellules de Schwann. On différencie l'atteinte des petites fibres cutanées, les atteintes tronculaires, et leurs conséquences neurotrophiques.

L'atteinte des petites fibres cutanées sensitives et autonomes est à l'origine de l'hypoesthésie des lésions cutanées dans les formes tuberculoïdes. Dans les formes lépromateuses, les lésions ne sont pas hypoesthésiques mais cette atteinte existe également et peut être à l'origine d'une neuropathie sensitive température-dépendante en gants et en chaussettes mimant une neuropathie longueur-dépendante (multiplication du bacille idéale à 30°C) (10) (26).

L'atteinte tronculaire sensitivo-motrice survient elle aussi préférentiellement dans les zones de basse température, c'est-à-dire en regard des gouttières osseuses sous-cutanées (par exemple nerf cubital au coude, nerf poplité externe au col du péroné, nerf tibial postérieur à la malléole interne). A ce niveau l'infiltration bacillaire et inflammatoire se traduit par une hypertrophie nerveuse presque pathognomonique (fig.2) et par des déficits tronculaires sensitivo-moteurs.

Les conséquences de ces déficits font toute la gravité de la maladie. Les troubles sensitifs sont à l'origine de plaies traumatiques non perçues par le malade. Ils sont aussi à l'origine de maux perforants plantaires, favorisés par les déformations induites par les troubles moteurs.

Dans les formes tuberculoïdes les lésions névritiques sont, à l'instar des atteintes cutanées, peu nombreuses et asymétriques. Elles sont par contre fréquemment précoces et sévères en raison de la réaction immune vigoureuse à l'origine de granulomes destructeurs.

Dans les formes lépromateuses les atteintes névritiques sont nombreuses et globalement symétriques, elles restent par contre longtemps silencieuses ou limitées à une hypertrophie sans déficit fonctionnel. En effet, l'infiltration nerveuse bacillaire et macrophagique n'induit que peu de lésions tissulaires. Dans ces cas c'est souvent la survenue d'une réaction de réversion (type 1) qui précipite les dégâts neurologiques (12).

Rarement, dans 5 à 10% des cas, peut survenir une lèpre dite « neurologique pure », en raison de l'absence de lésion cutanée. Cette forme peut être tuberculoïde ou lépromateuse (27).

1.7.3 Signes rhumatologiques

Moins connus, les signes rhumatologiques représentent pourtant la troisième manifestation la plus fréquente de la maladie et semblent survenir dans environ 75% des cas (28).

On peut les diviser en :

- arthropathie neuropathique (arthropathie de Charcot),
- manifestations rhumatologiques secondaires à un état réactionnel (polyarthrite aigüe, syndrome des doigts boudinés),
- polyarthrite chronique de survenue indépendante (forme mimant une polyarthrite rhumatoïde avec destructions possibles).

De manière plus anecdotique sont décrits des cas de sacroilites et de ténosynovites.

La physiopathologie des différentes manifestations n'est pas encore totalement élucidée mais des études histologiques ont montré la présence de *M.leprae* au sein de la synoviale de malades avec des signes articulaires. Cette présence n'a pas été confirmée avec certitude dans tous les types d'atteintes mais sa possibilité suffit pour imaginer son implication de manière générale, ce d'autant que toutes les formes (hormis l'arthropathie neuropathique qui est séquellaire) répondent au moins partiellement à la PCT.

1.7.4 Signes ophtalmologiques

Lorsqu'ils sont recherchés par un spécialiste, la prévalence des signes ophtalmologiques est proche de 50%. Ils sont plus fréquents dans les formes lépromateuses. Ils peuvent d'une part résulter d'atteintes directes de l'œil notamment via les nerfs cornéens à l'origine de kératites, d'uvéites ou de cataractes. D'autre part, ils peuvent être la conséquence indirecte d'une paralysie faciale (lagophtalmie), ou d'une infiltration cutanéo-ORL (obstruction nasolacrymale, ectropion ou entropion) (29).

1.7.5 Autres

Dans les formes lépromateuses, des atteintes ORL peuvent survenir (implication dans la transmission), ainsi que des atteintes testiculaires. L'amylose AA et l'atteinte rénale sont devenues rares depuis l'avènement de la PCT.

1.8 Etats réactionnels

Ils correspondent à des complications immunologiques aigües ou subaigües qui peuvent survenir spontanément ou plus fréquemment secondairement à l'instauration de la PCT. On en distingue deux grands types : la réaction de réversion (réaction de type 1) et l'érythème

noueux lépreux (réaction de type 2). Ces états réactionnels surviennent chez environ 30% des malades.

1.8.1 Réactions de type 1

La réaction de réversion résulte d'un renforcement de l'immunité cellulaire du malade vis-à-vis de *M.leprae*, aboutissant à un déplacement brutal de la réaction inflammatoire vers le pôle tuberculoïde, plus à risque de dommages tissulaires. Elle est parfois assimilée à une réaction d'hypersensibilité de type IV (retardée) de la classification de Gell et Coomb. Elle ne survient par définition que dans les formes instables de la maladie, c'est-à-dire les formes borderlines, avec une prévalence d'environ 30% au sein de cette sous-catégorie (16).

Cliniquement elle se manifeste chez un patient à l'état général conservé par une exacerbation inflammatoire aigüe des lésions cutanées et nerveuses préexistantes. Les lésions cutanées apparaissent turgescentes et érythémateuses et deviennent plus franchement hypoesthésiques (fig.12, voir cas clinique paragraphe 3.1). Sur le plan neurologique il survient une majoration des hypertrophies tronculaires et l'aggravation des troubles sensitivo-moteurs périphériques. Les déficits peuvent être irréversibles en l'absence de traitement précoce. Ainsi la réaction de réversion est la première cause de séquelles neurologiques de la maladie (16).

Il peut survenir également des manifestations rhumatologiques à type de polyarthrite aigüe, de physiopathologie probablement identique (28).

L'avancée en âge, le post-partum, la préexistence de lésions neurologiques sont des facteurs de risque de la réaction de réversion. Le relargage d'antigènes de *M.leprae* induits par le traitement pourraient restaurer l'immunité à médiation cellulaire et expliquer la survenue préférentielle de ce phénomène après instauration de la PCT (30).

La réaction de réversion est une urgence thérapeutique. La corticothérapie générale est le traitement de choix à la dose de 0.5 à 1mg/kg, elle permet une récupération neurologique dans plus de 60% des cas. La cortico-dépendance est importante, elle justifie un traitement minimal de 3 mois et une décroissance lente (5mg toutes les 2 à 4 semaines) accompagnée d'une surveillance clinique étroite. La corticothérapie préventive prévient initialement la réaction mais ne fait que déplacer le problème dans le temps avec une perte de l'effet protecteur au bout de 1 an (10). Le méthotrexate et l'azathioprine ont également été utilisés avec succès de manière ponctuelle (16).

La réaction de dégradation immunitaire est également une réaction de type 1, elle représente un glissement progressif de la maladie vers le pôle lépromateux par dégradation de l'immunité cellulaire. Elle nécessite la mise en place de la PCT.

1.8.2 Réaction de type 2 (érythème noueux lépreux)

L'érythème noueux lépreux (ENL) est une réponse inflammatoire systémique secondaire à une maladie à complexes immuns survenant dans les formes lépromateuses du spectre. Il est parfois assimilé à une réaction d'hypersensibilité de type III de Gell et Coomb (phénomène d'Arthus). Il s'accompagne d'une sécrétion importante de TNF alpha. Il touche 20% des formes LL et 10% des formes BL (10).

Cliniquement il se présente par l'apparition de poussées aigües récidivantes de nodules cutanés et sous-cutanés inflammatoires, diffus, douloureux voire parfois ulcérés. La topographie de l'atteinte ne présente pas de corrélation avec les atteintes cutanées primitives de lèpre et les lésions siègent volontiers sur les membres (fig.13, voir cas clinique paragraphe 3.1). Ces manifestations s'accompagnent de signes systémiques comme la présence de fièvre, d'anorexie, d'adénopathies, d'hépatosplénomégalie ou de polyarthrites. Une mononévrite multiple, une glomérulonéphrite, une orchi-epididymite ou une uvéite peuvent également survenir. Biologiquement un syndrome inflammatoire, une neutrophilie et une anémie sont fréquents (16).

La puberté, la grossesse, la présence d'un stress métabolique sont des facteurs de risque de cette réaction. Le relargage d'antigènes de *M.leprae* induit par le traitement, combiné à la propension des formes lépromateuses à secréter des anticorps anti *M.leprae* pourrait favoriser la formation de complexes immuns et expliquer la survenue préférentielle de ce phénomène après instauration de la PCT (16).

Le traitement de référence de l'ENL est le thalidomide (200 à 400mg/j en phase d'attaque avec diminution progressive à la fin de la poussée). Sa tératogénicité doit faire discuter son indication chez les femmes en âge de procréer, d'autant que la rifampicine présente dans la PCT est un puissant inducteur enzymatique qui diminue l'efficacité de la contraception orale. Dans ses indications hématologiques où il est prescrit à forte dose de manière prolongée, il est connu pour être neurotoxique. Cela n'a pas été démontré aux posologies utilisées dans la lèpre (12). Il est également thrombogène, notamment en cas d'association avec une corticothérapie générale (31).

La corticothérapie générale (0.5 à 1mg/kg) est une alternative moins efficace, d'autant que la corticodépendance est la règle.
La clofazimine, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, est utile dans la réaction de type 2. Aux doses usuelles de la PCT elle prévient surtout sa survenue. Sa posologie pourra être augmentée jusqu'à 300mg/j en cas d'ENL (10). La pentoxifylline et les anti-TNF alpha ont également été utilisés avec succès de manière ponctuelle (16).

1.8.3 Phénomène de Lucio (PL)

Il s'agit d'un état réactionnel rare et sévère survenant uniquement dans la lèpre diffuse de Lucio-Latapi. Cette dernière est une variété clinique de lèpre lépromateuse due à *M.lepromatosis*, elle n'est présente que chez les patients originaires d'Amérique du Sud et se caractérise par une infiltration cutanée diffuse sans nodule.
Le phénomène de Lucio résulte d'une vasculite systémique nécrosante à complexes immuns touchant les vaisseaux de petit et moyen calibre. Ainsi, on le rapproche volontiers de l'ENL même si ce dernier est essentiellement une maladie non nécrosante à complexes immuns extra-vasculaires. Les manifestations du PL sont celles d'une vasculite nécrosante cutanée et systémique. Son traitement repose sur la corticothérapie générale (1mg/kg), voire sur les échanges plasmatiques en cas de résistance, le thalidomide ne semble pas efficace (16).

1.9 Paraclinique

Dans les pays d'endémie le diagnostic de lèpre est dans la majorité des cas clinique, parfois clinico-bactériologique. Ainsi comme le définit l'OMS (19), la présence d'au minimum un des signes cardinaux de la maladie permet de poser le diagnostic :

- lésion cutanée hypopigmentée ou érythémateuse hypoesthésique,
- hypertrophie nerveuse avec déficit sensitif ou moteur,
- détection de bacilles dans le suc dermique.

En dehors des zones d'endémie, par exemple en Europe, la faible incidence et la faible présomption diagnostique de la maladie rendent la valeur prédictive positive des signes cliniques insuffisante. Le diagnostic de certitude reposera donc en grande partie sur les examens paracliniques.

1.9.1 Bactériologie

La détection de *M.leprae* peut se faire par examen direct ou par PCR.

L'examen direct est réalisé à partir du suc dermique (lymphe) qui doit être dilué le moins possible par du sang (ne contenant pas de bacille). Le prélèvement doit être pratiqué au niveau des lésions cutanées et des lobules des oreilles par une éraflure superficielle. La coloration de Zielh-Neelsen doit être réalisée. La positivité de l'examen direct permet le diagnostic de certitude et classe le patient en forme MB, ce qui est important en thérapeutique. Par ailleurs, l'examen du suc dermique permet de déterminer l'index bactériologique selon l'échelle logarithmique de Ridley : (-) absence de bacille de Hansen (BH) ; (+) 1 à 10 BH pour 100 champs ; (++) 1 à 10 BH/10 champs ; (+++) 1 à 10 BH/champ ; (++++) 10 à 100 BH/champ ; (+++++) 100 à 1000 BH/champ. Il permet également de déterminer l'index morphologique (pourcentage de bacilles homogènes viables, étudié sur 100 bacilles minimum). Les bacilles non viables apparaissent eux fragmentés. Historiquement, ces index servaient à suivre l'efficacité du traitement et à adapter la durée de celui-ci. Actuellement, l'OMS recommande des durées de traitement fixes et ces index sont moins utilisés.

Par définition, le suc dermique est sensible (positif) à 100% dans les formes MB et sensible à 0% (négatif) dans les formes PB (cf classification OMS). Sa spécificité est très élevée, seule une tuberculose cutanée ou une mycobactérie atypique cutanée peuvent rendre le suc dermique faussement positif.

Les techniques PCR permettent de confirmer le diagnostic (spécificité supérieure à 90%). Elles sont réalisées essentiellement à partir du suc dermique ou d'une biopsie cutanée. Elles semblent plus sensibles à partir d'une biopsie. Plus de 12 gènes de *M.leprae* peuvent être ciblés (32). Ce sont les éléments répétitifs spécifiques de *M.leprae* (RLEP) qui sont les plus fréquemment utilisés à visée diagnostique. Les RLEP semblent de sensibilité équivalente et de spécificité supérieure aux autres motifs. La sensibilité globale des techniques est d'environ 50% dans les formes PB et de plus de 90% dans les formes MB (33). La PCR a également l'intérêt de permettre la recherche des mutations de résistance à la rifampicine (gène rpoB), à la dapsone (gène folP1) ou aux quinolones (gène gyrA) ; mutations qui émergent notamment en Inde et au Brésil (34). La place de cette technique dans la prise en charge reste discutée, notamment sur le plan diagnostique. En effet la confrontation anatomo-clinique permet le diagnostic dans la majorité des cas.

1.9.2 Anatomopathologie

En dehors des zones d'endémie, c'est l'anatomopathologie qui est le gold standard pour le diagnostic. Elle est par ailleurs d'une aide précieuse pour la classification du malade.

L'examen histologique devra idéalement comporter une coloration de type Zielh-Neelsen modifiée (coloration de Wade-Fite ou de Fite-Faraco) pour mettre en évidence le bacille. Ces colorations utilisent des solvants (huile d'olive ou d'arachide, xylène) moins agressifs pour les parois cellulaires de *M.leprae* (35).

Dans les formes tuberculoïdes, il existe un infiltrat dermique à l'origine de granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires bien limités par une couronne lymphocytaire, sans nécrose caséeuse. Cet infiltrat se caractérise par sa disposition péri-annexielle et surtout péri-nerveuse (fig.6). Les filets nerveux sont infiltrés et souvent au moins partiellement détruits. La coloration de Zielh-Neelsen modifiée ne montre pas ou très peu de bacilles. L'épiderme peut être aminci et être le siège de modifications aspécifiques secondaires aux volumineux granulomes dermiques.

Dans les formes lépromateuses, il existe un infiltrat dermique histiocytaire diffus mal limité, pauvre en lymphocytes. Les histiocytes apparaissent fréquemment spumeux ou vacuolisés (cellules de Virchow). Ils contiennent après coloration de Zielh-Neelsen modifiée de nombreux bacilles intra-cytoplasmiques, parfois regroupés en amas (globi) (fig.7). Les cellules de Schwann contiennent également fréquemment des bacilles. La caractéristique de cet infiltrat est sa disposition péri-annexielle et surtout péri-nerveuse. Les histiocytes pénètrent les filets nerveux mais sans les détruire. Il n'y a pas de modification épidermique et classiquement le derme superficiel est épargné (Grenz zone) (12).

De nombreuses techniques d'immunohistochimie permettent par ailleurs de marquer *M.leprae*, notamment les Ac anti-mycobactérie ciblant le lipoarabinomannan (LAM). Ils peuvent avoir un intérêt dans les formes pauci-bacillaires pour amplifier le signal (36).

L'élément clef du diagnostic anatomopathologique est l'infiltrat péri-nerveux. Présent dans toutes les formes de la maladie, il est relativement spécifique et sa présence doit faire évoquer une lèpre.

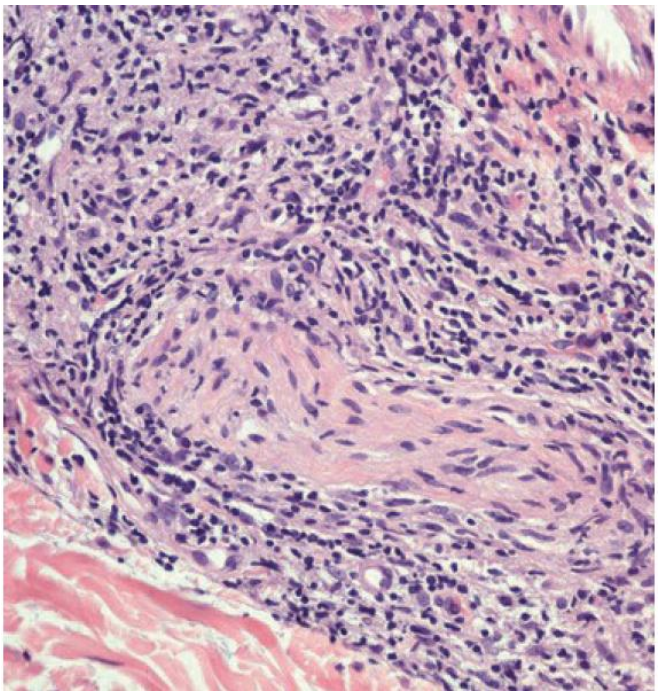

Figure 6 : Infiltrat granulomateux péri-nerveux au cours d'une lèpre borderline tuberculoïde d'après Marzano et al (30).

