

■ DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA LÈPRE

Marc Géniaux

INTRODUCTION

L'examen anatomo-pathologique, au même titre que la bacilloscopie, n'a plus sa place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique de la lèpre recommandée par l'OMS.

Il en résulte une perte, au prix d'un préjudice certain, des connaissances théoriques et pratiques utiles dans cette discipline chez les praticiens de terrain mais aussi chez les experts actuels ou en formation des consultations spécialisées ou des centres de référence. N'oublions pas que la classification de Ridley et Jopling, qui a tant apporté au progrès dans notre compréhension de la maladie, est et reste avant tout, un concept anatomo-pathologique.

De ce fait, lorsque cet examen est pratiqué :

- dans les pays où la lèpre est l'exception, au même titre que pour la clinique, le risque essentiel est le diagnostic par défaut et de multiples publications en font état,
 - dans les pays d'endémie, le risque majeur est le diagnostic par excès, excès de spécialisation et méconnaissance clinique et/ou anatomo-pathologique des autres pathologies dermatologiques granulomateuses.
- Il nous a donc semblé utile de rappeler à l'usage de ceux qui ont oublié et de ceux qui ne l'ont pas appris ;
- les critères positifs et négatifs du diagnostic anatomo-pathologique de la lèpre,
 - les aspects anatomo-pathologiques caractéristiques des formes anatomo-cliniques selon la classification de Ridley et Jopling,
 - les aspects anatomo-pathologiques des états réactionnels,
 - les caractères distinctifs des principaux diagnostics différentiels,
- Ceci autour d'une discussion sur les infiltrats granulomateux cutanés.

LE GRANULOME LÉPREUX ET SES CELLULES CONSTITUTIVES

Le granulome est défini habituellement comme une réaction inflammatoire pro-

liférative chronique constituée de cellules mononuclées (lymphocytes et macrophages mononuclées) à laquelle s'ajoute inconstamment, et en nombre variable, des cellules épithélioïdes et des cellules géantes multinuclées. Il est souvent associé à des phénomènes de nécrose et de fibrose. La majorité des maladies granulomateuses infectieuses, allergiques ou autres ont une évolution mutilante, destructrice et cicatricielle qui fait leur gravité.

Les macrophages dérivent des monocytes sanguins. Leur stimulation et leur activation, selon l'état immunitaire du sujet, leur font prendre des morphologies différentes correspondant à des fonctions spécifiques :

- **les macrophages matures** ont un noyau clair, arrondi ou ovalaire, leur cytoplasme est peu abondant.
- **les macrophages stimulés** ont un cytoplasme plus abondant qui se charge de nombreux bacilles.
- **les macrophages activés** sont microbicides, leur cytoplasme ne contient pas ou contient très peu de bacilles et seules les colorations bactériologiques peuvent les différencier des macrophages stimulés.
- **les vieux macrophages se différencient en :**
 - cellules de Virchow qui ont un petit noyau excentré, un cytoplasme abondant globuleux et spumeux.
 - cellules ballonisées qui ont un cytoplasme abondant creusé de petites et de volumineuses vacuoles.
 - cellules géantes vacuolisées résultant de la fusion des cellules ballonisées.

Les cellules épithélioïdes sont des macrophages immobiles possédant une capacité sécrétoire et non phagocytaire : elles ne contiennent donc pas de bacilles. Elles sont de grande taille, allongées ou polygonales et leur noyau est clair, réniforme et nucléolé. Leur cytoplasme est abondant, faiblement acidophile aux limites mal visibles.

Les cellules géantes de Langhans sont de grande taille et globuleuses. Leur cy-

toplasme est acidophile et leurs noyaux se disposent en périphérie en fer à cheval.

La population cellulaire contingente accompagnant le granulome, fonction de l'état immunitaire du sujet, est constituée essentiellement de lymphocytes de nombre et d'arrangement variables et plus accessoirement de polynucléaires neutrophiles et de rares plasmocytes dans les états réactionnels.

HISTOGÉNÈSE DU GRANULOME MACROPHAGIQUE LÉPREUX

Le site optimal de la multiplication de *M. leprae* se situe dans les macrophages présents aux abords du réseau vasculaire superficiel sous papillaire de la peau.

L'introduction d'un bacille de Hansen dans l'organisme entraîne la mobilisation d'un grand nombre de macrophages sanguins puis tissulaires.

Lorsque l'immunité est faible, ces macrophages après avoir ingéré les bacilles, deviennent immobiles, continuent à se multiplier ainsi que les bacilles qu'ils hébergent et leur cytoplasme prend graduellement une apparence spumeuse, voire vacuolaire, par surcharge lipidique, d'origine probablement bactérienne.

Lorsque l'immunité est forte ils se transforment en cellules épithélioïdes non mobiles et en cellules géantes de Langhans et la masse intriquée des macrophages et des cellules épithélioïdes devient la principale source des symptômes et des dommages, aussi bien dans la peau que dans les nerfs.

LES GESTES TECHNIQUES PRÉALABLES AU DIAGNOSTIC

La biopsie

La biopsie doit être de taille suffisante pour pouvoir l'orienter convenablement et pratiquer les recoupes nécessaires aux colorations spéciales. L'idéal est une biopsie au bistouri circulaire de 6 mm de diamètre. La biopsie doit être profonde, incluant le derme profond, zone où l'on trouve d'assez gros faisceaux nerveux.

Le choix de l'emplacement est également important. Lorsque la lésion présente une bordure surélevée il faut prélever dans cette zone. Lorsqu'il s'agit d'une macule indéterminée il est préférable de biopsier la zone centrale. Au besoin, s'il existe des lésions de type différent, il est préférable de pratiquer plusieurs biopsies.

La fixation

Il n'existe pas de fixateur idéal pour les peaux lépreuses, pour les nerfs il n'y pas d'objection à utiliser les fixateurs au formol.

La technique et les colorations

Il importe d'obtenir des coupes sériées (5 à 8 par lame), aussi minces que possible pour analyser au mieux la morphologie cellulaire et ne pas surévaluer la charge bactérienne : 4 à 5 µm pour les colorations tissulaires et 6 µm pour les colorations des BAAR. Cette exigence est délicate en période chaude et tire profit de laboratoires climatisés.

Dans la mesure des possibilités offertes par le laboratoire il importe, pour améliorer la valeur prédictive de l'examen, de pratiquer, en plus de la coloration de routine par l'hématoxyline-éosine ou l'hématoxyline-éosine-safran, un certain nombre de colorations spécifiques :

- Ziehl-Neelsen ou Fite Farraco
- May-Grumwald-Giemsa
- PAS ou Gomori Grocott

Il est toujours très utile de contrôler la qualité de la coloration avec un témoin positif.

Il est possible, sur une lame histologique, de définir l'index bactériologique, de la même façon que sur un frottis lésionnel, en utilisant la même échelle.

LES CRITÈRES SÉLECTIFS DU DIAGNOSTIC POSITIF DE LA LÈPRE OU « CE QU'IL FAUT RECHERCHER SUR LA LAME »

Les lésions lépromateuses ont une spécificité architecturale et cellulaire (la cellule spumeuse de Wirchow) et on y voit facilement des bacilles alcool-acido-résistants (BAAR) isolés ou groupés en globi, elles posent donc peu

de problèmes de reconnaissance, pour peu que l'on y pense...

Il est plus délicat de reconnaître **les lésions cutanées précoces et les lésions tuberculoïdes** et de ne pas les confondre avec d'autres dermatoses qui produisent des infiltrats dermiques aspécifiques ou des granulomes tuberculoïdes.

Dans ces deux situations, la clé du diagnostic positif est représentée par l'atteinte sélective, de sites privilégiés propres à la lèpre :

- les faisceaux nerveux
- les muscles arrecteurs des poils
- l'épiderme ou la zone sous épidermique
- les glandes sudoripares.

Chacun des sites peut être concerné par la présence, isolée ou associée, à des degrés divers :

- d'un granulome
- de BAAR
- d'un infiltrat cellulaire.

Pour évoquer une lèpre indéterminée ou débutante, on recherche sur la préparation microscopique un certain nombre de critères de valeur prédictive positive ou négative :

Bacilles : la découverte d'un ou plusieurs BAAR dans un filet nerveux, dans la zone sous épidermique ou dans un muscle arrecteur du poil signe en pratique le diagnostic de lèpre.

Granulome : un granulome à cellules épithélioïdes sans bacilles, mais situé en un des sites d'élection déjà cités a à peu près la même signification que la découverte de bacilles.

Infiltrat cellulaire : un infiltrat inflammatoire chronique est souvent l'unique aspect d'une lèpre débutante. Les cellules impliquées sont banalement des lymphocytes et des histiocytes mais leur présence prend sa signification si elles sont situées autour des annexes de la peau plutôt qu' autour des vaisseaux.

Atteinte des nerfs : la présence de bacilles ou un granulome dans un nerf signe le diagnostic. Un manchon de lymphocytes autour d'un nerf pratiquement normal par ailleurs est un solide indice de lèpre.

Exclusion de la lèpre : inversement il existe un certain nombre de critères

dont la présence exclut pratiquement la lèpre à son début.

- hyperplasie pseudo-épithéliomateuse de l'épiderme
- présence de neutrophiles dans l'infiltrat
- infiltrat péri-vasculaire
- incontinence pigmentaire
- œdème important

Pour évoquer une lèpre tuberculoïde

Les granulomes tuberculoïdes peuvent être provoqués par toute une série d'agents divers : champignons, protozoaires, bactéries, mycobactéries, particules inertes... Il importe donc de préciser les détails sémiologiques à rechercher caractérisant ou excluant la lèpre.

Bacilles : ils sont rares ou absents dans cette forme, d'où l'intérêt d'examiner plusieurs coupes. Les sites significatifs sont les nerfs, les muscles arrecteurs des poils et la zone sous épidermique.

Atteinte des nerfs : un granulome épithélioïde en manchon autour du nerf est significatif, de même que l'hypertrophie massive d'un nerf ou une zone de nécrose.

Granulome : dans la lèpre tuberculoïde l'aspect des lésions à cellules épithélioïdes avec de très nombreux lymphocytes encapuchonnant le granulome est parfois caractéristique. Peuvent s'y ajouter en cas d'hypersensibilité prononcée (forme TTs) une érosion profonde et assez étendue de l'épiderme et de nombreuses cellules géantes de type Langhans.

Infiltrat : le seul point à signaler est l'absence ou l'extrême rareté de plasmocytes.

Exclusion de la lèpre : les aspects suivants associés à un granulome à cellules épithélioïdes ou à cellules géantes doivent faire évoquer un autre diagnostic que la lèpre :

- hyperplasie pseudo-épithéliomateuse de l'épiderme
- faisceau nerveux normaux au sein du granulome
- nerfs normaux au sein d'un granulome
- caséification en dehors du centre des nerfs
- nombreux plasmocytes.



Fig. 1 : Lèpre indéterminée, présence de bacilles alcool-acido-résistants dans le derme superficiel

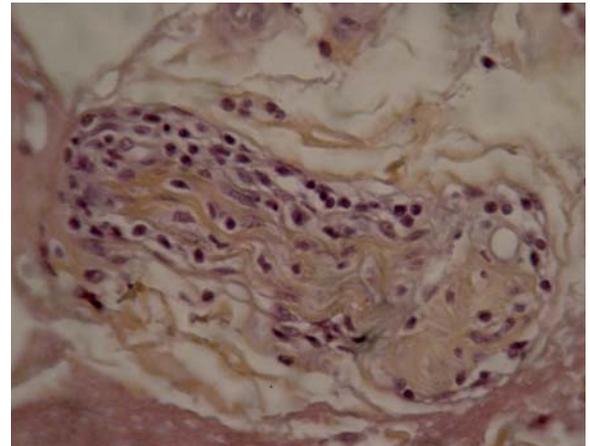


Fig. 2 : Lèpre indéterminée : infiltrat lymphocytaire péri-neural

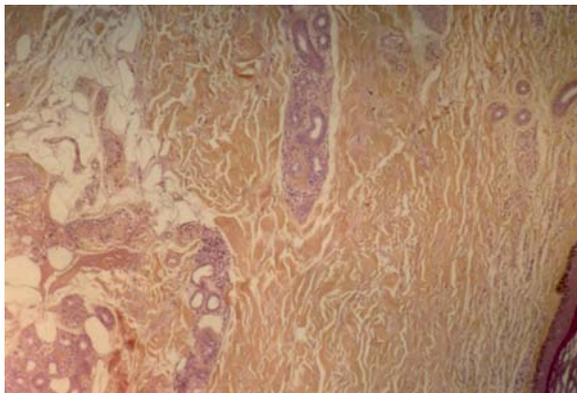


Fig. 3 : Lèpre indéterminée : Infiltrat lymphocytaire péri-annexiel et péri-nerveux du derme moyen et

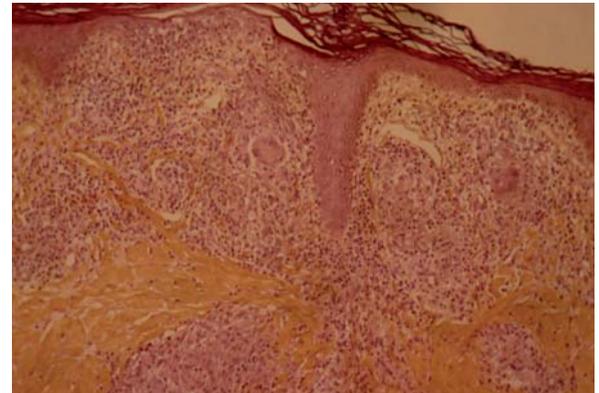


Fig.4 : lèpre tuberculoïde TTs : granulome épithélioïde riche en cellules géantes de grande taille avec couronne lymphocytaire dans le derme superficiel avec érosion de l'épiderme

