

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 274

**MALADIE DE HANSEN : ASPECTS CLINIQUES, ÉVOLUTIFS,  
THERAPEUTIQUES ET ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUES  
DANS LE MONDE ET AU MAROC**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mr. Aboubakr BENJILANY**

*Né le 16 Novembre 1989 à Rabat*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Bacille de Hansen – Maladie à spectre – Lèpre lépromateuse –  
Lèpre tuberculoïde – Polychimiothérapie.

**JURY**

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. EL HAMZAOU**

Professeur de Microbiologie

**Mme. S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Mr. A. GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- Directeur CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne



Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*

Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. DAALI Mustapha\*  
 Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABBAJ Saad  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie



### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOURIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*

Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie



### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussein\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*

Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
 Pr. BELAIZI Mohamed\*  
 Pr. BENCHEBBA Driss\*

Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
0.  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



### **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Généologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **\*Enseignants Militaires**

### **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **\*Enseignants Militaires**



### AOÛT 2015

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines*





*Dédicaces*

*Ô bon Dieu*  
*Tout puissant*  
*Qui m'a inspiré*  
*Qui m'a guidé dans le bon chemin*  
*Je vous dois ce que je suis devenu*  
*Louanges et remerciements*  
*Pour votre clémence miséricorde.*

*A*

*FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*A*

*SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI*

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.*

*Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale*



*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER MOULAY EL  
HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE  
LE PRINCE MOULAY RACHID*



*Que Dieu le protège*

*A*

*TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Général de Division*

*Abdelfatah El OUARRAK*

*Inspecteur Général des FAR*

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration.*

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Abdelkrim MAHMOUDI*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération.*



*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Abdelhamid HDA*

*Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Mohammed Abbar*

*Professeur d'urologie*

*Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Khalid SAIR*

*Professeur de chirurgie viscérale*

*Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*En témoignant de notre grand respect*

*et notre profonde considération.*

*A*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Abdelouahed BAITE*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Directeur de l'E.R.S.S.M*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*



*A*

*Monsieur le Médecin Colonel*

*Abdelaziz BOUSNANE*

*Commandant du Groupement Formation et Instruction*

*E.R.S.S.M*

*En témoignant de notre grand respect*

*Et notre profonde considération.*

## *A ma très chère Mère : El Cohen Wafae*

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné, Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve, Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Nulle dédicace ne saurait exprimer l'estime et l'affection que j'ai pour Toi. Tu m'a toujours comblé d'amour et d'affection.*

*Tes encouragements et Tes prières tout au long de ce grand chemin étudiantin ont été pour moi d'un grand soutien.*

*Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses pour toi.*

*Que le grand puissant te donne bonne santé et longue vie*

## *A mon cher Père : Benjilany Med. Mohcine*

*qui a toujours été un exemple pour ses deux enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.*

*Celui qui a été la source de ma motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler. Je te serai cher père reconnaissant toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.*

*J'espère être l'homme et le fils que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.*

*A mon cher petit frère Benjilany Hamza*

*Tu es le meilleur Petit frère du monde*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi un frère et un ami sur qui je peux compter.*

*je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes chers oncles et tantes, mes chers cousin et cousines que je n'arriverais pas à citer par les noms :*

*Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*A ma chère El Rhalbi Maha :*

*Qui a longuement œuvré pour ce fruit, de par son amour, son soutien et ses sacrifices, je ne peux trouver les phrases pour décrire ma profonde affection. pour toute ton entière présence et assistance, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments les plus belles, et de ma gratitude la plus pure.*

*A mes chers amis El Alami Soufyane et Aboumehdi*

*Abdelhakim :*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes chers amis : Benali Saad, Balouki Marouane, Mabrouk Amine, EL Youssfi Ahmed Alaoui Med, El Filali Ismail, Choukri Aziz, Addajou Tarik, Touimri yousef, Benhadda Hicham, Moslih Hasnae, Bensalem Molka, Jidal Manal, Drais Med Yahaia, Fekhaoui Med Reda, Rifki Fayçal, Regragui Hind, El garti Sophia, Chakly Mariame, Saidi Anwar.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, des sœurs et des amis (es) sur qui je peux compter.*

*je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

*A tous mes amis d'enfance, à ma promotion de médecins-lieutenants, de médecins civils, à mes collègues médecins internes de CHU et à l'ensemble des amis que je n'arrive pas à citer par le nom, l'ensemble des personnes que le football et la musique nous ont réunis un jour...*

*En souvenir des moments agréables passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé.*



*Remerciements*

*A notre Maitre et Président de thèse*

*Monsieur le Professeur ZOUHDI Mimoun*

*Professeur de Microbiologie et chef d'UFR de*

*Microbiologie*

*Chef de service de Microbiologie de l'hôpital Ibn-Sina*

*-Rabat-*

*C'est un honneur que vous nous faites en acceptant  
la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre savoir, votre compétence et vos qualités humaines  
ont suscité en nous une grande admiration,  
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier  
de votre enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance  
de notre estime et de notre profond respect.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse*  
*Madame le Professeur EL HAMZAoui Sakina*  
*Professeur de Microbiologie à la faculté*  
*de médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Malgré le malentendu des premiers jours en rapport avec le choix du travail, vous avez accepté de l'encadrer, nous vous en somme profondément reconnaissant*  
*Madame.*

*Durant cette majestueuse période de six mois, vos obligations et vos ordres ont permis à ce travail de voir le jour, vos orientations, vos suggestions et vos remarques judicieuses ont permis de l'affiner*

*Votre dévouement au travail, votre modestie et gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous sommes toujours heureux d'emprunter*

*Votre sympathie et sens d'humour, votre amour inébranlable aux « bactéries » et surtout, le surnom « Hansen » que vous nous avez attribué dont la fierté et l'honneur nous en comblent, Un véritable amalgame faisant toute la magie de cette période. Ce fut très agréable de travailler avec vous.*

*Ce fruit est le vôtre, Puisse-t-il être à la hauteur de vos attentes, et de la confiance que vous m'avez attribué.*

*A notre Maitre et juge de thèse*  
*Madame le colonel MESSAOUDI Nezha*  
*Professeur d'Hématologie-Biologie*  
*à l'HMIMV de Rabat*

*Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en  
acceptant de juger ce travail.*

*Votre culture, votre compétence professionnelle incontestable et vos qualités  
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Je vous prie, cher maitre, d'accepter par ce travail le témoignage de ma  
haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère  
respect.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Madame le professeur TELAL Saida*

*J'ai été touché et honoré par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté  
de juger ce travail.*

*J'ai apprécié votre accueil bienveillant ainsi que votre gentillesse.*

*Que cette thèse soit pour moi l'occasion de vous exprimer ma reconnaissance  
et mes vifs remerciements.*

*A notre maître et juge de thèse*  
*Monsieur le colonel SEKHSOKH Yassine*  
*Professeur de Microbiologie*  
*à l'HMIMV de Rabat*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.*  
*Vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sympathie force*  
*l'admiration.*

*Veillez accepter cher maître mes profondes considérations.*

*A notre maitre et juge de thèse*  
*Monsieur le professeur GAOUZI Ahmed*  
*Professeur de Pédiatrie*  
*à l'Hôpital d'enfant de Rabat*

*Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse et la spontanéité  
de votre accueil.*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
juger cette thèse.*

*Veillez agréer l'expression de nos sincères respects et remerciements.*



*Liste des illustrations*

## *Liste des abréviations*

<b>Ag-Ac</b>	: Antigène-Anticorps
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>APS</b>	: Anti-paludéen de synthèse
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>BAAR</b>	: Bacille acido-alcool-résistant
<b>BB</b>	: Borderline proprement dite
<b>BH</b>	: Bacille de Hansen
<b>BL</b>	: Borderline lépromateuse
<b>BT</b>	: Borderline tuberculoïde
<b>BCG</b>	: Bacille de Calmette et Guérin
<b>CNL</b>	: Centre national de léprologie
<b>CTLL</b>	: Comité technique de lutte contre la lèpre
<b>CS</b>	: Centre de Santé
<b>CSDR</b>	: Chimio prophylaxie par une seule dose de Rifampicine
<b>CIC</b>	: Complexe Immun Circulants
<b>DDS</b>	: Diamino-diphényl sulfone ou Dapsone ou Disulone
<b>DELM</b>	: Direction de l'Epidémiologie et de la lutte contre les maladies
<b>DMT</b>	: Division des maladies transmissibles
<b>DRH</b>	: Direction des Ressources Humaines
<b>ENL</b>	: Erythème noueux lépreux
<b>I</b>	: Lèpre indéterminée

<b>IB</b>	: Indice bactériologique
<b>IDR</b>	: Intradermoréaction
<b>ID2</b>	: Incapacité de degré 2
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline M
<b>IL</b>	: Lèpre indéterminée lépromateuse
<b>IM</b>	: Indice morphologique
<b>IMC</b>	: Immunité à médiation cellulaire
<b>IRIS</b>	: Syndrome inflammatoire de reconstitution immune
<b>JC</b>	: Jésus-Christ
<b>LL</b>	: Lèpre lépromateuse
<b>LLSP</b>	: Lèpre Lépromateuse Subpolaire
<b>LPS</b>	: Lipopolysaccharides
<b>MB</b>	: Multi-bacillaire
<b>MS</b>	: Ministère de la Santé
<b>MPP</b>	: Mal perforant plantaire
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	: Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PB</b>	: Pauci-bacillaire
<b>PCT</b>	: Polychimiothérapie
<b>PNLL</b>	: Programme national de lutte contre la lèpre
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PGL1</b>	: Phénolglycolipide 1
<b>RD</b>	: Réaction de dégradation

**RR** : Réaction reverse.

**RESSB** : Réseau des Etablissements de Soins de Santé de Base

**ROM** : Rifampicine - Ofloxacine - Minocycline

**SIAAP** : Service d'Infrastructure et d'Action Ambulatoire Provinciale.

**SMD** : Service de maladies dermatologiques

**SPL** : Service provincial de la lèpre.

**SRL** : Service régional de la lèpre.

**SSP** : Soins de Santé Primaire

**TH** : Thalidomide

**TT** : Lèpre tuberculoïde

## *Liste des figures*

Figure 1 : Mycobacterium leprae au microscope optique.....	14
Figure 2: M. Leprae observé au microscope électronique dans des macrophages de souris cultivés in vitro.....	15
Figure 3: Mangabey.....	17
Figure 4: Tatou.....	17
Figure 5: Répartition géographique des nouveaux cas de lèpre en 2015, par pays .....	24
Figure 6: Coupe histologique montrant une cellule de Virchow avec un cytoplasme spumeux. .....	27
Figure 7: Classification de Ridley et Jopling .....	32
Figure 8 : lésions cutanées au cours de la lèpre indéterminée .....	36
Figure 9: Lésions cutanées observées au cours de la lèpre tuberculoïde .....	37
Figure 10: Lèpre lépromateuse : le Facies léonin avec infiltration du visage par les lépromes et déglabration des sourcils .....	37
Figure 11: Lèpre lépromateuse : lépromes des membres et du tronc .....	38
Figure 12: Forme borderline tuberculoïde (BT) .....	39
Figure 13: Lèpre lépromateuse, forme borderline lépromateuse (borderline borderline – BB) : lésions exclusivement annulaires à large bordure, normoesthésiques .....	40
Figure 14: Forme borderline lépromateuse (BL) .....	40
Figure 15: Mal perforant plantaire .....	42
Figure 16: Déformation de la main en griffe cubitale .....	42
Figure 17: Aspect radiologique des déformations osseuses d'une main lépreuse .....	45
Figure 18: Lèpre histoïde : nombreux papulonodules sillants plus ou moins ulcérés .....	47
Figure 19: Histologie de la forme tuberculoïde .....	52
Figure 20: Histologie de la forme lépromateuse .....	53
Figure 21: Réaction reverse .....	59

Figure 22: Érythème noueux lépreux : Nodules dermo-hypodermiques inflammatoires du dos de la main .....	61
Figure 23: le fonctionnement d'un nerf normal .....	64
Figure 24: conséquences de la lésion du nerf .....	64
Figure 25: Tendances observées dans le dépistage de nouveaux cas de lèpre, par Région OMS, 2006-2015.....	87
Figure 26 : Cas sous traitement à la fin de l'année (1950-2013).....	93
Figure 27: Cas détectés durant l'année (1950-2013) .....	94
Figure 28: Évolution du nombre de malade au Maroc de 2000 à 2016 .....	94
Figure 29: Répartition géographique des malades (2002-2013) .....	95
Figure 30: Concentration des cas de lèpre par région (2002-2013) .....	95
Figure 31: Répartition par régions des nouveaux cas durant l'année 2016 .....	96
Figure 32: Répartition des cas de lèpre par tranche d'âge (2002-2013) .....	96
Figure 33: Répartition des nouveaux cas de lèpre par type et par année (2002-2013) .....	97
Figure 34: Répartition des cas de lèpre par sexe (2002-2013) .....	97
Figure 35: Répartition des nouveaux cas de lèpre par sexe en 2016 .....	97

## *Liste des tableaux*

Tableau I : Tendances observées dans le dépistage de nouveaux cas de lèpre, par Région OMS, 2006-2015.....	23
Tableau II: Nombre de cas de lèpre (taux pour 1000 000 habitants) présentant une incapacité de degré 2 dépistés parmi les nouveaux cas, par Région OMS, 2006-2015.....	25
Tableau III : Cas et patients nés à l'étranger (provenant de 18 pays différents), 2015.....	26
Tableau IV: Caractéristiques clinique, bactériologique et histologique des différentes formes de lèpre (d'après Jopling-Dougall) .....	33
Tableau V : Caractéristiques des lèpres paucibacillaire et multibacillaire .....	34
Tableau VI : Schémas thérapeutiques préconisés par l'OMS en 2013 dans les lèpres paucibacillaire et multibacillaire chez les adultes et les enfants .....	70
Tableau VII: Alternatives thérapeutiques utilisables en cas de contre-indication à certaines molécules .....	71
Tableau VIII : PCT de l'OMS débutée en 1982 .....	85
Tableau IX: PCT NATIONALE GENERALISEE EN 1991 .....	90



*Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Partie 1 : la lèpre maladie</b> .....	4
I. Définition.....	5
II. Historique .....	7
1.1. Histoire de la lèpre au Monde.....	7
1.2. Histoire de la lèpre au Maroc.....	11
III. Épidémiologie .....	14
III.1. Agent pathogène.....	14
III.1.1. Morphologie en microscopie optique et électronique :.....	14
III.1.1.1. Microscopie optique : .....	14
III.1.1.2. Microscopie électronique: .....	15
III.1.2. Métabolisme de <i>Mycobacterium leprae</i> :.....	15
III.1.3. Génétique de <i>Mycobacterium leprae</i> : .....	15
III.1.4. Structure chimique et antigénique de <i>M. leprae</i> :.....	16
III.1.5. Culture de <i>M. leprae</i> : .....	16
III.1.6. Culture sur coussinet plantaire de souris immunocompétente : .....	16
III.1.7. Culture chez des animaux naturellement «sensibles» :.....	17
III.2. Réservoir .....	17
III.3. Transmission.....	18
III.4. Réceptivité : .....	18
III.4.1. Réponse immunitaire : .....	18
III.4.2. Différentes modalités de réponse immunitaire :.....	18
III.4.3. Rôle des facteurs génétiques dans la susceptibilité de développer une lèpre :..	20
III.4.4. Facteurs physiologiques : .....	20
III.4.5. Environnement : .....	21
III.5. Facteurs favorisants.....	21
III.6. Situation épidémiologique mondiale de la Lèpre fin 2015.....	22
IV. Physiopathologie.....	27
IV.1. Réponse immunitaire à médiation cellulaire .....	27

IV.2. Mécanismes de formation du granulome lymphoépithélioïde.....	28
IV.3. Mécanismes de cytotoxicité.....	29
IV.4. Phénomènes supprimeurs.....	29
IV.5. Mécanismes de toxicité nerveuse .....	29
IV.6. Réponse immunitaire humorale.....	29
IV.7. Immunogénétique.....	30
V. Classifications.....	31
V.1. Classification de Ridley et Jopling.....	31
V.2. Classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :.....	33
VI. Clinique .....	35
VI.1. Atteinte cutanée .....	35
VI.1.1. Lèpre indéterminée :.....	35
VI.1.2. Lèpre tuberculoïde :.....	36
VI.1.3. Lèpre lépromateuse :.....	37
VI.1.4. Lèpre Interpolaire .....	39
VI.2. Atteinte neurologique.....	41
VI.2.1. Hypertrophie des nerfs périphériques : .....	41
VI.2.2. Déficit sensitif et/ou moteur : .....	41
VI.3. Autres atteintes .....	43
VI.3.1. Atteinte oculaire : .....	43
VI.3.2. Atteinte oto-rhino-laryngologique :.....	43
VI.3.3. Atteinte nasale : .....	43
VI.3.4. Atteinte buccale et laryngée :.....	44
VI.3.5. Atteintes articulaires et musculaires :.....	44
VI.3.5.1. Atteintes articulaires :.....	44
VI.3.5.2. Atteintes musculaires : .....	44
VI.3.5.3. Atteintes osseuses et ostéoarticulaires : .....	44
VI.3.5.3.1. Lésions osseuses spécifiques :.....	44
VI.3.5.3.2. Lésions osseuses secondaires : .....	45



VII.2.2.1.    Devant des lésions maculeuses, hypochromiques, multiples, de petite taille, mal limitées :.....	57
VII.2.2.2.Devant des lésions infiltrées, papulonodulaires :.....	57
VIII.Evolution .....	57
VIII.1. L'évolution spontanée sans traitement : .....	57
VIII.2. Évolution sous traitement : .....	58
VIII.3. Les états réactionnels : .....	58
VIII.3.1.Réactions de type 1 : .....	58
VIII.3.1.1. Réaction de réversion ou réaction reverse :.....	58
VIII.3.1.1.1. Réaction de réversion typique : .....	59
VIII.3.1.1.2. Formes cliniques : .....	60
VIII.3.1.2. Réaction de dégradation : .....	60
VIII.3.2.Réactions de type 2 : .....	61
VIII.3.2.1. Érythème noueux lépreux (ENL) :.....	61
VIII.3.2.1.1. Forme typique :.....	61
VIII.3.2.1.2. Formes cliniques : .....	62
VIII.3.2.2. Phénomène de Lucio : .....	62
VIII.4. Complications et séquelles de la Lèpre :.....	63
VIII.4.1.Définition des concepts :.....	63
VIII.4.2.Les stades d'atteinte nerveuse : .....	64
IX. Traitement .....	65
IX.1. Traitement médical :.....	65
IX.1.1. Traitement anti-hansénien :.....	65
IX.1.1.1. Buts : .....	65
IX.1.1.2. Moyens : Médicaments anti-bacillaires.....	65
IX.1.1.2.1. Antibiotiques de première ligne : .....	65
IX.1.1.2.2. Autres médicaments anti-bacillaires : antibiotiques de deuxième ligne : .....	67
IX.1.1.2.3. Perspectives thérapeutiques :.....	69
IX.1.1.3. Indications : .....	69

IX.1.1.3.1. Polychimiothérapie (PCT) standardisée par l’OMS :.....	69
IX.1.1.3.2. Problèmes rencontrés au cours du traitement de la lèpre par PCT :...72	72
IX.1.2. Traitement des complications de la Lèpre .....	73
IX.1.2.1. Les effets indésirables de la PCT :.....	73
IX.1.2.2. Les complications de la maladie à un stade avancé :.....	73
IX.1.2.3. Traitement des états réactionnels :.....	74
IX.1.2.3.1. Réactions de type 1 :.....	74
IX.1.2.3.2. Réactions de type 2 :.....	75
IX.2. Traitement chirurgical.....	77
IX.2.1. Traitement chirurgical des névrites :.....	77
IX.2.2. Traitement chirurgical palliatif :.....	77
IX.2.2.1. Traitement des paralysies et des déformations :.....	77
IX.2.2.2. Traitement des troubles neurotrophiques :.....	78
IX.2.2.3. Chirurgie de propreté : Drainage des suppurations.....	78
IX.2.2.4. Chirurgie d’amputation des extrémités mutilées. ....	78
X. Surveillance.....	79
X.1. Surveillance au cours du traitement .....	79
X.2. Surveillance après achèvement du traitement.....	79
X.2.1. Surveillance des contacts :.....	79
X.2.2. Messages clés pour une personne qui a terminé son traitement avec succès :.79	79
XI. Prophylaxie .....	80
XI.1. Isolement du patient .....	80
XI.2. Dépistage et prise en charge précoce des maladies :.....	80
XI.2.1. Méthode active : .....	80
XI.2.2. Méthode dite volontaire : .....	80
XI.3. Chimio prophylaxie des contacts par une seule dose de Rifampicine (CSDR) : ....	81
XI.3.1. Efficacité de la CSDR :.....	81
XI.3.2. Acceptabilité et faisabilité de la CSDR au Maroc :.....	81
XI.3.3. Modalités pratiques d’administration de la CSDR :.....	81
XI.4. Prévention des invalidités : .....	82

XI.5. Vaccination anti-hansénienne :.....	82
<b>Partie 2 : lutte anti-lépreuse dans le monde et au Maroc : évolution, organisation des services et des stratégies.</b> .....	<b>83</b>
I. La lutte anti-lépreuse au niveau international.....	84
I.1. Evolution des approches de lutte.....	84
I.1.1. Approche classique fondée sur la monothérapie :.....	84
I.1.2. Approche de lutte fondée sur la Polychimiothérapie : .....	84
I.1.3. Stratégies de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en matière de lutte anti-lépreuse :.....	85
I.2. Evolution de la situation épidémiologique au niveau Mondial.....	86
II. Evolution de la lutte anti-lépreuse au Maroc.....	88
II.1. Epoque avant 1980.....	88
II.2. De 1980 à 1990 : Mise en place du Programme national de lutte anti-lépreuse (PNLL) et extension de la couverture.....	89
II.3. De 1991 à 2005 : époque de la PCT centralisée au CNL.....	90
II.4. Revue de la stratégie et de l'organisation en 2006.....	90
II.5. Introduction de la Chimio prophylaxie par une seule dose de Rifampicine (CSDR) en 2012.....	91
II.6. Evolution de la situation épidémiologique au niveau national.....	92
II.6.1. Evolution de la prévalence.....	92
II.6.2. Evolution de l'Incidence (La détection) : .....	93
II.6.3. Analyse de la situation épidémiologique de la lèpre de 2016 : .....	94
III. Le programme national de lutte contre les maladies dermatologiques et la Lèpre (PNLMDL).....	99
III.1. But et objectifs du programme national.....	99
III.1.1. But du programme :.....	99
III.1.2. Objectifs :.....	99
III.2. Stratégie.....	99
III.3. Organisation du programme :.....	100

III.3.1. Structures impliquées dans la lutte contre la lèpre au Maroc et leurs rôles ....	100
III.3.2. Organisations des activités.....	101
III.3.2.1. Dépistage :.....	101
III.3.2.2. Circuit du malade :.....	101
III.3.2.3. Fichage :.....	101
III.3.2.4. Traitement :.....	102
III.3.2.5. Surveillance :.....	102
<b>Conclusion</b> .....	103
<b>Résumés</b> .....	105
<b>Annexes</b> .....	109
<b>Bibliographie</b> .....	120



Un des fléaux les plus redoutés de l'humanité, attribué parfois même à une malédiction divine, la Maladie de Hansen ou la Lèpre a trop souvent suscité des mesures inhumaines envers les malades.

Depuis l'Inde, où son existence très ancienne est supposée, elle s'est répandue par le Moyen-Orient vers l'Europe jusqu'au XIIIe siècle. L'endémie a régressé ensuite dans la majeure partie de l'Occident, persistant toutefois quelque temps en plusieurs régions, notamment en Scandinavie ; cela explique qu'un Norvégien, Armauer Hansen, ait pu, au XIXe siècle, découvrir le bacille, agent pathogène de l'infection, classant celle-ci parmi les maladies infectieuses et contagieuses. C'est au cours de la seconde guerre mondiale, aux États-Unis, qu'un médicament a été reconnu efficace, transformant la lèpre en maladie curable.

Actuellement en 2017, La lutte contre la lèpre s'est considérablement améliorée en raison des campagnes nationales et locales menées dans la plupart des pays d'endémie. L'intégration des services primaires de lutte contre la lèpre et des collaborations et des partenariats efficaces ont entraîné une réduction considérable de la charge de la maladie.

Au Maroc, bien que la lèpre n'avait représenté un problème de santé publique que dans des zones géographiques circonscrites, les autorités sanitaires marocaines, au même titre que les professionnels de la santé avaient pris conscience très tôt de la gravité de la maladie, en raison du coût de son handicap et surtout de l'opprobre social qui s'y rattachait et avaient organisé une stratégie pour la circonscire.

Néanmoins, de nouveaux cas continuent de se produire dans pratiquement tous les pays d'endémie et des foyers de forte morbidité peuvent exister même dans un contexte général de faible morbidité. Des activités intensifiées et ciblées au moyen de la polychimiothérapie ont permis de réduire la charge de la lèpre, mais le maintien d'un tel niveau d'engagement reste un véritable défi, notamment dans les milieux à faibles ressources, où l'équité d'accès continue de poser problème.

Cette thèse à pour but d'enrichir les connaissances dans le domaine de la lèpre. Elle se compose de deux parties :

La première partie rassemble des informations concernant la lèpre : paramètres épidémiologiques, classifications, manifestations cliniques avec la succession des différentes phases de la prise en charge à savoir la détection de la maladie, le diagnostic, le traitement, le suivi, la prise en charge des réactions lépreuses, la chimioprophylaxie des contacts par une seule dose de rifampicine, et enfin la prévention des invalidités.

La deuxième partie est consacrée à la réorganisation des services et de la stratégie opérationnelle anti-lépreuse. Elle traite l'évolution des approches de lutte au niveau international et les moyens mis en place au niveau national, les objectifs, la stratégie et l'organisation actuelle du programme national de lutte contre la lèpre.



*Partie 1 :*  
*la lèpre maladie*

## **I. Définition**

La lèpre est une maladie infectieuse chronique due à *Mycobacterium Leprae* (*M. leprae*), ou bacille de Hansen (1873). Il s'agit d'une maladie ubiquitaire, mais demeure plus fréquente au niveau des pays aux conditions économiques précaires. Le mode de sa transmission reste encore mal connu mais la voie la plus probable reste la voie aérienne supérieure (sécrétions nasales).

La maladie s'attaque préférentiellement à la peau, aux muqueuses, au système nerveux périphérique et aux yeux, réalisant un grand polymorphisme clinique en fonction de l'immunité cellulaire du sujet infecté (Maladie à spectre ++).

L'OMS définit un cas de lèpre comme « Un malade qui présente des signes évocateurs de lèpre, avec ou sans confirmation bactériologique et qui a besoin de suivre un traitement spécifique ».

**Dr Gerhard Henrik Armauer Hansen**



## **II. Historique**

### **1.1.Histoire de la lèpre au Monde**

La lèpre, maladie mondialisée depuis l'antiquité, a toujours provoqué un rejet social dans toutes les civilisations puisqu'elle était considérée comme le châtement divin d'une corruption de l'âme. Les premières descriptions datent de 600 ans avant JC. Elle a été retrouvée dans les civilisations antiques en Chine, en Egypte, en Inde. On a d'ailleurs longtemps cru à une origine asiatique, on pensait qu'elle se serait ensuite répandue par les guerriers d'Alexandre le Grand puis par les Phéniciens et les Romains. Les travaux sur le génome de la bactérie à l'Institut Pasteur, indiqueraient plutôt une origine est-africaine ou moyen-orientale, avant d'arriver en Asie et en Europe <sup>[1]</sup>. Elle serait arrivée en Afrique de l'ouest avec les explorateurs nord-européens, puis l'esclavage l'aurait disséminée dans les Caraïbes et l'Amérique du Sud <sup>[2]</sup>.

Dans l'antiquité, la lèpre avait diverses dénominations. Hippocrate (460-370) et les médecins de l'antiquité désignaient sous les mots de leucé, d'alphos, de mélas et de lichen certains états morbides dans lesquels ils englobaient des affections cutanées vulgaires en même temps que certaines variétés de lèpre.

Hippocrate classe la leucé parmi les affections les plus graves, ainsi que la maladie phénicienne. Cependant il faut souligner que dans la médecine grecque classique le mot « lepra » désignait une affection cutanée bénigne (psoriasis ou eczéma) tandis que celui d'éléphantiasis s'appliquait à la lèpre.

L'usage habituel du pluriel « leprai » souligne l'absence d'une véritable unité nosologique de ce concept dans le cadre de la médecine hippocratique. Il s'agit d'un aspect particulier de la peau et des muqueuses qui peut correspondre à des entités pathologiques diverses.