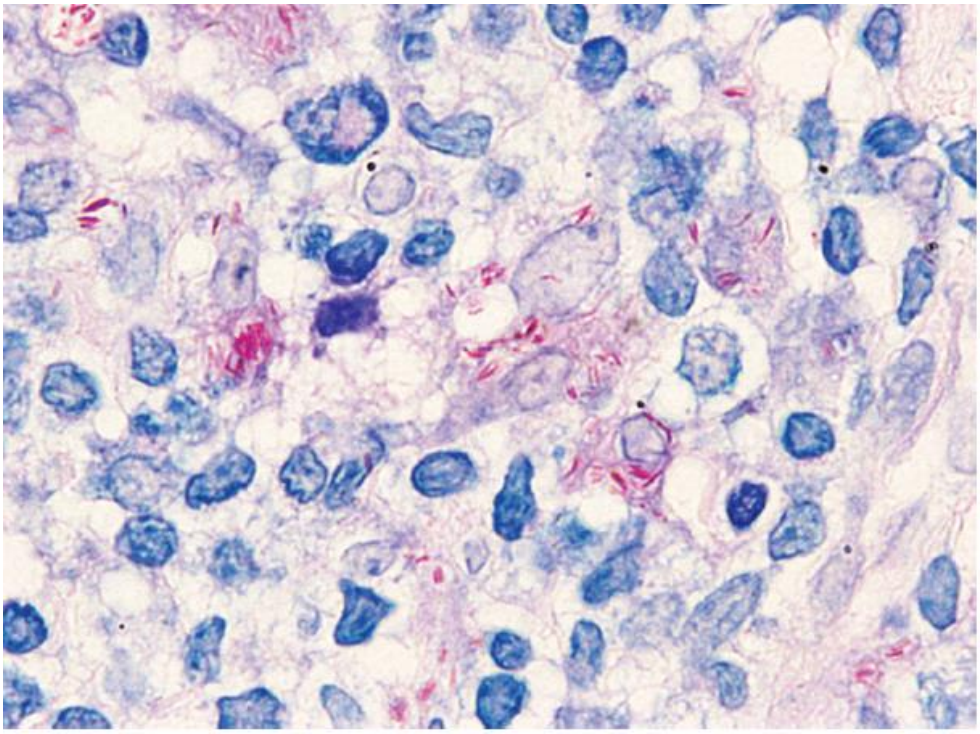

Figure 7 : Coloration de Fite-Faraco révélant de nombreux bacilles intracytoplasmiques d'après Gomez-Moyano et al (37).

1.9.3 Immunologie

Elle est surtout représentée par les tests sérologiques. En effet, l'intradermoréaction à la lépromine (réaction de Mitsuda) n'est plus disponible. Les tests ELISA à la recherche d'IgM dirigées contre l'antigène PGL1 spécifique de *M.leprae* (IgM anti-PGL1) sont les plus utilisés. Les anti-PGL1 sont le reflet de la réponse humorale envers le bacille. Ils sont donc positifs surtout dans les formes multibacillaires (MB) de la maladie. Ainsi leur sensibilité est proche de 90% dans les formes MB, et d'environ 50% dans les formes PB. Ils ont une bonne spécificité de plus de 90% qui reste toutefois inférieure à celle de la PCR (10) (33). Dans les formes MB, les anti-PGL1 diminuent avec le traitement et peuvent servir à suivre son efficacité (38).

1.9.4 Autres

L'électroneuromyogramme (ENMG) est utile pour mieux dépister, cartographier et suivre les déficits sensitivo-moteurs, avec une sensibilité supérieure à celle de l'examen clinique.

Les techniques d'imagerie (IRM et échographie nerveuse) servent parfois à objectiver une hypertrophie nerveuse (39).

1.10 Traitements

Le traitement de référence de la lèpre est la polychimiothérapie (PCT) recommandée par l'OMS (19). Les anti-bacillaires de la PCT sont la dapsone, la rifampicine et la clofazimine. Les modalités du traitement dépendent de la forme de lèpre selon la classification OMS.

Le traitement standard pour les formes multibacillaires (MB) est :

- Rifampicine 600mg par mois
- Clofazimine 300mg par mois et 50mg par jour
- Dapsone 100mg par jour

L'ensemble pour une durée fixe de 12 mois.

Le traitement standard pour les formes paucibacillaires (PB) est :

- Rifampicine 600mg par mois
- Dapsone 100mg par jour

L'ensemble pour une durée fixe de 6 mois.

L'OMS, dans ses recommandations de 2018, envisage de rajouter la clofazimine à 50mg par jour et à 300mg par mois dans le schéma de traitement des formes PB (40).

Cette PCT a été recommandée par l'OMS en 1982 sur avis d'experts en raison de l'augmentation de la fréquence des résistances de *M.leprae* à la dapsone. En effet, la probabilité de résistance au traitement d'un agent infectieux diminue de manière exponentielle avec le nombre d'anti-infectieux associés. La PCT doit donc être systématiquement utilisée pour éviter la multiplication des résistances.

Dans le but de diminuer les récidives, il est parfois proposé dans les pays développés une prise quotidienne de rifampicine. Cependant ce schéma ne semble pas plus efficace et augmenterait le risque d'effets indésirables (41). Il est parfois également proposé d'allonger la durée du traitement (par exemple à 24 mois), notamment pour les formes MB à charge bacillaire élevée, ce qui semble prudent (10).

La dapsone et la clofazimine ont une activité bactériostatique vis-à-vis de *M.leprae* (10).

La rifampicine quant à elle, possède l'activité bactéricide la plus puissante des anti-lépreux connus. C'est la seule drogue bactéricide de la PCT (42). Sa bactéricidie est tellement puissante que l'on considère les malades non contagieux après sa première prise.

La minocycline, la clarithromycine et les quinolones sont également efficaces contre *M.leprae*. Ces alternatives seront utiles en cas de contre-indication à un des anti-lépreux classiques.

Enfin, le rôle de la PCT est bien connu dans le développement des états réactionnels. Par son action anti-inflammatoire, la clofazimine a un effet protecteur avéré sur l'ENL et supposé sur la réaction de réversion. C'est donc la dapsone et la rifampicine qui semblent favoriser leur développement. On peut se demander dans quelle mesure leur schéma d'administration, variable notamment pour la rifampicine (prise quotidienne ou mensuelle), influe sur cette survenue.

1.11 Prophylaxie

Deux approches préventives peuvent ici être discutées, la chimioprophylaxie et l'immunoprophylaxie (vaccins).

En 2018, le groupe de développement de recommandations de l'OMS concernant la lèpre a préconisé l'utilisation d'une dose unique de rifampicine (600mg pour l'adulte) comme chimioprophylaxie des cas contacts (40). Cette recommandation s'est appuyée sur les résultats d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo ayant révélé une réduction du risque

de lèpre dans le groupe traité par rifampicine monodose de 57% à 2 ans et de 30% à 6 ans. Le nombre de sujets à traiter à 2 ans pour prévenir un cas de lèpre était égal à 297 (43) (44). Par ailleurs dans le but d'éviter l'émergence de résistances à la rifampicine, ce traitement préventif ne doit pas être initié chez des patients à forte charge bacillaire, c'est-à-dire chez les patients lépreux ou présentant une tuberculose maladie (45).

Concernant l'immunoprophylaxie, l'efficacité du BCG à la naissance dans la prévention de la lèpre est bien établie, avec une réduction du risque de l'ordre de 55% (46). Ainsi dans son rapport de 2018, l'OMS recommande de maintenir la vaccination par le BCG à la naissance dans les pays de forte prévalence lépreuse. L'impact d'une revaccination (BCG) des cas contacts n'est pas clair et des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer son intérêt (40). Par ailleurs de nouveaux vaccins anti-lépreux sont actuellement en développement, notamment un vaccin sous-unitaire de *M.leprae*, le LepVax.
Enfin, les effets préventifs de la rifampicine monodose et du BCG semblent s'additionner, ce qui pourrait représenter une perspective d'avenir. Cependant, le niveau de preuve actuel de cet effet additionnel reste faible en raison du peu d'études sur le sujet (40).

1.12 Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de réaliser une analyse descriptive des cas incidents de lèpre en Europe à partir d'une revue des cas publiés entre le 01/01/2000 et le 24/08/2020.

1.13 Objectifs secondaires de l'étude

A partir des données collectées pour l'analyse descriptive, les objectifs secondaires ont été de réaliser :

- Une analyse comparative entre les cas de lèpres autochtones et les cas de lèpres importées concernant : l'âge ; le sexe ; la forme de lèpre selon la classification OMS ; la fréquence de réactions de réversion ; le délai entre les symptômes et le diagnostic ; le délai entre le premier contact médical et le diagnostic.
- Une analyse comparative entre les sexes concernant : l'âge ; les formes de lèpre selon la classification OMS ; la fréquence des réactions de réversion ; la prévalence de signes rhumatologiques ; la présence de signes neurologiques au diagnostic ; la fréquence des formes neurologiques pures ; le délai entre les symptômes et le diagnostic ; le délai entre le premier contact médical et le diagnostic.

- Une analyse comparative entre les formes de lèpre selon la classification OMS concernant : l'âge ; la fréquence des signes neurologiques au diagnostic ; la fréquence des formes neurologiques pures ; la prévalence de signes rhumatologiques ; le délai entre les symptômes et le diagnostic, entre le premier contact médical et le diagnostic, entre l'importation et le diagnostic.
- Une analyse comparative concernant la fréquence des réactions de réversion selon les modalités d'administration de la rifampicine.

2 Matériels et méthode

2.1 Méthode de recherche des articles à étudier

Nous avons réalisé une revue de la littérature des cas de lèpre européens publiés depuis le premier janvier 2000 à partir des données de Pubmed.

Nous avons recherché les articles à étudier avec l'équation de recherche suivante :

- (leprosy)[Title/Abstract] OR (Hansen's disease)[Title/Abstract] OR (M.leprae)[Title/Abstract].

Nous avons appliqué les filtres suivants :

- Articles publiés du 01/01/2000 jusqu'à la date de notre dernière recherche. Notre recherche a été réalisée à partir du 08/07/2020 avec une actualisation régulière jusqu'au 24/08/2020.
- Filtre de langue : articles en Anglais ou en Français.
- Filtre du type d'article : Case Reports.

2.2 Critères d'inclusion

- Tous les articles publiés par des services de l'Europe géographique (partie du continent Eurasiatique située à l'ouest de l'Oural et comprenant les îles Britanniques).

Pour ne pas méconnaître de cas publiés en dehors du filtre Case Reports nous avons appliqué une inclusion de rattrapage :

- Cas de lèpre, non précédemment inclus, publiés après le 01/01/2000, et cités dans les références des articles analysés.

2.3 Critères d'exclusion

- Articles comportant un des mots clefs dans son titre ou son abstract sans rapporter de cas de lèpre (exemple : « lèpre » citée en diagnostic différentiel).
- Articles rapportant une complication d'une lèpre ancienne (exemple : mal perforant compliquant des séquelles neurologiques de lèpre).
- Articles rapportant une lèpre diagnostiquée en dehors de l'Europe géographique.
- Articles vétérinaires.
- Articles paléontologiques.
- Manque de données disponibles, description imprécise du cas.

2.4 Données analysées

- Données temporelles : a été recueillie la date de publication subdivisée en quatre groupes (2000-2004, 2005-2009, 2010-2014, 2015-2020).
- Données concernant les auteurs : ont été recueillis la spécialité du service du premier auteur ; le pays du service du premier auteur ; la ville du service du premier auteur pour les cas français.
- Données géographiques : ont été recueillis le caractère importé ou autochtone ; le pays de contamination des cas autochtones ; l'importation par immigration ou par voyage d'un natif européen ; la zone géographique d'origine des cas importés (Amérique du Sud, Amérique du Nord, Europe, Maghreb, Afrique subsaharienne, Moyen-Orient, Asie centrale, sous-continent indien, Asie du Sud-Est, Asie de l'Est, Océanie) ; le continent et le pays d'origine des cas importés.
- Données cliniques du cas : ont été recueillis l'âge ; le sexe ; la forme de lèpre selon la classification de Ridley et Jopling ; la forme de lèpre selon la classification OMS ; la mention d'un état réactionnel de type 1, de type 2 ou d'un phénomène de Lucio.
- Données cliniques particulières : ont été recueillies les lèpres sans manifestation neurologique initiale mentionnée (hypoesthésie des lésions cutanées, hypertrophie nerveuse, déficits) ; les lèpres neurologiques pures ; les lèpres à manifestation neurologique prédominante ; les lèpres avec manifestation rhumatologique au cours de la maladie ; les lèpres à manifestation rhumatologique prédominante, les lèpres avec manifestation ophtalmologique au cours de la maladie ; les lèpres chez les patients suivis pour un VIH ; les lèpres chez les patients sous anti-TNF.
- Données paracliniques : ont été recueillies la mention d'une biopsie cutanée ; d'une biopsie nerveuse ; d'une coloration de Ziehl modifiée ; d'un ENMG ; d'une imagerie nerveuse ; d'une analyse du suc dermique ; d'une PCR *M.Leprae* ; de la réalisation des anticorps anti-PGL1. Ont été recueillies la positivité ou la négativité du suc dermique, de la PCR *M.Leprae* et des anti-PGL1.
- Données thérapeutiques : ont été recueillis la durée ; le type d'anti-lépreux ; le rythme d'administration de la rifampicine ; l'utilisation de corticoïdes au cours de la maladie ; l'utilisation du thalidomide ou d'un autre anti-inflammatoire au cours de la maladie ; la récidive après traitement.
- Données liées au diagnostic : ont été recueillis le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic ; le délai entre le premier contact médical et le diagnostic ; le délai entre l'immigration ou le voyage et le diagnostic ; la difficulté diagnostique subdivisée

en quatre groupes (diagnostic évoqué dès la première consultation, diagnostic après examens complémentaires ou appel du spécialiste, diagnostic retardé après investigations multiples et prolongées, errance diagnostique ou survenue de complications). Ont été recueillis les diagnostics différentiels évoqués.

2.5 Collecte des données

Les données ont été collectées dans un tableur Excel après lecture des articles inclus.

2.6 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel Epi-info7.

Pour la partie descriptive, les données qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et les données quantitatives en termes de moyennes et de médianes.

Pour la partie analytique, tous les tests ont été réalisés en bilatéral. Nous avons pris un seuil de significativité global à 5% (p=0.05). En raison de comparaisons multiples nous avons appliqué une correction de Bonferroni. Pour 23 comparaisons et un risque alpha global de 5% le seuil de significativité intra-test a été calculé à 0.21% (p=0.0021). Concernant les données qualitatives, le test de Fisher a été utilisé en cas d'échantillon attendu inférieur à 5 ; dans les autres cas le test du Khi2 a été utilisé. Concernant les données quantitatives, le test de Student (t-test) a été utilisé pour les variables à variances égales et à répartition gaussienne ; le test de Wilcoxon-Mann-Whitney a été réalisé dans les autres cas.

3 Résultats

3.1 Rapport du cas

Une femme de 71 ans, en bon état général, nous était adressée en octobre 2016 par un dermatologue libéral pour bilan étiologique d'une dermatose maculo-papuleuse chronique évoluant par poussées depuis 2012. Elle présentait comme antécédents une hypercholestérolémie, une hypothyroïdie et un reflux gastro-oesophagien. Elle ne rapportait pas d'antécédents familiaux significatifs. Son traitement à domicile comportait de la rosuvastatine, de la levothyroxine et de l'ésoméprazole. D'origine portugaise, elle séjournait six mois de l'année en France et six mois au Portugal. Elle n'avait jamais voyagé en dehors de ces deux pays.

La patiente nous apportait les résultats d'examens complémentaires réalisés en ville. Une première analyse histologique avait été réalisée en 2013. Elle retrouvait un infiltrat granulomateux du derme avec des plasmocytes ayant fait évoquer une borréliose ou une syphilis. La biologie standard était normale, les sérologies de Lyme et le TPHA-VDRL étaient négatifs. Un traitement d'épreuve par doxycycline avait amélioré transitoirement les lésions.

A l'examen clinique, elle présentait de multiples maculo-papules diffuses du tronc et des membres, d'aspect érythémato-cuivré sans modification épidermique. Ces maculo-papules prenaient parfois un aspect annulaire (fig.8). Elles n'étaient pas ou peu prurigineuses. La patiente rapportait des poussées inflammatoires des lésions cutanées, celles-ci prenaient alors un aspect franchement papuleux. Le reste de l'examen général était sans anomalie.

Figure 8 : Maculo-papules cuivrées sur fond érythémateux, prenant par endroit un aspect annulaire.