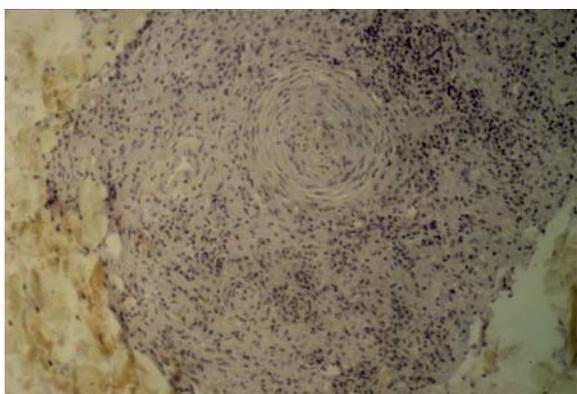


Fig.5 : Névrite tuberculoïde : de nombreuses cellules géantes, épithélioïdes et lymphocytes envahissent le nerf

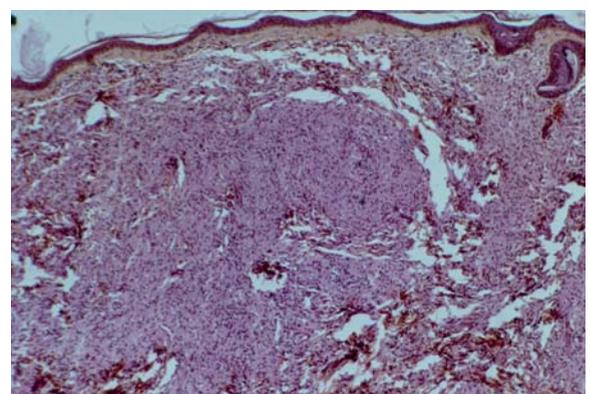


Fig. 6: Lèpre BT, granulome épithélioïde, pauvre en cellules géantes et en lymphocytes séparé de l'épiderme par une bande acellulaire

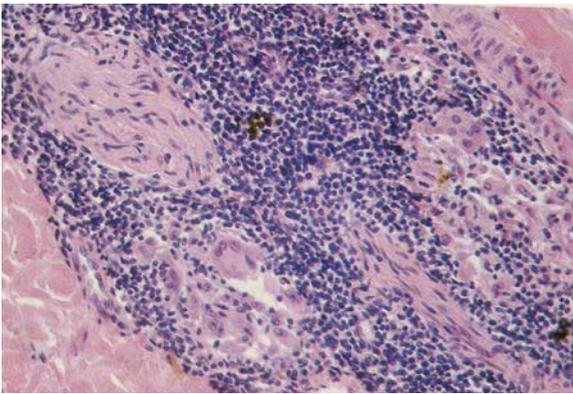


Fig. 7 : névrite BT, nerfs envahis par un granulome épithélioïde et un dense infiltrat lymphocytaire

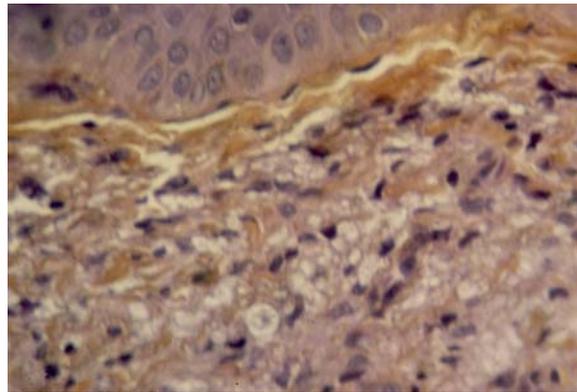


Fig.8 : Lèpre BL, détail des cellules macrophagiques spumeuses et vacuolaires et nombreux lymphocytes

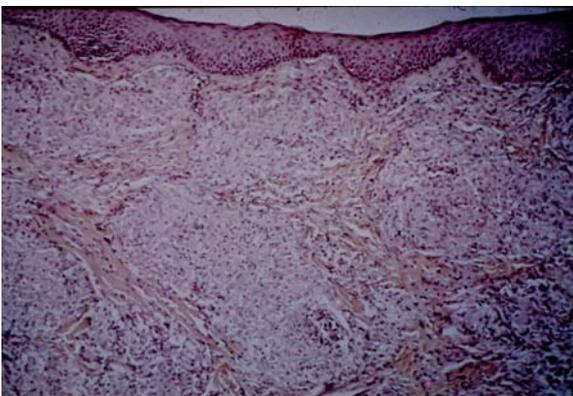


Fig. 9 : Lèpre lépromateuse, l'infiltrat constitué de cellules spumeuses de Virchow est séparé de l'épiderme par la bande acellulaire de Unna

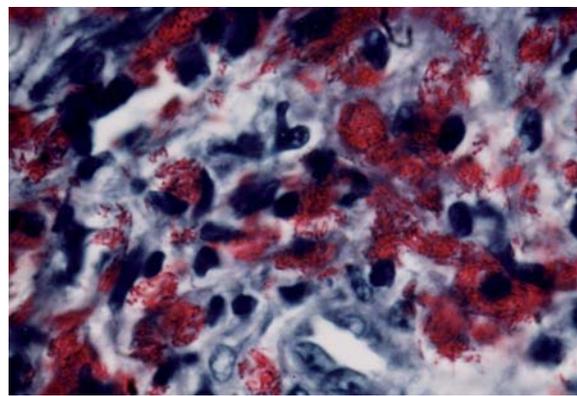


Fig. 10 : lèpre lépromateuses, très nombreux bacilles de Hansen groupés en globi dans des macrophages vacuolaires

FORMES ANATOMO-CLINIQUES DE LA LÈPRE SELON LA CLASSIFICATION DE RIDLEY ET JOPLING

La lèpre indéterminée

Le diagnostic est souvent délicat voire impossible les lésions ayant peu de spécificité.

L'épiderme est habituellement normal. L'infiltrat inflammatoire, discret, est fait de quelques lymphocytes de siège péri-vasculaire, péri-annexiel ou mieux péri-neural pénétrant le périnèvre. La présence de quelques histiocytes en transformation épithélioïde traduit le potentiel évolutif vers une forme tuberculoïde.

La recherche de BAAR est souvent négative, il faut cependant les rechercher soigneusement en examinant, à l'objectif à immersion, des recoupes sériées sur lesquelles de petits filets nerveux dermiques sont présents.

La lèpre tuberculoïde TT

L'épiderme est fréquemment atrophique, la basale horizontale avec une charge pigmentaire modifiée. L'érosion de l'épiderme peut être profonde et précoce.

Le granulome est constitué de follicules isolés ou agglomérés en formations arrondies de contours polycycliques autour des annexes, qu'ils détruisent en partie ou en totalité, et autour des vaisseaux et des nerfs. Il peut monter dans le derme superficiel et éroder l'épiderme. Ce granulome est constitué de cellules épithélioïdes matures, de cellules géantes de Langhans et d'une importante couronne périphérique de lymphocytes.

Les BAAR, détruits dans cette forme, sont absents. Il est exceptionnel d'observer de rares bacilles granuleux dans un filet nerveux très remanié.

Les filets nerveux sont fibreux et augmentés de volume. Le périnèvre est généralement intact alors qu'au centre du nerf la nécrose caséuse est possible,

responsable de la destruction plus ou moins complète du nerf.

Deux sous-types anatomopathologiques ont été individualisés :

- la forme TTp, très rare, comportant de nombreux lymphocytes alors que,
- la forme TTs est riche en cellules géantes dans le derme superficiel avec érosion de l'épiderme.

La lèpre borderline tuberculoïde : BT

L'épiderme est séparé du granulome par une mince bande acellulaire.

Le granulome, presque identique à celui de la forme TT, se distingue néanmoins par ses cellules épithélioïdes immatures, ses cellules de Langhans moins nombreuses et de petite taille et ses lymphocytes moins nombreux délimitant mal les follicules.

Les nerfs sont augmentés de volume avec un infiltrat lymphocytaire dans le périnèvre.

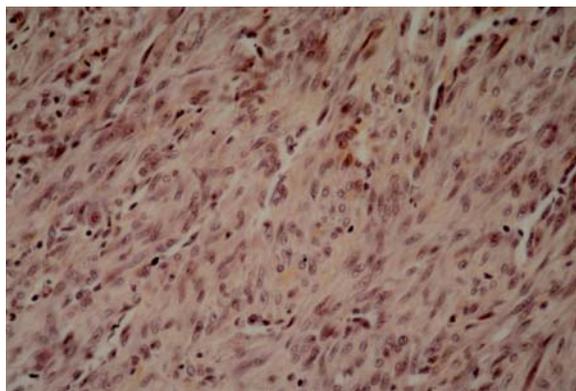


Fig. 11 : Lèpre histoïde

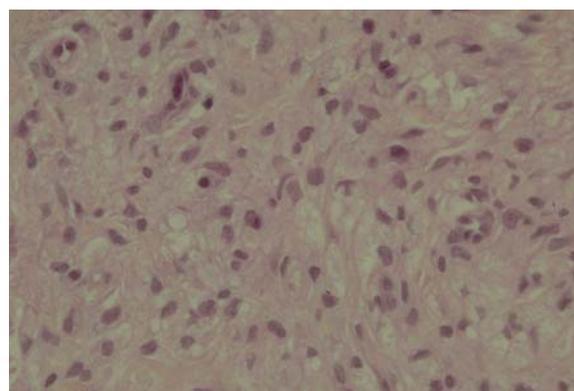


Fig.12 : Réaction reverse au cours d'une lèpre BL, œdème intercellulaire important au sein d'un granulome macrophagique et lymphocytaire.

La lèpre borderline BB

C'est une forme rarement observée car très instable.

Le granulome, séparé de l'épiderme par un grenz zone, est épithélioïde plus ou moins bien différencié, sans tendance à se grouper en follicules : l'infiltrat est diffus, se renforçant autour des annexes de la peau et des nerfs. Il est dépourvu de cellules géantes, les lymphocytes sont généralement rares et dispersés.

Les nerfs sont pas fortement hypertrophiés, on relève parfois un périnèvre lamellé avec un manchon de cellules épithélioïdes.

Les bacilles sont assez abondants.

La lèpre borderline lépromateuse : BL

L'épiderme est intact et séparé du granulome par une bande saine sous-épidermique libre.

Le granulome est macrophagique avec de nombreux lymphocytes, parfois constitué de cellules spumeuses sans grandes vacuoles.

Les nerfs dermiques ont un aspect en pelure d'oignon avec peu d'infiltration cellulaire, parfois pratiquement normaux.

Lèpre lépromateuse LL

L'épiderme est séparé du granulome par une bande sous-épidermique libre : la bande de Unna.

Le granulome est essentiellement macrophagique avec très peu de lymphocytes dispersés, sans cellules épithélioïdes. Ce granulome peut être

discret, disposé en bande sous-épithélioïde ou en nappes autour de vaisseaux, des annexes cutanées et des nerfs. Parfois très abondant, il peut occuper une grande partie ou la totalité du derme, masquant les annexes et pénétrant la partie superficielle de l'hypoderme.

Les nerfs sont normaux, ou prennent un aspect en pelure d'oignon avec une minime invasion cellulaire.

Les BAAR sont présents dans le cytoplasme de toutes les variétés des macrophages, des cellules endothéliales, également sous les nerfs et dans le derme superficiel sous papillaire.

La lèpre lépromateuse polaire LLp

C'est une forme rare stable. Dans sa forme active le granulome est constitué de macrophages à cytoplasme volumineux avec un aspect spumeux alors que dans sa forme régressive les macrophages deviennent vacuolaires.

La lèpre lépromateuse subpolaire LLs

– dans sa forme active le granulome est abondant fait de macrophages immatures avec charge bacillaire importante.

– en cours de régression, les macrophages deviennent spumeux et vacuolaires. On retrouve les grandes vacuoles dans les cellules géantes multinuclées. Les nerfs dermiques augmentent de volume avec un périnèvre lamellaire en bulbe d'oignon constitué de 5 à 6 couches concentriques. L'endonèvre et les cellules de Schwann contiennent beaucoup de BH.

La forme histoïde Wade correspond cliniquement aux rechutes très actives et aux résistances médicamenteuses. Le granulome est constitué d'histiocytes fusiformes, pseudo-fibroblastiques.

LES ÉTATS RÉACTIONNELS

L'érythème noueux lépreux (ENL) est caractérisé par un œdème papillaire et un infiltrat inflammatoire intense du derme profond et de l'hypoderme adjacent. Cet infiltrat contient des lymphocytes et de nombreux polynucléaires neutrophiles au sein d'un granulome lépromateux régressif. Certains auteurs décrivent en outre une vascularite caractérisée par un infiltrat leucocytaire des tuniques vasculaires et des foyers de nécrose fibrinoïde pariétale et péri-vasculaire.