Selon l'avis de Galien, la maladie phénicienne mentionnée par Hippocrate était l'éléphantiasis (la peau est recouverte de squames comme celle d'un éléphant). Ce que Galien entend par éléphantiasis est sans nul doute la lèpre des auteurs du Moyen Âge, c'est-à-dire notre maladie de Hansen.

La maladie phénicienne était considérée par les médecins grecs comme contagieuse et héréditaire. On croyait que les victimes étaient mal-propres et caractérisées par des forts désirs sexuels ; chose observée chez Aristote (384-322) qui désignait la lèpre sous le nom de Satyriasis. Le nom de Léontiasis lui était également appliqué parce que les traits du visage, défigurés par la maladie, n'offraient rien d'humain.

Pourtant un médecin éminent grec Arétée de Cappadoce « Aretæus » (Ier siècle après JC.), avait donné de la lèpre au sens strict, une description magistrale en mentionnant les lépromes, le faciès léonin et les mutilations dans son ouvrage « *Traité des signes, des causes et de la cure des maladies aiguës et chroniques* ». Il appelait la maladie éléphantiasis « *éléphantiasis græcorum* » car il crut trouver quelque ressemblance entre les téguments des individus qui étaient affectés et la peau rude et âpre de l'éléphant.

En décrivant la lèpre, il fut le premier à mentionner le mode de sa transmission : « Il pourrait facilement communiquer le mal par son haleine et infecter ceux qui en approchent ».

Du point de vue thérapeutique, les anciens grecs préconisaient le traitement hygiénique comme le plus efficace. Les personnes bien portantes devront autant que possible mettre la plus grande réserve dans leurs rapports avec les personnes atteintes de la lèpre. En plus, ils conseillaient les bains sulfureux, les purgations, les saignées, les régimes alimentaires, la thériaque et l'hellébore blanc « *Veratrum album* » et noir<sup>[3]</sup>.

L'empereur Constantin 1er le Grand, aurait fondé les premières léproseries autour de Rome au quatrième siècle. Ces lieux composés d'une multitude de cabanes pour lépreux portaient aussi le nom de borde. Au Moyen âge, l'extension de la carte de la lèpre a entraîné une extension des léproseries. Elles étaient placées dans des endroits difficiles d'accès près d'un cours d'eau, l'époque considérant les bains comme salutaires, et en aval de la cité pour que l'air impur l'épargne.

En ce temps, seules les professions infamantes sont autorisées à être exercées par les lépreux ; équarisseur, fossoyeur, cordier ou encore charpentier (les planches réalisées par un lépreux doivent servir à la fabrication du cercueil d'un condamné à mort). La comparaison avec les « intouchables » en Inde est pertinente<sup>[4]</sup>.

La Bible contient des passages faisant référence à la « lèpre », sans que l'on puisse savoir s'il s'agit de la même maladie : ce terme a en effet été utilisé pour de nombreuses maladies de la peau d'origine et de gravité très variables. L'ancienne loi israélite faisait obligation aux prêtres de savoir reconnaître la lèpre.

Les textes les plus anciens en témoignent, la lèpre a toujours représenté une menace, et les lépreux mis au ban de la société, rejetés par leur communauté et leur famille. C'est encore souvent le cas de nos jours. La lèpre a donné lieu à des mesures de ségrégation, quelquefois héréditaires, comme dans le cas des cagots du sud-ouest de la France <sup>[2]</sup>.

Le XIXe siècle révolutionna l'ensemble des recherches en matière de la Lèpre. En 1841, depuis Bergen, Daniel Cornelius Danielssen, qui travaillait depuis deux ans à l'hôpital Saint-Georges, mit en route une étude systématique des tissus de tout lépreux mort dans le Norvège. Avec son collaborateur Carl Wilhelm Boeck, il publia ses résultats en 1847, sous forme d'une monographie intitulée « Om Spedalskhed » (Sur la lèpre) : un travail monumental, référentiel sur la pathologie, le diagnostic et le traitement de la maladie <sup>[5]</sup>.

Les observations de Danielssen allaient dans le sens de l'hypothèse de l'hérédité : Selon lui, la lèpre était une maladie constitutionnelle due à une anomalie sanguine, qu'il qualifiait de « dyscrasia sanguinis ». Cette hypothèse l'incita à préconiser, une abstention des relations sexuelles pour les malades, afin de limiter la propagation de l'épidémie. Il proposa que les patients soient relégués à l'hôpital et ne puissent se marier <sup>[6]</sup>.

Gerhard Henrik Armauer Hansen, bactériologiste et dermatologue norvégien, assistant et apprenti de Danielssen acquit, au vu des données épidémiologiques dont il disposait, la conviction intime que la lèpre, à l'encontre de la théorie héréditaire soutenue par Danielssen, était bien une maladie contagieuse. Il entreprit alors d'en découvrir l'agent infectieux, en commençant par une étude microscopique des ganglions prélevés sur tous les patients décédés à l'hôpital, lépreux ou non lépreux. Examinant longuement les coupes histologiques, il découvrit des masses granulaires jaunâtres, qui n'apparaissaient que dans les ganglions des lépreux. Dans son premier travail, daté de 1869 et publié en norvégien seulement deux ans plus tard, il décrivit le phénomène et parla de « substance infectieuse » pour qualifier ces lésions <sup>[7] [8] [9][10] [11]</sup>. Après avoir examiné sans succès le sang de lépreux, Hansen découvrit,

le 28 février 1873, dans leurs nodules cutanés, des masses jaunâtres comparables à celles qu'il avait vues dans les coupes de ganglions. Elles contenaient de curieux bâtonnets colorés à l'acide osmique. Ces bâtonnets étaient en amas, enchevêtrés les uns aux autres, et ne se retrouvaient que dans les lésions lépromateuses. Hansen n'en avait jamais observé dans aucune autre maladie. Il fut dès lors convaincu qu'il s'agissait de bactéries spécifiques de la lèpre : une spéculation hardie, à une époque où nul n'avait montré qu'une bactérie pouvait être à l'origine d'une maladie humaine, a fortiori d'une pathologie chronique comme la lèpre.

En réalité, Hansen venait de découvrir le bacille de la lèpre, qu'on appellera plus tard le Bacille de Hansen ou *Mycobacterium Leprae* <sup>[12][13]</sup>.

Le 29 mars 1921, le Professeur Jeanselme, au nom de la Commission permanente de la lèpre, présentait à l'Académie de médecine de Paris un rapport sur une nouvelle méthode de traitement de la lèpre, instituée par le Dr Holimann, à Hawaï. Il s'agissait d'un mélange d'huile de chaulmoogra et d'iode. De 1916 à 1920, 101 patients ont été traités et nettement améliorés<sup>[14]</sup>.

Cependant, en 1908 E. Fromm et J. Witmann synthétisent la Dapsone. En 1937, Ernest Fourneau en France et G. Buttle au Royaume-Uni découvrent, indépendamment l'un de l'autre, l'action antibactérienne des sulfones et deux ans plus tard, en 1939, Noël Rist démontre qu'elles sont efficaces, in vitro et in vivo, contre la tuberculose. Mais les résultats sont peu satisfaisants sur l'homme.

Une nouvelle étape est franchie en 1950, quand H. Floch et P. Destombes introduisent la dapsonne à l'Institut Pasteur de Guyane. Depuis lors, les sulfones sont devenus un des piliers du traitement de la lèpre.

Dans le 1er rapport du comité d'experts de la lèpre de l'OMS, paru en 1953, le traitement par les sulfones est reconnu comme « désormais l'une des plus importantes mesures de lutte contre la maladie » <sup>[138]</sup>, une durée de traitement d'un an après la disparition des manifestations cliniques de la maladie et l'obtention de résultats négatifs en bactériologie étant recommandée. La clofazimine, découverte par Barry et al en 1956 <sup>[152]</sup>, s'est révélée aussi efficace que la dapsonne pour le traitement de la lèpre <sup>[153]</sup>.

En 1966, dans le troisième rapport de l’OMS, la sulfone-mère devient le traitement de choix de la lèpre <sup>[15]</sup>. En 1970, les travaux établirent l’efficacité de la Rifampicine sur des souches de *M. leprae* sensibles, mais aussi sur des souches résistantes à la Dapsone <sup>[16]</sup>.

En 1977, alerte sur l’apparition de « deux grands problèmes : la résistance à la Dapsone et la persistance microbienne » <sup>[17] [18]</sup>. Pour vaincre ces problèmes le rapport émet trois recommandations : commencer et maintenir le traitement à la dapsone à la dose initiale, le poursuivre régulièrement sans interruption et adopter une polychimiothérapie pour les cas lépromateux et borderline <sup>[18]</sup>.

C’est ainsi que la base de la polychimiothérapie (PCT) dans le traitement de la lèpre est enfin posée : l’administration simultanée de plusieurs médicaments antibactériens pour prévenir la sélection de mutants pharmaco résistants. L’OMS ne l’a recommandé pourtant qu’en 1982 <sup>[19]</sup>. L’activité anti-lépreuse d’un certain nombre de molécules a été démontrée par la suite, passant par la Minocycline en 1987, la Clarithromycine en 1988 et l’Ofloxacine en 1990. Désormais ces molécules sont considérées comme des alternatives thérapeutiques pour le traitement des cas de lèpre, elles sont utilisées en cas d’intolérance, de résistance ou d’échec clinique aux antibiotiques de première ligne <sup>[15]</sup>.

En 1991, l’Assemblée Mondiale de la Santé adopta une résolution qui fixait comme but l’élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique d’ici l’an 2000, en faisant baisser le taux de prévalence au niveau mondial à moins de 1 cas pour 10 000 habitants <sup>[2]</sup>.

## **1.2.Histoire de la lèpre au Maroc**

Au Maroc, du fait que le mot « Lèpre » n’existait pas dans le langage berbère, on pense que cette maladie a été importée par les différentes civilisations qu’a connues le pays. Ce sont successivement, les Phéniciens, les Romains puis les Arabes qui ont introduit dans la langue parlée, le mot « Jdam » <sup>[2]</sup>.

La lèpre a été introduite au Maroc par voies terrestres et maritimes. Les nombreuses migrations de populations errantes et parfois misérables ont semble-t-il contribué, dès la plus haute antiquité, à l’épanouissement du fléau social dont le nom ne se prononce qu’avec crainte dans certaine régions du Royaume.

Le plus ancien document parlant de la lèpre au Maroc remonte au géographe arabe El Bekri qui écrivit en 1065, en citant un manuscrit de Mohamed Ibn Youssef : « les lépreux font le métier de vidangeurs » à Sigilmassa <sup>[20]</sup>.

La première description des léproseries remonte à El Ouazzani « Léon l'Africain » qui parle de la lèpre au début du 16ème siècle à Fès « Harat El Majdoumine ». A travers la littérature historique du Maroc ancien, on a pu situer un certain nombre de léproseries (Des harats) dont les mieux organisées se trouvaient à Marrakech et à El Jadida (Sidi Bennour)<sup>[21]</sup> <sup>[22]</sup>.

Cheikh Daoud El Antaki (David d'Antioche), dans son livre la « Tadjira » en l'an 1555, distingue trois formes de la maladie :

- La maladie du lion qui désigne le faciès léonin,
- La maladie de l'éléphant qui représente l'éléphantiasis lépreux,
- La maladie de l'écrevisse, enfin qui englobe les formes trophiques et nerveuses de l'affection.

Les remèdes appliqués aux lépreux étaient ceux que prônait Daoud El Antaki. Ces remèdes forment un éventail thérapeutique très variés :

- Scarifications des lépromes et l'application d'emplâtres de goudron.
- Le bouillon de grenouilles.
- La consommation de sésame ou de fenugrec avec du sucre en poudre.
- Les frictions de lésions cutanées avec une décoction de feuilles de laurier rose.

D'autres moyens thérapeutiques contre la lèpre, ont été utilisés par les guérisseurs au Maroc :

- La crénothérapie : les eaux de la source de Moulay Yaacoub ont la réputation de soulager les lépreux.
- La racine de la salsepareille rouge de la Jamaïque ou Smilax Ornata, connue chez la population sous divers appellations dont « Âachba roumya, Anesfal, Tanesfalt » <sup>[23]</sup>.
- Le sang desséché de tortue <sup>[24]</sup>.

Le traitement traditionnel reconnaît deux types de cure qui se basent sur l'isolement du malade dans une salle obscure, il lui est interdit de changer le linge, de parler (le fait de parler fatigue le malade). Durant ces cures le malade absorbe des infusions de plus en plus concentrées de salsepareille et se met à un régime de restrictions alimentaires.

Ces deux cures se distinguent par leur durée :

- La grande cure ou traitement d'attaque, d'une durée de 40 jours,
- La petite cure ou cure d'entretien, d'une durée de 20 jours.

Lorsque la France a établi le Protectorat au Maroc, les autorités s'efforcèrent de mettre sur pied un « programme » de prophylaxie et de lutte antilépreuse dont les grandes lignes furent consignées par le Docteur Colombani (Premier plan de lutte contre la lèpre en 1925) <sup>[21]</sup>.

Les personnes lépreuses ont été d'abord installées dans des villages de ségrégation dans un but d'éviter la propagation de la maladie. C'est ainsi qu'on peut citer quelques « harats des majdoumines », celle de Marrakech à côté de Bab Doukkala, et celle de Fès, entre la place des tombeaux et Bab El Guissa.

Durant cette période, l'organisation de la prise en charge médico-sociale des lépreux, se faisait de la manière suivante :

- Dépistage des cas de lèpre par tous les médecins des circonscriptions sanitaires du Maroc.
- L'examen des malades et l'indication thérapeutique par les services de dermatovénérologie
- Le traitement dans les centres de lutte anti-lépreuse de Casablanca (dispensaire Orthlieb et hôpital d'El Aank), de Fès et de Marrakech
- L'assistance de ces lépreux pendant leur période de cure par la Ligue Marocaine contre la Tuberculose.
- L'hébergement des infirmes et des incurables dans les formations médico-sociales de Ben Ahmed et dans les sections spécialisées des sociétés de bienfaisance.