Devant cet aspect clinique associé à la notion de granulomes en histologie, nous évoquions les hypothèses de granulome annulaire généralisé, de granulomatose infectieuse, de toxidermie granulomateuse, ou de sarcoïdose. Un nouveau bilan biologique montrait l'absence d'anomalie du bilan standard, de l'électrophorèse des protéines plasmatiques et du bilan auto-immun. L'enzyme de conversion de l'angiotensine était augmentée à 82 UI (N<52). Les sérologies infectieuses étaient négatives. Le scanner thoracique était normal.

Une biopsie cutanée était alors réalisée dans notre service. Celle-ci montrait un infiltrat lympho-histiocytaire du derme à prédominance péri-annexielle et péri-nerveuse, avec des granulomes mal limités (fig.9). Il n'y avait pas de vasculite, l'épiderme était non remanié. Après confrontation anatomo-clinique, l'aspect éliminait une sarcoïdose ou un granulome annulaire. Il était en revanche compatible avec une dermatite interstitielle granulomateuse (DIG). Cette entité ayant était décrite sous statines, une DIG secondaire à la rosuvastatine était retenue. Cependant aucune amélioration ne survenait même plusieurs mois après l'arrêt de l'hypolipémiant. Un traitement par hydroxychloroquine, instauré dans l'hypothèse d'une pathologie inflammatoire, s'avérait inefficace. Une corticothérapie générale d'épreuve à 0.5mg/kg était alors prescrite et permit la régression des lésions les plus papuleuses.

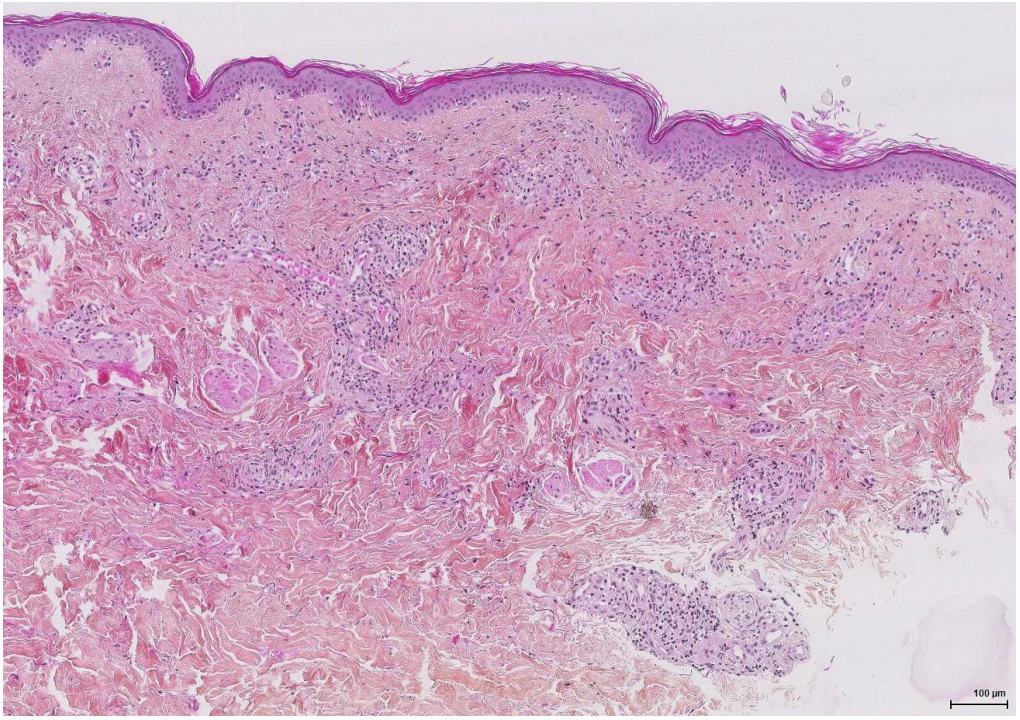

Figure 9 : Infiltrat granulomateux lympho-histiocytaire mal limité

En janvier 2019, en raison de la persistance de lésions malgré la corticothérapie, une nouvelle biopsie cutanée était réalisée. Celle-ci montrait un infiltrat histiocytaire diffus à prédominance péri-annexielle et péri-nerveuse, fait d'histiocytes spumeux fortement vacuolisés (cellules de Virchow), sous un épiderme non modifié. La coloration de Zielh montrait de nombreux bacilles intracytoplasmiques parfois regroupés en globi (10 à 100 BAAR par champs). L'immunohistochimie avec un marquage par un anticorps anti-mycobactérie était positive (fig.10). L'ensemble faisait évoquer fortement une lèpre dans une forme multibacillaire.

La patiente était convoquée en consultation, elle rapportait alors pour la première fois des paresthésies des quatre membres apparues quelques mois auparavant et absentes au début des symptômes. Cliniquement les lésions cutanées n'étaient pas hypoesthésiques. Il était palpé une hypertrophie nerveuse cubitale, confirmée en échographie (fig.11). L'ENMG montrait une neuropathie axonale sensitive longueur-dépendante des membres sans déficit moteur. L'examen ophtalmologique était sans anomalie. L'examen du suc dermique au niveau des lobules des oreilles et d'une lésion cutanée était positif avec un index bactériologique très élevé (++++). La PCR *M.leprae* à partir du suc dermique, réalisée par le centre national de référence des mycobactéries (hôpital Saint Louis-Lariboisière), était positive et montrait l'absence de résistance aux anti-lépreux. Le diagnostic de lèpre à la partie lépromateuse du spectre était confirmé avec certitude. Le délai entre les premiers symptômes décrits par la patiente et le diagnostic était d'un peu plus de 6 ans.

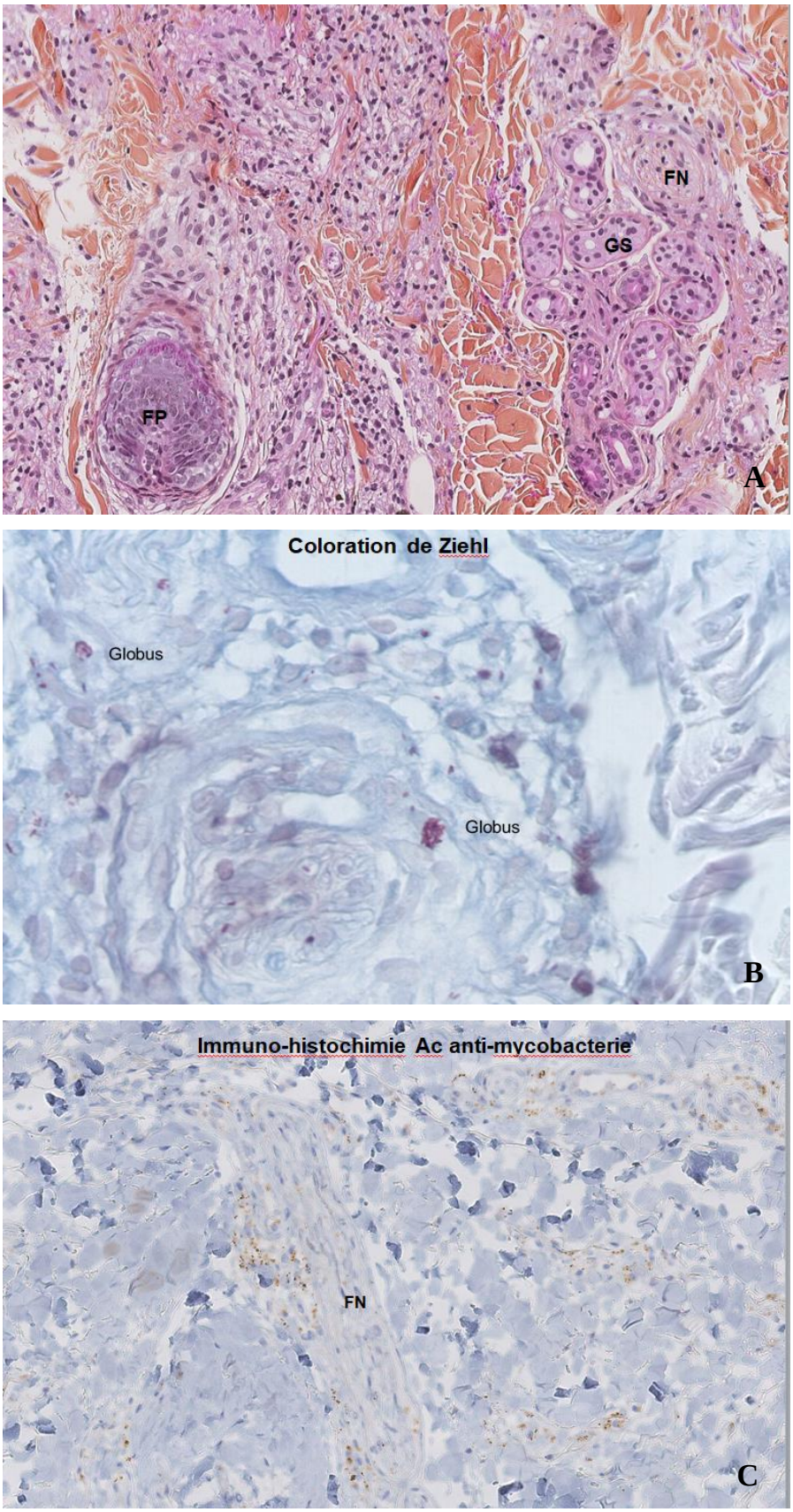

Figure 10 : A) Infiltrat péri-annexiel et péri-nerveux de cellules de Virchow (FP= follicule pileux, FN = filet nerveux, GS = glande sudorale), B) Coloration de Ziehl révélant des bacilles intra-cytoplasmiques en amas, C) Immuno-histochimie (anticorps anti-mycobactérie) révélant un marquage péri-nerveux (FN = filet nerveux).

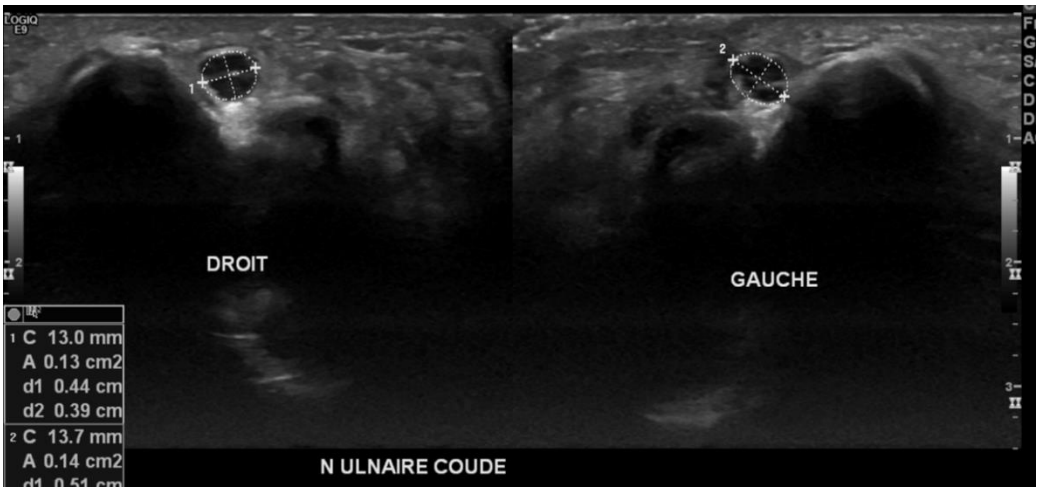

Figure 11 : Hypertrophie du nerf cubital au sein de la gouttière cubitale visualisée en échographie

La polychimiothérapie antibacillaire à base de rifampicine 600mg/jour, dapsone 50mg/jour et clofazimine 50mg/jour était introduite. A J10 de l'introduction du traitement survenait une poussée inflammatoire des lésions cutanées initiales accompagnée d'une majoration des paresthésies allant parfois jusqu'à l'apparition de douleurs neuropathiques. L'examen biologique ne révélait qu'un syndrome inflammatoire modéré (CRP 40mg/l) sans hyperleucocytose. Le tout signait une réaction de réversion immunitaire (de type 1) (fig.12). Son évolution fut favorable sous corticothérapie générale à 1mg/kg accompagnée d'un espacement des prises de rifampicine (600mg/mois) et d'une majoration des doses de clofazimine (100mg/jour). La survenue de cet état réactionnel de type 1 classait la patiente en forme borderline lépromateuse (BL).

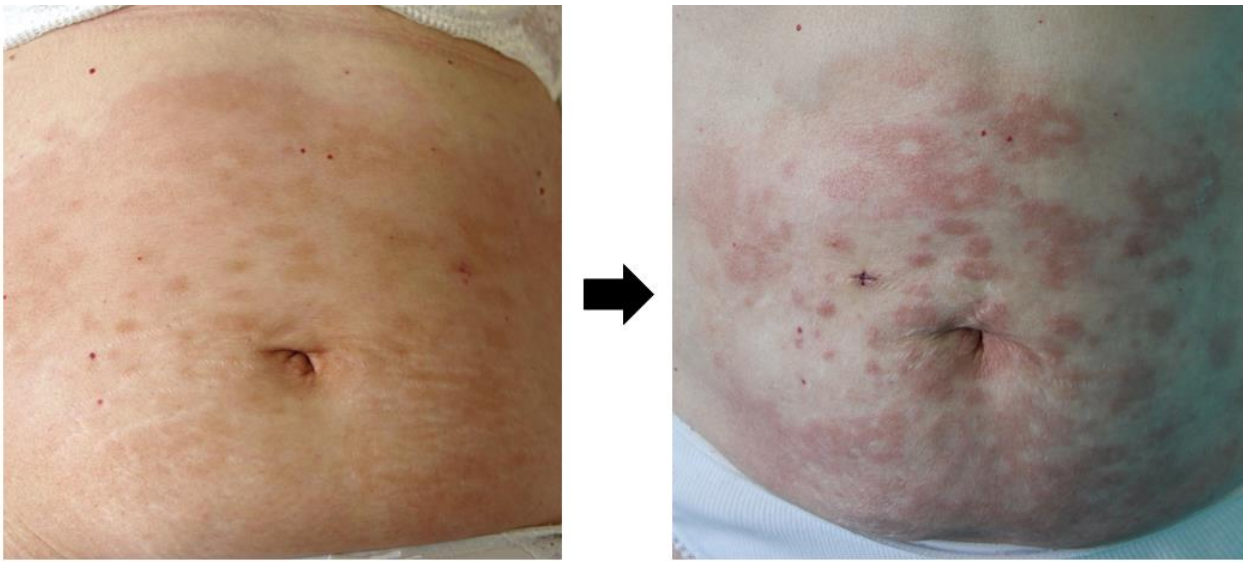

Figure 12 : Poussée érythémateuse et papuleuse strictement superposable aux lésions cutanées initiales caractéristique d'une réaction de réversion immunitaire (réaction de type 1).

La patiente poursuivait alors sa PCT, accompagnée d'une décroissance lente de la corticothérapie. L'observance thérapeutique était bonne, et le traitement bien toléré. On notait toutefois l'apparition d'une pigmentation violacée des zones photo-exposées à rattacher à la clofazimine et la survenue d'une anémie ayant motivé une réduction des doses de dapsone à 25mg/jour. Une biopsie cutanée réalisée à neuf mois du début du traitement retrouvait de nombreux bacilles d'aspect granuleux et perdant parfois leur acido-alcoolorésistance. Ces modifications bacillaires témoignaient de l'efficacité de la PCT.

Un an et deux mois après le début du traitement, des épisodes d'hyperthermie accompagnés de nouvelles lésions cutanées motivaient une hospitalisation. Cliniquement la patiente était asthénique et présentait des nodules infiltrés très douloureux prédominant sur les faces d'extension des membres. Il n'y avait pas d'arthralgies, pas d'uvéite, pas d'aggravation ni de nouveau trouble neurologique. Biologiquement on retrouvait un syndrome inflammatoire marqué (CRP 125mg/l), accompagné d'une hyperleucocytose à PNN majeure (20G/l), il n'y avait pas d'insuffisance rénale aigüe ni de protéinurie ou d'hématurie. L'ensemble du tableau révélait un érythème noueux lépreux (ENL ou réaction de type 2) (fig.13) et motivait une instauration de thalidomide (200mg/jour en phase d'attaque). La résolution des symptômes était alors rapidement obtenue, autorisant une diminution progressive des posologies du thalidomide. Actuellement la patiente est à son 22ème mois de traitement, la durée totale prévue de la PCT est de 24 mois.

Figure 13 : Nodules douloureux inflammatoires des membres chez une patiente à l'état général altéré révélant un érythème noueux lépreux (réaction de type 2).

Enfin, l'examen dermatologique et neurologique des contacts intrafamiliaux de la patiente ne révélait aucun signe évocateur de lèpre. Il n'était pas instauré de chimioprophylaxie, mais il leur était proposé un suivi clinique régulier dans le but de dépister une éventuelle lèpre débutante. La source initiale de la transmission n'a pas pu être retrouvée, la patiente n'avait aucun souvenir de contact avec un lépreux même durant son enfance. Elle n'avait jamais voyagé en dehors du Portugal, cependant des cas autochtones ont été décrits dans ce pays (voir Discussion paragraphe 4.2.3).