La réaction reverse a un aspect histologique peu caractérisé par un œdème associé à un accroissement du nombre des lymphocytes.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Tuberculose

Les réactions histo-pathologiques contre *M. tuberculosis* sont organisées le long d'un spectre identique à celui de la lèpre, depuis le granulome épithélioïde non nécrotique sans BAAR à la situation de nécrose avec des BAAR abondants en passant par un granulome nécrotique avec quelques bacilles, le lupus tuberculeux représentant le pôle de forte immu-

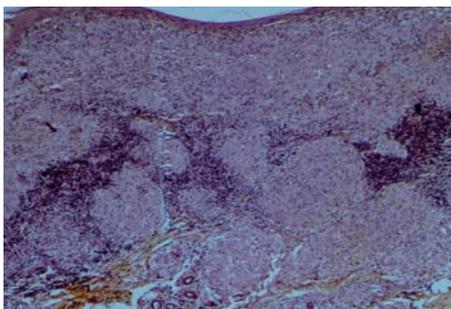


Fig.13 : Tuberculose : nodules tuberculoïdes coalescents avec un manchon lymphocytaire dense et des zones centrales de nécrose caséuse



Fig. 14 : Granulome épithélioïde et cellules géantes autour d'un grain mycosique

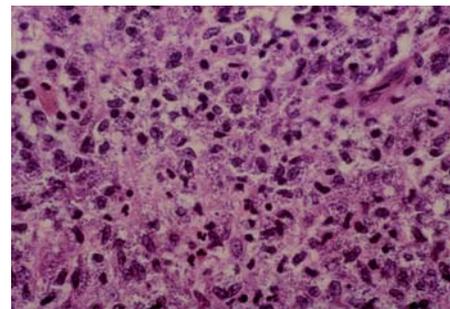


Fig.15 : Leishmaniose, très nombreuses leishmanies au sein du granulome

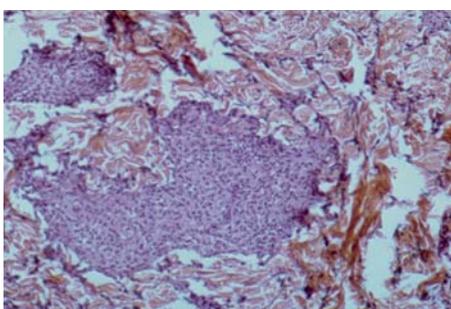


Fig. 16 : Syphilis secondaire granulome épithélioïde péri vasculaire à bords polycyclique

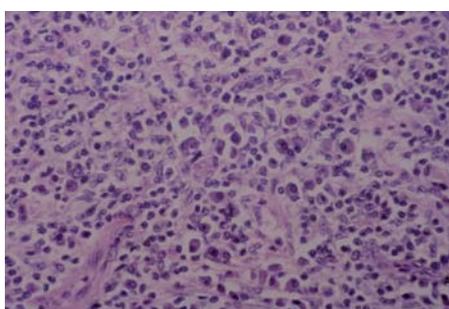


Fig.17 : Syphilis : très nombreux plasmocytes au sein de l'infiltrat

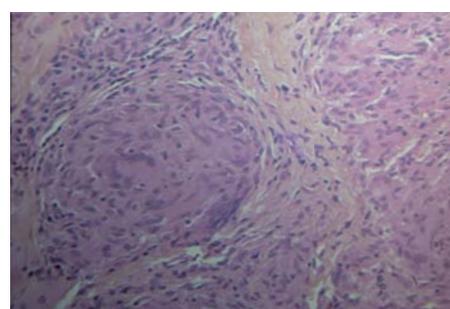


Fig.18 : Sarcoidose, nodule épithélioïde centré par une cellule de Langhans et bien dessiné par une discrète sclérose

nité, la tuberculose cutanée orificielle et la tuberculose cutanée miliaire aiguë le pôle de faible immunité.

L'élément histologique caractéristique commun, mais non spécifique de la tuberculose, est le follicule de Koester : un amas cellulaire arrondi, centré par une ou plusieurs cellules géantes de type Langhans entourées de cellules épithélioïdes et de lymphocytes. Les follicules peuvent fusionner en tubercules dits composés et présenter une nécrose caséuse (son aspect microscopique le plus typique est celui d'une plage de nécrose tissulaire acidophile, homogène et acellulaire ou contenant de débris nucléaires).

L'architecture caséo-folliculaire en couches concentriques, (lymphocytes, cellules épithélioïdes, nécrose centrale, bien que rarement rencontrée, est évocatrice de tuberculose.

Mycoses profondes

Le granulome palissadique constitué de cellules épithélioïdes et de quelques cellules géantes s'organise concentriquement autour d'un foyer central contenant le mycélium.

Leishmaniose lupoiïde

La biopsie cutanée met en évidence une hyperplasie pseudo épithéliomateuse de l'épiderme surmontant un granulome inflammatoire polymorphe au sein duquel la coexistence de cellules épithélioïdes et de plasmocytes est évocatrice. La coloration de MGG permet, sauf en cas de granulome très tuberculoïde, de mettre en évidence des corps de Leishman.

Syphilis secundo-tertiaire et autres tréponématoses

Les aspects anatomo-pathologiques varient sensiblement selon le stade de la maladie. D'une manière générale, sous une hyperplasie épidermique, on décrit des nodules granulomateux à bords mal limités ou polycycliques ou un infiltrat plus ou moins dense centrés par des vaisseaux présentant des signes de vasculite et constitués de cellules épithélioïdes, de lymphocytes et de cellules géantes de type cellules à corps étranger.

Le caractère distinctif essentiel, présent dans la majorité des cas, est l'existence au sein du granulome ou de l'infiltrat de très nombreux plasmocytes et dans les

formes tuberculo-gommeuses d'une zone centrale de nécrose de coagulation ou caséuse.

Sarcoidose

Chaque lésion est constituée de petits nodules de cellules épithélioïdes. Ces nodules sont arrondis, bien limités, comme tracés à la plume, bien séparés les uns des autres par du tissu conjonctif, entourés d'une étroite couronne lymphocytaire. Il n'y a pas de nécrose au centre des nodules, tout au plus un peu de nécrose fibrinoïde. Les cellules épithélioïdes constituent la population cellulaire dominante. Dans chaque nodule on trouve également quelques cellules de type Langhans, dont certaines contiennent des corps astéroïdes ou des inclusions PAS positives. Les colorations spéciales montrent un réseau dense et bien conservé de fibres de réticuline.

Granulome à corps étranger

Centré par le corps étranger qui l'a produit, il est surtout constitué de macrophages mononucléés et de cellules géantes caractérisées par une répartition

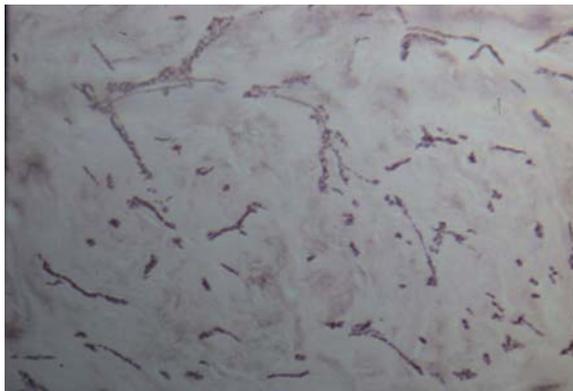


Fig.19 : Sarcôïdose, intégrité du réseau de réticuline

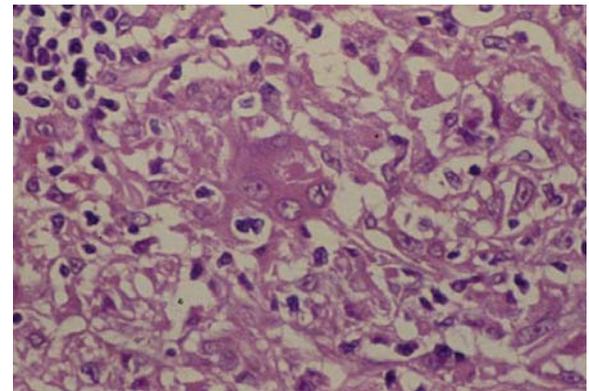


Fig. 20 : Corps astéroïde de Schaumann

Tableau 1 : aspect comparatif des caractères anatomopathologiques des dermatoses granulomateuses
d'après J Sayag et JJ Morand. *Tuberculose in EMC Dermatologie* 98-360-A-10 Paris 2002

	Cellules géantes	Cellules épithélioïdes	Lymphocytes	Autres cellules	Architecture	Nécrose	Topographie	Colorations
Lèpre tuberculoïde	+++ Cellules de Langhans	++	+ / ++	-	Nodules tuberculoïdes	0	Péri-annexiel Péri-nerveux	Zielh Fite Faraco Rarement positif
Tuberculose	Cellules de Langhans	++	+ à +++ en couronne périphérique	± polynucléaires neutrophiles	multi nodulaire	Caséuse 0 à +++	Derme superficiel à profond	Zielh Rarement positif
Mycobactériose atypique	±	+	+	+ polynucléaires neutrophiles	± organisée	±	variable	Zielh
Mycose profonde	+	+	+	Polynucléaires neutrophiles	palissadique autour du champignon	Caséuse centrale		PAS Gomori Grocott
Syphilis secondaire-tertiaire	- Cellules multinucléées	+	++ périvasculaires	Plasmocytes	désorganisée	++	Derme profond	
Leishmaniose lupôïde	+++		++	Plasmocytes (au début)	nodulaire	0		Giemsa
Sarcôïdose	++ Corps astéroïdes Corps de Schaumann	+++	+	-	Nids denses circonscrits par de la fibrose	±	Derme superficiel à profond	HES Réticuline

irrégulière de très nombreux noyaux dans un volumineux plasmode. C'est le granulome xénique.

CONCLUSION

L'examen anatomo-pathologique est un examen simple, peu traumatisant, peu coûteux, fiable et reproductible, permettant d'obtenir des documents de conservation infinie, faciles à archiver. L'examen anatomo-pathologique est un apport majeur dans l'expertise diagnostique, la compréhension, la classification et la surveillance de la lèpre à l'échelon des centres de référence. Même s'il nécessite une infrastructure

importante avec une technique rigoureuse et un lecteur entraîné en anatomie pathologique cutanée, il reste néanmoins important de conserver ou promouvoir sa mise en œuvre, son enseignement et son utilisation de façon aussi large et au plus près du terrain que possible.

BIBLIOGRAPHIE

- Ridley DS. Biopsies cutanées dans la lèpre. Ciba-Geigy Edit Bâle Suisse 1989.
- Sawadogo NO. Etude histopathologique cutanée de la lèpre. Mémoire pour le CES de Dermato-léprologie et vénérologie. Bamako 1990.

- Piris A., Lobo AC and Moschella SL. Global dermatopathology : Hansen's disease – current concepts and challenges. *J Cutan Pathol.* 2010; **37**:125-136.
- Massone C, Nunzi E, Cerroni L. Histopathologic diagnosis of leprosy in a nonendemic area. *Am J Dermatopathol.* 2010; **32**:417-419.
- Sharma A, Sharma RK, Goswami KC, Bardwaj S. Clinico-histopathological correlations in leprosy. *JK science.* 2008;**10**: 120-23.
- Sehgal VN and Wagh SA. Cutaneous tuberculosis. Current concepts. *Int. J. Dermatol.* 1990; **29**:237-52.

CAS POUR DIAGNOSTIC

(résumé d'un article de A. Mahé, P. Jamet, S. Kéïta et P. Bobin paru dans les Annales de Dermatologie et Vénérologie, 1995 ; 122:443-5)

Cas pour diagnostic

Un Malien de 63 ans, sans antécédent connu, consultait pour la présence depuis un an de multiples lésions des membres, du visage et du tronc (figure 1). A l'examen, il existait des nodules très fermes, indolores et mobiles sur les plans sous-jacents. La biopsie d'un élément retrouvait une formation dermique nodulaire, constituée de cellules fusiformes à disposition fasciculée. Le reste de l'examen était sans particularité.

Quel est votre diagnostic ?



Commentaires

La coloration de Fite-Faraco ("Ziehl à l'huile") de la biopsie montrait de très nombreux bacilles acido-alcool-résistants, isolés ou groupés en globi. La bacilloscopie était positive dans le mucus nasal ainsi qu'au niveau des lobes des oreilles. Ceci permettait d'affirmer le diagnostic de *lèpre lépromateuse dans sa forme dite "histoïde"*.

Décrite par Wade en 1963, la lèpre histoïde (et non pas "histioïde") tire son nom du fait que, d'un point de vue clinique aussi bien qu'histologique, la lésion ressemble à une tumeur fibreuse et non au granulome lépromateux virchowien habituel. Des complications neurologiques peuvent être présentes, ou non. Le diagnostic est souvent retardé chez ces patients du fait du caractère cliniquement très trompeur, pouvant faire discuter de nombreux diagnostics différentiels dermatologiques (histiocytofibromes, chéloïdes, etc.).

La lèpre histoïde constitue classiquement une forme de rechute de lèpre lépromateuse chez des patient devenus résistants à la dapsonne. Cependant, des cas sont régulièrement observés chez des patients n'ayant jamais été traités et porteurs de bacilles sensibles à la dapsonne. Des phénomènes immunologiques complexes pourraient jouer un rôle important dans l'expression de cette forme clinique, ainsi que le suggèrent notamment les rapports de lésions histologiques extrêmement proches lors d'infections à mycobactéries atypiques (non lépreuses) survenues chez des patients infectés par le VIH.

Bibliographie

Wade HW. The histoid variety of lepromatous leprosy. *Int J Lepr* 1963;3:129-42.

Appel R, Samaratunga H. Lymph node pseudotumor. *Am J Surg Pathol* 1993;17:91-3.

A. Mahé

■ IMAGES DE LEPRE SUR PEAU CLAIRE

Ces quelques images (crédit photographique : Drs Jacques Millan et Pierre Bobin) pour nous rappeler que la lèpre n'est nullement cantonnée à une teinte de peau. Malgré sa rareté, la "lèpre sur peau blanche" n'en doit pas moins être reconnue dans les meilleurs délais...



Erythème noueux lépreux



Lèpre LL



Lèpre T



Lèpre L



Lèpre BL



Lèpre BL



Lèpre L



Lèpre L



Lèpre L



Réaction reverse



Lèpre L



Réaction reverse

■ LEPRE – REVUE DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE

D. Frommel

1. RECHERCHE FONDAMENTALE

Wong SH, Gochhait S, Malhotra D. **La lèpre et l'adaptation des récepteurs toll-like de l'homme 1**, Leprosy and the Adaptation of Human Toll-Like Receptor 1. *PLoS Pathog* 2010 ; 6:e1000979.

Les interactions entre *Mycobacterium leprae* et son hôte restent énigmatiques. Néanmoins, l'étude de jumeaux, d'agrégats familiaux et des analyses de ségrégation donnent à entendre que la génétique de l'hôte joue un rôle majeur dans la susceptibilité à *M. leprae*, MI Bakker et coll.(2005) ayant estimé à 57% le coefficient d'héritabilité de l'expression clinique de l'infection au sein d'une population d'une île indonésienne. Le travail de Wong et coll. a porté sur l'étude du génotype – plus de 2000 gènes analysés – de plus de 1500 cas témoin et leur parenté proche. Des associations systématiques entre les 2 variants du récepteur TLR1 et la région HLA-DRB1/DQA1 avec une susceptibilité à la lèpre (TLR1 variant 1602S cas vs témoin $p=5,7 \times 10^{-4}$ HLA-DQA1 rs1071630 cas vs témoin $p=4,9 \times 10^{-4}$ rapport de cote : 0,43, IC95%=0,35 à 0,54) ont été repérées. Ces résultats impliquent que les déterminants TLR1 et HLA-DRB1/DQA1 font partie des gènes de susceptibilité à la lèpre.