### III. Épidémiologie

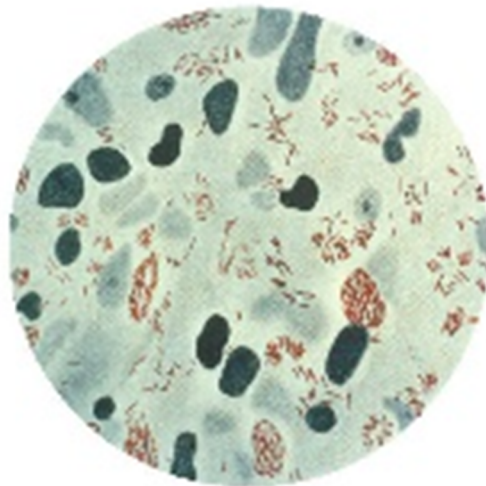
#### III.1. Agent pathogène

Le *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) ou bacille de Hansen (BH) appartient à la famille des mycobactéries atypiques à multiplication lente (12 jours) en comparaison avec les bactéries usuelles de croissance rapide (24 heures à 48 heures). C'est un bacille acido-alcool-résistant (BAAR), à parasitisme intracellulaire obligatoire dans les cellules phagocytaires mononuclées (macrophages, cellules de Schwann)

##### III.1.1. Morphologie en microscopie optique et électronique :

###### III.1.1.1. Microscopie optique :

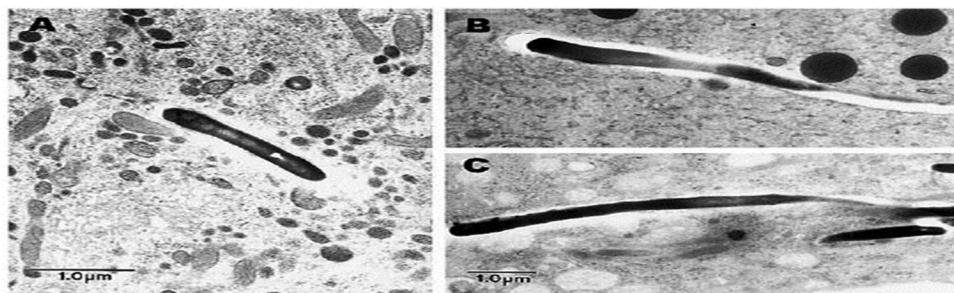
Elle s'effectue sur des frottis de suc dermique prélevés au niveau des lobules des oreilles et/ou de lésions cutanées après coloration de Ziehl-Neelsen modifiée ou de Fite-Faraco. Les Bacilles de Hansen (BH) apparaissent comme des bâtonnets rouge fuchsia, de 1 à 8  $\mu$  de long et de 0,3  $\mu$  de large sur un fond bleu, colorés soit en totalité, correspondant à la « forme homogène » viable du BH, soit de façon fragmentée constituant la « forme granuleuse » non viable. Ils peuvent être isolés les uns des autres ou groupés en amas ou en volumineux amas ronds appelés « globi ». Ces regroupements en globi, observés dans les formes lépromateuses très riches en bacilles, sont particuliers au *M. leprae* <sup>[25]</sup>.



**Figure 1 : *Mycobacterium leprae* au microscope optique.**

### III.1.1.2. Microscopie électronique:

En microscopie électronique, le Bacille de Hansen apparaît souvent entouré d'une structure vésiculeuse ou mousseuse transparente aux électrons qui serait responsable de l'aspect « spumeux » des cellules de Virchow de l'infiltrat lépromateux. Sa paroi est constituée de deux ou trois zones : Une zone externe électron-dense, une zone centrale transparente aux électrons et une zone interne électron-dense inconstamment distincte de la membrane cytoplasmique.



*Figure 2: M. Leprae observé au microscope électronique dans des macrophages de souris cultivés in vitro.*

### III.1.2. Métabolisme de *Mycobacterium leprae* :

L'activité métabolique de *Mycobacterium leprae* est relativement faible en comparaison des autres mycobactéries. Le bacille possède une O-diphényloxydase qui, en agissant sur les dérivés de la phényl-alanine, pourrait jouer un rôle dans la dépigmentation des lésions cutanées. Il possède également des peptidases, en particulier une glutamate-décarboxylase qui pourrait expliquer son tropisme pour le tissu nerveux dont l'acide glutamique est un des constituants essentiels. *Mycobacterium leprae* synthétise de l'acide folique, ce qui explique sa sensibilité aux inhibiteurs foliques comme la Dapsone.

### III.1.3. Génétique de *Mycobacterium leprae* :

Le bacille ne possède qu'un seul chromosome circulaire, plus court que celui de *Mycobacterium tuberculosis*. Seulement la moitié de son génome a des phases de lecture potentiellement codantes et moins de 10 % des gènes potentiellement codants sont propres à *Mycobacterium leprae*, les autres sont communs à *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium Leprae*<sup>[26]</sup>.

Les techniques de biologie moléculaire (polymerase chain reaction ou PCR) permettent la détection de BH et sa résistance aux antibacillaires ; Ces résistances sont associées à des mutations génomiques sur le gène *rpoB* pour la Rifampicine, sur le gène *gyrA* pour les Quinolones et sur le gène *folI* pour la Disulone <sup>[27]</sup>.

Ces techniques moléculaires remplacent l'inoculation au coussinet plantaire de souris.

Récemment, l'étude par polymerase chain reaction (PCR) de souches de Bacille de Hansen a confirmé que la maladie résultait d'une souche unique originaire de l'Afrique de l'Est <sup>[28]</sup>.

#### **III.1.4. Structure chimique et antigénique de *M. leprae* :**

La paroi de *Mycobacterium Leprae* contient une faible quantité de peptidoglycanes, des lipopolysaccharides (LPS) riches en acides mycoliques dont le lipoarabinomannane B (LAM-B), constituant antigénique majeur, mais non spécifique de *Mycobacterium leprae*, et de nombreux lipides localisés essentiellement dans la zone électron-dense.

Le phénolglycolipide 1 (PGL1) de *Mycobacterium Leprae*, le plus abondant des lipides, est différent de celui des autres mycobactéries, il joue un rôle important dans la réponse immunitaire spécifique cellulaire et humorale. *Mycobacterium Leprae* contient également de nombreuses glycoprotéines spécifiques ou non de *M. leprae* dont la localisation et les fonctions ne sont pas connues.

#### **III.1.5. Culture de *M. leprae* :**

Le Bacille de Hansen n'est toujours pas cultivable in vitro et le seul moyen actuellement de le cultiver repose sur les techniques d'inoculation à l'animal, techniques lourdes réalisées seulement dans certains centres.

#### **III.1.6. Culture sur coussinet plantaire de souris immunocompétente :**

La culture sur coussinet plantaire de souris immunocompétente, longtemps seule technique disponible pour tester la sensibilité des Bacilles de Hansen aux antibacillaires, est toujours utilisée.

L'absence ou la persistance de la croissance des Bacilles de Hansen au bout de 6 à 9 mois chez des souris traitées permettent de juger la sensibilité médicamenteuse des bacilles inoculés <sup>[29]</sup>.

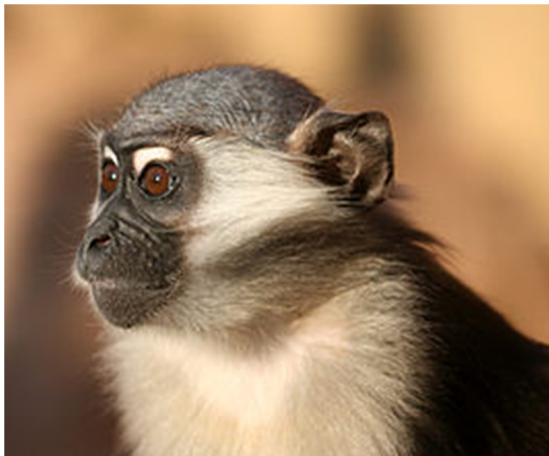
### **III.1.7. Culture chez des animaux naturellement «sensibles» :**

La culture chez des animaux naturellement « sensibles », singes Rhésus et Mangabey d'Afrique et surtout le tatou à neuf bandes d'Amérique centrale, est utilisée surtout pour obtenir de grandes quantités de Bacille de Hansen destinés à la recherche et à la fabrication de lépromine standardisée et de produits de vaccination.

### **III.2. Réservoir**

Le principal réservoir de *Mycobacterium Leprae* est humain et est limité aux patients lépromateux qui excrètent de nombreux bacille de Hansen dans leurs sécrétions nasales.

De nombreux BH peuvent être observés dans les selles et le lait maternel des patients lépromateux, ce qui les fait considérer comme des sources potentielles d'infection. En l'absence d'ulcération, les lésions cutanées lépromateuses ne sont pas contaminantes. Des cas de lèpre lépromateuse «naturelle» ont été observés chez des singes Mangabey et des tatous (armadillos à neuf bandes) sauvages <sup>[30]</sup>.



*Figure 3: Mangabey*



*Figure 4: Tatou*

### **III.3. Transmission**

Le mode de pénétration du bacille de Hansen est mal connu. Les études expérimentales chez l'animal suggèrent que la voie la plus probable de pénétration serait les voies aériennes supérieures, dans des conditions idéales de température et d'humidité, et qu'elle serait favorisée par l'existence d'altérations muqueuses.

Chez l'homme, des contaminations accidentelles par effractions cutanées (coupures, tatouages) avec des objets contaminés ont été rapportées <sup>[31]</sup>. Une contamination in utero semble possible lorsque les mères sont atteintes d'une forme lépromateuse non traitée en raison de l'isolement de bacille de Hansen dans le placenta et le sang du cordon, de la détection d'anticorps anti-*M. leprae* de type immunoglobuline M (IgM) chez les nouveau-nés et de la survenue de lèpre chez des nourrissons de moins de 12 mois <sup>[32]</sup>.

En pays d'endémie, en cas de contact domiciliaire avec un patient lépromateux, le risque de développer la maladie est multiplié par huit. La période d'incubation est longue, de 3 à 5 ans dans les formes tuberculoïdes et de 7 à 10 ans dans les formes lépromateuses. Des délais plus courts (6 mois) ou plus longs (20 ans) ont été rapportés.

### **III.4. Réceptivité :**

#### **III.4.1. Réponse immunitaire :**

L'extrême polymorphisme de la lèpre n'est pas en rapport avec des variétés différentes de souches de *Mycobacterium Leprae*. Tout au moins, en tenant compte des connaissances actuelles sur *M. Leprae*, il s'avère que toutes les souches (en dehors des problèmes de résistance médicamenteuse) sont identiques. Cette grande diversité clinique est en grande partie conditionnée par les modalités diverses de réponse immunitaire à médiation cellulaire (IMC) <sup>[33] [34]</sup>.

#### **III.4.2. Différentes modalités de réponse immunitaire :**

La résistance acquise vis-à-vis de *Mycobacterium leprae*, comme vis-à-vis des autres mycobactéries met en jeu l'immunité à médiation cellulaire (IMC), sous entendue par les lymphocytes T (CD4+ et CD8+), présentant des fonctions pro-inflammatoires (induction de

granulomes) et des activités cytotoxiques. Ces cellules reconnaissent les antigènes peptidiques présentés par les macrophages par l'intermédiaire des glycoprotéines de présentation du complexe majeur d'histocompatibilité dites de classe I pour les lymphocytes T (CD8+) et de classe II pour les lymphocytes T (CD4+).

Cette présentation entraîne l'activation des lymphocytes T et la formation de médiateurs pro-inflammatoires. Plus récemment, ont été mises en évidence de nouvelles cellules T, pro-inflammatoires et cytotoxiques reconnaissant les antigènes lipidiques par l'intermédiaire de glycoprotéines de présentation (appelées CD-1) indépendantes du complexe majeur d'histocompatibilité des cellules dendritiques chez les patients atteints de formes tuberculoïdes. L'inhibition d'expression de ces molécules CD-1 par *M. Leprae* a été décrite chez les patients atteints de formes disséminées lépromateuses.

Les diverses modalités de réponse immunologique vont déterminer les différentes modalités d'évolution clinique, bien objectivées par la classification immuno-clinique de Ridley et Jopling<sup>[34]</sup>. Au pôle lépromateux et pour les formes borderline lépromateuses (BL) du « spectre », on note une absence de réponse cellulaire T granulomateuse et une grande production d'anticorps (IgG et IgM) spécifiques du glycolipide (PGL1). À l'autre pôle (tuberculoïde), on note un granulome lymphocytaire T et une faible production d'anticorps.

Ces deux formes polaires de la lèpre pourraient être expliquées par des différences dans la fonction des lymphocytes T (CD4+ et CD8+), classée en réponse de type 1 ou de type 2, en fonction des modalités de réponse en médiateurs pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires.

Au pôle lépromateux, les lymphocytes T dans les lésions sont peu nombreux et en majorité de type CD8+ avec présence de cytokines de type 2 : interleukines 4 (IL4), interleukines 10 (IL10) et transforming growth factor bêta (TGF-β).

Au pôle tuberculoïde, les lymphocytes T sont nombreux et de type CD avec des cytokines de type 1 : interleukines 2 (IL2), interféron c et tumor necrosis factor alpha (TNF-α).

Il est intéressant de noter que dans les réactions reverses (récupération d'immunité à médiation cellulaire), on constaterait une diminution des cytokines de type 2 avec restauration de la production de cytokines de type 1.

### **III.4.3. Rôle des facteurs génétiques dans la susceptibilité de développer une lèpre :**

Ces prédispositions génétiques, suspectées depuis longtemps (études sur les jumeaux monozygotes), ont fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années. Ils ont permis de démontrer l'existence de gènes majeurs récessifs contrôlant la susceptibilité à la maladie, en tant que telle (lèpre « perse »)<sup>[35]</sup>.

Puis d'autres études ont été menées sur des populations indiennes. La première a pu mettre en évidence une liaison génétique entre le locus p13 sur le chromosome 10 et la susceptibilité des individus à développer une lèpre tuberculoïde<sup>[36]</sup>. La deuxième a trouvé un autre locus sur le chromosome 20p12 (en particulier le marqueur D20S115) qui serait associé avec une susceptibilité vis-à-vis de la maladie paucibacillaire<sup>[37]</sup>. Une autre étude a montré que la susceptibilité vis-à-vis de la lèpre « perse » était associée à deux marqueurs (D6S1035 et D6S305) de la région 6q25<sup>[38]</sup>. Donc ces travaux sont d'un grand intérêt pour la compréhension des relations entre l'hôte et le bacille de la lèpre et en particulier le rôle de la prédisposition génétique à l'infection et aux phénomènes immunologiques associés à l'expression variable de la lèpre.

### **III.4.4. Facteurs physiologiques :**

- Âge : la lèpre peut survenir à tout âge, mais elle est exceptionnelle chez le nourrisson. Rare avant l'âge de 1 an, elle augmente ensuite en fréquence avec l'âge, avec un maximum entre 10 et 20 ans. On observe parfois une courbe « bimodale », avec un maximum vers 15 ans, puis un minimum vers 20 ans et un second maximum vers 30 ans, et ensuite, un plateau de 30 à 60 ans.