3.2 Revue de la littérature

3.2.1 Diagramme de flux (fig.14)

L'équation de recherche nous a permis l'étude de 1735 articles, 133 répondaient aux critères d'inclusion. La méthode d'inclusion de rattrapage nous a permis d'inclure 5 articles supplémentaires soit 138 articles inclus au total.

Sur les 138 articles inclus, 45 ont été exclus (21 citant un des mots clefs sans rapporter un cas de lèpre, 11 complications de lèpres anciennes, 4 par manque de données, 7 articles vétérinaires, 1 cas extra européen, 1 cas paléontologique).

Au total 93 articles ont été analysés (80 articles en anglais et 13 articles en français), parmi lesquels 4 articles rapportaient 2 cas, 1 article rapportait 3 cas et 2 articles rapportaient le même cas. Un total de 98 cas a donc été analysé.

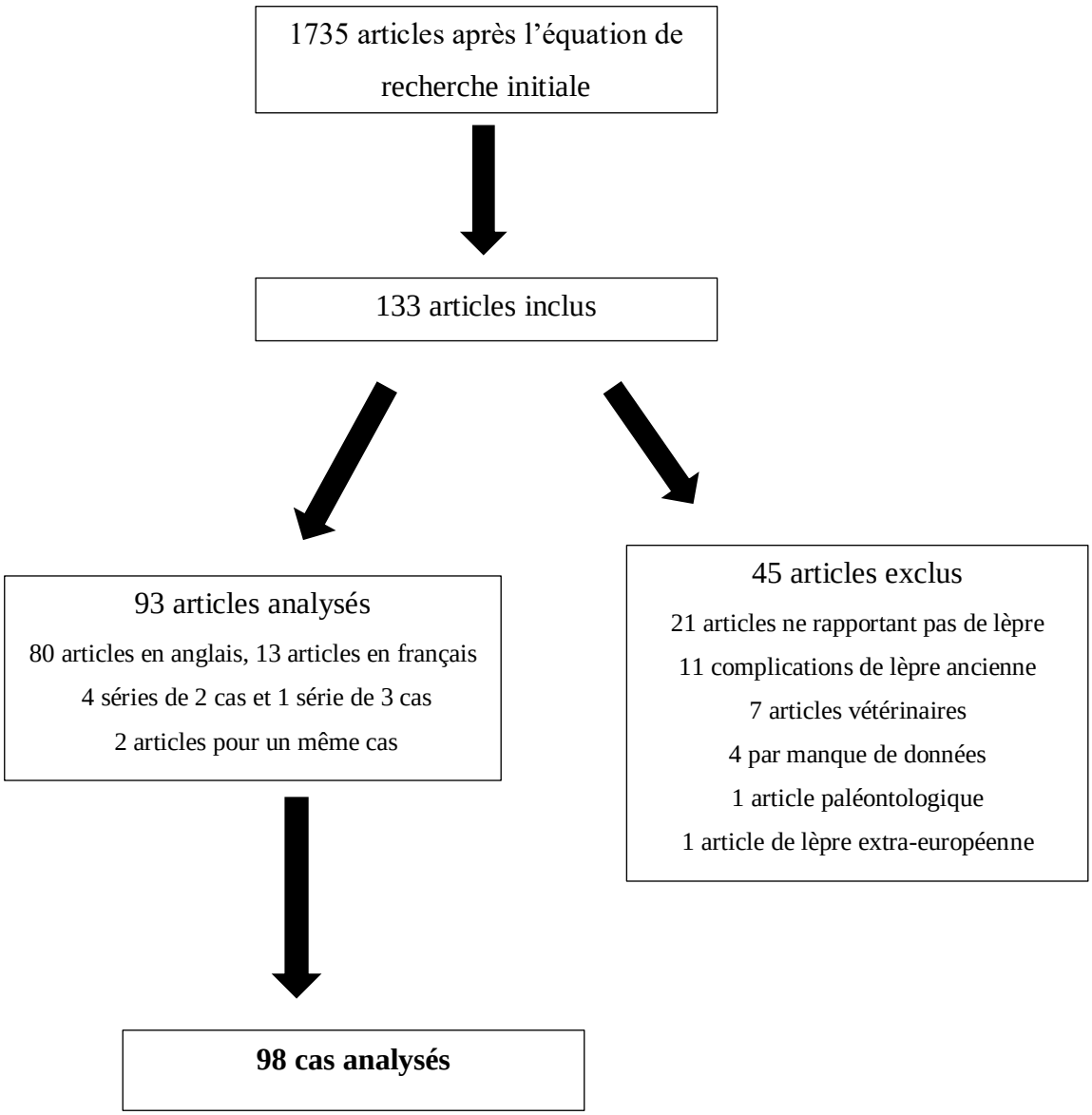

Figure 14 : Diagramme de flux

3.2.2 Analyse descriptive

3.2.2.1 Données temporelles

13 cas (13%) étaient publiés entre 2000 et 2004 ; 29 cas (30%) étaient publiés entre 2005 et 2009 ; 35 cas (36%) étaient publiés entre 2010 et 2014 ; 21 cas (21%) étaient publiés entre 2015 et 2020 (tab.3).

Tableau 3 : Nombre de cas de lèpre publiés entre 2000 et 2020 présentés par demi-décennie.

YEAR-OF-PUBLICATION	Frequency	Percent
2000-2004	13	13,27%
2005-2009	29	29,59%
2010-2014	35	35,71%
2015-2020	21	21,43%
Total	98	100,00%

3.2.2.2 Données concernant les auteurs

Le premier auteur était rattaché à un service de dermatologie dans 44% des cas, à un service de neurologie dans 11% des cas, à un service de médecine interne dans 10% des cas, à un service de maladies infectieuses dans 10% des cas, à un service de biologie dans 6% des cas, à un service de rhumatologie dans 5% des cas.

Les 14% restant était représentés par les services d'ophtalmologie, de chirurgie maxillo-faciale, de chirurgie plastique, d'urologie, de neurochirurgie, de pneumologie, d'hématologie, d'urgence, de médecine polyvalente, de médecine générale, de pédiatrie, d'anatomopathologie et de santé publique (fig.15).

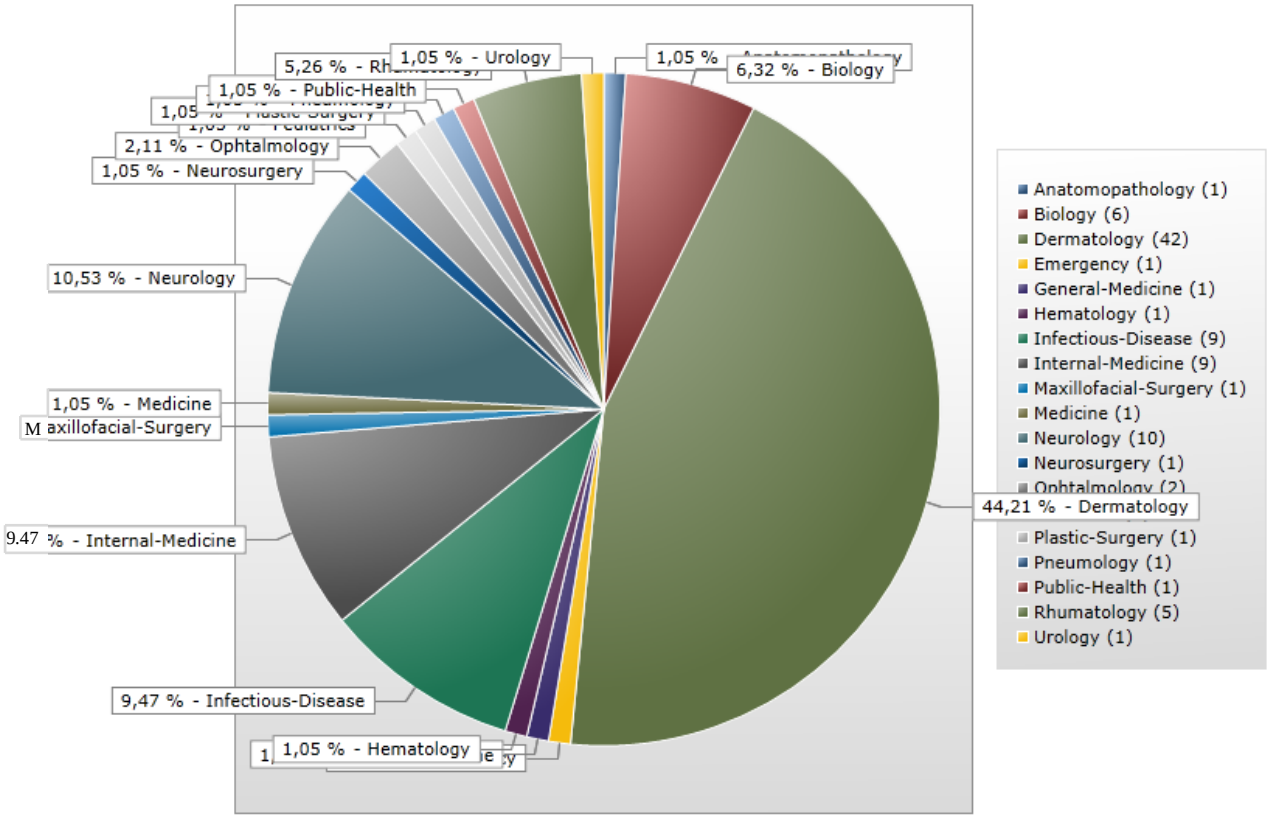

Figure 15 : Service des auteurs

Le service du premier auteur était italien dans 23.5% des cas, français dans 16.5% des cas, allemand dans 15.5% des cas, originaire du Royaume-Uni dans 14.5% des cas, espagnol dans 13% des cas, portugais dans 6% des cas, grec dans 3% des cas.

Les 8% restants étaient irlandais, suisses, autrichien, belge, danois, néerlandais (fig.16).

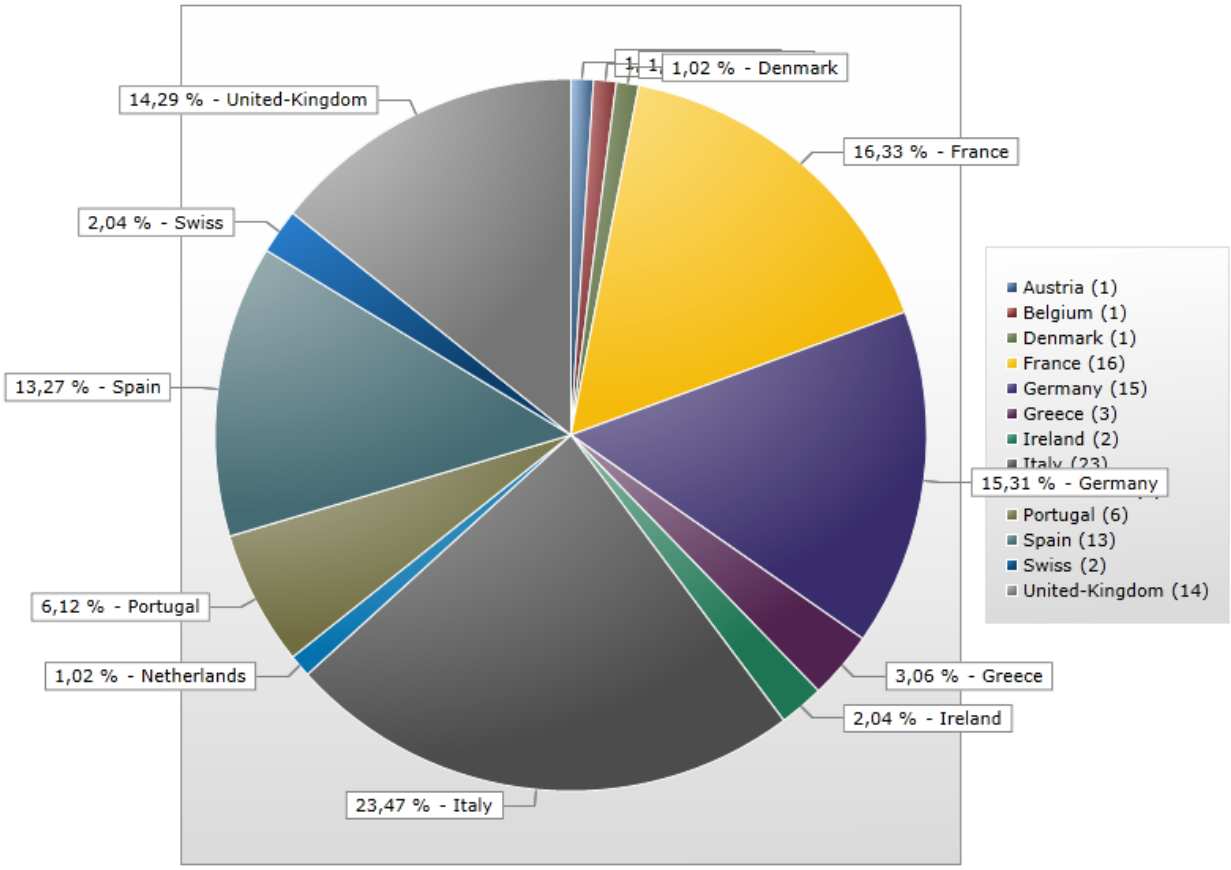

Figure 16 : Pays du service des auteurs

La ville du service du premier auteur concernant les cas français était Paris dans 56% des cas, Bordeaux dans 12.5% des cas ; Brest, Montpellier, Nancy, Toulon, Saint-Brieuc respectivement dans 6.3% des cas.

3.2.2.3 Données géographiques

88 cas étaient importés (90%), 10 cas étaient autochtones (10%) (fig.17). Le cas autochtone le plus récent était publié en 2016 par une équipe espagnole.

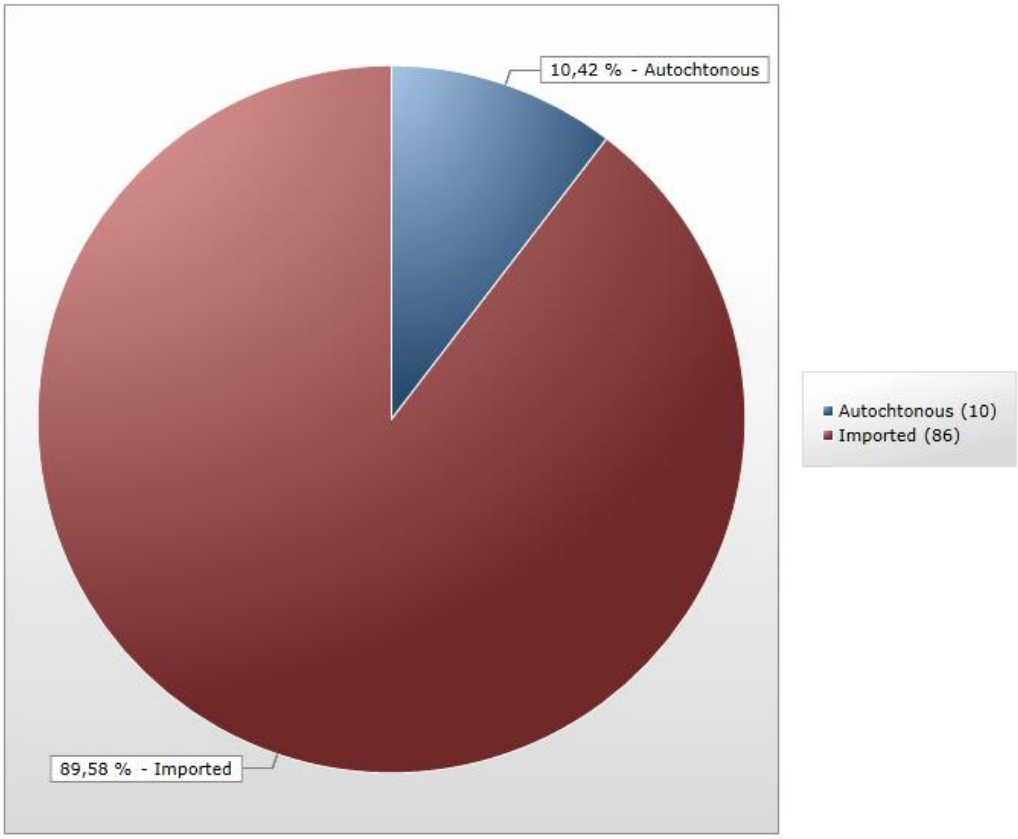

Figure 17 : Cas autochtones / Cas importés

Le pays de contamination des cas autochtones était la Grèce dans 3 cas (30%), l'Italie, le Portugal et l'Espagne chacun dans 2 cas (20%) et l'Allemagne dans 1 cas (10%). Les cas autochtones étaient donc méditerranéens dans 90% des cas (fig.18). Le pays du service du premier auteur correspondait à l'origine présumée des cas autochtones, sauf dans un cas ou le service du premier auteur était français et où l'origine supposée du cas était le Portugal.