Les récepteurs de type Toll (ou *Toll-like receptors* ou TLRs, en allemand *toll* signifie étonnant) appartiennent à la grande famille des PRRs (Pattern-Recognition Receptors, récepteurs de motifs moléculaires conservés). Ils interviennent au cours des mécanismes de l'immunité innée en reconnaissant des « motifs moléculaires conservés » chez de nombreux pathogènes. Les TLRs, des protéines transmembranaires, constituent l'un des plus anciens composants du système immunitaire et la plupart des espèces de mammifères possèdent entre dix et quinze types de TLR. La spécificité des récepteurs Toll-

like (et d'autres récepteurs de l'immunité innée) n'a guère changé au cours de l'évolution. Ces récepteurs, préservés de mutation, reconnaissent des molécules constamment associées à des menaces microbiennes et spécifiques de celles-ci. Chaque TLR pourrait reconnaître une molécule bien particulière. Les TLRs représentent chez les mammifères des protéines clés permettant de détecter une infection et de déclencher la réponse immune.

Reste une question en suspens: le fait de savoir si les variants des gènes analysés dans cette étude confèrent une susceptibilité du même ordre dans d'autres populations distinctes.

Fu-Rhen Z. et al. **Genomewide association study of leprosy**. *N Engl J Med* 2009;361:2609-18. Editorial du même numéro et plusieurs lettres à l'éditeur du *N Engl J Med*, vol 361, 31 décembre 2009 et vol 362, 15 avril 2010.

A partir d'un échantillon de 706 patients vs 1.225 témoins menée en Chine, les auteurs ont retrouvé une association significative entre la survenue d'une lèpre et la présence de certains variants de gènes, notamment des variants codant le système de signalisation NOD2 (gènes situés sur le chromosome humain 13 et impliqués dans la réponse immune). D'une façon remarquable, ces mêmes variants sont considérés comme des facteurs de susceptibilité à la maladie de Crohn. La nature des liens moléculaires entre une susceptibilité aux infections mycobactériennes et le génome humain progresse mais est encore loin d'être déchiffrée. La responsabilité d'une mycobactérie dans certains cas de maladie de Crohn est suggérée.

Berrington WR, Macdonald M, Khadge S. **Polymorphisme de la région du gène NOD2 associé à la lèpre et aux états réactionnels**. Common polymorphism in the NOD2 gene region are associated with leprosy and its reactive

state. *J Infect Dis*. 2010; 201:1422-35. Partant de l'hypothèse que le polymorphisme du gène codant pour une protéine, désignée NOD2 et reconnaissant des structures bactériennes spécifiques telles les peptidoglycans des mycobactéries, est associé à la susceptibilité à *M. leprae* et à ses complications, les auteurs ont analysé le polymorphisme de la région NOD2 du gène de 933 patients népalais, collectif qui incluait 240 sujets ayant présenté une réaction réverse et 124 un érythème noueux. Les auteurs montrent que des variants génétiques de NOD2 sont associés à la susceptibilité à la lèpre et au développement de réactions de type I et 2.

Misch EA, Berrington WE, Vary Jr JC, Hawn TR. **Lèpre et génome humain**. Leprosy and the Human Genome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2010; 74: 589-620.

Excellente mise au point des connaissances dans un langage accessible. Malheureusement, la revue l'est moins !

NDLR. *Le grand paludologue britannique, Ian McGregor, écrivait dans les années 1960, marquées par le succès du DDT dans l'éradication du paludisme, « Il y a dorénavant plus de médecins de souris impaludées au laboratoire que de médecins sur le terrain du paludisme de l'homme. Avec le désengagement de l'OMS dans la lutte contre la lèpre et l'investissement croissant dans la lèpre comme modèle de susceptibilité et/ou résistance aux microorganismes pathogènes, y aura-t-il bientôt plus de léprologues dans les laboratoires que dans les zones d'endémie ?*

Toutefois la récente identification de ce qui semble être une variété jamais décrite de mycobactérie, distincte de M. leprae, qui plus est à l'origine d'un tableau clinique bien caractérisé (la forme dite « de Lucio ») présente un intérêt tout particulier.

Lèpre lépromateuse diffuse et détermination d'une nouvelle mycobactérie: *Mycobacterium lepromatosis*.

Han, XY, Seo YH, Sizer KC *et al.*. **Une nouvelle espèce de mycobactérie responsable de la lèpre lépromateuse diffuse.** A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 130: 856-864. Han XI, Sizer KC, Thompson EC *et al.* **Analyse comparative de la séquence de *Mycobacterium leprae* et de la nouvelle mycobactérie *M. lepromatosis*.** Comparative sequence analysis of *Mycobacterium leprae* and the new leprosy-causing *Mycobacterium lepromatosis*. *J. Bacteriol.* 2009; 191 : 6067-6074.

Une nouvelle espèce de mycobactérie, isolée chez 2 patients Mexicains décédés de lèpre lépromateuse diffuse s'accompagnant de lésions nécrotiques, a été isolée et caractérisée. Des différences significatives par rapport à *M. leprae* ont été mises en évidence, à savoir une divergence de 2,1 % de l'ARN ribosomal et des mésappariements de 6 à 14 % entre des gènes moins conservés. Ces résultats joints aux données cliniques et anatomopathologiques conduisent les auteurs à désigner cette espèce de *Mycobacterium lepromatosis sp nov.* Cette découverte pourrait expliquer en partie les variations cliniques et géographiques de la lèpre, et notamment constituer un substrat explicatif plausible de la classique lèpre de Lucio des auteurs Mexicains.

Une analyse phylogénétique préliminaire du génome de *M. lepromatosis* a révélé des divergences importantes avec *M. leprae*, ce qui justifie le statut de *M. lepromatosis* comme une nouvelle espèce. Dans leur étude, les auteurs ont analysé les séquences de 20 gènes et pseudogènes (22 814 nucléotides). Globalement, le niveau de l'appariement de ces séquences avec les séquences de *M. leprae* était de 90,9 %, ce qui corrobore la différence d'espèce. Les niveaux d'appariement pour les gènes des ARNr 16S et de 14 gènes codant pour des protéines étaient respectivement de 98,0 % et 93,1 %, tandis que le niveau de correspondance pour 5 pseudogènes n'était

que de 79,1 %. Des arbres phylogénétiques ont été construits et ont permis de suggérer que la divergence entre *M. leprae* et *M. lepromatosis* pourrait avoir eu lieu il y a environ 10 millions d'années. Renforcé par l'analyse des pseudogènes de *M. lepromatosis* et de ceux de *M. leprae*, les données recueillies par Han *et coll.* confirment que les 2 espèces dériveraient d'un ancêtre commun à la suite d'une inactivation massive de gènes, événement parfaitement décrit pour le génome de *M. leprae*.

POUR MEMOIRE : Vargas-Ocampo, F. **La lèpre diffuse de Lucio et Latapí: une étude histologique.** Diffuse leprosy of Lucio and Latapí: a histologic study. *Lepr Rev* 2007; 78 : 248-260.

La lèpre lépromateuse diffuse de Lucio et Alvaredo, bien individualisée depuis des décennies, n'est observée classiquement qu'au Mexique et dans l'aire Caraïbe. Elle se caractérise par une infiltration cutanée diffuse et généralisée, jamais nodulaire, sur laquelle se développent des lésions nécrosantes. Dans une étude rétrospective de 200 biopsies provenant de sujets résidant au Mexique, Vargas-Ocampo souligne que ce sont les cellules endothéliales des vaisseaux qui sont la principale cible des BAAR. L'endothélium prolifère, s'épaissit, se nécrose, phénomènes conduisant à une vascularite occlusive et/ou à une angéite nécrosante. Malgré la description succincte des éléments cliniques rapportés dans les articles de Han *et coll.*, il est hautement vraisemblable que les bacilles de *M. lepromatosis* étudiés par ces auteurs avaient été recueillis chez des sujets atteints de lèpre lépromateuse diffuse.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Fischer E, de Vlas S, Meima A, Habema D, Richardus J. **L'hétérogénéité des différents facteurs impliqués dans la susceptibilité à la lèpre peut expliquer l'agrégation de la maladie au sein des foyers.** Different mechanisms for heterogeneity in leprosy sus-

ceptibility can explain disease clustering within households. *Plos One.* 2010 ; 5: e14061.

L'épidémiologie a démontré que des facteurs de risque de nature génétique avaient un rôle dans la lèpre. Lors des dix dernières années, la cartographie du génome humain a identifié plusieurs gènes associés à la susceptibilité à l'infection par *M. leprae* et à ses expressions cliniques. Ces marqueurs, souvent polymorphes, présentent un grand intérêt en biologie fondamentale mais n'ont, à ce jour, que peu ou pas d'application sur le plan de la prévention ou de la prévision sur l'évolution de la maladie. Le travail de Fischer *et coll.* a pour objectif d'évaluer dans quelle mesure les mécanismes associés à la susceptibilité à *M. leprae* sont en cause dans l'agrégation de la lèpre au sein des foyers. Pour ce faire, la banque de données, établie au Bangladesh de 2002 à 2003 à partir de quelques 20 000 contacts de plus de 1 000 sujets récemment diagnostiqués, a servi de support pour une étude de simulation. Six mécanismes mis en cause dans la diversité de la susceptibilité à *M. leprae* ont été retenus : 1) susceptibilité attribuée au hasard, 2) facteur attribué au foyer (ou ménage), 3,4) facteur génétique dominant ou récessif, 5, 6) combinaison à hauteur égale de la susceptibilité génétique – dominante ou récessive – et du facteur de susceptibilité propre au foyer. De plus, 3 ordres de susceptibilité de la population, 5 %, 10 % et 20 %, ont été inclus menant à l'analyse de 18 scénarios. La vraisemblance des 18 hypothèses a été validée en recourant aux cas de lèpre détectée pendant la même période.

Aucun des scénarios n'indique une prédominance patente de l'un des mécanismes proposés. Toutefois, une analyse détaillée démontre que le facteur virtuel attribué au foyer est majoré par rapport aux faits observés en faveur des ménages de 2 à 3 personnes et des foyers de 7 ou davantage de sujets, situation dans laquelle la probabilité s'accroît de trouver plus d'un sujet génétiquement susceptible. Pour les épouses, le facteur foyer est prépondérant et supérieur aux données recueillies tandis que les facteurs géné-

tiques en sous-estiment la prévalence. Le poids des facteurs génétiques diffère entre parents, enfant, fratrie et famille élargie, vraisemblablement en raison des variations du facteur foyer. Les auteurs font une projection jusqu'en 2020 du déclin de la lèpre et suggèrent que la prévalence liée aux facteurs foyer et facteur non identifié décroîtront de 1/10 000 cas en 2003 à 0,22/10 000 en 2020, la prévalence liée au facteur génétique dominant ne s'abaissant qu'à 0,4/10 000. Même aidés par une importante base de données, Fischer et coll. concluent qu'il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de caractériser le ou les mécanismes responsables de la diversité des réponses de l'homme vis-à-vis de *M. leprae*.

3. CLINIQUE ET TRAITEMENT

Balagon MV, Gelber RH, Abalos RM, Cellona RV. **États réactionnels après l'achèvement de 1 et 2 années de polychimiothérapie.** Reactions following completion of 1 and 2 year multidrug therapy (MDT). *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 83 : 637-644.

Les auteurs ont évalué l'incidence, la sévérité et la durée des états réactionnels chez 139 patients multibacillaires (MB) au cours des deux ans suivant le terme du schéma de PCT d'une durée d'une année, schéma actuellement recommandé par l'OMS). Cette incidence a été comparée aux résultats observés chez 295 MB, traités avec le même schéma mais pendant 2 ans. Au cours de la première année suivant la fin d'une année de MDT, 27% des patients ont une ou plusieurs états réactionnels, les réactions étant principalement de type 1, alors que les patients soumis à une MDT de deux ans n'ont été victimes de pathologies réactionnelles qu'à hauteur de 8% (p=0,001).

Chauhan S, Wakhlu A, Agarwal V. **L'arthrite dans la lèpre.** Arthritis in leprosy. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ; 49 : 2237-2242.

Trois internistes indiens dressent pour leurs collègues occidentaux le tableau des atteintes musculosquelettiques, sous- et tardivement diagnostiquées,

survenant au cours de la lèpre. Elles peuvent se manifester sous la forme d'une arthropathie de Charcot, d'une polyarthrite aiguë et symétrique, d'une tuméfaction des mains et de syndromes localisés au pieds lors des réactions lépreuses. Une polyarthrite chronique d'apparition insidieuse symétrique mimant un rhumatisme articulaire aigu, une ténosynovite isolée ou associée à l'arthrite et/ou à une neuropathie s'observent également. Parfois, l'atteinte articulaire est la seule manifestation de l'infection à *M. leprae*, aucune lésion cutanée n'étant apparente. D'autres manifestations sont occasionnellement signalées : enthésite (inflammation tendineuse), sacro-iliite, vascularite, cryoglobulinémie. Avec l'accroissement des déplacements entre les zones tropicales et tempérées, il est probable que les rhumatologues occidentaux seront confrontés à des cas de lèpre avec des manifestations rhumatologiques.

Vilela Lopes R, Barros Ohashi C, Helena Cavaleiro D. **Développement de la lèpre chez un patient souffrant de spondylarthrite ankylosante pendant le traitement par infliximab : réactivation d'une infection latente?** Development of leprosy in a patient with ankylosing spondylitis during the infliximab treatment: reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol.* 2009; 28 : 615-617.

Il a été démontré que l'utilisation d'inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF, une cytokine impliquée dans la réaction inflammatoire) dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques est associée à un risque accru de développer des infections, en particulier d'étiologie mycobactérienne.