- Sexe : la prépondérance masculine est signalée dans de nombreux pays, mais une plus grande fréquence chez la femme est notée dans d'autres. En revanche, en ce qui concerne les formes multibacillaires (MB), il semble que la prépondérance masculine soit générale.

### **III.4.5. Facteurs pathologiques :**

Il n'a pas été mis en évidence de relation en termes de fréquence, entre la lèpre et d'autres maladies infectieuses. L'hypothèse de Chaussinand au sujet de l'antagonisme entre

lèpre et tuberculose n'a pu être confirmée. En revanche, il est admis que le *bacille de Calmette et Guérin (BCG)* a un rôle protecteur contre la lèpre. En ce qui concerne le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), contrairement à ce qu'il a été constaté pour la tuberculose, il n'a pas été à ce jour, mis en évidence, de façon certaine, d'interrelation virus de l'immunodéficience humaine (VIH)–*Mycobacterium Leprae*.

Mais, la dramatique progression actuelle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans certains pays, particulièrement en Afrique, doit nous inciter dans ce domaine à la plus grande vigilance. La malnutrition, bien que cela n'ait pas été prouvé de façon incontestable, représente un facteur de risque de la lèpre.

### **III.4.5. Environnement :**

Le climat ne joue aucun rôle. En effet, si actuellement la lèpre sévit surtout dans des pays chauds, il ne faut pas oublier que pendant des siècles elle a été rencontrée sous toutes les latitudes, y compris dans les pays nordiques (Armauer Hansen, le découvreur du bacille de la lèpre était norvégien).

Mais les conditions socio-économiques sont à prendre en considération. Mauvaise hygiène, promiscuité, absence d'éducation sanitaire, croyances populaires, sont des facteurs favorisant non négligeables de la transmission de la maladie dans les pays en développement.

### **III.5. Facteurs favorisants**

Faut-il un contact « intime et prolongé », On le pensait autrefois lorsqu'il était admis que la lèpre se transmettait de « peau à peau ». En fait, cette notion doit être revue. Il est certain que des contacts répétés avec un lépreux multibacillaire augmentent le risque mais, en fait, il est maintenant admis que des contacts brefs au cours de séjours en pays d'endémie ont pu être contaminants.

On dit souvent que la lèpre est peu contagieuse. Il serait peut-être plus juste de dire qu'elle est contagieuse, mais que la majorité des « lèpres-infections » ne deviennent pas des « lèpres maladies ». Malheureusement, l'absence de tests immunologiques fiables de l'infection infra-clinique ne permet pas d'estimer exactement le degré de contagiosité ( ni la réaction de Mitsuda ni la détection d'anticorps ne sont corrélés avec le développement de la maladie ).

Donc la transmission et la pathogénicité de *Mycobacterium Leprae* font intervenir de nombreux facteurs, dont un des plus importants est la défense immunitaire, avec une prédisposition génétique à la lèpre « perse » et aussi à une forme clinique particulière, mais de nombreux autres facteurs interviennent (promiscuité, malnutrition, affections intercurrentes).

### **III.6. Situation épidémiologique mondiale de la Lèpre fin 2015**

La lutte contre la lèpre s'est considérablement améliorée en raison des campagnes nationales et locales menées dans la plupart des pays d'endémie. L'intégration des services primaires de lutte contre la lèpre et des collaborations et des partenariats efficaces ont entraîné une réduction considérable de la charge de la maladie. En effet, Depuis l'avènement de la polychimiothérapie en 1980s, environ 16 millions de personnes ont été guéries de la lèpre dans le monde. Le nombre de malades sous traitement a connu une baisse considérable passant de plus de 4 000 000 cas en fin 1984 à environ 174 608 cas sous traitement en fin 2015 <sup>[39]</sup>. Mais le maintien d'un tel niveau d'engagement reste un véritable défi, notamment dans les milieux à faible ressources, où l'équité d'accès continue de poser problème.

En 2016, l'OMS a lancé une nouvelle stratégie mondiale, la « Stratégie mondiale contre la lèpre 2016-2020 – parvenir plus rapidement à un monde exempt de la lèpre », qui vise à redynamiser les efforts de lutte contre la maladie et à éviter les incapacités, en particulier chez les enfants touchés dans les pays d'endémie.

Chaque année, l'OMS recueille des informations issues des programmes nationaux de lutte anti-lépreuse relative à la prévalence de la maladie (définie comme le nombre de patients sous traitement à un moment donné, en général le 31 décembre), aux nouveaux cas dépistés et à l'achèvement du traitement. Pour l'année 2015, des informations supplémentaires ont été demandées dans 2 domaines : la législation et les politiques existantes permettant la discrimination contre les personnes touchées par la lèpre d'une part, et les nouveaux cas de lèpre nés à l'étranger d'autre part. Ainsi, 136 pays ont envoyé leurs statistiques annuelles sur la lèpre, 92 pays n'ont pas envoyé de rapport.

À la fin de l'année 2015, 174 608 patients atteints de lèpre dans le monde recevaient une PCT, ce qui correspond à un taux de prévalence de 0,29 pour 10 000 habitants, un chiffre

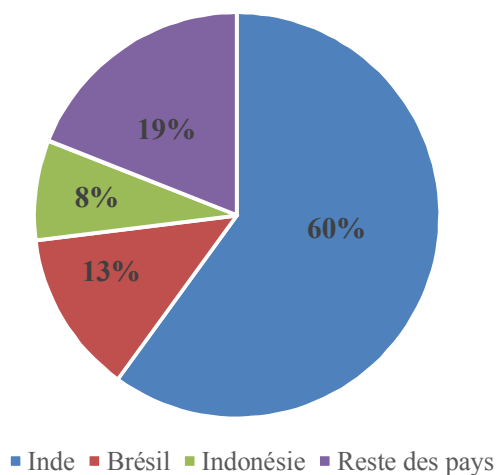
en baisse par rapport à celui de 0,32 pour 10 000 en 2014. Pendant l'année de rapport, 210 758 nouveaux cas de lèpre ont été dépistés dans le monde. Le taux de dépistage des nouveaux cas s'élevait à 3,2 pour 100 000 habitants, une baisse marginale (3141 cas) par rapport à l'année précédente.

**Tableau I : Tendances observées dans le dépistage de nouveaux cas de lèpre, par Région OMS, 2006-2015 [39]**

Région OMS	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Afrique</b>	34480	34468	29814	28935	25345	20213	20599	20911	18597	<b>20004</b>
<b>Amériques</b>	47612	42135	41891	40474	37740	36832	36178	33084	33789	<b>28806</b>
<b>Méditerranée orientale</b>	3261	4091	3938	4029	4080	4357	4235	1680	2342	<b>2167</b>
<b>Asie du Sud-Est</b>	174118	171576	167505	166115	156254	160132	166445	155385	154834	<b>156118</b>
<b>Pacifique</b>	6190	5863	5859	5243	5055	5092	5400	4596	4337	<b>3645</b>
<b>Europe</b>										<b>18</b>
<b>Total</b>	<b>265661</b>	<b>258133</b>	<b>249007</b>	<b>244796</b>	<b>228474</b>	<b>226626</b>	<b>232857</b>	<b>215656</b>	<b>213899</b>	<b>210758</b>

14 pays ont notifié plus de 1000 nouveaux cas. Ces pays qui sont le Bangladesh, le Brésil, la République démocratique du Congo, l'Éthiopie, l'Inde, l'Indonésie, le Madagascar, le Myanmar, le Népal, le Nigéria, les Philippines, la Sri Lanka, le Mozambique et la Tanzanie concentrent 95% de la charge mondiale de morbidité due à la lèpre, les 5% restants étant répartis sur 92 autres pays.

L'Inde a notifié 127 326 nouveaux cas, soit 60% des nouveaux cas de lèpre dans le monde, le Brésil 26 395 nouveaux cas, soit 13% et l'Indonésie 17 202 nouveaux cas, soit 8%. Collectivement, ces pays ont notifié 170 923 nouveaux cas, soit 81% de tous les nouveaux cas notifiés à l'échelle mondiale (Figure 5).



**Figure 5: Répartition géographique des nouveaux cas de lèpre en 2015, par pays [39].**

14 059 nouveaux cas présentant une incapacité de degré 2 (ID2) ont été notifiés dans le monde. Cela correspond à un taux de dépistage de 2,1 cas pour un million d’habitants (en prenant en compte uniquement la population des 122 pays qui ont fait rapport à l’OMS). Ce taux reste inchangé par rapport à 2014. Le nombre de nouveaux cas d’ID2 tend à augmenter, passant de 12 392 en 2006 à 14 059 en 2015, tandis que le dépistage global des cas a diminué sur cette même période. Cela peut résulter en partie d’une meilleure notification du statut ID2, mais ces chiffres suggèrent qu’il faut mettre l’accent sur le dépistage précoce des cas.

**Tableau II: Nombre de cas de lèpre (taux pour 1000 000 habitants) présentant une incapacité de degré 2 dépistés parmi les nouveaux cas, par Région OMS, 2006-2015 [39]**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Afrique</b>	<b>3244</b>	<b>3570</b>	<b>3458</b>	<b>3146</b>	<b>2685</b>	<b>2300</b>	<b>2709</b>	<b>2552</b>	<b>2726</b>	2887
	(4.6)	(5.1)	(5.1)	(4.1)	(4.0)	(2.6)	(4.0)	(4.3)	(3.6)	(4.1)
<b>Amériques</b>	<b>2302</b>	<b>3431</b>	<b>2512</b>	<b>2645</b>	<b>2423</b>	<b>2382</b>	<b>2420</b>	<b>2168</b>	<b>2222</b>	1973
	(2.7)	(4.2)	(2.9)	(3.0)	(2.7)	(2.7)	(2.8)	(2.5)	(2.5)	(3.5)
<b>Méditerranéen – Orientale</b>	<b>384</b>	<b>466</b>	<b>687</b>	<b>608</b>	<b>729</b>	<b>753</b>	<b>700</b>	<b>191</b>	<b>300</b>	315
	(0.8)	(1.0)	(1.4)	(1.1)	(1.2)	(1.2)	(1.2)	(0.5)	(0.5)	(0.5)
<b>Asie du Sud Asia– Asie du Sud-Est -Est</b>	<b>5791</b>	<b>6332</b>	<b>6891</b>	<b>7286</b>	<b>6912</b>	<b>7095</b>	<b>8012</b>	<b>7964</b>	<b>8525</b>	8572
	(3.5)	(3.7)	(3.9)	(4.1)	(3.9)	(3.9)	(4.3)	(4.3)	(4.5)	(4.4)
<b>Pacifique occidental</b>	<b>671</b>	<b>604</b>	<b>592</b>	<b>635</b>	<b>526</b>	<b>549</b>	<b>568</b>	<b>386</b>	<b>337</b>	312
	(0.4)	(0.3)	(0.3)	(0.4)	(0.3)	(0.3)	(0.3)	(0.2)	(0.2)	(0.2)
<b>Total</b>	<b>12392</b>	<b>14403</b>	<b>14140</b>	<b>14320</b>	<b>13275</b>	<b>13079</b>	<b>14409</b>	<b>13289</b>	<b>14110</b>	14059
	(2.3)	(2.6)	(2.5)	(2.5)	(2.3)	(2.2)	(2.5)	(2.3)	(2.5)	(2.5)

La Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016-2020 appelle également à parvenir à «zéro cas d’ID2 chez l’enfant». 45 ont fourni des données sur les nouveaux cas d’ID2 parmi les enfants : 39 d’entre eux ont notifié zéro cas. Les données communiquées par le reste des pays révèlent 271 cas d’ID2 pédiatrique.

Dans le domaine de la lèpre, les rechutes peuvent indiquer un échec thérapeutique. Sur les 103 pays qui ont communiqué des informations sur ces cas en 2015, 57 ont notifié zéro cas et 46 ont notifié 3039 cas de rechute. Ce chiffre est nettement diminué par rapport à celui de l’année 2012, estimé à 3500 cas. 62 pays ont communiqué des informations sur les patients nés à l’étranger : 44 pays ont notifié zéro cas tandis que 18 pays en ont notifié 743 enregistrés et traités dans le cadre de leurs programmes nationaux respectifs.

**Tableau III : Cas et patients nés à l'étranger (provenant de 18 pays différents), 2015 [39]**

Pays	Nbre de nouveaux cas signalés	Patients nés à l'étranger
Afrique du Sud	35	20
Bahreïn	6	6
Iran	17	7
Libye	8	2
Maroc	27	1
Oman	4	2
Syrie	3	3
Yémen	255	1
Bhoutan	14	2
Népal	2 751	637
Thaïlande	187	44
Australie	13	12
Chine	2	2
Fidji	3	1
Guam	23	22
Japon	7	6
Malaisie	210	81
Singapour	3	2
Total	3568	768

La Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016-2020 demande également de parvenir à «zéro législation, règle ou politique permettant la discrimination contre les personnes touchées par la lèpre» à l'échelle mondiale d'ici 2020. 33 pays ont indiqué qu'il n'existait pas de loi ou de législation permettant la discrimination, 4 pays ont signalé l'existence d'une législation susceptible de restreindre l'accès à des droits sociaux pour les personnes touchées par la lèpre et 1 pays a indiqué l'existence d'une telle loi qui n'est cependant plus appliquée. Les gouvernements et les législateurs de plusieurs pays ont pris des mesures pour mettre fin à la discrimination à l'encontre des personnes atteintes de lèpre.

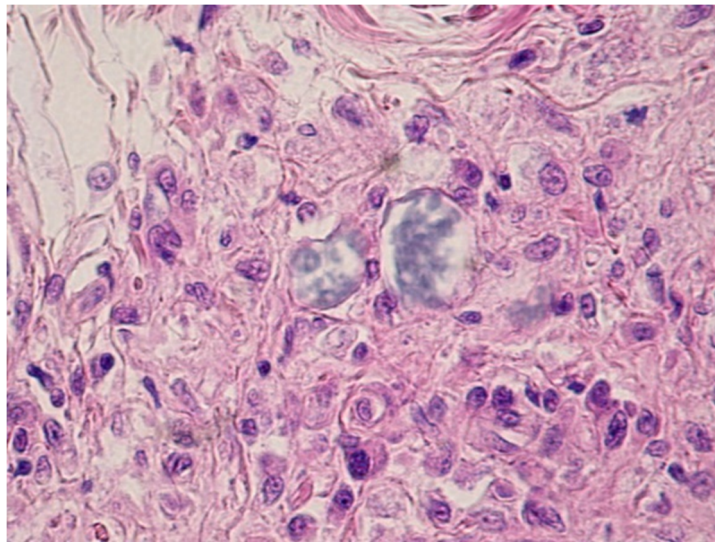
## IV. Physiopathologie

### IV.1. Réponse immunitaire à médiation cellulaire

Après un contact prolongé avec *Mycobacterium Leprae*, seuls 5 % des sujets vont développer la maladie et parmi eux environ 60 % feront la forme tuberculoïde immunocompétente et 40 % la forme lépromateuse anergique.