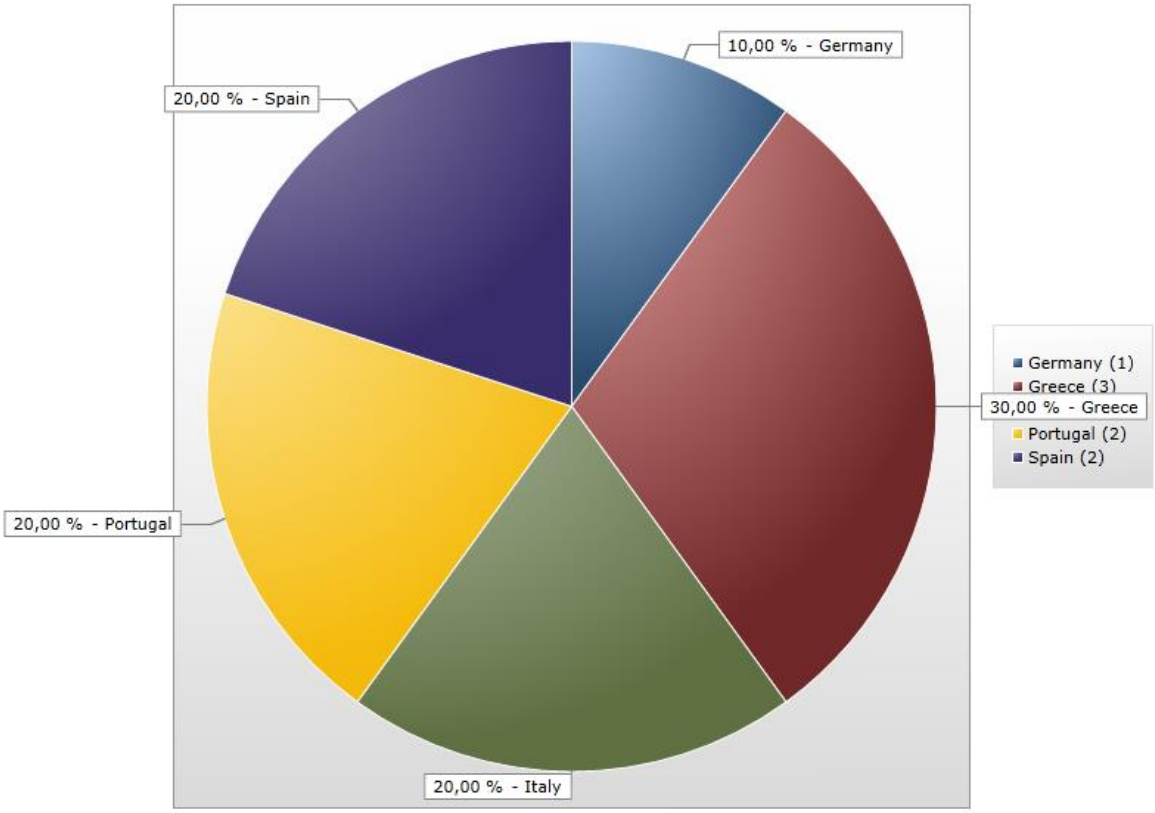

Figure 18 : Pays d'origine des cas autochtones

La zone géographique d'origine des cas importés était l'Amérique du Sud pour 25cas (28%), l'Afrique subsaharienne pour 21 cas (23.5%), le sous-continent indien pour 16 cas (18%), l'Asie du Sud-Est pour 10 cas (11%), l'Europe pour 10 cas (11%), le Moyen-Orient pour 3 cas (3.5%). Les 5% restant étaient représentés par l'Océanie 2 cas (2%), l'Asie de l'Est 1 cas (1%), l'Asie centrale 1 cas (1%), le Maghreb 1 cas (1%) (fig.19).

En termes de continent, 32 cas (35%) étaient asiatiques, 24 cas (26.5%) étaient d'Amérique du Sud, 23 cas (25.5%) étaient africains, 10 cas (11%) étaient européens, 2 cas (2%) étaient d'Océanie.

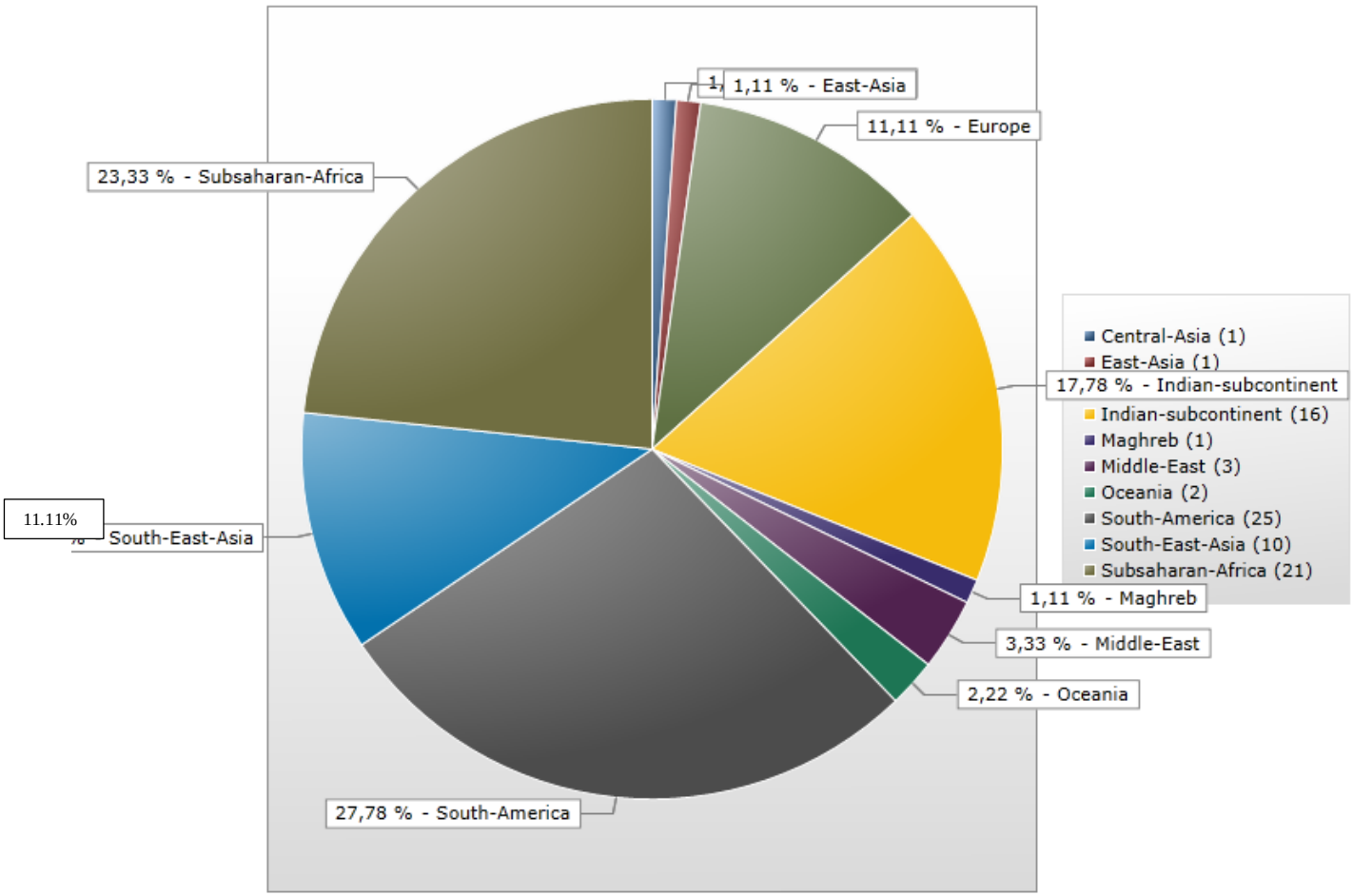

Figure 19 : Zone géographique d'origine des cas importés

Les 5 pays d'origine des cas importés les plus fréquents étaient le Brésil 11 cas (12%), l'Inde 10 cas (11%), les Philippines 6 cas (6.5%), le Paraguay 4 cas (4%), le Nigeria 4 cas (4%).

Sur les 86 cas importés, 77 cas (90%) étaient importés par immigration, 9 cas étaient importés par un séjour prolongé d'un natif européen dans un pays d'endémie (fig.20). Enfin, 39% des cas importés l'étaient à partir d'une ancienne colonie du pays européen du diagnostic.

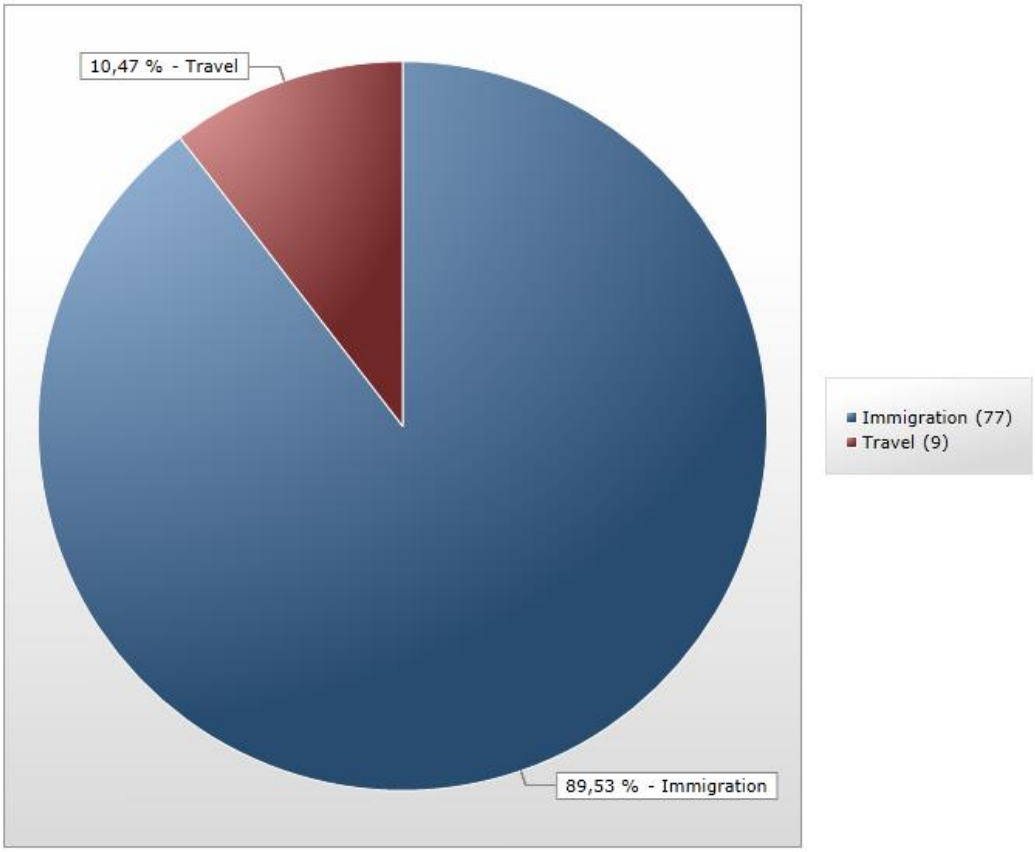

Figure 20 : Importation par immigration / par voyage.

3.2.2.4 Données cliniques

L'âge et le sexe

L'âge moyen des cas était de 39.3 ans, l'âge médian de 37 ans, l'âge minimal de 6 ans, l'âge maximal de 88 ans.

Le sexe ratio était de 1.65 avec 62% de cas masculins.

Les formes de lèpre et les états réactionnels

Les formes de lèpre selon la classification de Ridley et Jopling étaient TT pour 6 cas (7.5%), BT pour 15 cas (18%), BB pour 7 cas (8.5%), BL pour 25 cas (30%), LL pour 30 cas (36%).

Les formes de lèpre selon la classification OMS étaient MB pour 81cas (84%) et PB pour 16 cas (16%) (fig.21).

Un état réactionnel était mentionné dans 40 cas (41%), une réaction de type 1 était rapportée dans 21 cas (21.5%), une réaction de type 2 était rapportée dans 15 cas (15.5%), Un phénomène de Lucio était rapporté dans 5 cas (5%).

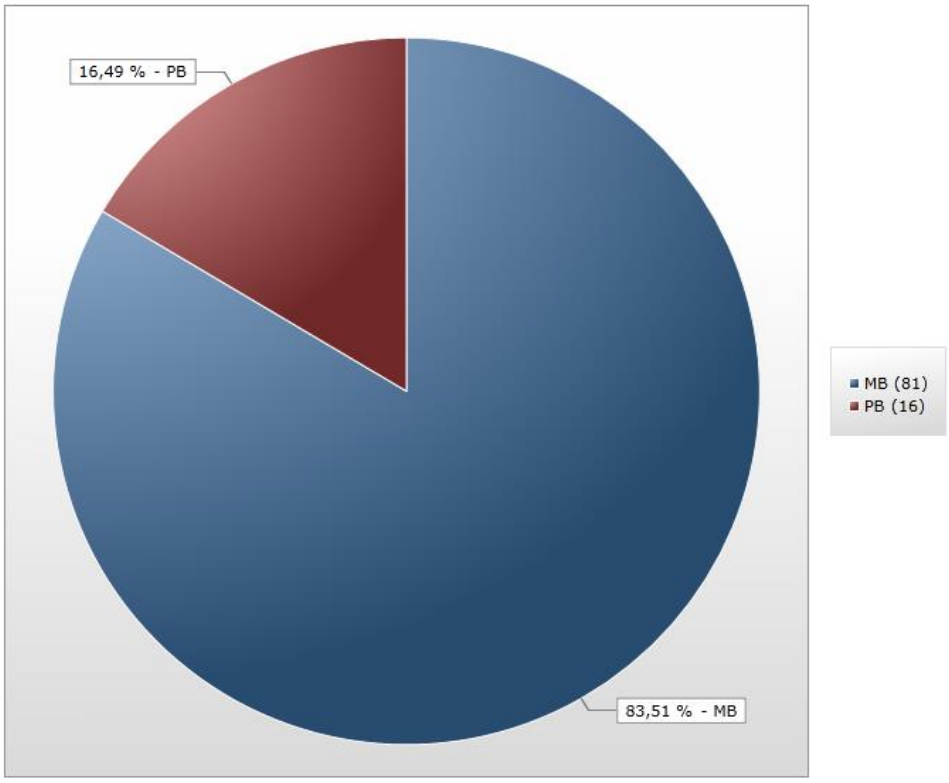

Figure 21 : Formes de lèpre selon la classification OMS.

Les formes cliniques particulières

Des signes neurologiques au diagnostic étaient décrits dans 63 cas (69%), 28 cas (31%) n'en présentaient pas. 11 cas (11%) présentaient un tableau clinique avec des signes neurologiques prédominants, parmi lesquels 6 cas (6%) étaient des lèpres purement neurologiques.

Des manifestations rhumatologiques étaient rapportées au cours de la maladie dans 28 cas (29%) (fig.22), parmi lesquels 11 cas (11%) présentaient un tableau clinique avec des signes rhumatologiques prédominants et 1 cas (1%) présentait des manifestations rhumatologiques isolées.

Des signes dermatologiques au diagnostic étaient rapportés dans 88 cas (93%). 7 cas (7%) n'en présentaient pas, dont 6 formes neurologiques pures et 1 forme rhumatologique.

Des manifestations ophtalmologiques étaient rapportées au cours de la maladie dans 6 cas (6%).

Une association au VIH était rapportée dans 8 cas (8%). Une association avec un traitement anti-TNF alpha était rapportée dans 2 cas (2%). Une survenue chez une femme enceinte ou dans le post-partum était rapportée dans 7 cas (7%).

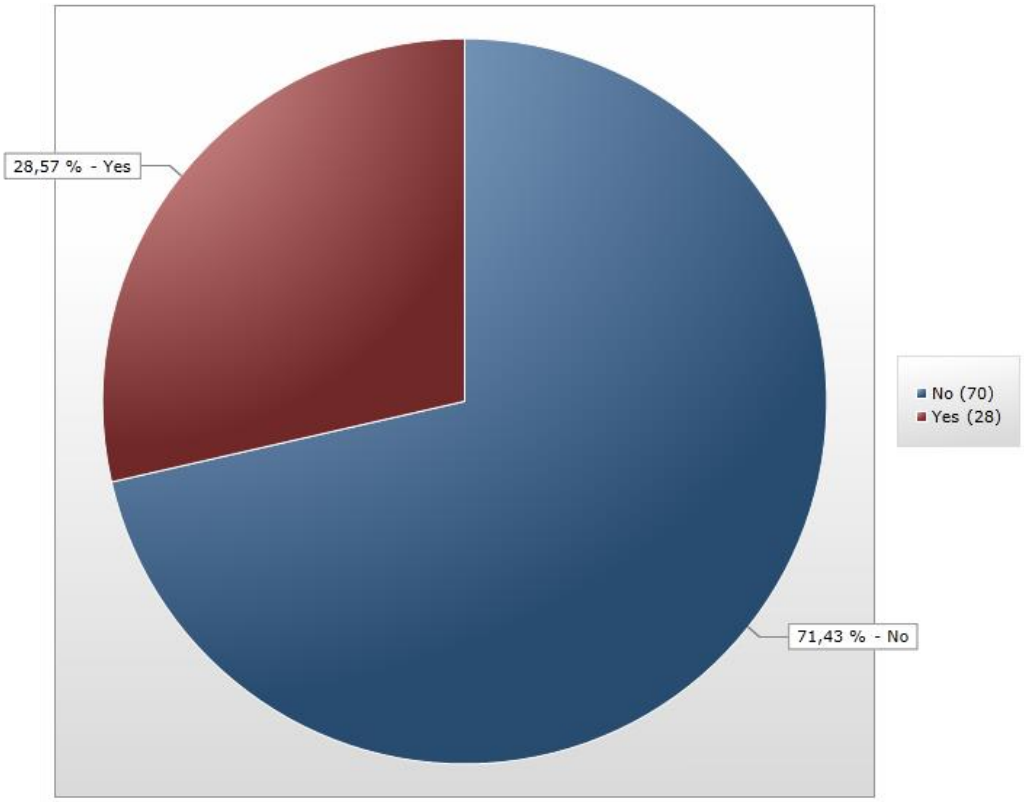

Figure 22 : Signes rhumatologiques au cours de la maladie

3.2.2.5 Données paracliniques

La réalisation d'une biopsie cutanée était mentionnée dans 85 cas (89%). La réalisation d'une biopsie nerveuse était mentionnée dans 10 cas (10%). Quand une coloration spécifique était mentionnée, il s'agissait d'une coloration de Zielh-Neelsen modifiée dans 32 cas (73%) et d'une coloration de Zielh classique dans 12 cas (27%). L'analyse histologique participait au diagnostic dans tous les cas où elle était réalisée.