Les auteurs rapportent le cas d'un homme de 58 ans souffrant d'une spondylarthrite ankylosante, traité par infliximab (anticorps monoclonal anti-TNF), qui s'est présenté avec plusieurs plaques érythémateuses sur le visage, la poitrine et des extrémités, une hypertrophie du nerf cubital et de névrites sévères au niveau des pieds. Les biopsies ont révélé les caractéristiques

histopathologiques de la maladie de Hansen lépromateuse. L'utilisation d'anti-TNF chez ce patient semble avoir résulté en une nouvelle infection ou une réactivation d'une infection latente de *M. leprae*.

4. IMPACT SOCIAL ET PHYSIQUE DE LA LÈPRE

Boku N, Lockwood DN, Balagon MV et alii. **Impacts du diagnostic de la lèpre et de déficiences visibles parmi les personnes touchées par la lèpre à Cebu, aux Philippines.** Impacts of the diagnosis of leprosy and of visible impairments amongst people affected by leprosy in Cebu, the Philippines. *Lepr Rev.* 2010; 81 :111-120.

L'étude avait pour objectif de quantifier l'impact du diagnostic de la lèpre et des atteintes visibles chez les personnes touchées par la lèpre. Elle a été menée sur la base d'un questionnaire destiné à mesurer la limitation des activités, la réduction de la participation sociale, et, de façon plus générale, l'autonomie. Cent huit sujets ont formés trois groupes : le premier de personnes atteintes de lèpre avec une ou des atteintes visibles (n=35), le second de patients dont le diagnostic de lèpre était récent et sans signe apparent (n=35), le troisième de patients présentant une affection dermatologique non hansénienne évoluant depuis plus d'un mois (n=38).

RÉSULTATS : Le niveau de participation à la vie de la communauté était diminué pour les sujets ayant un dommage visible (groupe 1), à savoir très inférieur à celui des porteurs de lésions dermatologiques (groupe 3) (p=0,012), dont le niveau ne différait guère de celui du groupe 2 lèpre récente (p=0,305). Les patients du groupe 1 ont fait état d'une limitation de leurs activités d'avantage que les sujets des groupes 2 et 3 (p=0,001), lesquels avaient des indicateurs de mobilité du même ordre. Une analyse multivariée a montré que pour les lépreux, les atteintes visibles représentent un facteur de risque concernant des activités diminuées (OR : 5,68, IC 95%: 1,09 à 297, p=0,039) et la diminution de leur auto-

nomie (OR : 6,38, IC 95%: 1,06 -38,3, p=0,043).

La prévention des atteintes visibles de la lèpre comme celles d'autres affections dermatologiques doit être considérée comme une intervention essentielle pour atténuer la stigmatisation.

Ang JG, Ma JH, Xiao SX, Yang F. **La qualité de vie chez les patients atteints de lèpre lépromateuse en Chine.** Quality of life in patients with lepromatous leprosy in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24 : 827-832.

Les auteurs présentent la première étude exclusive pour tenter de mesurer l'impact de la lèpre lépromateuse sur la qualité de vie. Ils concluent très rationnellement que la lèpre lépromateuse a un impact sévère sur la qualité de vie. L'étude repose sur l'établissement d'un index de qualité de vie appliqué à 64 patients.

5. RAPPEL : PORTAGE ASYMPTOMATIQUE DE *M. LEPRAE*

La mise en œuvre de la polychimiothérapie antihansénienne n'a pas été suivie de la disparition de portage de *M. leprae* au sein de populations à risque. La

diffusion de *M. leprae* reste répandue chez des sujets exempts de tout signe clinique de lèpre. Le rôle d'infections infracliniques dans la transmission de la maladie de Hansen reste à préciser.

La PCR a permis d'identifier le portage de *M. leprae* au sein de populations. Au cours d'une enquête de suivi portant sur près de 2.000 personnes en Indonésie, la fréquence de *M. leprae*, détecté dans le mucus nasal par PCR, était de 2,9%. Après deux ans de PCT, la prévalence de lèpre clinique était inchangée et tous les sujets initialement PCR positifs sont devenus PCR négatifs. Le portage de *M. leprae* est donc passager (1). Dans une autre population indonésienne d'une région endémique pour la lèpre (n=1228), Klatser et coll ont noté une fréquence de 7,8% de PCR positive pour l'ADN de *M. leprae* (2).

Dans un village d'Éthiopie dont depuis 10 ans, tous les sujets atteints de lèpre ont été traités par PCT, Beyene et coll ont analysé 664 prélèvements de sécrétions nasales par PCR : 35 (5,3%) échantillons ont été positifs sans que leur porteur ne présente le moindre signe clinique de lèpre. Lors de la répétition du test chez 137 habitants, seuls 2 ont été trouvés positif à 2 reprises, 10 n'étant positif qu'une seule fois (3). Étudiant au Brésil les sécrétions nasales

de 120 sujets contacts, Almeida et coll ont mis en évidence une positivité dans 2 cas, exempts après un an de suivi de toute atteinte hansénienne.(4).

1. Hatta M, van Beers SM, Madgid B, Djumadi A, de Wit MY, Klatzer PR. **Distribution et persistance de *M. leprae* dans les sécrétions nasales au sein d'une population d'endémie lépreuse.**

Distribution and persistence of *Mycobacterium leprae* nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89 : 381-385.

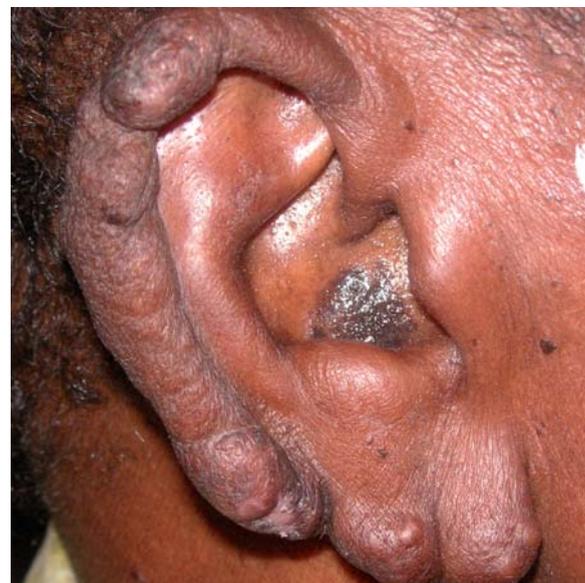
2. Klatser PR, van Beers S, Madjid B, Day R, de Wit MY. **Detection of *Mycobacterium leprae* nasal carriers in populations for which leprosy is endemic.** *J Clin Microbiol.* 1993; 31 : 2947-2951.

3. Beyene, A. Aseffa, M. Harboe, D. Kidane et alii. **Nasal carriage of *Mycobacterium leprae* DNA in healthy individuals in Lega Robi village, Ethiopia.** *Epidemiol Infect.* 2003; 131 : 841-848.

4. Almeida EC, Martinez AN, Maniero VC et alii. **Detection of *Mycobacterium leprae* DNA by polymerase chain reaction in the blood and nasal secretion of Brazilian household contacts.** *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004;99 :509-11



Lèpre BL



Lèpre BL

■ JOURNÉES DERMATOLOGIQUES DE PARIS (2010)

A. Mahé

Deux communications ont plus particulièrement retenu notre attention :

Ulcères cutanés révélateurs d'une neuropathie amyloïde familiale.
S. Guillet et col. (Poster 128).

Les auteurs rapportent l'observation d'un homme de 44 ans originaire de la République démocratique du Congo ayant présenté des ulcérations des faces antérieures des genoux (fig. 1) ayant

fait suite à des phlyctènes survenues après exposition solaire. L'examen retrouvait une anesthésie des lésions, et un déficit sensitivomoteur des membres. Une hypertrophie du plexus cervical superficiel était notée (fig. 2). La biopsie nerveuse – indiquée en l'absence de lésion cutanée évocatrice de lèpre – a permis d'affirmer le diagnostic de neuropathie amyloïde. Une amylose cardiaque et rénale était associée.

Une atteinte familiale était secondairement décelée. La mutation caractéristique de la neuropathie amyloïde familiale (gène TTR Val30Met) était identifiée. Les auteurs rappellent les caractéristiques de cette affection génétique autosomique dominante rare mais trompeuse.

(Nous remercions le Dr Khaled Ezzedine pour la transmission des clichés.)



Figure 1



Figure 2

Lèpre et état réactionnel de type 2 (érythème noueux lépreux) en Guyane. Etude rétrospective de la période 2003-2009.
C. Giard et col. (Poster 77).

A partir de l'étude rétrospective de 11 patients ayant présenté un ENL, les au-

teurs confirment l'intérêt de la pentoxifylline (Torental®) à la posologie de 800 mg 3 fois par jour (2 cp x 3) dans cette indication (efficace 7 fois sur 10). Eu égard aux nombreux inconvénients des alternatives thérapeutiques (corticothérapie générale, thalidomide) et à la

tolérance correcte de ce composé (troubles digestifs régressant avec une réduction de la posologie), l'équipe guyanaise a fait de la pentoxifylline son traitement de première intention de l'ENL.

■ LE PÈRE CLÉMENT RAIMBAULT, MÉDECIN DES LÉPREUX, À L'ÎLE DE LA RÉUNION

LA LÈPRE À LA RÉUNION

La lèpre a été importée à l'île Bourbon par les convois des négriers. Elle devient rapidement une maladie endémique, obligeant l'administration de l'île à prendre, dès 1726, des mesures « autoritaires » pour éviter l'extension de la maladie. Devant l'extension de la maladie et la peur de la population, la Compagnie des Indes proposa la « séquestration » des lépreux à l'île Rodrigues ou dans le désertique pays du Brûlé de Bourbon, au sud-est de l'île, avec un garde de soldats pour en empêcher le franchissement. Suivirent des mesures d'isolement des lépreux sur les îlots de la Rivière des Galets et de la Rivière Sainte-Etienne. Les esclaves ladres ne bénéficient pas des mêmes mesures et sont renvoyés à Madagascar, même s'ils sont originaires des Indes, ou bien sont abandonnés à la commune par leurs maîtres qui renoncent à leur titre de propriété et demandent en dédommagement un autre esclave à la Compagnie.

Quant aux lépreux créoles blancs ils furent « parqués » dans les lazarets d'attente de Saint-Paul, au milieu de la Rivière des Galets et de Saint-Denis, au pied du Cap Bernard. Le lazaret de vérification fut par la suite, transféré du Cap Bernard à la Ravine-à-Jacques en 1827, puis à la Ravine de la Grande-Chaloupe en 1847. Située à l'extrémité nord de l'île, le lieu-dit la Grande-Chaloupe est une étroite vallée cul-de-sac, coupée du reste de l'île par trois remparts et dont la seule issue est l'océan. Les conditions de vie dans les lazarets sont très difficiles : pénurie, dénuement, rejet de tous. Un médecin y effectuait une visite hebdomadaire quand les conditions météorologiques le permettaient. Des condamnés faisaient fonction d'infirmiers. En août 1852, on y dénombrait 126 lépreux dont 25 femmes. Aux évasions succédaient de nouvelles séquestrations et les conditions sanitaires étaient déplorables.

Après une visite au lazaret le 21 septembre 1853, qui le laissa horrifié par

ce qu'il vit, le gouverneur Hubert Delisle, fit procéder à des travaux dans l'attente du transfert vers un endroit plus salubre et moins humide : « J'ai eu le cœur brisé en visitant cet hôpital de la Ravine-à-Jacques ». Il fit exécuter pour deux mille francs de travaux et prit un arrêté qui doubla le nombre de vêtements alloués aux lépreux. La quantité de savon allouée n'était alors que de deux cent cinquante grammes par tête et par mois.

L'établissement fut transféré sur un des plateaux de la montagne Saint-Bernard le 14 août 1854, où il se trouve encore actuellement. Le gouverneur pressa les Filles de Marie de s'y installer comme infirmières. Le 14 janvier 1856, Mère Marie Madeleine de la Croix, fondatrice des Filles de Marie, et deux religieuses prirent possession de leur logement. Les Filles de Marie s'occupèrent des lépreux jusqu'en 1906 et furent ensuite remplacées par des laïcs. En 1936, à la demande du Conseil Général, les Filles de Marie furent de nouveau chargées de la léproserie.

LE PÈRE CLÉMENT RAIMBAULT

Clément Raimbault est né en 1875 à Henrichemont près de Bourges. A l'âge de 19 ans, il fait partie d'une expédition en Afrique centrale et y rencontre un père spiritain. Ordonné prêtre en 1901, il intègre le noviciat de la Congrégation du Saint-Esprit pour les missions en terre lointaine et en 1903, à l'âge de 28 ans, il arrive à Nosy-Be, île du nord-ouest de Madagascar. Promu Supérieur ecclésiastique en 1904, il y construit



Pierre Aubry*, Bernard-Alex Gaüzère**

écoles, dispensaires, orphelinats, maisons de retraite et sanatorium. Il porte une attention particulière aux lépreux et développe l'agriculture : café, poivre, vanille, ylang-ylang, vanilliers...

En 1905, il accueille et soigne pendant six mois les marins de l'escadre russe en route pour Port-Arthur dans le cadre de la guerre russo-japonaise, ce qui lui vaut d'hériter d'une propriété dans le nord de la Norvège.

A la suite de querelles intestines entre ordres religieux, il quitte contre sa volonté Nosy-Be en 1932, les Spiritains étant remplacés par les Capucins. Il passe deux années en France, puis le nouvel Évêque de La Réunion, Monseigneur Cleret de Langevant lui propose un poste à La Réunion. Il est nommé, à sa demande, curé de la paroisse de Saint Bernard, une des plus déshéritées, qui abrite la léproserie de l'île dont il devient l'aumônier. Le hameau est un écart de Saint-Denis situé sur des pentes rocheuses surplombant l'océan Indien.