La résistance des individus lors du contact avec *Mycobacterium Leprae* dépend de la qualité de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (IMC) spécifique régulée par les lymphocytes T. Le niveau de la réponse est responsable du développement ou non de la maladie et également de sa forme clinique.

Le témoin d'une très bonne Immunité à médiation cellulaire (IMC) vis-à-vis de *Mycobacterium Leprae* est l'absence de maladie. Celui d'une bonne immunité est le développement d'une forme tuberculoïde caractérisée histologiquement par un granulome lympho-épithélioïde capable de détruire les bacilles comme en témoigne leur absence ou leur faible nombre en leur sein. Celui d'une faible immunité est la survenue d'une forme lépromateuse dont l'infiltrat est constitué de macrophages spumeux « cellules de Virchow » contenant de nombreux bacilles en multiplication [40].



**Figure 6: Coupe histologique montrant une cellule de Virchow avec un cytoplasme spumeux.**

## IV.2. Mécanismes de formation du granulome lymphoépithélioïde

La formation d'un granulome lymphoépithélioïde nécessite un recrutement de lymphocytes T immunocompétents et la différenciation épithélioïde des macrophages. Les organismes à parasitisme intramacrophagique obligatoires (mycobactéries, leishmanies) se fixent à des récepteurs cellulaires transmembranaires, présents sur les macrophages, appelés toll-like receptor (TLR). Parmi eux, le toll-like receptor (TLR2), présent à la surface de nombreuses cellules (monocytes, macrophages, cellules dendritiques et cellules de Schwann), est un récepteur des lipopeptides (LP) mycobactériens.

La fixation des lipopeptides (LP) sur le toll-like receptor (TLR2) induit une activation des macrophages <sup>[41]</sup>, conduisant à la production de diverses cytokines dont le tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) qui agit comme un facteur autocrine d'activation macrophagique.

Sous son action, le macrophage activé va réaliser le « processing » des *bacilles de Hansen* aboutissant à leur morcellement en de nombreux antigènes peptidiques qui pourront être présentés aux lymphocytes T.

La présentation d'antigènes aux lymphocytes T aboutit au recrutement, à la prolifération et à la stimulation de lymphocytes T helper CD4+ ou cytotoxiques/ suppresseurs CD8+ spécifiques de *Mycobacterium Leprae* (présentation par la voie human leukocyte antigen [HLA]-restreinte) ou non spécifiques (présentation par la voie non restreinte contrôlée par les cellules dendritiques CD1b-CD1c) <sup>[42]</sup>. Les macrophages activés produisent également de l'interleukine 12/23 (IL-12/23) et/ou de l'interleukine 10 (IL-10). L'interleukine 12/23 (IL-12/23), comme le tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), favorise la prolifération et la différenciation des macrophages en cellules épithélioïdes et celles des lymphocytes T en lymphocytes de type Th1, producteurs de cytokines amplificatrices de la réponse inflammatoire : l'interleukine IL-2, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) et interféron gamma (IFN- $\gamma$ ).

À l'inverse, l'interleukine 10 (IL-10) inhibe la différenciation macrophagique et favorise la prolifération et la différenciation des lymphocytes T en lymphocytes de type Th2, producteurs de cytokines inhibitrices de la réponse inflammatoire : interleukine 4 (IL-4), interleukine (IL-5) <sup>[40]</sup>.

### **IV.3. Mécanismes de cytotoxicité**

Des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) de phénotype CD8+ et parfois CD4+, recrutés majoritairement par la voie CD1 restreinte, sont présents dans le sang et les lésions cutanées des patients tuberculoïdes, mais pas des patients lépromateux. Ces lymphocytes T cytotoxiques (LTC) secrètent dans les macrophages infectés des molécules cytotoxiques (perforine, granzymes A et B et granulysine), qui induisent non seulement la lyse des macrophages infectés, mais également la mort des mycobactéries, par l'action bactéricide directe de la granulysine<sup>[43]</sup>.

### **IV.4. Phénomènes suppresseurs**

Dans la lèpre lépromateuse, des phénomènes suppresseurs inhibent ou diminuent la réponse immunitaire. Ces phénomènes seraient exercés par certains macrophages producteurs d'interleukine 10 (IL-10)<sup>[44]</sup> et de transforming growth factor bêta (TGF- $\beta$ ) et par une sous-classe de lymphocytes T CD8+ de type 2, spécifiques du glycolipide (PGL1) de *Mycobacterium Leprae*<sup>[45]</sup>.

### **IV.5. Mécanismes de toxicité nerveuse**

La pénétration de *Mycobacterium Leprae* dans les cellules de Schwann impliquerait plusieurs molécules de la paroi du bacille dont le phénolique glycolipide 1 (PGL1) et une protéine ; La 21 kDa histone-like protein, capables d'adhérer à la laminine 2 entourant la partie axonale des cellules de Schwann<sup>[46] [47]</sup>. L'apoptose (mort du noyau cellulaire) des cellules de Schwann pourrait être un des mécanismes de l'atteinte neurologique de la maladie. Sa survenue pourrait être liée à la fixation de *Mycobacterium Leprae* sur le toll-like receptor (TLR2) exprimé à la surface des cellules de Schwann.<sup>[48]</sup>

### **IV.6. Réponse immunitaire humorale**

La pénétration de *Mycobacterium Leprae* dans l'organisme induit une production d'anticorps faible chez les patients tuberculoïdes et d'autant plus importante que la charge bacillaire est importante chez les patients lépromateux.

Ces anticorps anti-*Mycobacterium Leprae* n'ont aucune action protectrice vis-à-vis du bacille. Ils sont dirigés contre de nombreux antigènes, dont le glycolipide (PGL1) spécifique de *M. leprae* et le lipo-arabino-mannane B (LAM-B).

#### **IV.7. Immunogénétique**

Depuis très longtemps, une susceptibilité génétique est fortement suspectée en raison, entre autres, de la diversité de l'évolution clinique d'une même maladie suivant un spectre allant des formes tuberculoïdes aux formes lépromateuses, ainsi que des agrégats familiaux de cas voisins. Les récentes découvertes moléculaires ont par ailleurs montré que le génome du *bacille de Hansen* était pratiquement invariant, et de plus aucune différence de virulence entre des souches n'a été trouvée <sup>[49]</sup>.

Les études sur la génétique de la susceptibilité individuelle à la lèpre les plus récentes sont en faveur d'un contrôle génétique qui s'exercerait à deux niveaux :

Le premier niveau est celui de la susceptibilité à la lèpre proprement dite. Des associations entre certains groupes human leukocyte antigen (HLA) de classe I (haplotype HLA-A\*1102-B\*4006-cw\*1502) et surtout de classe II (HLA-DRB1\*15 et HLADRB1\*16 ; HLA-DRB1\*04 et DRB1\*10) et résistance ou susceptibilité ont été décrites <sup>[50]</sup>.

Dernièrement, une autre association étroite entre la région q25 du chromosome 6 (6q25) et la lèpre a été découverte. Cette région contient différents gènes et en particulier le gène PARK2 (gène de certaines formes juvéniles de la maladie de Parkinson) et le gène PACRG (Parkin co-regulated gene) <sup>[51] [52]</sup>.

Ces deux gènes sont exprimés dans les macrophages et les cellules de Schwann. Le rôle exact de PACRG est encore inconnu. Le gène PARK2 code pour la parkine, mécanisme très général de régulation des protéines, en particulier de celles impliquées dans les réponses immunitaires.

Le second niveau est celui de la susceptibilité à une des formes cliniques, tuberculoïde ou lépromateuse, de la maladie. Elle serait contrôlée par plusieurs gènes : les gènes de la région human leukocyte antigen (HLA) (région 6p21) <sup>[49] [51] [52]</sup>. Certains haplotypes d'autres gènes seraient aussi prédisposant soit à la susceptibilité ou à la résistance, soit à certaines

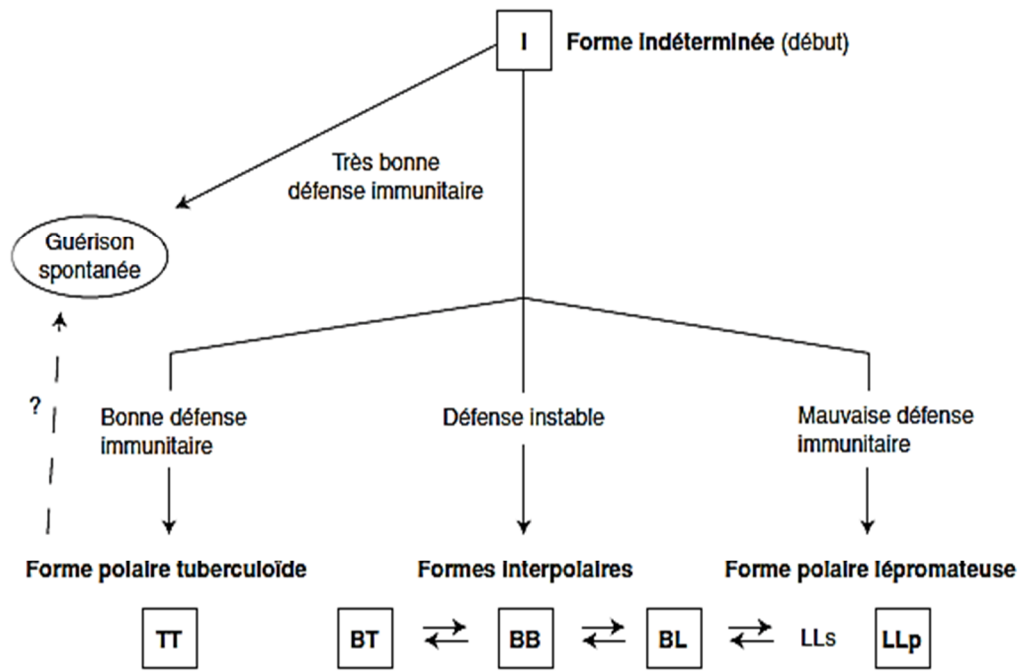
formes de la maladie. C'est le cas du gène NRAMP1 (Natural resistance associated macrophage protein 1) du gène du tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), de la laminine, de l'interleukine 10 (IL-10), du récepteur de l'interleukine 12 (IL-12)<sup>[49]</sup>.

## **V. Classifications**

La lèpre est une « *maladie à spectre* », et toutes les classifications prennent en compte cette spécificité. En fonction de l'immunité du patient vis-à-vis du bacille, le malade se trouve à un endroit plus ou moins bien caractérisé du spectre. En fonction de l'évolution de la maladie, de celle de l'immunité ou de sa charge bacillaire, le patient peut changer de situation le long du spectre de la maladie<sup>[53]</sup>.

### **V.1. Classification de Ridley et Jopling**

Cette classification qui date de 1962 reste la plus aboutie et la plus pertinente d'un point de vue clinique et pronostique. Elle permet de prévoir, dans une certaine mesure, le risque de réactions lépreuses, et ainsi de sensibiliser les patients sur ces complications qui font toute la gravité de la maladie. Cette classification prend en compte la bactériologie, l'histologie et la clinique. En 1966, elle a été légèrement modifiée avec l'introduction de la *lèpre lépromateuse subpolaire* correspondant à des patients ayant un phénotype LL mais susceptibles de présenter des réactions de réversion, ainsi que de deux formes cliniques indéterminées « pré-T » et « pré-L » (TI et LI)<sup>[34]</sup>.



**Figure 7: Classification de Ridley et Jopling [34].**

\*BT : tuberculoïde ; BB : borderline ; BL : lépromateux

\*LLs : subpolaire ; LLp : lépromateuse polaire.



En 1982, étaient considérés comme paucibacillaires les patients ayant un index bacillaire (IB) inférieur à 2+, et les autres multibacillaires ; à partir de 1988, le patient était classé multibacillaire sur la seule présence de bacille(s), indépendamment de leur quantité. Les caractéristiques de ces deux formes, et en particulier leur relation avec les formes cliniques tuberculoïdes et lépromateuses, sont détaillées dans le tableau V.

**Tableau V : Caractéristiques des lèpres paucibacillaire et multibacillaire[53].**

	Lèpre paucibacillaire	Lèpre multibacillaire
<b>BH dans les frottis</b>	Absence	Présence (nombre variable)
<b>Immunité cellulaire vis-à-vis du BH (1)</b>	Bonne	Faible à nulle
<b>Formes cliniques (2)</b>	75% des formes tuberculoïdes	25% des formes tuberculoïdes 100% des formes lépromateuses
<b>Lésions cutanées</b>	Hypoesthésiques ou anesthésiques	Forme borderline : hypoesthésiques Forme lépromateuse : normoesthésiques
<b>Atteinte nerveuse</b>	Précoce, localisée, sévère	Tardive, diffuse, peu sévère
<b>Contagiosité</b>	Non	Oui si forme lépromateuse

(1) Critère de classification bactériologique en formes pauci et multibacillaire selon l'OMS, 1988.

(2) La forme indéterminée (qui ne figure pas dans le tableau) est considérée comme une lèpre paucibacillaire.

En 1998, l'OMS a réintroduit la primauté de la clinique en supprimant toute référence à la bactériologie, jugeant que sur le terrain, en pays d'endémie, les frottis sont peu fiables <sup>[54]</sup>. Trois formes ont été définies, chacune correspondant à une modalité de traitement : lèpre à lésion cutanée unique (traitement minute), lèpre paucibacillaire avec 2 à 5 lésions cutanées et au maximum un nerf atteint (bithérapie pendant 6 mois), lèpre multibacillaire avec plus de 5 lésions cutanées ou d'un nerf atteint (trithérapie pendant 12 mois).

## **VI. Clinique**

En raison du tropisme particulier de *Mycobacterium Leprae*, les manifestations révélatrices sont essentiellement cutanées avec ou sans signes neurologiques, ou rarement des symptômes neurologiques isolés et exceptionnellement l'atteinte d'autres organes tel que l'œil et l'os.