La réalisation d'un ENMG était mentionnée dans 28 cas (28%). La réalisation d'une imagerie nerveuse était mentionnée dans 8 cas (8%).

La réalisation d'une analyse du suc dermique était mentionnée dans 32 cas (32%). Lorsque cette réalisation était mentionnée, le suc dermique était positif dans 28 cas (87.5%) (fig.23).

La réalisation d'une PCR était mentionnée dans 30 cas (30%). Lorsque cette réalisation était mentionnée, la PCR était positive dans 28 cas (93%) (fig.23).

La réalisation des Ac anti-PGL1 était mentionnée dans 8 cas (8%). Lorsque cette réalisation était mentionnée, les Ac anti-PGL1 étaient positifs dans 5 cas (62.5%).

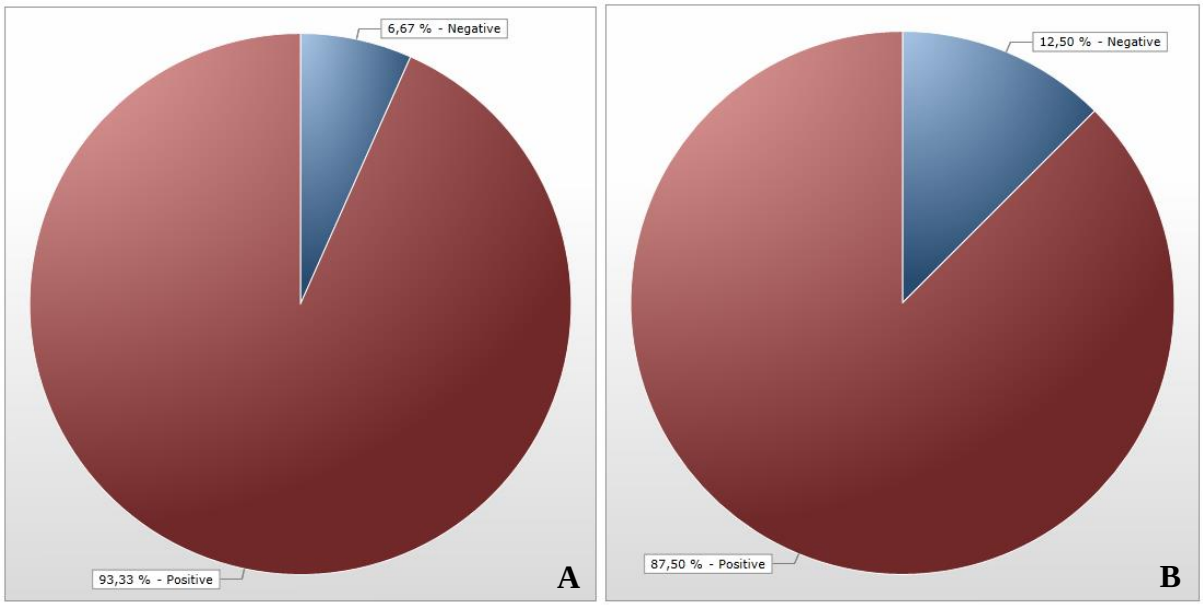

Figure 23 : A) PCR positive / négative ; B) Suc dermique positif/ négatif.

3.2.2.6 Données thérapeutiques

Les formes MB étaient traitées par les molécules de référence de la PCT, c'est-à-dire par l'association rifampicine-dapsone-clofazimine dans 52 cas (85%) (fig.24). Les 9 cas (15%) restants étaient traités pour 3 cas (5%) par rifampicine-clofazimine, pour 3 cas (5%) par rifampicine-quinolone-minocycline, pour 1 cas (1.5%) par rifampicine-quinolone-dapsone, pour 1 cas (1.5%) par rifampicine-clofazimine-minocycline, et pour 1 cas par clarithromycine-ethoniamide-dapsone. Pour 2 cas la dapsone n'était pas utilisée en raison d'un déficit en G6PD, pour 1 cas en raison d'anémie. Pour 1 cas la rifampicine n'était pas utilisée en raison de son effet inducteur enzymatique et de son risque d'interaction avec la trithérapie anti-VIH du patient.

Les formes PB étaient traitées par les molécules de référence de la PCT c'est-à-dire par l'association rifampicine-dapsone dans 13 cas (87%). Les 2 cas (13%) restants étaient traités pour 1 cas (6.5%) par rifampicine-levofloxacine-dapsone, et pour 1 cas (6.5%) par rifampicine-minocycline-ofloxacine-clofazimine. Dans ce dernier cas la dapsone n'était pas utilisée en raison d'un déficit en G6PD.

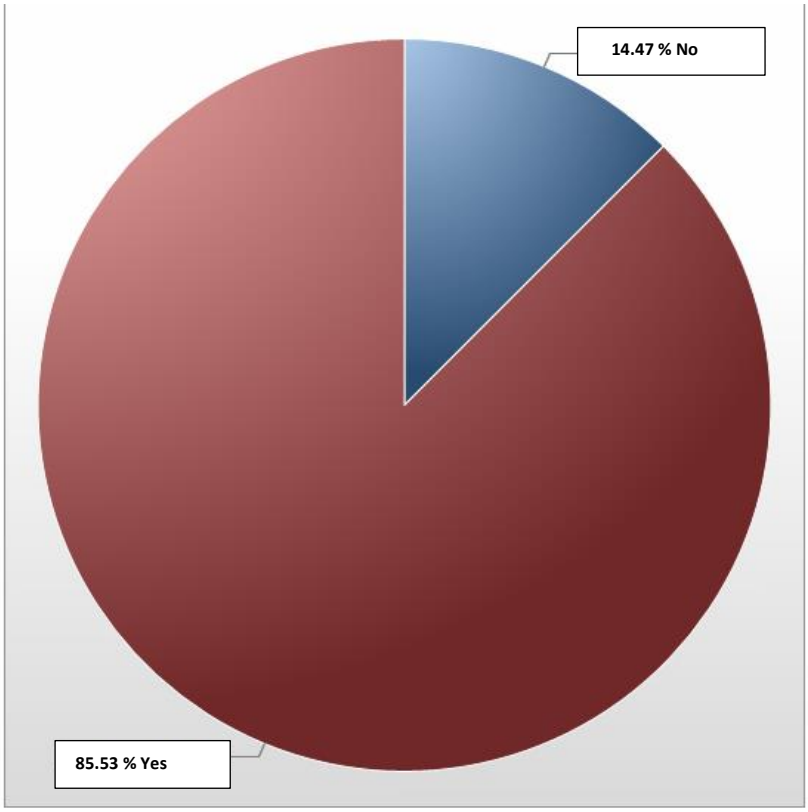

Figure 24 : Utilisation du traitement de référence toutes formes de lèpre confondues

La durée moyenne de traitement des formes MB était de 16.5 mois, la durée médiane était de 12 mois (premier quartile (Q1) de 12 mois / troisième quartile (Q3) de 24 mois).
La durée moyenne de traitement des formes PB était de 6.8 mois, la médiane était de 6 mois (Q1 de 6 mois / Q3 de 6 mois).
La rifampicine était administrée mensuellement dans 37 cas (70%) et quotidiennement dans 14 cas (26%) (fig.25).

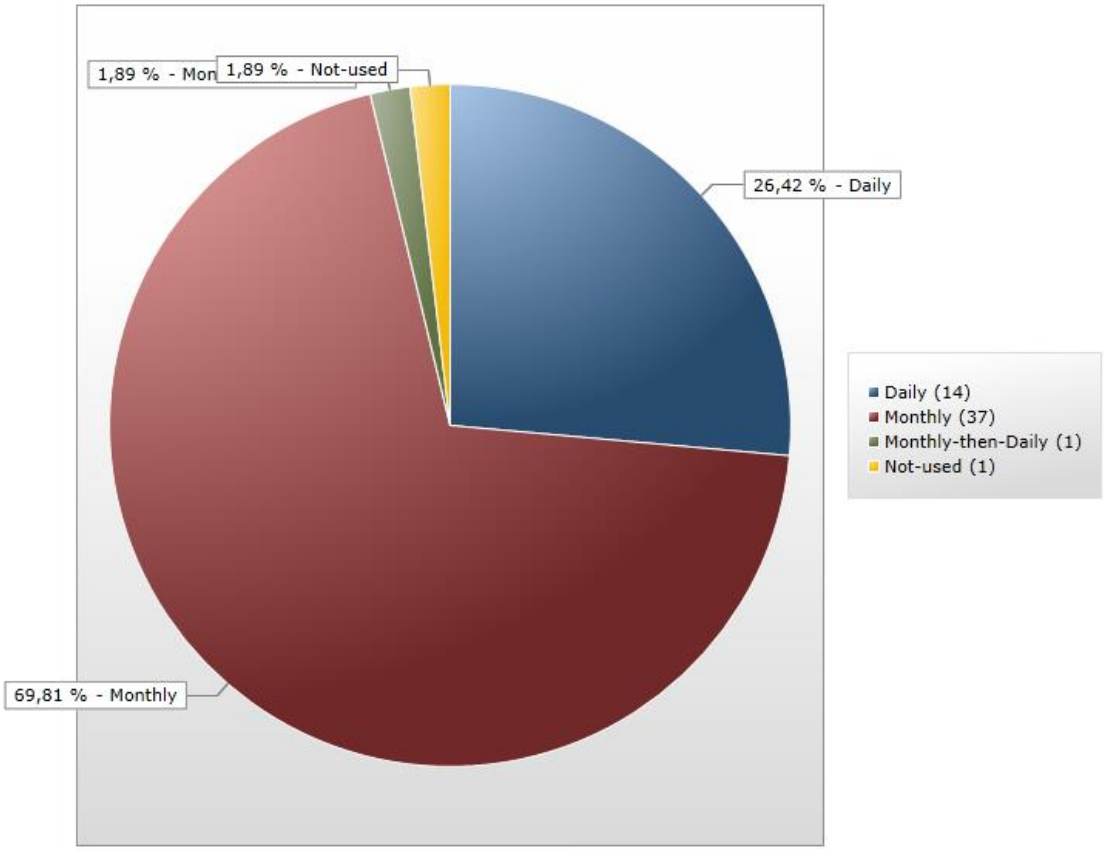

Figure 25 : Schéma d'administration de la rifampicine.

Une récidive après traitement était mentionnée dans 4 cas (4%), tous de forme MB. Elles étaient expliquées dans 2 cas par une inobservance au traitement. Dans un cas le traitement utilisé (rifampicine-ofloxacine-dapsone) n'était pas le traitement de référence. Dans un cas la durée de traitement était de 12 mois, et l'évolution de la récidive était favorable avec une durée de traitement de 24 mois.

Une utilisation de corticoïdes par voie générale afin de prévenir ou de traiter un état réactionnel était mentionnée dans 42 cas (43%). Une utilisation de thalidomide pour traiter une réaction de type-2 était mentionnée dans 5 cas (5%).
Les AINS était utilisés dans 3 cas (dans 2 cas pour traiter une réaction de type-1, et dans 1 cas pour traiter une atteinte rhumatologique). La ciclosporine était utilisée dans 1 cas pour traiter une réaction de type-1, l'azathioprine était utilisée dans 1 cas pour traiter une réaction de type-1, le methotrexate était utilisé dans 1 cas pour traiter une réaction de type-1. La pentoxifylline était utilisée dans 1 cas pour traiter une réaction de type-2. L'augmentation des doses de clofazimine à 300mg/jour était utilisée dans 2 cas (dans 1 cas pour traiter une réaction de type-1, dans 1 cas pour traiter une réaction de type 2).

3.2.2.7 Données liées au diagnostic

Les délais diagnostiques

Le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 2 ans et 7 mois ; le délai médian de 12 mois (minimum 1 mois / Q1 de 5 mois / Q3 de 3 ans / maximum 50 ans).
Le délai moyen entre le premier contact médical et le diagnostic était de 1 an et 5 mois ; le délai médian de 7 mois (minimum 15 jours / Q1 de 3 mois / Q3 de 2 ans / maximum 8 ans).
Le délai moyen entre l'immigration et le diagnostic était de 8 ans et 6 mois ; le délai médian de 5 ans (minimum 6 mois / Q1 de 3 ans / Q3 de 10 ans / maximum 42 ans).
Concernant la difficulté diagnostique : dans 20 cas (23%) le diagnostic était évoqué dès la première consultation, dans 27 cas (31.5%) le diagnostic était évoqué après des examens complémentaires ou l'avis du spécialiste, dans 18 cas (21%) le diagnostic était évoqué après de multiples consultations et des investigations prolongées, dans 21 cas (24.5%) le diagnostic était évoqué après la survenue de complications ou d'erreurs diagnostiques multiples. Ainsi le diagnostic était difficile dans près de la moitié des cas (45.5%).

Les diagnostics différentiels

Les 10 diagnostics différentiels évoqués les plus fréquemment étaient la sarcoïdose dans 15 cas (15%), une vasculite dans 9 cas (9%), une mycobactérie atypique cutanée dans 7 cas (7%), une dermohypodermite bactérienne dans 6 cas (6%), une tuberculose cutanée dans 5 cas (5%), un lupus dans 4 cas (4%), une urticaire dans 4 cas (4%), un syndrome de Sweet dans 4 cas (4%), une connectivite dans 3 cas (3%), une neuropathie diabétique dans 3 cas (3%).

Une granulomatose était évoquée dans 32 cas (32%) (sarcoïdose 15 cas / mycobactérie atypique cutanée 7 cas / tuberculose cutanée 5 cas / leishmaniose 2 cas / granulome annulaire 1 cas / syphilis 1 cas / granulomatose sans précision 1 cas) (fig.26).

Les diagnostics évoqués en raison de l'hypopigmentation des lésions étaient le pityriasis-versicolor dans 2 cas, le vitiligo dans 2 cas, un eczéma avec eczématides hypochromiantes dans 2 cas.

Les diagnostics différentiels neurologiques évoqués étaient une neuropathie diabétique dans 3 cas, une myélopathie cervicale dans 1 cas, une radiculalgie lombaire dans 1 cas, une polyneuropathie idiopathique dans 1 cas, une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique liée au VIH dans 1 cas.

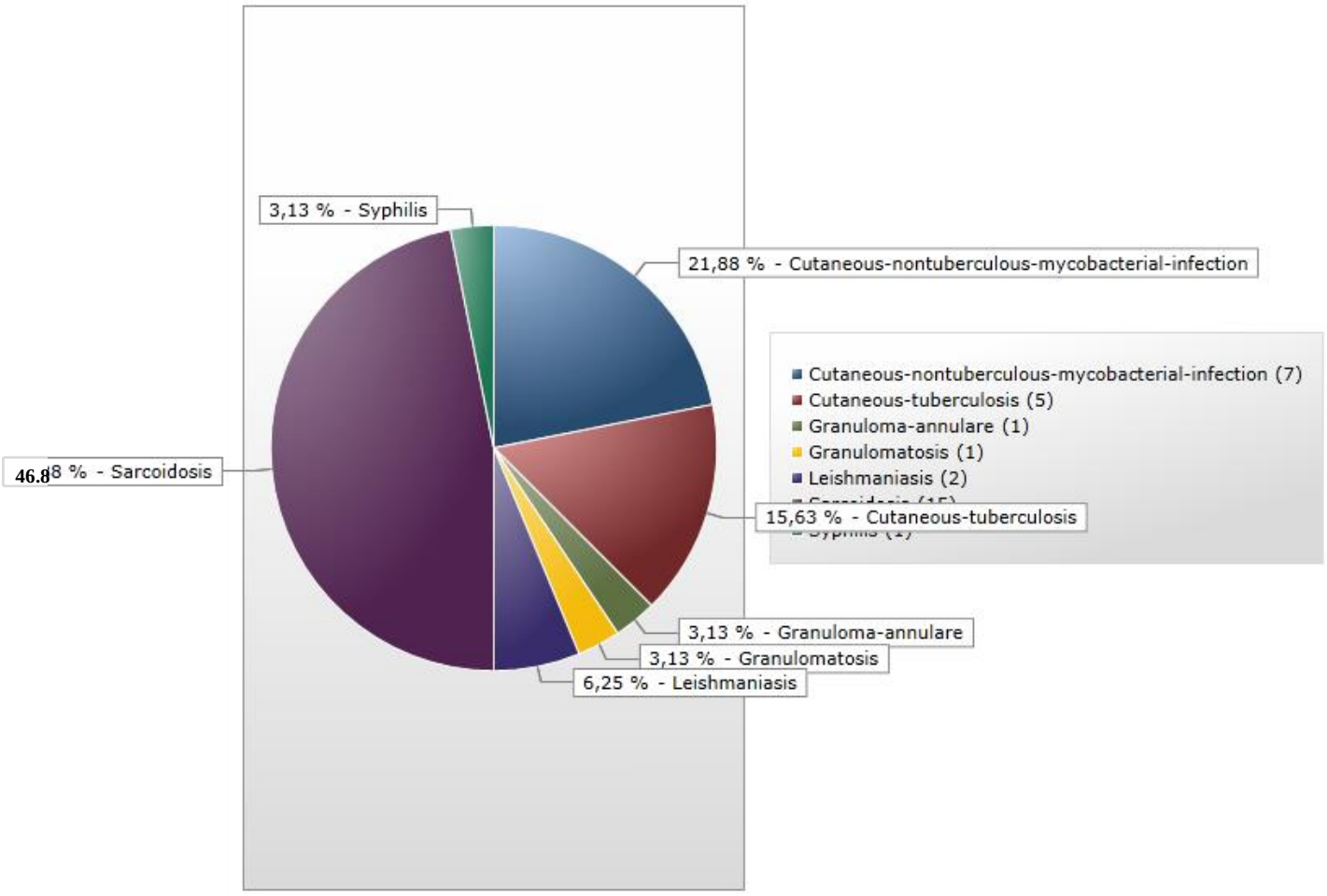

Figure 26 : Diagnostics différentiels, types de granulomatoses évoqués.