Le Père Raimbault prend en charge à la léproserie de Saint Bernard les lépreux de La Réunion. Il connaît bien cette maladie pour d'être déjà occupé des lépreux à Nosy-Be, à l'île de Sakatta. Parallèlement il poursuit ses études de botanique et de minéralogie. Son action va être triple : consultations, traitements, recherches. En face de l'établissement, il aménage un jardinnet dans lequel il s'approvisionne et il se constitue un herbier. Il assure les consultations au presbytère, recevant plus de 100 malades par jour, lépreux ou non. Il traite d'abord les lépreux avec l'huile de chaulmoogra (*Hydnocarpus kurzii* ou *Taraktogenos kurzii*), extraite d'un arbre poussant en Malaisie et en Inde et utilisée depuis des siècles dans le traitement de la lèpre en Inde. Les pépins de l'arbre donnent un liquide à l'origine blanchâtre, puis une huile grasse et brune, d'odeur nauséabonde contenant des acides gras chaulmoogriques et



hydnocarpiques. Ce médicament a une activité certaine, mais inconstante. D'ailleurs, les résultats obtenus à La Réunion sont inférieurs à ceux de Madagascar, [peut-être parce qu'il y a chez les Blancs créoles plus de formes multibacillaires que chez les Malgaches, *Note des auteurs*]. Utilisé par voie injectable, ce médicament occasionne de grandes douleurs redoutées des lépreux et est peu commode d'emploi car elle fait éclater les seringues.

Le Père Raimbault, qui a une parfaite connaissance des plantes médicinales, utilise également dans le traitement de la lèpre l'huile de wightiana, plante endémique de l'Inde, qu'il administre à la dose de 5 ml par voie intramusculaire¹. Il recourt également à d'autres plantes « pays », en particulier à l'huile extraite des graines d'une plante exotique, le takamaka des Bas (*Colophyllum inophyllum*), qui pousse à La Réunion. Il fabrique un ester éthylique, le Dolno, qu'il utilise dans les douleurs névri-

tiques des lépreux, mais aussi dans le traitement des sciatiques et des poly-névrites. Ses recherches sur les plantes médicinales sont consignées dans un livre « Les plantes médicinales de l'île de La Réunion », paru en 1948 et plusieurs fois réédité.

Poursuivant ses recherches sur la lèpre, il crée un laboratoire dans l'ancien presbytère de la paroisse Saint Bernard. Il écrit : « J'avais réussi assez bien trois bouillons de culture sur gélose et sérum humain obtenu par vésicatoire. Ces cultures sont assez difficiles à obtenir et à conserver et je crains d'avoir à recommencer tout mon travail. J'ai obtenu par cette méthode des bacilles très polymorphes qui ressemblent étrangement aux bacilles tuberculeux. Chose étrange : à l'état de culture, les bacilles n'ont pas la forme classique du bacille de Hansen. Ce sont apparemment du moins des champignons. » On voit, par ses écrits, que le Père Raimbault est très au courant des travaux de Gerhard Hansen, le découvreur du bacille de la lèpre en 1873 et du fait qu'il n'ait jamais réussi à le cultiver, ni à l'inoculer à des animaux. Le Père Raimbault échange des lettres avec des médecins, en particulier avec le Professeur Jeanson, chef du laboratoire du Pavillon de Malte à l'Hôpital Saint-Louis à Paris.

Mais, la guerre de 1939-1945 coupe le Père Raimbault de ses relations avec l'extérieur. Deux puissants cyclones se succèdent, l'un en 1944 ; l'autre en 1945 et vont tout anéantir. En janvier 1948, un nouveau cyclone est particulièrement dévastateur. Après son passage, la nouvelle église, la léproserie ne sont qu'un amas de ruines. Trois Sœurs et un lépreux sont tués sous les ruines de la léproserie. Le Père Raimbault est blessé. Il a 73 ans et ne se remettra pas des souffrances physiques et surtout morales dues à ces catastrophes répétées de la nature et meurt le 12 novembre 1949.

Quelques mois avant sa mort, il avait été élu membre correspondant de l'Académie des Sciences Coloniales en juillet 1949.

Sur sa tombe de l'église de Saint Bernard, il est inscrit « Médecin et aumônier des lépreux ». Bien que non médecin, le Père Clément Raimbault a bien mérité ce titre, tant il s'est dévoué auprès des lépreux de La Réunion pendant 15 ans. Il fait toujours l'objet d'une grande vénération.

Références

- Moignoux P. Clément Raimbault : « L'enfant gâté du Bon Dieu ». Azalées éditions, 2004, 215 p.
Terrasse N. Histoire de la lèpre à l'île de La Réunion. BALLF, 2002, 11 ; 57-58.
Raimbault Cl. Le Père Raimbault et les plantes médicinales de la Réunion – Imprimerie Dieu et Patrie, Saint-Denis, 1948.
Roger Lavergne. Les plantes médicinales du Père Raimbault. Azalées Editions, 2000, 196 p.
Barassin J. La lèpre à Bourbon. Bull. Acad. Ile Réunion 1958 : 18 : 71-74.

1. Commandant Nodenot – Rapport annuel du service de Dermatologie. Saint-Denis, 1940.

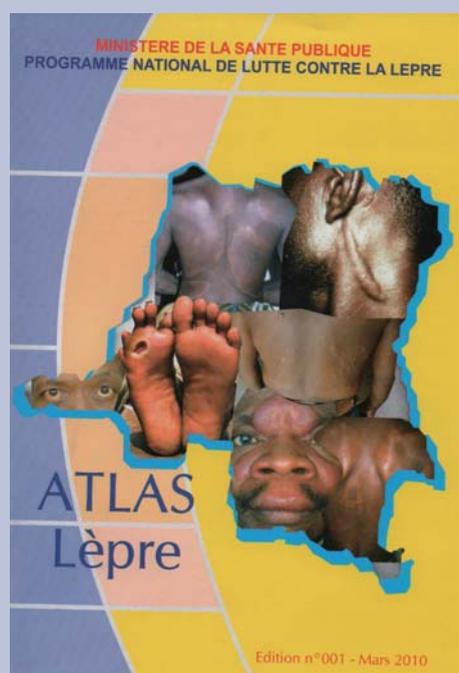
* Professeur visiteur à l'Université Victor Segalen,
Bordeaux2. 11 avenue Pierre Loti,
64500 Saint Jean de Luz
aubry.pierre@wanadoo.fr
** CHR de La Réunion, site centre hospitalier Félix Guyon,
97405 Saint-Denis

INFORMATIONS

Nous souhaitons signaler la parution de l'ouvrage *Dermatologie pratique sur peaux dites « noires »*, du Dr Antoine Mahé, édité par le laboratoire pharmaceutique Léo Pharma. Les personnes intéressées par un exemplaire peuvent adresser une demande à la Rédaction accompagnée d'une ordonnance tamponnée du nom de la personne demandeuse.



Nous souhaitons signaler la publication, sous l'égide du Programme National de Lutte contre la Lèpre de la République Démocratique du Congo (Ministère de la Santé Publique), d'un « Atlas de la lèpre » à l'usage des agents de santé de niveau périphérique susceptibles d'être confrontés aux problèmes de diagnostic et de prise en charge de cette maladie. Gageons que la qualité du texte (concis et précis) ainsi que de l'iconographie (abondante et soignée) constitueront une aide précieuse pour les agents ciblés par cet ouvrage.



■ NÉCROLOGIE

En hommage à Jean Thivolet

Dr Pierre Bobin*



Le **Pr Jean Thivolet** est décédé le 4 février 2011.

Né le 4 février 1926 à Lyon, Jean Thivolet est titulaire de la chaire de Dermatologie, Vénérologie et Allergologie de l'hôpital Edouard Herriot de 1972 à 1992, après avoir été chef du service de Dermatologie de l'hôpital de l'Antiquaille et titulaire de la chaire d'Hygiène et d'action sanitaire et sociale.

En parallèle à l'activité clinique, il crée un laboratoire d'immunopathologie cutanée qui sera rapidement labellisé comme la première unité INSERM de dermatologie, dont il est le directeur de 1977 à 1992. Cet ensemble « service clinique/unité de recherche » sera une des structures les plus efficaces de la re-

cherche dermatologique mondiale et attirera des cliniciens et des chercheurs de toutes nationalités. Cet aspect cosmopolite lui était très cher. Sous son impulsion, un master de biologie cutanée et un cours annuel d'immunodermatologie sont créés. Les contributions de son équipe aux progrès des connaissances en immunodermatologie sont majeures, en particulier dans le domaine des cellules de Langerhans, des maladies autoimmunes bulleuses et des cultures d'épiderme pour le traitement des grands brûlés. Exigeant dans le travail pour lui-même et pour les autres, énergique et enthousiaste, de caractère bien trempé, Jean Thivolet a suscité beaucoup de vocations. Il a été prési-

dent de la Société Française de Dermatologie et a créé les Sociétés Française et Européenne de Recherche Dermatologique. Il s'est impliqué dans la gouvernance de la dermatologie mondiale. Il a été membre du comité de direction de la Ligue Internationale des Sociétés de Dermatologie et de la Fondation Internationale de Dermatologie.

C'est dans le cadre de ses fonctions à la Fondation Internationale de Dermatologie (FID) que nous avons eu le plaisir de le connaître à l'Institut Marchoux en 1994. En effet, l'Institut Marchoux mettait alors au point un projet de formation accélérée en dermatologie courante pour l'ensemble des agents de santé du Mali. Nous avons alors réuni à l'Institut Marchoux les différents chefs de service de Dermatologie des 8 pays d'Afrique de l'Ouest francophone (1 par pays) pour discuter de la pertinence et de la mise en place de ce projet. Jean Thivolet participait à cette réunion, nous apportant l'appui de la FID dont il était le membre français et nous faisant part de l'expérience du Centre de Formation en Dermatologie de Moshi (Tanzanie). Ce projet pilote fut réalisé par la suite par les Dr Antoine Mahé et Ousmane Faye et a été considéré comme un modèle pouvant être proposé aux autres pays d'Afrique francophone.

Jean Thivolet a pris sa retraite en 1995 pour se consacrer à sa famille et à ses amis ainsi qu'à l'European Journal of Dermatology qu'il a fondé en 1989 et dont il est resté le rédacteur en chef jusqu'à 2009.

Il restera pour tous ceux qui l'ont connu comme un médecin, un enseignant et un scientifique d'exception qui a fait évoluer la dermatologie française au rang international.

*Ancien Directeur de l'Institut Marchoux

LE PANSEMENT AU COURS DE L'ULCERE DE BURULI

Marie-Françoise Ardant, Ambroise Adeye, Hugues Dokponou Jacques Gnossike et Annick Chauty*

Le pansement (PST) est un temps essentiel du soin d'une plaie quelque soit son origine. Dans l'Ulcère de Buruli, le PST est particulièrement important, il constitue le 2^e volet de la thérapeutique à côté de l'antibiothérapie, de la chirurgie (dont la place diminue) et de la kinésithérapie.

Le PST est de la compétence et de la responsabilité de l'infirmier. Il ne doit pas être délégué mais exécuté chaque jour par l'infirmier responsable.

Il est important de réaliser tout pansement dans les meilleures conditions d'hygiène :

- La table de PST est nettoyée et désinfectée entre chaque patient.
- Le matériel est entreposé à l'abri de la poussière, des insectes...
- Les poubelles sont vidées régulièrement au minimum chaque jour.
- La salle de Pansement est nettoyée et désinfectée chaque jour : un protocole doit être écrit et son application doit être vérifiée régulièrement par l'infirmier responsable du poste

TEMPS DU PST : ILS DOIVENT ÊTRE EXPLIQUÉS AU PATIENT

1. Mettre des **gants** ;
2. Ablation du PST précédent : Enlever la bande sans la **moiller** ;
3. Si les compresses sont collées, faire couler de l'eau propre (eau du robinet ou eau de la pompe) sur la partie supérieure de la plaie. Le débit sera calculé pour que le malade ne présente pas de signes de douleur. Les compresses sont enlevées une à une aussi lentement que nécessaire. Ne pas hésiter à **moiller** ;
4. Mouiller le pourtour de la plaie, avec une compresse ou un chiffon propre. Prendre un savon et laver le pourtour de la plaie. Tout le membre doit être lavé de la racine à l'extrémité quelque soit la taille et l'emplacement de la plaie (**Fig 1**) ;
5. Rincer **abondamment** ;
6. Déplacer le malade vers un endroit propre, protégé par un **plastique** ;
7. Installer confortablement le malade, allongé si possible et continuer les **explications** ;
8. Changer de gants.

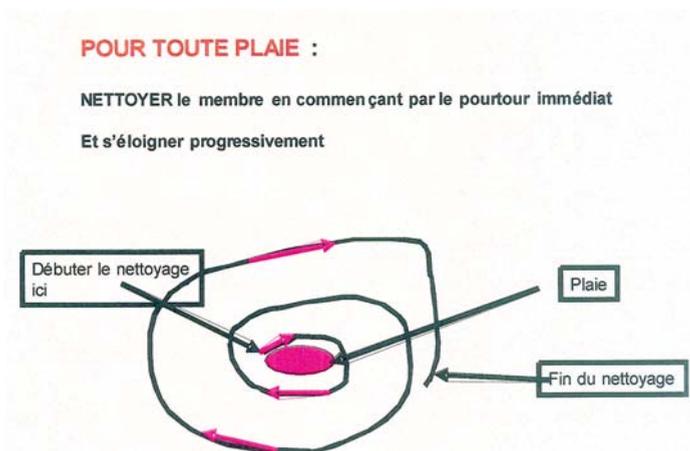


Fig. 1

ANALYSE DE LA PLAIE

L'aspect du fond de la plaie et de son pourtour sont analysés et notés chaque jour dans le dossier. Cet aspect détermine le type de PST à réaliser en respect avec le protocole en cours (**fig. 2**) :

- Un aspect noir témoigne d'un tissu mort nécrotique qui doit être éliminé mécaniquement (bistouri, **ciseaux stériles ou pince gouge**). En l'absence de matériel, on se contentera de maintenir un milieu humide jusqu'à **référer** le patient vers le **chirurgien** ;
 - Un aspect jaune témoigne de la présence de fibrine à éliminer mécaniquement si on dispose du matériel nécessaire (**bistouri, ciseaux stériles, curette ou pince gouge**) ;
 - Un aspect rouge constitué de fines granulations constitue le « lit » nécessaire à l'épidermisation. Celle-ci se fait à partir des bords de la **plaie** ;
 - Les pourtours sont décollés ou inflammatoires (rouge, douloureux, surélevés, siège d'une collection...).
- Le plus souvent la plaie n'est pas homogène, une partie est noire, une autre jaune ou jaune et rouge...