La symptomatologie de la lèpre, essentiellement conditionnée par la réponse immunitaire à médiation cellulaire de l'hôte vis-à-vis de *M. leprae*, présente un grand polymorphisme, allant des formes discrètes, guérissant spontanément, à des formes sévères invincibles à toute thérapeutique.

### **VI.1. Atteinte cutanée**

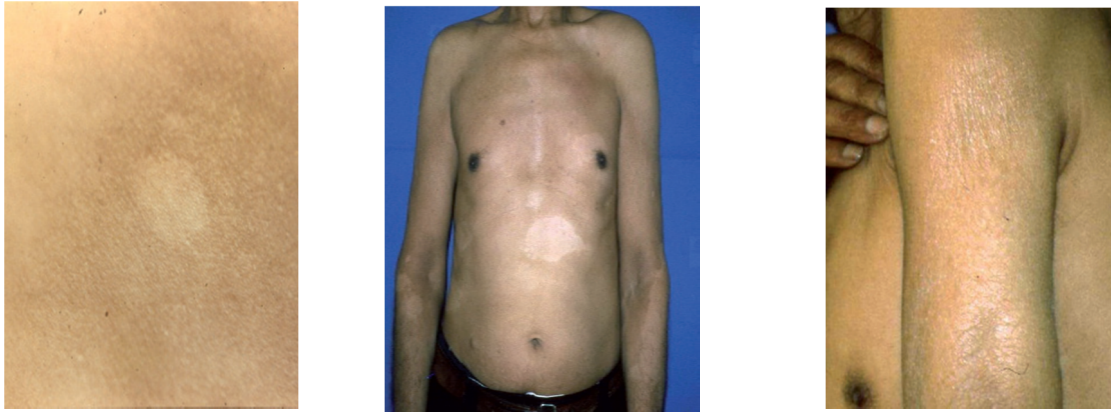
L'atteinte cutanée est présente dans 80 % des cas, il en existe deux formes : tuberculoïde et lépromateuse, dont les caractéristiques sont opposées.

#### **VI.1.1. Lèpre indéterminée :**

Equivalente à la primo-infection tuberculeuse, la lèpre indéterminée passe souvent inaperçue vu la discrétion de ses signes <sup>[55]</sup>.

Elle s'observe chez l'enfant dont elle représente 30 % à 75 % des formes <sup>[2] [25]</sup>. De diagnostic difficile, elle correspond à une lésion discrètement hypochromique, arrondie, de 2 à 5 cm de diamètre, à limites floues, avec ou sans troubles de la sensibilité.

Son évolution se fait souvent vers une guérison spontanée, le passage aux formes tuberculoïdes ou lépromateuses est minoritaire, et ce dans des délais très variables.



*Figure 8 : lésions cutanées au cours de la lèpre indéterminée [4].*

#### **VI.1.2. Lèpre tuberculoïde :**

Dans cette forme, les lésions sont peu nombreuses, généralement inférieures à 10 et disposées de façon asymétrique sur le tégument, sans localisation préférentielle. Elles peuvent être maculeuses ou infiltrées. Les lésions maculeuses sont hypochromiques, planes, de grande taille (plus de 5 cm de diamètre), avec une limite nette par rapport à la peau saine avoisinante. Leur surface peut être normale ou discrètement sèche.

Les lésions infiltrées, succédant ou non aux lésions maculeuses, se présentent en relief, hypochromiques et/ou érythémateuses ; de diamètre supérieur à 5 cm, voire 15 à 20 cm. Ces lésions peuvent être soit infiltrées en totalité, constituant des placards surélevés à bordures bien découpées, soit infiltrées seulement en bordure prenant un aspect annulaire avec un centre d'aspect parfois normal et une bordure surélevée nette. Qu'elles soient maculeuses ou infiltrées, les lésions tuberculoïdes sont toujours hypo- ou anesthésiques.

Cette hypoesthésie ou anesthésie est pathognomonique de la lèpre. Les lésions tuberculoïdes disparaissent sous traitement sans laisser de cicatrice. Quant aux troubles sensitifs, ils persistent ou disparaissent en fonction de la précocité du traitement.



**Figure 9: Lésions cutanées observées au cours de la lèpre tuberculoïde [4].**

### **VI.1.3. Lèpre lépromateuse :**

Les lésions lépromateuses peuvent également être maculeuses ou infiltrées. Les lésions maculeuses sont planes, de petite taille (0,5 à 2 cm de diamètre), plus ou moins hypochromiques sur peau noire et de teinte érythémato-cuivrée sur peau claire, à limites floues par rapport à la peau saine avoisinante. Leur surface est généralement normale.

Les lésions infiltrées résultent de l'infiltration des lésions maculeuses. Cette infiltration peut être globale et les lésions ont alors l'aspect de papules ou de papulo-nodules appelés « lépromes », de petite taille (0,5 à 2 cm de diamètre), de teinte érythémateuse ou cuivrée. L'infiltration peut parfois se faire en bordure des lésions maculeuses, réalisant alors des lésions annulaires dont le centre est plus ou moins infiltré et dont la bordure est large (1 à 2 cm) et mal limitée par rapport à la peau saine avoisinante. Ces lésions annulaires sont généralement de plus grande taille que les lépromes et peuvent atteindre 5 à 10 cm de diamètre.



**Figure 10: Lèpre lépromateuse : le Facies léonin avec infiltration du visage par les lépromes et déglabration des sourcils [4].**



**Figure 11: Lèpre lépromateuse : lépromes des membres et du tronc [4].**

Les lésions lépromateuses sont généralement très nombreuses, classiquement supérieures à 20 lésions, pouvant aller jusqu'à plus de 100 lésions. Elles ont une disposition bilatérale et symétrique sur le corps. Elles n'ont pas de localisation préférentielle, cependant, il est habituel d'observer des lépromes ou une infiltration diffuse au niveau des lobules des oreilles et, au niveau des extrémités, une infiltration responsable d'un aspect boudiné des doigts et des orteils. En l'absence de traitement, les lésions lépromateuses, particulièrement les lépromes, peuvent confluer et entraîner, au niveau du visage, le classique faciès léonin associé à une chute de la queue des sourcils et des cils.

Quelles soient maculeuses ou infiltrées, les lésions lépromateuses ne sont pas ou très peu hypoesthésiques. Sous l'effet du traitement et en l'absence d'états réactionnels, les lésions disparaissent sans laisser de cicatrice, sauf en cas d'infiltration très importante, particulièrement au niveau du lobule des oreilles, où un aspect atrophique et chalazodermique (fripé), peut persister après guérison.

#### VI.1.4. Lèpre Interpolaire

• **Borderline tuberculoïde (BT)** : Elle est actuellement la plus fréquemment rencontrée au Maroc dans les formes paucibacillaires. Ce sont des plaques rouges violacées, « couleur aubergine », légèrement infiltrées, à bordure plus soutenue, large, en pente douce vers l'intérieur, accompagnées souvent de quelques éléments périphériques satellites. Elles sont au nombre de 4 à 12 en moyenne et dont la sensibilité est seulement diminuée aux trois modes (proprioceptive, tactile et thermo-algique). Il faudra être attentif à la réaction de réversion et parfois même savoir la prévenir.

La bacilloscopie peut être positive dans la peau lésionnelle avec un index bacillaire (IB) ne dépassant pas 2 et négative dans le nez. L'histologie peut reproduire celle de la lèpre polaire tuberculoïde avec moins de cellules géantes et moins de lymphocytes. La bande de « Unna » est seulement esquissée. La réaction de Mitsuda est légèrement positive <sup>[2]</sup>.



*Figure 12: Forme borderline tuberculoïde (BT) [56].*

• **Borderline Borderline (BB)** : Elle est caractérisée par des plaques rouge violacé en nombre plus élevé que la BT et dont certaines sont en dôme ou en « soucoupe renversée ». La sensibilité est émoussée.

La bacilloscopie est positive dans la peau (IB 1-4) et négative dans le nez. L'histologie est marquée par un granulome inflammatoire avec de rares cellules épithélioïdes et lymphocytaires. Les filets nerveux sont plus ou moins hypertrophiés. La bande de « Unna » est très nette. Le Mitsuda est négatif <sup>[4]</sup>.



*Figure 13: Lèpre lépromateuse, forme borderline lépromateuse (borderline borderline – BB) : lésions exclusivement annulaires à large bordure, normoesthésiques [56].*

• **Borderline Lépromateuse (BL)** : Les lésions sont nombreuses, plus infiltrées, plus diffuses, symétriques, souvent de formes géographiques et dont la sensibilité est subnormale. La bacilloscopie peut être positive, l'IB varie dans le nez entre 1-3, et entre 4-5 au niveau des lésions de la peau. L'examen histologique montre un mélange de borderline borderline (BB) et de Lèpre subpolaire (LSP) et avec surtout des filets nerveux hypertrophiés en « bulbe d'oignon »<sup>[4]</sup>.



*Figure 14: Forme borderline lépromateuse (BL) [56].*

• **La lèpre subpolaire (LSP)** : Ne peut être distinguée cliniquement de la lèpre lépromateuse polaire (LLP). La bacilloscopie montre des bacilles en globie avec le même IB que la LLP. L'histologie s'en distinguerait par la présence de cellules de « Virshow » à petites vacuoles et de cellules indifférenciées. Le Mitsuda est bien entendu négatif<sup>[4]</sup>.

## **VI.2. Atteinte neurologique**

Les signes de l'atteinte neurologique sont communs à toutes les formes de la maladie. Les différences portent seulement sur le nombre de nerfs périphériques atteints et sur la gravité de l'atteinte. Dans les formes tuberculoïdes, l'atteinte intéresse un ou quelques nerfs de façon asymétrique et elle est généralement rapidement sévère et déficitaire.

Dans les formes lépromateuses, l'atteinte est multiple, bilatérale et symétrique. Elle reste assez longtemps silencieuse à type d'hypertrophie isolée et les déficits sensitivo-moteurs sont généralement provoqués par la survenue d'états réactionnels. Les nerfs les plus fréquemment intéressés sont le nerf cubital dans et au-dessus de la gouttière épitrochléenne, le nerf médian au niveau du canal carpien, le nerf sciatique poplité externe au col du péroné et le nerf tibial postérieur dans la gouttière rétro-malléolaire interne. Plus rarement peuvent être touchés le nerf radial à la face dorsale du poignet le plexus cervical superficiel au cou et le nerf sus-orbitaire au niveau du sourcil.

### **VI.2.1. Hypertrophie des nerfs périphériques :**

Le signe quasi pathognomonique de l'atteinte neurologique est l'hypertrophie des nerfs périphériques. Parfois visible sous la peau, cette hypertrophie de consistance ferme est généralement douloureuse spontanément ou à la pression.

### **VI.2.2. Déficit sensitif et/ou moteur :**

Le second signe est l'existence d'un déficit sensitif et/ou moteur, sans abolition des réflexes ostéotendineux. Le déficit sensitif se traduit initialement par des paresthésies, des sensations d'engourdissement et plus ou moins rapidement par une hypo ou une anesthésie, globale ou dissociée, d'une partie ou de la totalité du territoire du nerf atteint, réalisant au maximum une anesthésie en « gant » et/ou en « chaussette ».

La fréquente absence de systématisation stricte du déficit au territoire innervé est une des caractéristiques de l'atteinte lépreuse.

Cette atteinte sensitive, souvent définitive, fait toute la gravité de la maladie de Hansen à long terme, car elle est responsable de plaies et de troubles trophiques chroniques à type de mal perforant plantaire (MPP) (Figure 15).

Les troubles moteurs à type de faiblesse musculaire puis de paralysie sont responsables d'amyotrophies et de déformations des doigts et des orteils, réalisant les classiques aspects dits en « griffe » cubitale ou cubito-médiane, en « main de singe » (Figure 16) et en « marteau» des orteils.



*Figure 15: Mal perforant plantaire [4].*



*Figure 16: Déformation de la main en griffe cubitale [57].*

### **VI.3. Autres atteintes**

Les atteintes d'autres organes sont exceptionnellement révélatrices de la maladie. Spécifiques ou secondaires, elles sont très rares dans les formes tuberculoïdes et s'observent presque exclusivement dans les formes lépromateuses, particulièrement dans les formes évoluées.

#### **VI.3.1. Atteinte oculaire :**

En raison des dépistages plus précoces, elle est actuellement moins fréquente, car bien que le BH soit probablement présent très précocement dans l'œil, en particulier dans les larmes, la détection de lésions est rare avant la cinquième année d'évolution.

L'hypertrophie des nerfs cornéens visibles à la lampe à fente est quasi pathognomonique de la maladie. Elle est asymptomatique et disparaît ou se calcifie sous traitement.

Des lépromes peuvent se développer aux paupières et obturer les canaux et les glandes lacrymales, entraînant une sécheresse oculaire. Ils peuvent également se localiser à la conjonctive, réalisant une kératite ponctuée superficielle ou, plus rarement, une kératite interstitielle micro-nodulaire <sup>[58]</sup>.

#### **VI.3.2. Atteinte oto-rhino-laryngologique :**

L'atteinte oto-rhino-laryngologique est directement liée à la présence de *M. leprae* dans les muqueuses. Les atteintes sévères ne se voient que dans les formes très évoluées.

#### **VI.3.3. Atteinte nasale :**

Au stade précoce, un enchifrènement rhinite séreuse est habituelle. La muqueuse est congestive avec parfois présence de granulations jaunâtres ou grisâtres. À un stade plus évolué s'installe une rhinite muco-purulente et croûteuse avec de volumineux lépromes. Le stade ultérieur est celui d'une rhinite atrophique. Enfin, progressivement, apparaît une résorption du cartilage et parfois des os propres du nez qui aboutit à des déformations en « nez en lorgnettes » ou « nez en selle ».

#### **VI.3.4. Atteinte buccale et laryngée :**

Des lépromes peuvent se localiser aux lèvres, au voile du palais et à l'épiglotte. L'infiltration diffuse progressivement aux aryténoïdes et à la sous-glotte. Elle peut évoluer exceptionnellement (de nos jours) vers une fibrose avec sténose laryngée.

#### **VI.3.5. Atteintes articulaires et musculaires :**

##### **VI.3.5.1. Atteintes articulaires :**

Les atteintes articulaires sont particulièrement fréquentes au cours des états réactionnels. Elles ne seraient pas rares, mais souvent négligées, en dehors de tout état réactionnel, dans la lèpre lépromateuse. Il s'agit le plus souvent de simples arthralgies, parfois de mono- ou de polyarthrite. Les sacro-ilitis lépreuses longtemps méconnues seraient fréquentes.