3.2.3 Analyse comparative

Comparaison des cas autochtones aux cas importés

La moyenne d'âge des cas autochtones (58.7 ans) était significativement plus élevée que la moyenne d'âge des cas importés (36.8 ans) (p=0.00007).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sex-ratio, les formes de lèpre selon la classification OMS et la fréquence des réactions de réversion.

Le délai moyen entre les symptômes et le diagnostic à l'échelle d'un test était significativement plus important pour les cas autochtones (9 ans et 4 mois) que pour les cas importés (1 an et 7 mois) (p=0.0035), il était à la limite de la significativité après correction de Bonferroni (seuil de significativité : p<0.0021). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le délai moyen entre le premier contact médical et le diagnostic.

Comparaison entre les sexes

Il y avait une tendance des femmes à faire d'avantage d'états réactionnels que les hommes (p=0.098).

Il n'y avait pas de différence significative entre hommes et femmes concernant l'âge, les formes de lèpre selon la classification OMS, la prévalence de signes rhumatologiques, la fréquence des signes neurologiques au diagnostic, la fréquence des formes neurologiques pures, le délai entre les symptômes et le diagnostic, le délai entre le premier contact médical et le diagnostic.

Comparaison entre les formes PB et MB de la classification OMS

Il y avait significativement plus de signes neurologiques au diagnostic dans les formes PB par rapport aux formes MB (p=0.0020).

Il y avait une tendance d'un délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic plus long pour les formes MB (2 ans et 11 mois) par rapport aux formes PB (1 an et 1 mois) (p=0.087).

Il n'y avait pas de différence significative entre les formes PB et les formes MB concernant l'âge, la fréquence des formes neurologiques pures, la prévalence des signes rhumatologiques, le délai entre le premier contact médical et le diagnostic, le délai entre l'importation et le diagnostic.

Comparaison de la survenue d'états réactionnels en fonction du schéma d'administration de la rifampicine

Il n'y avait pas de différence significative de fréquence de survenue d'un état réactionnel entre les cas ayant reçu de la rifampicine quotidiennement par rapport aux cas ayant reçu de la rifampicine mensuellement.

4 Discussion

4.1 Discussion de la méthode / limites et forces de l'étude

4.1.1 Revue de la littérature/biais de publication

Notre objectif initial était de réaliser une étude descriptive des cas de lèpre en Europe, notamment à la recherche de cas autochtones. La lèpre est une pathologie très rare en Europe avec une incidence estimée à moins de 100 cas par an (3). Le champ de notre étude était donc à la fois international et concernait une maladie à faible incidence, un travail prospectif était inadapté puisqu'il aurait nécessité une étude multicentrique de longue durée.

En France, la lèpre ne fait plus partie des maladies à déclaration obligatoire depuis 1986. De plus, l'ALD-15 « lèpre » a été confondue avec l'ALD 29 «tuberculose active » par le décret n° 2004-1049 du 4 octobre 2004, rendant l'individualisation des cas très complexe (47). Une étude rétrospective à partir des dossiers patients était par ailleurs difficile à mener en raison de la rareté de la pathologie. La réalisation d'une revue de la littérature européenne nous a donc semblé être la méthode la plus adaptée à nos objectifs.

L'analyse des cas publiés nous a toutefois exposés au biais de publication. Nos cas pourraient donc être plus graves et/ou plus atypiques que la réalité des cas incidents. Nous pourrions également être exposés à une surreprésentation des cas autochtones et des cas en provenance de centres à forte activité universitaire par rapport à la réalité.

4.1.2 Méthode de recherche/équation de recherche initiale

Nous avons recherché les articles à étudier dans la base de données Pubmed avec l'équation de recherche : (leprosy)[Title/Abstract] OR (Hansen's disease)[Title/Abstract] OR (M.leprae)[Title/Abstract]. Nous avons appliqué le filtre de langue : articles en anglais ou en français, et le filtre du type d'article : Case reports.

Pour davantage d'exhaustivité nous aurions pu utiliser des bases de données multiples (Cochrane, Embase), la base de données Pubmed reste toutefois une source large et fournie de publications. Nous avons appliqué le filtre Case reports, ce qui nous privait des grandes séries et des revues, mais les rares publications européennes de ce type avaient le désavantage de rarement correspondre à la période étudiée et ne décrivaient pas de manière précise et individuelle les cas (ex : Active leprosy in Greece: a 20-year survey (1988-2007)(48) ; Leprosy in Denmark 1980-2010: a review of 15 cases (49)). De plus, l'inclusion de telles séries nous aurait exposés à un biais de sélection important par effet centre.

En plus des articles en anglais, la recherche d'articles en français avait l'avantage de permettre une inclusion plus étendue mais nous a exposés à un biais de sélection avec un risque de surreprésentation de cas diagnostiqués en France. En effet, sur les 16 articles originaires de services français, 13 étaient en langue française. Enfin, l'utilisation de trois mots clefs au sein de notre équation de recherche nous a semblé être un moyen efficace pour omettre le moins d'articles possible. Ainsi à notre connaissance, notre étude représente la plus grande revue de cas de lèpre européens au 21ème siècle.

4.2 Discussion des résultats de l'analyse descriptive

4.2.1 Données temporelles

Les cas de lèpre européens publiés étaient en globale augmentation entre la période 2000-2004 (13 cas) et la période 2015-2020 (21 cas), passant par un maximum sur la période 2009-2014 (35 cas). Cela pourrait être le reflet d'une augmentation de l'incidence de la maladie en lien avec l'augmentation des vagues migratoires. D'après les données de l'OCDE, on comptait 3 millions de migrants entrés en Europe en 2005 contre 4.6 millions en 2017 (50).

4.2.2 Données concernant les auteurs

La spécialité du service des auteurs était dans 44% des cas la dermatologie et dans 11% des cas la neurologie. Dans 45% des cas il s'agissait d'un service d'une autre spécialité. Ainsi, si on décrit classiquement la lèpre comme une pathologie neuro-cutanée, de nombreuses spécialités étaient confrontées à sa prise en charge et à son diagnostic. On peut citer notamment la médecine interne (10%) et la rhumatologie (5%), leur implication est à rapprocher des manifestations rhumatologiques de la maladie décrites par Chauhan et al (28).
Le pays du service des auteurs peut être raisonnablement considéré comme le pays du diagnostic du cas. Ils étaient majoritairement italiens (23.5%), français (16.5%), allemands (15.5%), originaires du Royaume-Uni (14.5%), ou espagnols (13%). L'importante population globale et immigrée de ces pays pourrait expliquer qu'ils concentrent 83% des cas.

4.2.3 Données géographiques

Les cas autochtones représentaient 10% des cas publiés (10 cas). Si on exclut le cas de contamination d'un chirurgien allemand par AES lors d'une intervention chez un patient lépreux, le lieu de contamination de tous les cas était le bassin méditerranéen. Ainsi, des

foyers actifs de la maladie semblent persister en Grèce, en Italie, au Portugal et en Espagne. En effet dans la littérature, Kyriakis et al rapportent 26 cas de lèpres autochtones en Grèce entre 1988 et 2007 (48). En Italie, Massone et al rapportent 12 cas de lèpres autochtones entre 1990 et 2009 (51). Au Portugal, Medeiros et al rapportent 66 cas de lèpres autochtones entre 1988 et 2003 dans les alentours de Lisbonne (52). Enfin en Espagne, Normann et al rapportent 5 cas de lèpres autochtones entre 1989 et 2015 (53). Ces données suggèrent une contamination de notre cas au Portugal.

L'origine géographique des cas importés était l'Amérique du Sud (28%), l'Afrique subsaharienne (23.5%), le sous-continent indien (18%) et l'Asie du Sud-Est (11%). Ces résultats sont le reflet combiné de l'importante activité migratoire de ces zones géographiques et de la forte incidence de la maladie dans ces pays (3). La lèpre pourra donc être évoquée chez des voyageurs ou des migrants de provenances très variées.

4.2.4 Données cliniques

Sexe

Le sex-ratio était de 1.65 avec 62% de cas masculins. Cela pourrait s'expliquer par une immigration plus importante de sujets masculins en Europe, mais également par une propension intrinsèque de la maladie à toucher plus fréquemment les hommes. Dans la littérature, le sex-ratio (hommes/femmes) est par exemple de 1.09 au Brésil (54), de 1.18 au Bénin (55), de 1.8 en Ethiopie (56), de 2.5 en Chine (57), et de près de 3.0 en Inde (58). Ces données concordent avec celles d'autres infections à mycobactéries, notamment la tuberculose qui touche également plus fréquemment les sujets masculins avec un sex-ratio autour de 1.7 (59).

Formes de lèpre selon la classification OMS / Etats réactionnels

Les formes de lèpre selon la classification OMS étaient MB dans 84% des cas et PB dans les 16% restants. La proportion de formes MB était un peu plus importante que dans la série italienne de Beltrame et al (20) décrivant 66% de formes MB. Cela s'explique probablement par un biais de publication en faveur des formes MB, plus sévères et plus à risque de complications.

La description d'un état réactionnel dans 41% des cas était un résultat cohérent avec ce qui a déjà été rapporté (16).

Manifestations cliniques particulières

Des manifestations rhumatologiques étaient rapportées dans près d'un tiers des cas et constituaient le motif principal de consultation dans 11% des cas. Une meilleure connaissance des signes articulaires, bien décrits par Chauhan et al (28), pourrait donc permettre une meilleure prise en charge diagnostique. Une lèpre pourrait par exemple être évoquée devant un tableau de pseudo polyarthrite rhumatoïde immunonégative chez un patient migrant. Devant cette situation, la recherche de lésions cutanées silencieuses pourrait avoir un grand intérêt.

Une co-infection avec le VIH était rapportée dans 8% des cas. L'infection par le VIH ne semble toutefois pas représenter un sur-risque de développement de la lèpre ni de développement des formes MB (10) (60). Cet état de fait souligne d'ailleurs l'implication importante de l'immunité innée dans la contraction de la maladie. Notre résultat découle vraisemblablement d'un biais de publication.

Une association avec un traitement anti-TNF alpha était rapportée dans 2 cas (2%). Les anti-TNF alpha sont connus pour favoriser les infections, et notamment la tuberculose qui doit être recherchée et traitée avant toute première prescription (61). Peu de données sont disponibles concernant leur effet sur la lèpre, et des études spécifiques seraient nécessaires pour en préciser l'impact. Dans l'attente, chez les sujets à risque de la maladie (notamment chez les migrants), il semblerait prudent, par analogie avec la tuberculose, de la rechercher et de la traiter avant la première prescription d'anti-TNF. Cette recherche pourrait s'intégrer dans l'examen dermatologique systématique pré-biothérapie.

4.2.5 Données liées au diagnostic

Les délais diagnostiques

Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 12 mois. Ce résultat est identique à celui de la série italienne de Beltrame et al (20). Le délai maximum de 50 ans illustre le retard diagnostique parfois rencontré, qui peut être à l'origine de complications pour le malade mais également d'un risque accru de contacts et de contaminations à l'échelle de la population.

Le délai médian entre le premier contact médical et le diagnostic était de 7 mois, avec un maximum de 8 ans. Ainsi le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic n'est expliqué

qu'en partie par la difficulté médicale à le poser. Ce délai pourrait être dû à un retard de consultation des malades, qui s'expliquerait par le caractère asymptomatique des lésions cutanées, par la difficulté d'accès aux soins des migrants et notamment des migrants illégaux (7), mais également par la peur des malades d'être stigmatisés (51).

Le délai médian entre l'immigration et le diagnostic était de 5 ans, ce qui est supérieur au délai de 3 ans de la série italienne de Beltrame et al (20). Il faut surtout souligner que dans notre étude, comme dans la série italienne, ce délai médian est supérieur de plusieurs années au délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic. Ceci semble supposer que la majorité des formes importées en Europe sont des infections latentes devenant symptomatiques après plusieurs années passées sur le territoire. Un suivi médical prolongé des migrants semble donc nécessaire pour diminuer le retard diagnostique de la pathologie.

Les diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel le plus souvent évoqué était celui de sarcoïdose (15% des cas). Cela pourrait s'expliquer par la proximité histologique de la lèpre tuberculoïde et de la sarcoïdose, se manifestant toutes deux par la présence de granulomes épithelioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse. Ainsi face à une granulomatose cutanée, il conviendra avant tout d'exclure une étiologie infectieuse. La sarcoïdose (granulomatose idiopathique) devra rester un diagnostic d'élimination.

Nous avons été surpris de l'évocation dans 6% des cas du diagnostic de dermohypodermite bactérienne. La survenue d'une réaction de réversion dans une lèpre tuberculoïde peut se présenter sous la forme d'un tableau aigü de pseudo érysipèle et peut expliquer ces résultats (fig.27). L'absence d'évolution favorable sous antibiothérapie et la présence de signes neurologiques doivent permettre de redresser le diagnostic.

Figure 27 : Placard inflammatoire bien limité, pseudo-erysipeloïde, révélant une lèpre d'après Gomez-moyano et al.

4.3 Discussion des résultats de l'analyse comparative

4.3.1 Comparaison des cas autochtones aux cas importés

La moyenne d'âge au diagnostic des cas autochtones (58.7 ans) était significativement plus élevée que la moyenne d'âge des cas importés (36.8 ans) (p=0.00007). Cela pourrait s'expliquer par une immigration préférentielle de sujets jeunes contaminés avant leur arrivée en Europe, alors que la contamination des sujets autochtones se répartirait plus aléatoirement sur l'échelle des âges. Par ailleurs, la dénutrition pourrait diminuer la phase de latence de l'infection et précipiter l'entrée dans la maladie des sujets migrants. Enfin, une différence de délai entre les symptômes et le diagnostic semble expliquer une part de ce résultat. En effet dans notre étude, le délai moyen entre les symptômes et le diagnostic était significativement plus important pour les cas autochtones (9 ans et 4 mois) que pour les cas importés (1 an et 7 mois) (p=0.0035). Il était à la limite de la significativité après correction de Bonferroni (seuil de significativité : p<0.0021). Toutefois ce résultat est renforcé par sa concordance avec les observations de Norman et al (53). Il pourrait s'expliquer par une suspicion diagnostique plus fréquente chez les sujets immigrés par rapport aux sujets autochtones.

Dans notre étude, le délai entre le premier contact médical et le diagnostic était de 33 mois pour les cas autochtones et de 13 mois pour les cas importés, mais sans différence significative (p=0.22), ce qui pourrait résulter d'un manque de puissance.

Les manifestations cliniques particulières, notamment neurologiques, dépendent des formes de lèpre selon la classification OMS (12). De plus l'échantillon attendu pour ces manifestations et pour les cas de lèpre autochtones était faible. Ainsi nous n'avons pas

comparé la fréquence des formes cliniques particulières entre les cas autochtones et les cas importés pour éviter une inflation inutile du risque alpha. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative de formes de lèpre selon la classification OMS entre les cas autochtones et les cas importés.

4.3.2 Comparaison entre les sexes

Les états réactionnels sont connus pour être plus fréquents durant la grossesse et le post-partum, ce qui est à rapprocher des modifications immunitaires de ces périodes (10). La tendance des femmes dans notre étude à faire davantage d'états réactionnels que les hommes (p=0.098) est cohérente avec les données de la littérature (62). Ceci pourrait résulter des différences immunitaires existantes entre les sexes et bien connues par exemple pour les maladies auto-immunes. Notre cas illustre donc cette tendance puisqu'au cours de sa maladie notre patiente a présenté à la fois une réaction immunitaire de type 1 et une réaction immunitaire de type 2.