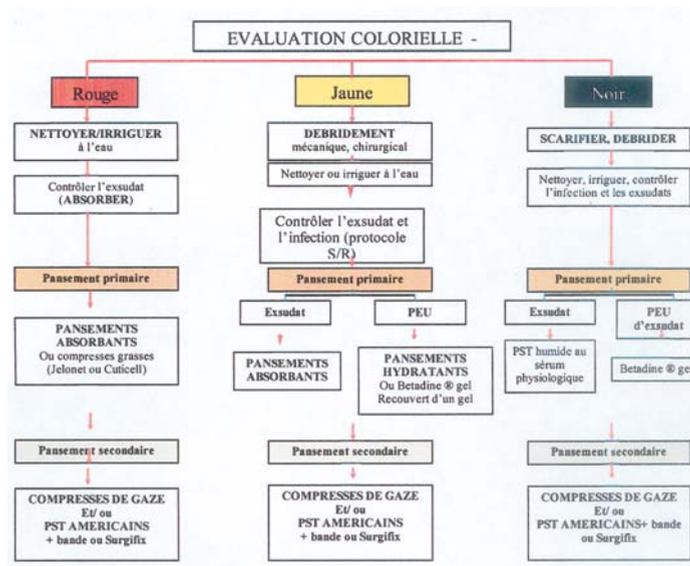


Fig. 2

Beaucoup de centres ne disposent pas de matériel stérile, il **EST INTERDIT** de « découper » ou débrider une plaie sans matériel stérile.

Remplir la fiche d'évaluation de la plaie (fig. 3)

Type de plaie	Quelle action ?	Quel pansement ?
Nécrose = plaie noire escarre Plaie blanche ou jaune	DETERGER	Détersion mécanique sans saignement, sans douleur. Pansement humide ou au miel
Plaie cavitaire	Drainer et réparer	Mèche non tassée humide
Plaie exsudative	Absorber	Compresses absorbantes (AQUACEL*)
Plaie bourgeonnante (fine granulation)	Préparer la greffe ou épithélisation spontanée	Compresse grasse ou Hydrocolloïde non adhésif (Urgotull*)
Plaie hyperbourgeonnante	CURETAGE	Dexamétasone + compresse grasse
Désepidermisation ou plaie superficielle	PROTEGER	Hydrocolloïde non adhésif (Urgotull*)

LES BONNES QUESTIONS = "TIME"

- T : Tissu nécrosé : La plaie contient elle du tissu non viable = nécrosé ?
- I : Infection : La plaie montre t elle des signes d'infection ou d'inflammation ?
- M : Milieu humide : La plaie produit elle trop d'exsudat ou est elle sèche ?
- E : Epidermisation : l'épiderme recouvre t il le tissu de granulation ?

LES PANSEMENTS « MODERNES »

Ils apportent de gros avantages à mettre en balance avec leur coût. Notre expérience en cours, et aussi à partir d'échantillons, nous a permis de tirer les conclusions suivantes : Souvent leur non-adhésivité à la plaie diminue beaucoup la douleur lors de leur retrait. Cet avantage est considérable, nous avons vu qu'un malade qui ne souffre pas cicatrisera plus vite et plus facilement. L'hospitalisation au total sera moins longue.

Beaucoup de ces pansements modernes par leurs caractéristiques ne nécessitent pas leur renouvellement quotidien d'où moins de temps infirmier consacré aux pansements, moins de matériel à nettoyer, moins de stérilisation...

Le confort du malade et donc son adhésion aux soins, à la kinésithérapie sont améliorés par des soins indolores et ont un impact sur le résultat fonctionnel final.



J-0



J-21 résorption de la fibrose, de l'œdème, les bords ne sont pas encore recollés

Les malades atteints d'ulcère de Buruli, qui se situent principalement dans les régions pauvres du globe, ont néanmoins le droit d'avoir accès aux meilleurs traitements possible. Déjà handicapés par leur maladie, il importe que le traitement les aide à retrouver la fonction la plus normale possible de leurs membres. Les pansements « modernes », s'ils ne suffisent pas, y contribuent. D'autres ONG, en particulier MSF, ont déjà expérimenté et travaillé sur ce sujet. Demandons aux laboratoires de ne pas oublier ces populations !

CONCLUSION

- Le malade ne se résume pas à sa plaie mais est une personne.
- Toute plaie doit être nettoyée dans les règles.
- La douleur retarde la cicatrisation.
- A chaque stade de la plaie son pansement
- Un pansement bien conduit réduit l'impotence fonctionnelle, la douleur, accélère la cicatrisation

Remerciements :
équipe infirmière du CDTUB de Pobé
Rosine Van den BULK
Docteur Eric COMTE

*CDTUB - BP 191 - Pobé - Bénin

■ REVUE DE LA LITTÉRATURE RÉCENTE

Dominique Frommel

TRANSMISSION

Porten K, Sailor K, Comte E et alii. **Prévalence de l'Ulcère de Buruli dans le district d'Akonolinga, Cameroun. Résultat d'une enquête transversale.** Prevalence of Buruli Ulcer in Akonolinga Health District, Cameroon: Results of a Cross Sectional Survey. *PLoS Negl Trop Dis*, 2009; 3: e466. Une enquête transversale a été menée en utilisant la technique de collecte systématique de zones. Une grille d'une surface de 15 x 15 km a été placée sur la carte topographique du district de Akonolinga de façon à maximiser le territoire couvert par l'enquête. La chefferie la plus proche du centre de chacune des aires considérées a été sélectionnée pour la recherche active de cas d'UB. Sur une population totale de 103.000, 26.679 sujets ont été identifiés dans 20 grilles. La sensibilité de la stratégie de recherche active a été estimée à 84% (IC95% : 54-97%). La prévalence globale incluant les cas séquellaires a été de 0,47% (n=105) et de 0,25% pour la phase active de l'infection (n=56). Une prévalence > à 0,6% et < 0,9 a été observée dans cinq quadrants, de 0,3% à 0,6% dans 5 autres ; une prévalence < à 0,3% caractérisait les dix aires restantes. Seuls 19 des 105 sujets infectés s'étaient rendus à l'antenne MSF de l'hôpital d'Akonolinga (taux de couverture = 18%), tandis que 23 avaient consulté un centre de soins du Ministère de la santé (TC = 22%); 60% des patients avaient consulté un tradipraticien.

Une enquête transversale bien menée permet de préciser la distribution spatiale d'une infection et, par conséquent, d'identifier les zones prioritaires pour une campagne de prévention, diagnostic et traitement.

Sopoh GE, Barogui T, Johnson RC et alii. **Survenue d'ulcère de Buruli au Bénin : liens de parenté et contact avec l'eau.** Family relationship, water contact and occurrence of Buruli ulcer in Benin. *Plos Negl Trop Dis*. 2010;4 : e746.

Cette étude a visé à déterminer si des contacts fréquents avec les sources d'eau naturelles, un lien de parenté ou la pratique des mariages consanguins étaient associés à la survenue de l'UB dans le département de l'Atlantique, Bénin. Quatre cent seize participants ont été inclus dans cette étude : 104 cas de UB et 312 contrôles. Des antécédents familiaux de UB ($p < 0,001$) et le contact quotidien avec une source d'eau naturelle ($p = 0,007$) ont été retrouvés significativement associés à une probabilité accrue d'UB (IC 95% = 5,5, 3 - 10). Les mariages consanguins n'ont pas été associés à l'apparition de la UB ($p = 0,40$). Pour la première fois, un facteur de risque familial, portant sur 3 générations, a été décrit, ce qui suggère, qu'à l'image de la lèpre, des facteurs génétiques pourraient influencer la susceptibilité individuelle à l'infection par *M. ulcerans*.

Marion E, Eyangoh S, Yeramian E et alii. **Dynamique saisonnière et régionale de la transmission de *M. ulcerans* dans son contexte environnemental. Décryptage du rôle des insectes aquatiques en tant qu'hôtes et vecteurs.** Seasonal and regional dynamics of *M. ulcerans* transmission in environmental context: deciphering the role of water bugs as hosts and vectors. *PloS Negl Trop Dis*, 2010;4; e731.

Le mode exact de la transmission de *M. ulcerans* restait mal compris jusqu'à peu de temps. Certes, des études en laboratoire ont démontré la capacité d'insectes aquatiques à transmettre *M. ulcerans*, en faisant fonction d'hôte ou de vecteur, mais les déterminants écologiques de la dissémination de *M. ulcerans* étaient mal connus.

Sept mille quatre cent sept insectes aquatiques ont été collectés dans des régions endémiques et non-endémiques du centre du Cameroun (rivière Nyong). La présence de *M. ulcerans* dans la salive des insectes et dans des pools de tissus d'insectes a été mise en évidence par PCR et leur viabilité confirmée par inoculation à la souris. En zone d'endémie, 6 espèces d'arthropodes prédateurs (piqueurs-suceurs) du sous ordre des hétéroptères, dont 3 sont hématophages, ont été trouvés porteurs de *M. ulcerans*. La colonisation bactérienne la plus importante se situait en juillet - la saison sèche - et atteignait 33% des belostomatidae et 36% des notonectidae. En zone non endémique, la population des hémiptères témoignait de la même hétérogénéité mais aucun insecte aquatique ou semi-aquatique n'a été trouvé porteur de *M. ulcerans*.

Cette étude décrit l'histoire naturelle de *M. ulcerans* dans son habitat et pourrait contribuer à une meilleure surveillance épidémiologique.

Voir également un article des mêmes auteurs in *Bull. ALLF*.2010;25 :83-84.

TRAITEMENT

Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA et al. **Traitement antimicrobien dans des infections précoces et limitées à *Mycobacterium ulcerans* : une étude randomisée et contrôlée.** Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010 ; 375 : 664-672.

L'objectif de l'étude comparait l'efficacité de deux protocoles thérapeutiques, le premier streptomycine par injection intramusculaire (15mg/kg) et rifampicine per os (10mg/kg) administrés quotidiennement pendant 8 semaines, le second streptomycine et rifampicine pendant 4 semaines suivies de clarithromycine per os (7,5 mg/kg/j) + rifampicine pendant les 4 semaines suivantes. 151 sujets, recrutés au Ghana entre 2006 et 2008, âgés de 5 ans ou plus, dont les symptômes dataient de moins de 6 mois, ont été incorporés et répartis au hasard dans l'un des schémas. Le diagnostic d'infection par

M. ulcerans a été confirmé par PCR et le critère d'efficacité reposait sur la guérison à 1 an de la lésion en l'absence d'intervention chirurgicale ni rechute.

Aucune récurrence n'a été observée et le recours à la chirurgie n'a été retenu que pour 5 patients. Le taux de guérison à 6 mois a été de 50% dans les 2 groupes, à 1 an de 96% dans le premier et de 91% dans le second (différence non significative). 5 patients ont souffert des troubles de toxicité vestibulaire et 3 sujets ont présenté des troubles fonctionnels modérés au niveau des mains. Cette étude, rigoureusement conduite, démontre que la substitution de la streptomycine par la clarithromycine per os pendant le 2ème mois de traitement limite le nombre (et le coût) des injections i.-m. et offre une efficacité identique. (voir également Bulletin ALLF, 2010, N° 25, p. 104)

Dans un mini-éditorial du même N° du *Lancet*, (vol 375 : 618-619) PDR Johnson conclut que le traitement précoce des ulcères de Buruli par une antibiothérapie double conduit à la

guérison, la chirurgie et la kinésithérapie n'étant requises que pour une minorité de cas.

Kibadi K, Boelaert M, Fraga AG et alii. Cohorte de patients porteurs de larges ulcères attribués à M. ulcerans : résultat du traitement. Response to treatment in a prospective cohort of patients with large ulcerated lesions suspected to be Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* disease). *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4: e736

Évaluation du traitement de l'ulcère de l'UB recommandé par l'OMS (rifampicine et streptomycine pendant 12 semaines) chez des sujets présentant des lésions ulcérées d'un diamètre 10 cm, non exposés antérieurement à un agent anti-mycobactérien et résidant en zone rurale de la République démocratique du Congo. Dans cette population, le taux de prévalence du VIH est estimé à 3%. Une cohorte de 92 patients présentant des ulcères suspects d'infection par *M.ulcerans* a été recrutée et suivie sur une période de 2 ans après traitement. La définition

LU POURVOUS

par Estelle Marion*

***Mycobacterium ulcerans* Triggers T-Cell Immunity followed by Local and Regional but Not Systemic Immunosuppression.** Fraga AG, Cruz A, Martins TG, Torrado E, Saraiva M, Pereira DR, Meyers WM, Portaels F, Silva MT, Castro AG, Pedrosa J. *Infect Immun.* 2011 Jan;79(1):421-30.

L'ulcère de Buruli, dont l'agent étiologique est *M. ulcerans*, se caractérise par l'apparition de lésions cutanées non-ulcératives qui évoluent en de vastes ulcérations. Elles sont provoquées par la mycolactone, qui le principal facteur de virulence de la bactérie. Cette toxine, excrétée par *M. ulcerans*, possède des propriétés cytotoxiques (1-4) et immuno-modulatrices (5-7).