Contrairement à ce qui était attendu et sans que nous puissions l'expliquer, il n'y avait pas de différence significative entre les sexes concernant la fréquence relative des formes PB et MB. Les hommes sont pourtant réputés faire d'avantage de formes MB que les femmes pour les mêmes raisons supposées de différences immunitaires (56).

4.3.3 Comparaison entre les formes PB et MB de la classification OMS

Comme attendu, les signes neurologiques au diagnostic étaient plus fréquents dans les formes PB que dans les formes MB (p=0.0020). En effet, c'est l'infiltration granulomateuse propre aux formes PB qui est associée aux dégâts neurologiques (12).

La tendance d'un délai plus long entre les premiers symptômes et le diagnostic pour les formes MB (2 ans et 11 mois) par rapport aux formes PB (1 an et 1 mois) (p=0.087) pourrait ainsi s'expliquer par la survenue plus tardive du syndrome neuro-cutané dans les formes MB.

Les formes MB ont un temps d'incubation plus long que les formes PB (10), et nous nous attendions à un délai entre l'importation et le diagnostic plus long, et à un âge au diagnostic plus élevé pour les formes MB. Nous avons été surpris de l'absence de différence concernant ces données, et nous n'expliquons pas ce résultat.

4.3.4 Comparaison concernant les états réactionnels

La PCT est connue pour favoriser les états réactionnels. Dans notre étude il n'y avait pas de différence significative de survenue de ces complications entre les cas ayant reçu de la rifampicine quotidiennement par rapport aux cas ayant reçu de la rifampicine mensuellement. Les variations dans le schéma d'administration de la rifampicine ne semblent donc pas avoir une influence majeure sur le développement de réactions immunitaires. Il serait toutefois intéressant d'étudier précisément les paramètres du schéma thérapeutique favorisant les états réactionnels pour optimiser le rapport bénéfice risque de la PCT. En effet, ces complications sévères surviennent actuellement dans plus de 30% des cas (16).

5 Conclusion

Notre étude décrit, à partir des cas publiés, l'état de la lèpre en Europe entre 2000 et 2020. La lèpre n'a pas disparu en Europe et des cas autochtones persistent notamment dans le pourtour méditerranéen. Cette pathologie, pouvant se présenter sous différentes formes cliniques, ne devrait pas être oubliée. En effet, un délai diagnostique important pourrait favoriser les contaminations secondaires. De plus, les vagues d'immigration contribuent à l'importation de la maladie sur le continent. En raison de son incubation longue, l'impact de cette immigration ne pourra être évalué que dans le futur. En Europe, l'arrêt de la vaccination systématique par le BCG pourrait favoriser la transmission de la pathologie. A l'avenir, un recensement précis de la maladie, idéalement coordonné à l'échelle européenne, nous semble justifié afin de mieux connaître et anticiper son évolution épidémiologique.

6 Bibliographie

1. Wood SR. A short history of leprosy in postage stamps. Proc R Soc Med. août 1974;67(8):717-9.

2. Noordeen SK. History of chemotherapy of leprosy. Clin Dermatol. févr 2016;34(1):32-6.

3. World Health Organization. WHO | Leprosy: new data show steady decline in new cases [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/neglected_diseases/news/Leprosy-new-data-show-steady-decline-in-new-cases/en/

4. Gómez-Camarasa C, Rodríguez-Granger J, Cañadas-Moreno O, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Cobo F. Autochthonous lepromatous leprosy in a Spanish woman with burns on both feet and skin lesions. Lepr Rev. déc 2016;87(4):532-5.

5. Becker SL, Mawlood DA, Janssen A, Heinricy L, Janssen E, Vogt T, et al. Multibacillary leprosy in a migrant from Afghanistan: A disease not to be forgotten. Travel Med Infect Dis. 2017;19:66-7.

6. Balestrino A, Riccardi N, Fiaschi P, Anania P, Martinoli C, Gennaro S. Endoneural abscess of common popliteal nerve as first clinical manifestation of leprosy: the first reported case in history in a low-incidence country. J Prev Med Hyg. juin 2020;61(2):E148-51.

7. Massone C, Brunasso AMG, Noto S, Campbell TM, Clapasson A, Nunzi E. Imported leprosy in Italy. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. août 2012;26(8):999-1006.

8. Public Health England. Leprosy: memorandum (2012) [Internet]. GOV.UK. [cité 7 oct 2020]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/publications/leprosy-memorandum-2012

9. Bret S, Flageul B, Girault P-Y, Lightburne E, Morand J-J. [Epidemiological survey of leprosy conducted in metropolitan France between 2009 and 2010]. Ann Dermatol Venereol. mai 2013;140(5):347-52.

10. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. Lancet Lond Engl. 10 avr 2004;363(9416):1209-19.

11. Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature. 22 févr 2001;409(6823):1007-11.

12. Flageul B. Lèpre. In: Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6ème. Elsevier Masson; 2017. p. 124-31.

13. Scollard DM, McCormick G, Allen JL. Localization of Mycobacterium leprae to endothelial cells of epineurial and perineurial blood vessels and lymphatics. Am J Pathol. mai 1999;154(5):1611-20.

14. Hastings RC, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Franzblau SG. Leprosy. Clin Microbiol Rev. juill 1988;1(3):330-48.

15. Sauer MED, Salomão H, Ramos GB, D'Espindula HRS, Rodrigues RSA, Macedo WC, et al. Genetics of leprosy: Expected-and unexpected-developments and perspectives. Clin Dermatol. févr 2016;34(1):96-104.

16. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. J Am Acad Dermatol. oct 2014;71(4):795-803.

17. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc. sept 1966;34(3):255-73.

18. WHO Study Group on Chemotherapy of Leprosy (1993 : Geneva S, Organization WH. Chemotherapy of leprosy : report of a WHO study group [meeting held in Geneva from 1 to 5 November 1993] [Internet]. World Health Organization; 1994 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/39877

19. Leprosy WEC on, Organization WH. WHO Expert Committee on leprosy : eighth report [Internet]. World Health Organization; 2012 [cité 9 oct 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/75151

20. Beltrame A, Barabino G, Wei Y, Clapasson A, Orza P, Perandin F, et al. Leprosy in Refugees and Migrants in Italy and a Literature Review of Cases Reported in Europe between 2009 and 2018. Microorganisms. 24 juill 2020;8(8).

21. Shereef PH, Thomas M. Hypopigmented macules in leprosy--a histopathological and histochemical study of melanocytes. Indian J Lepr. juin 1992;64(2):189-91.

22. Lawn SD, Wood C, Lockwood DN. Borderline tuberculoid leprosy: an immune reconstitution phenomenon in a human immunodeficiency virus-infected person. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 janv 2003;36(1):e5-6.

23. Marrou K, Mahé E, Hadj-Rabia S, Fraitag S, Flageul B, Buffet P, et al. [What is your diagnosis? Annular hypopigmented skin lesions in a 6-year-old child]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. juill 2005;12(7):1145-7.

24. Landais C, Graffin B, Leyral G, Boyé T, Carli P, Carsuzaa F. [Lepromatous leprosy revealed by a swollen hands syndrome]. Med Mal Infect. janv 2009;39(1):55-6.

25. Golberg O, Burd R, Sahota A, Wiselka M. Fever, nodulobullous eruption and swollen ears. Clin Exp Dermatol. oct 2013;38(7):811-3.

26. Hastings RC, Brand PW, Mansfield RE, Ebner JD. Bacterial density in the skin in lepromatous leprosy as related to temperature. Lepr Rev. avr 1968;39(2):71-4.

27. Mahajan PM, Jogaikar DG, Mehta JM. A study of pure neuritic leprosy: clinical experience. Indian J Lepr. juin 1996;68(2):137-41.

28. Chauhan S, Wakhlu A, Agarwal V. Arthritis in leprosy. Rheumatol Oxf Engl. déc 2010;49(12):2237-42.

29. Malik ANJ, Morris RW, Ffytche TJ. The prevalence of ocular complications in leprosy patients seen in the United Kingdom over a period of 21 years. Eye Lond Engl. juin 2011;25(6):740-5.

30. Marzano AV, Tosi D, Cusini M, Nunzi E, Massone C, Crosti C. Facial reversal reaction: a dermatological emergency. J Dermatol. févr 2012;39(2):203-5.

31. Medeiros S, Fernandes C, Martins N, Machado J, Kutzner H, Afonso A, et al. Hansen's disease in an HIV patient complicated by deep vein thrombosis: a rare complication of thalidomide therapy. Eur J Dermatol EJD. juin 2009;19(3):272-3.

32. Tatipally S, Srikantam A, Kasetty S. Polymerase Chain Reaction (PCR) as a Potential Point of Care Laboratory Test for Leprosy Diagnosis-A Systematic Review. Trop Med Infect Dis. 1 oct 2018;3(4).

33. Gurung P, Gomes CM, Vernal S, Leeflang MMG. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. nov 2019;25(11):1315-27.

34. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, Kai M, Suffys P, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. déc 2018;24(12):1305-10.

35. Reid R. Fite's Acid Fast Stain - Leprosy. :4.

36. Butt KI, Kawatsu K, Wang T, Maeda Y, Izumi S. Immunopathological stain of lipoarabinomannan-B (LAM-B) for diagnosis of leprosy. Nihon Rai Gakkai Zasshi. mars 1993;62(1):13-20.

37. Gomez-Moyano E, Crespo-Erchiga A, Sanz-Trelles A, Vera-Casaño A, Fajardo FS, Iglesia JMR, et al. Large infiltrated erythematous and scaly plaque on the cheek and thickened earlobe. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 avr 2010;50(7):1015-6, 1068-9.

38. Zenha EMR, Ferreira M a. N, Foss NT. Use of anti-PGL-1 antibodies to monitor therapy regimes in leprosy patients. Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol. oct 2009;42(10):968-72.

39. Pottecher P, Flageul B, Sibileau E, Laredo J-D, Bousson V. Peripheral hypertrophic neuropathy due to leprosy: Ultrasound and MR imaging findings. Diagn Interv Imaging. avr 2016;97(4):471-3.

40. Asia WHORO for S-E. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy [Internet]. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127

41. Yawalkar SJ, McDougall AC, Languillon J, Ghosh S, Hajra SK, Opromolla DV, et al. Once-monthly rifampicin plus daily dapsone in initial treatment of lepromatous leprosy. Lancet Lond Engl. 29 mai 1982;1(8283):1199-202.

42. Rees RJ. Rifampicin: the investigation of a bactericidal antileprosy drug. Lepr Rev. juin 1975;46(2 Suppl):121-4.

43. Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH, COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. BMJ. 5 avr 2008;336(7647):761-4.

44. Feenstra SG, Pahan D, Moet FJ, Oskam L, Richardus JH. Patient-related factors predicting the effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in contacts: 6 year follow up of the COLEP cohort in Bangladesh. Lepr Rev. sept 2012;83(3):292-304.

45. Mieras L, Anthony R, van Brakel W, Bratschi MW, van den Broek J, Cambau E, et al. Negligible risk of inducing resistance in Mycobacterium tuberculosis with single-dose rifampicin as post-exposure prophylaxis for leprosy. Infect Dis Poverty. 8 juin 2016;5(1):46.

46. Merle CSC, Cunha SS, Rodrigues LC. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. Expert Rev Vaccines. févr 2010;9(2):209-22.

47. ameli.fr - Incidence [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/incidence/ald-30-en-2004.php

48. Kyriakis KP. Active leprosy in Greece: a 20-year survey (1988-2007). Scand J Infect Dis. août 2010;42(8):594-7.

49. Aftab H, Nielsen SD, Bygbjerg IC. Leprosy in Denmark 1980-2010: a review of 15 cases. BMC Res Notes. 5 janv 2016;9:10.

50. Données [Internet]. Portail sur les données migratoires. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://migrationdataportal.org/fr/data

51. Massone C, Clapasson A, Nunzi E. Borderline lepromatous leprosy in an Italian man. Am J Trop Med Hyg. févr 2013;88(2):211.

52. Medeiros S, Catorze MG, Vieira MR. Hansen's disease in Portugal: multibacillary patients treated between 1988 and 2003. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. janv 2009;23(1):29-35.

53. Norman FF, Fanciulli C, Pérez-Molina J-A, Monge-Maillo B, López-Vélez R. Imported and autochthonous leprosy presenting in Madrid (1989-2015): A case series and review of the literature. Travel Med Infect Dis. août 2016;14(4):331-49.

54. Nazario AP, Ferreira J, Schuler-Faccini L, Fiegenbaum M, Artigalás O, Vianna FSL. Leprosy in Southern Brazil: a twenty-year epidemiological profile. Rev Soc Bras Med Trop. avr 2017;50(2):251-5.

55. Gnimavo RS, Djossou P, Sopoh GE, Anagonou GE, Barogui YT, Wadagni AAC, et al. Trends of the leprosy control indicators in Benin from 2006 to 2018. BMC Public Health. 18 août 2020;20(1):1254.

56. Ramos JM, Martínez-Martín M, Reyes F, Lemma D, Belinchón I, Gutiérrez F. Gender differential on characteristics and outcome of leprosy patients admitted to a long-term care rural hospital in South-Eastern Ethiopia. Int J Equity Health. 4 oct 2012;11:56.

57. Liu Y-Y, Yu M-W, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000-2015. Int J Dermatol. déc 2018;57(12):1492-9.

58. Jindal N, Shanker V, Tegta GR, Gupta M, Verma GK. Clinico-epidemiological trends of leprosy in Himachal Pradesh: a five year study. Indian J Lepr. déc 2009;81(4):173-9.

59. Hertz D, Schneider B. Sex differences in tuberculosis. Semin Immunopathol. 2019;41(2):225-37.

60. Ustianowski AP, Lawn SD, Lockwood DNJ. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. Lancet Infect Dis. juin 2006;6(6):350-60.

61. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis. mars 2010;69(3):522-8.

62. Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, Theetranont C, Rangdaeng S, Morens DM. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. Int J Lepr Mycobact Dis Off Organ Int Lepr Assoc. déc 1994;62(4):559-67.

La lèpre en Europe, à propos d'une observation et analyse des cas publiés entre 2000 et 2020.

Résumé

Introduction : Environ 210 000 cas de lèpre ont été diagnostiqués dans le monde en 2018. En Europe, la situation épidémiologique est mal connue notamment concernant les cas autochtones.

Matériels et méthode : Nous avons réalisé une revue de la littérature des cas de lèpre européens publiés entre 2000 et 2020 à partir des données de Pubmed.

Résultats : Nous avons rapporté un cas de lèpre européen autochtone diagnostiqué au CHU d'Amiens en 2018. Ce cas était compliqué de réaction immunitaire de type 1 et de type 2. Notre revue a analysé 98 cas, dont 10 cas autochtones originaires pour 9 d'entre eux du bassin méditerranéen. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était de 2 ans et 7 mois. Par ailleurs, notre travail a décrit le service des auteurs, le pays du diagnostic des cas, l'origine des cas importés et les paramètres cliniques des malades. Nous avons également comparé les cas autochtones aux cas importés. L'âge (p=0.00007) et le délai entre les symptômes et le diagnostic (p=0.0035) étaient plus importants pour les cas autochtones.

Discussion : Des foyers actifs de lèpre persistent donc en Europe, notamment en Grèce, au Portugal, en Espagne et en Italie. Le diagnostic est difficile et le délai diagnostique important en particulier dans les cas autochtones, pouvant favoriser les contaminations.

Conclusion : Une surveillance précise des cas incidents de lèpre en Europe semblerait nécessaire, ce d'autant que l'importance des vagues d'immigration pourrait favoriser une recrudescence de la maladie.

Mots-clefs : lèpre, maladie de Hansen, autochtone, Europe, épidémiologie, présentation de cas, revue de la littérature

Leprosy in Europe, about an observation and analysis of cases published between 2000 and 2020.

Abstract

Introduction: Approximately 210,000 cases of leprosy were diagnosed worldwide in 2018. In Europe, the epidemiological situation is poorly understood, particularly regarding indigenous cases.

Material and methods: We carried out a review of European leprosy cases published between 2000 and 2020 using data from Pubmed.

Results: We reported a case of indigenous European leprosy diagnosed at the Amiens University Hospital in 2018. This case was complicated by type 1 and type 2 immune reactions. Our review analyzed 98 cases, including 10 indigenous cases. Nine of them came from the Mediterranean area. The average time from symptom onset to diagnosis was 2 years and 7 months. In addition, we described the author's department, the cases' country of diagnosis, the origin of the imported cases and the clinical manifestations of the patients. We also compared native cases with imported cases. Age (p = 0.00007) and time between symptoms and diagnosis (p = 0.0035) were higher for native cases.

Discussion: Active foci of leprosy therefore persist in Europe, particularly in Greece, Portugal, Spain and Italy. The diagnosis is difficult and the diagnostic delay is long, especially in indigenous cases, which can lead to an increased risk of contamination.

Conclusion: Precise surveillance of leprosy cases in Europe seems necessary, especially since increasing immigration could favor a resurgence of the disease.

Keywords : leprosy, Hansen's disease, indigenous, Europe, epidemiology, case reports, review literature