Dans cet article paru dans *Infection and Immunity*, l'effet de la mycolactone sur la réponse immune de type cellulaire durant l'infection à *M. ulcerans* dans un model murin a été étudié. Ce travail avait pour objectif de déterminer si la toxine provoquait une immunosuppression locale ou systémique. Une première expérience a montré que les lymphocytes T contrôlaient et empêchaient la colonisation des tissus après l'injection dans le coussinet plantaire d'une souche de *M. ulcerans* dite avirulente (c'est-à-dire ne produisant pas de mycolactone). Par contre, chez les souris infectées par une souche dite virulente, l'invasion bactérienne n'est pas contrôlée. Dans ce contexte, les auteurs ont voulu comprendre le rôle des lymphocytes T lors d'une colonisation des tissus par *M. ulcerans*. Les études se sont concentrées à deux stades de la colonisation : au stade pré-ulcératif (précoce) et au stade ulcératif :

- Au stade pré-ulcératif, le recrutement des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques drainants chez les souris inoculées avec la souche dite virulente est comparable à celui observé chez les souris inoculées avec la souche avirulente. Dans les deux groupes de souris, une élévation comparable de la production d'interféron Gama a été enregistrée, montrant une réponse cellulaire (réponse de type Th1). Cependant, une multiplication des bacilles n'a été observée que chez les souris inoculées avec la souche virulente. *En effet, l'action cytotoxique de la mycolactone, sécrétée par les bacilles virulents, permet la destruction des cellules immunes migrant vers les foyers bactériens, autorisant la multiplication bactérienne.*

- Au stade ulcératif, la quantité de bacille permet la sécrétion de quantité important de toxine provoquant l'établissement d'ulcérations cutanées. A ce stade, la diminution du recrutement des lymphocytes T ganglionnaires a été démontrée. *Cette diminution s'explique par une colonisation des ganglions lymphatiques drainants par les bacilles, provoquant la destruction des cellules dans ces tissus.*

Ces résultats montrent une immuno-suppression locale et régionale lors de la colonisation des tissus par *M. ulcerans*. Pour affirmer ou infirmer le caractère systémique de l'immunosuppression provoquée par le bacille et sa toxine, des souris présentant des lésions ulcératives à *M. ulcerans* ont été inoculées en intraveineux avec une souche de *Listeria monocytogenes*. Chez un animal n'ayant pas de déficit immunitaire, la bactérie *L. monocytogenes* sera éliminée rapidement. Mais chez un animal ayant un déficit de l'immunité cellulaire, la bactérie se multipliera (8-9). Les souris présentant une infection à *M. ulcerans* n'ont pas montré une susceptibilité accrue à *L. monocytogenes*. *Cette expérience montre donc que l'infection à M. ulcerans n'induit pas une immunosuppression systémique contrairement à ce qui a été suggéré.*

Ce travail montre bien l'importance d'une prise en charge précoce des patients présentant un ulcère de Buruli afin de limiter les dommages au niveau lymphatique, permettant ainsi le maintien de l'immunité cellulaire.

*Service de bactériologie, Université d'Angers

clinique a été celle préconisée par l'OMS. La signature *M. ulcerans* a été recherchée par la recherche de bacilles sur frottis par Ziehl-Neelsen (ZN) et PCR. La PCR a été positive chez 61 patients, associée à une bacilloscopie positive chez 48 d'entre eux. Ces 2 examens ont été négatifs chez les 31 autres sujets. Après 4 semaines d'antibiothérapie, 54,8% des patients PCR négative présentaient une amélioration clinique *versus* 14,8% des sujets PCR positive. Pour ces derniers, le résultat était lié à la positivité du ZN lors de l'examen initial : évolution péjorative de la lésion chez 87,8% (36/41) des individus ZN (+), et 12,2% en cas de ZN (-). A la 12^{ème} semaine, après chirurgie réalisée à la quatrième semaine et poursuite de l'antibiothérapie, 98,4% des patients PCR positive et 83,3% des patients PCR négative ont été considérés comme guéris. Le temps de cicatrisation a été plus élevé en cas de PCR positive (moyenne de 10,4 semaines *versus* 7,5 pour PCR négative). Une rechute n'a été observée que dans un seul cas.

Cette étude illustre les difficultés du diagnostic clinique de l'UB et met en évidence une faible valeur prédictive de la classification de l'OMS. La pertinence de la recherche de BAAR, faite au centre de santé, est soulignée ; les auteurs proposent que les lésions ZN positives bénéficient rapidement d'une intervention chirurgicale afin de limiter la progression de l'infection.

Références

1. Dobos KM, Small PL, Deslauriers M, Quinn FD, King CH. *Mycobacterium ulcerans* cytotoxicity in an adipose cell model. *Infect Immun*. 2001 Nov;69(11):7182-6.
2. George KM, Chatterjee D, Gunawardana G, Welty D, Hayman J, Lee R, et al. Mycolactone: a polyketide toxin from *Mycobacterium ulcerans* required for virulence. *Science*. 1999 Feb 5;283(5403):854-7.
3. George KM, Pascopella L, Welty DM, Small PL. A *Mycobacterium ulcerans* toxin, mycolactone, causes apoptosis in guinea pig ulcers and tissue culture cells. *Infect Immun*. 2000 Feb;68(2):877-83.
4. Marsollier L, Brodin P, Jackson M, Kordulakova J, Tafelmeyer P, Carbonnelle E, et al. Impact of *Mycobacterium ulcerans* biofilm on transmissibility to ecological niches and Buruli ulcer pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2007 May 4;3(5):e62.
5. Coutanceau E, Decalf J, Martino A, Babon A, Winter N, Cole ST, et al. Selective suppression of dendritic cell functions by *Mycobacterium ulcerans* toxin mycolactone. *J Exp Med*. 2007 Jun 11;204(6):1395-403.
6. Coutanceau E, Marsollier L, Brosch R, Perret E, Goossens P, Tanguy M, et al. Modulation of the host immune response by a transient intracellular stage of *Mycobacterium ulcerans*: the contribution of endogenous mycolactone toxin. *Cell Microbiol*. 2005 Aug;7(8):1187-96.
7. Torrado E, Adusumilli S, Fraga AG, Small PL, Castro AG, Pedrosa J. Mycolactone-mediated inhibition of tumor necrosis factor production by macrophages infected with *Mycobacterium ulcerans* has implications for the control of infection. *Infect Immun*. 2007 Aug;75(8):3979-88.
8. Pamer EG. Immune responses to *Listeria monocytogenes*. *Nat Rev Immunol*. 2004 Oct;4(10):812-23.
9. Lara-Tejero M, Pamer EG. T cell responses to *Listeria monocytogenes*. *Curr Opin Microbiol*. 2004 Feb;7(1):45-50.



© photographie M. Kombila

Infection à *M. ulcerans* (cas du Gabon)

■ LA LÈPRE EN RÉBUS de Jacques Darquey



■ SOLUTION DU REBUS

LA SCIE ANSE - AILE - T'RONDE - « UN » BAT « O » - BAS » B - K'HUNE - S'ŒURS » L - PÈRE SONNE - NŒUD -
 PEU - TEMPS - BRAS - C »
 La science est le tronc d'un baobab qu'une seule personne ne peut embrasser.
 Proverbe bambara

Bulletin d'adhésion

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

- Souhaite adhérer à l'A.L.L.F.
 Souhaite renouveler mon adhésion pour 2011

Ci-joint, le paiement :

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

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



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

- virement international à Association des Léprologues de Langue Française
BNP Bordeaux-Tourne France
Code banque : 30004 - Code guichet : 00588 - N° compte : 28032 clé RIB 64
N° de compte bancaire international (IBAN) : FR76 3000 4005 8800 0000 2803 264 BIC : BNPAFRPPBOT
- chèque bancaire à l'ordre de l'ALLF
à adresser à l' Association des Léprologues de Langue Française
4 rue Jean Jacques Bel 33000 BORDEAUX FRANCE
Tél. et Fax. 05 56 52 32 14

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

BULLETIN
de l'Association des Léprologues de Langue Française (ALLF)
ISSN : 1622-4329
N° 26 - juin 2011

Directeur de publication et rédacteur en chef : A. Mahé

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

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

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

Adresse
Association des Léprologues de Langue Française (A.L.L.F.)
4 rue Jean Jacques Bel 33000 BORDEAUX - FRANCE
Tél. 33 (0)5 56 52 32 14 – Email : pibobin@wanadoo.fr
Site web : www.sfdermato.org/allf/index.html

Siège Social A.L.L.F.
Centre René Labusquière - Université Victor Segalen Bordeaux 2



INTERNET

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

www.sfdermato.org/allf/index.html

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

Autres références utiles :

- OMS :
 - Lèpre : www.who.int/lep
 - Buruli : www.who.int/gtb-buruli
- ILEP : www.ilep.org.uk
- Fondation Raoul Follereau (FRF) : www.raoul-follereau.org
- Soc. Fr. Dermatologie : www.sfdermato.org
- Medline/PubMed : www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed
- Vietnamié : www.vietnamitie.org
- Dermatologie sur Internet : www.dermatonet.com
- PCD (Pathologie Cytologie Développement) : www.pcd-online.org
- Soc. Fr. Histoire de la Dermatologie : www.bium.univ-paris5.fr/sfhd

COMPOSITION DU NOUVEAU BUREAU DE L'ALLF

Bureau de l'ALLF adopté lors de l'AG de l'ALLF du 24 septembre 2010

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

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

Secrétaire Général : Dr Pierre BOBIN, Bordeaux, France

Secrétaires Généraux Adjoints : Dr Antoine MAHÉ, Colmar, France – Dr Christian JOHNSON, Cotonou, Bénin

Trésorier : Dr Pierre JAMET, Bordeaux, France

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

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

Représentants Régionaux :

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

Madagascar : Dr A. RANDRIANANTOANDRO

Maghreb : Dr F. HALI, Maroc

Amériques : Dr V. ANDRADE, Brésil

Caràibes : Dr M. FREDERIC, Guadeloupe

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

Pacifique : Dr R. FARRUGIA, Australie

Représentant Association Française Raoul Follereau : Mr M. RECIPON

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

LA VIE DE L'ALLF ET DE SON BULLETIN (suite de la p. 2)

[...] Il faut préciser que dans ces pays le lectorat est en fait plus important car chaque exemplaire est souvent lu par plusieurs personnes. Depuis les 2 derniers numéros, nous disposons d'un comité de rédaction de 17 membres. La réalisation de la maquette et mise en pages sont effectuées chez un éditeur à Bordeaux (Editions Confluences), l'impression et l'expédition sont réalisées par l'imprimeur SCENE à St Etienne. Le financement de ces activités (conception, édition, impression, expédition) est assuré par la FRF. Après la réalisation de ces 25 numéros depuis 1977, le Dr P Bobin, rédacteur en chef, souhaite passer la main. Le Dr Antoine Mahé, dermatologue, ancien chef de service de Dermatologie de l'Institut Marchoux a accepté de le remplacer dans cette fonction.

– La **liste de discussion léprologique de l'ALLF, Leprolist**. Elle est en fait en sommeil car très peu de membres de l'ALLF interviennent sur cette liste, et c'est dommage, car cela permettrait aux personnels de santé d'avoir la réponse à toute question qu'ils peuvent se poser concernant leur activité lèpre ou Ulcère de Buruli dans leur pays.

– Le **site web de l'ALLF** () (1000 visites mensuelles environ), hébergé par le site de la Société Française de Dermatologie, est actualisé après la sortie de chaque numéro du BALLF, avec possibilité de télécharger la version numérique (en fichier pdf) de chaque numéro du BALLF.

– La **participation de l'ALLF à des cours** de léprologie dans le cadre du Réseau de Dermatologie Tropicale (Dermatrop) à Avène, tous les ans en juin et d'un cours sur la lèpre co organisé par la FRF et l'OMS à Bamako en mars 2009.

– Les **nombreux échanges** téléphoniques ou électroniques entre le Bureau de l'ALLF et ses correspondants ainsi qu'avec l'ILEP, plus particulièrement avec la FRF, notre partenaire privilégié.

3. Rapport financier

En absence du trésorier, il a été présenté par le secrétaire général. Les ressources de l'ALLF proviennent des cotisations des membres (payées par les intéressés eux-mêmes ou pris en charge pour un certain nombre d'adhérents des pays d'endémie par des associations telles que la FRF ou FAIRMED ex ALES) et surtout du budget alloué par la FRF pour la conception, l'édition, l'impression et l'expédition du *Bulletin de l'ALLF*. Cette contribution de la FRF est évidemment la partie la plus importante du budget de l'ALLF. Le Bureau de l'ALLF remercie à nouveau le président de la FRF pour cette contribution essentielle permettant à l'ALLF de jouer son rôle d'information et de formation continue, concernant la lèpre et l'ulcère de Buruli.

4. Perspectives d'avenir

L'ALLF va poursuivre son action de collaboration avec les autres acteurs engagés dans les actions de lutte contre la lèpre et l'ulcère de Buruli dans les pays francophones et son activité d'information et de formation continue concernant ces deux endémies, plus particulièrement en poursuivant l'édition du *Bulletin de l'ALLF* et en participant à des activités de formation des personnels de terrain engagés dans la lutte contre ces 2 affections mycobactériennes.

Nous envisageons également d'améliorer le fonctionnement du site internet de l'ALLF pour qu'il soit véritablement autonome et interactif afin de faciliter les contacts avec les personnels de terrain et ceux qui s'intéressent à la lèpre et l'ulcère de Buruli.

Par ailleurs nous nous proposons d'apporter un appui, voire de promouvoir la recherche opérationnelle en Afrique et de faire partager les expériences aux autres.

5. Renouvellement du Bureau. La composition d'un nouveau Bureau a été proposée et a été adoptée à l'unanimité par les membres participant à l'AG. Voir en p. 49 la composition de ce nouveau Bureau, avec comme Président le Dr J.N. Mputu, en remplacement du Dr A. Guédénon, décédé.

6. Remerciements

Le Dr JN Mputu, nouveau président de l'ALLF, a remercié chaleureusement tous les membres de l'ALLF présents à cette AG et plus particulièrement le président de la FRF, partenaire privilégié de l'ALLF, dont l'appui a permis l'organisation de cette réunion et permet surtout à l'ALLF de poursuivre son activité éditoriale en assurant le financement de la réalisation du *Bulletin de l'ALLF*, organe essentiel de l'ALLF, actuellement la seule revue francophone d'information et de formation continue sur la lèpre et l'ulcère de Buruli et qui remporte un succès grandissant auprès de ses lecteurs, de plus en plus nombreux.

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

*Dr Jean Norbert Mputu – Président de l'ALLF
Dr Pierre BOBIN – Secrétaire Général de l'ALLF*