Le « syndrome des doigts boudinés » (swollen hand syndrome), rare est caractérisé par une infiltration des doigts et/ou des orteils avec enraidissement pouvant évoluer vers des déformations proches de celles de la polyarthrite rhumatoïde <sup>[59]</sup>.

##### **VI.3.5.2. Atteintes musculaires :**

Les atteintes musculaires spécifiques symptomatiques sont exceptionnelles bien qu'une infiltration lépromateuse des muscles striés puisse être observée. En pratique, les amyotrophies sont secondaires aux atteintes nerveuses.

##### **VI.3.5.3. Atteintes osseuses et ostéoarticulaires :**

Les lésions osseuses et ostéoarticulaires, spécifiques ou secondaires, siègent exclusivement aux extrémités et sont en général tardives. Elles ont des aspects radiologiques et aboutissent à des déformations très caractéristiques <sup>[60]</sup>.

###### **VI.3.5.3.1. Lésions osseuses spécifiques :**

Les lésions osseuses spécifiques dues à la pénétration de BH dans l'os par voie hématogène sont rares et ne se voient que chez les patients lépromateux. Elles réalisent des images de géodes ou de pseudokystes, unique ou multiple, des méta- ou des épiphyses phalangiennes.

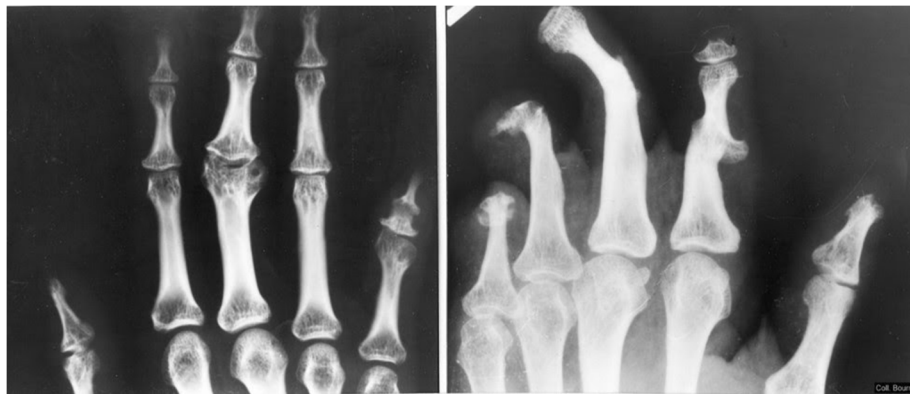
Leur ouverture dans l'articulation est responsable d'une ostéoarthrite spécifique destructrice avec déformation en « tampon de wagon ».

#### **VI.3.5.3.2. Lésions osseuses secondaires :**

Les lésions osseuses secondaires d'origine tropho-névritique et vasculaire sont beaucoup plus fréquentes. Elles s'observent dans les formes tuberculoïdes ou lépromateuses. Elles sont insensibles au traitement spécifique et évoluent pour leur propre compte.

Elles réalisent des images d'ostéoporose diffuse, d'érosions à type d'encoche, d'ostéolyse latérale en « forme d'orge sucé » ou frontale en « virgule » des phalanges. Leur traduction clinique est polymorphe : mobilité anormale, raccourcissement ou résorption d'un ou de plusieurs articles des doigts ou orteils, déviations axiales.

Des lésions d'ostéite et d'ostéo-arthrite, secondaires aux surinfections des plaies chroniques et en particulier des maux perforants plantaires, sont également très fréquentes. Elles siègent dans les deux tiers des cas à l'avant-pied et conduisent à des déformations et à des amputations <sup>[61]</sup>.



*Figure 17: Aspect radiologique des déformations osseuses d'une main lépreuse [154].*

#### **VI.3.6. Atteinte rénale :**

L'atteinte rénale est exceptionnellement spécifique (infiltrat lépromateux intrarénal). Elle est surtout secondaire, observée chez les patients lépromateux ayant présenté des érythèmes noueux récidivants avec glomérulonéphrites ou un mal perforant plantaire chronique, qui développent une amylose secondaire <sup>[62]</sup>.

### **VI.3.7. Atteintes d'autres organes :**

Des infiltrats lépromateux et/ou des BH peuvent être retrouvés dans de nombreux autres organes <sup>[63]</sup> dont le foie (90- 100 %), avec parfois de discrètes perturbations biologiques <sup>[64]</sup>, les ganglions (95 %), la moelle osseuse, la rate et les cellules endothéliales de façon asymptomatique, les organes génitaux chez l'homme avec parfois une orchite ou une orchépididymite non douloureuse pouvant évoluer vers une atrophie testiculaire <sup>[65]</sup>.

### **VI.4. Formes cliniques**

#### **VI.4.1. Lèpre de Lucio-Latapi :**

Décrite initialement au Mexique en 1948, elle s'observe en Amérique de Sud et reste exceptionnelle ailleurs. Il s'agit d'une forme lépromateuse polaire caractérisée par l'installation progressive d'une infiltration cutanée diffuse sans nodule individualisable, donnant à la peau un aspect brillant, « succulent », myxoedématoïde <sup>[66]</sup>. Au début, cette infiltration donne au visage un aspect de « bonne santé » d'où son appellation de « lepra bonita ». Progressivement s'installe une atrophie cutanée avec peau sèche, vieillie et alopécique <sup>[67]</sup>.

#### **VI.4.2. Lèpre histoïde :**

La lèpre histoïde de Wade représente 8 % à 13 % des formes lépromateuses. Initialement décrite comme forme clinique de récurrence de forme lépromateuse résistante à la dapsonne, elle peut, en fait, s'observer comme forme initiale de la maladie en dehors de toute résistance bacillaire.

Outre son aspect clinique particulier, elle a également un aspect histologique spécifique, d'où sa dénomination de lèpre histoïde. Les lésions cutanées typiques, préférentiellement localisés en regard des reliefs osseux, sont des nodules érythémateux de 0,5 à 1,5 cm, hémisphériques, parfois ombiliqués, normoesthésiques, de consistance ferme, voire dure, posés sur la peau, qui peuvent s'ulcérer <sup>[68]</sup>. Il peut s'y associer des lésions papuleuses, des placards infiltrés parfois annulaires et des nodules sous-cutanés fixes et indolores, non inflammatoires <sup>[69]</sup>. (Figure 18)

L'atteinte neurologique est de type lépromateux, sans particularité. La charge bacillaire est très élevée avec des index morphologique (IM) et bactériologique (IB) toujours très positifs (IM : 20-50 % ; IB : 4-6 +).



**Figure 18: Lèpre histoïde : nombreux papulonodules saillants plus ou moins ulcérés [56].**

#### **VI.4.3. Lèpre nerveuse pure :**

Cette forme a été initialement rapportée en Inde où elle serait plus fréquente (5-18 %), mais elle peut se voir partout. Caractérisée par une atteinte neurologique isolée, elle peut être tuberculoïde, touchant un ou deux nerfs, ou lépromateuse bilatérale et symétrique. Elle est rarement diagnostiquée au stade de simple hypertrophie nerveuse, mais le plus souvent au stade de troubles sensitifs et/ou moteurs et surtout de troubles trophiques distaux. Son diagnostic est généralement difficile <sup>[70]</sup>, il peut être clinique, car la lèpre est la seule maladie, à l'exception de la rare maladie de Déjerine-Sotas, qui donne une hypertrophie nerveuse, et les déformations distales qu'elle occasionne sont caractéristiques cliniquement et radiologiquement. Dans les formes lépromateuses, le diagnostic peut être bactériologique, car il n'est pas rare de retrouver des bacilles de Hansen (BH) dans le suc dermique du lobule des oreilles ou de la peau saine prélevée en regard d'un nerf atteint. Parfois, la biopsie nerveuse est nécessaire. Elle montre, dans les formes récentes, un infiltrat tuberculoïde ou lépromateux avec quelques bacilles de Hansen (BH) et plus tardivement une fibrose peu spécifique <sup>[71]</sup>. La biologie moléculaire du *Mycobacterium Leprae* pourrait aider au diagnostic. Certains cas de

lèpre initialement neurologique pure peuvent, dans des délais variables de quelques mois à plus de 1 an, développer des lésions cutanées.

#### **VI.4.4. Lèpre de l'enfant :**

Les particularités cliniques propres à la lèpre de l'enfant sont la très nette prédominance des formes indéterminées et tuberculoïdes dont une forme tuberculoïde « papulo-nodulaire » caractérisée par une ou plus rarement plusieurs lésions nodulaires, de 1 à 3 cm, érythémateuses qui guérissent spontanément. <sup>[72] [4] [25]</sup>

#### **VI.4.5. Lèpre et grossesse :**

Outre le problème de la contamination in utero évoqué précédemment, il a été signalé une plus grande fréquence, d'enfants de faible poids. La grossesse peut provoquer une aggravation de la maladie chez les patientes lépromateuses non traitées. Elle est une cause déclenchante d'érythème noueux lépreux (ENL) <sup>[73]</sup>.

#### **VI.4.6. Lèpre et infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :**

Bien que les zones d'endémie des deux affections se recoupent, il n'a pas été observé de recrudescence de la lèpre, contrairement aux autres mycobactérioses. Toutes les formes de lèpre et d'états réactionnels ont été observées indépendamment du degré d'immunodéficience <sup>[74]</sup>.

Il semblerait qu'il y ait une augmentation des formes lépromateuses parmi les nouveaux cas co-infectés par le VIH et que les poussées névritiques soient plus fréquentes chez ces patients. La lèpre fait maintenant partie des maladies du syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS) en raison de la survenue non rare d'une réaction de réversion (RR) révélatrice de la maladie lors de la mise sous traitement antirétroviral <sup>[75]</sup>. La réponse au traitement anti-bacillaire est la même que celle des patients VIH négatifs.

## **VII. Diagnostic**

### **VII.1. Diagnostic positif**

#### **VII.1.1.Examen clinique :**

L'examen clinique d'un patient suspect de lèpre doit rechercher avec persévérance l'association d'une atteinte cutanée et d'une atteinte neurologique, si évocatrice de cette maladie.

L'examen cutané doit chercher une hypo ou anesthésie des lésions. Il doit se faire au mieux à la lumière du jour et à jour frisant, afin de ne pas passer à côté de certaines lésions en particulier les discrètes macules des formes de lèpre lépromateuse débutantes. La palpation des nerfs superficiels doit toujours être bilatérale et comparative. La palpation du nerf ulnaire se fait au niveau de la gouttière épitrochléenne ; elle est pathologique lorsque l'on peut suivre le nerf au-dessus du coude à la face interne du bras. La palpation du nerf médian se fait au niveau du canal carpien au poignet, entre les tendons du grand et petit palmaire, celle du nerf sciatique poplité externe se fait genou fléchi au niveau du bord externe du col du péroné, celle du nerf tibial postérieur en arrière de la malléole interne, celle du plexus cervical à la face latérale du cou, et enfin celle du nerf sus-orbitaire au niveau de l'arcade sourcilière et du front.

L'examen des mains et des pieds doit être particulièrement attentif et rechercher un déficit sensitif (source de mutilation à terme), des petites plaies (témoignant de troubles de la sensibilité), une amyotrophie des éminences thénars, hypothénars et des muscles interosseux, une hypoesthésie de la sole plantaire (source de mal perforant plantaire à prévenir par un chaussage adapté). Une inspection attentive du visage et particulièrement des oreilles terminera l'examen <sup>[53]</sup>.

#### **VII.1.2.Examens paracliniques**

Bien que le diagnostic de lèpre soit essentiellement clinique, il doit, si les conditions techniques locales le permettent, être confirmé par une évaluation de la charge bacillaire et par une histologie. Le résultat de ces examens permettra de mieux classer les patients et de pouvoir suivre leur charge bacillaire au cours du traitement et après.

### VII.1.2.1. Bactériologie :

#### VII.1.2.1.1. Evaluation bactériologique :

*M. leprae* n'est toujours pas cultivable in vitro et sa recherche en microscopie optique reste la technique actuellement utilisée en pratique courante, en particulier en pays d'endémie. Elle s'effectue sur des frottis de suc dermique prélevés au niveau des lobules des oreilles et/ou de lésions cutanées après coloration de Zielh-Neelsen modifiée ou de Fite-Faraco. Les Bacilles de Hansen (BH) apparaissent comme des bâtonnets rouge fuchsia, de 1 à 8  $\mu$  de long et de 0,3  $\mu$  de large, colorés soit en totalité, correspondant à la « forme homogène » viable du BH, soit de façon fragmentée constituant la « forme granuleuse » non viable. Ils peuvent être isolés les uns des autres ou groupes en amas ou en volumineux amas ronds appelés « globi ». Ces regroupements en globi, observés dans les formes lépromateuses très riches en bacilles, sont particuliers au *M. leprae*. La numération des bacilles permet de déterminer l'index bactériologique (IB) exprimé selon l'échelle semi-logarithmique de Ridley <sup>[76]</sup> :

- (-) = absence de Bacille de Hansen (BH)
- 1 + = 1 à 10 Bacilles de Hansen (BH)/100 champs
- 2 + = 1 à 10 Bacilles de Hansen (BH)/10 champs
- 3 + = 1 à 10 Bacilles de Hansen (BH)/champ
- 4 + = 10 à 100 Bacilles de Hansen (BH)/champ
- 5 + = 100 à 1 000 Bacilles de Hansen (BH)/champ
- 6 + = plus de 1 000 Bacilles de Hansen (BH)/champ

Il permet également de déterminer l'index morphologique exprimé en pourcentage de formes homogènes. Dans les formes tuberculoïdes, l'IB est négatif dans le suc dermique du lobule des oreilles et négatif ou toujours inférieur à 2 + dans les lésions. L'IM est négatif. Dans les formes lépromateuses, L'IB est positif, supérieur à 2 + dans tous les prélèvements ainsi que l'IM (1 à 30 % ou plus). Cette évaluation bactériologique a été le critère de la première classification des patients proposée par l'OMS <sup>[77] [78]</sup>. Depuis 1995, il existe une autre classification purement clinique plus simple mais dont la fiabilité est très discutée <sup>[79] [80]</sup>.

et l'OMS maintient l'utilité de la classification bactériologique dans les centres de référence. L'évaluation bactériologique, lorsqu'elle est possible, reste en effet très utile au moment du diagnostic pour les formes lépromateuses en particulier lorsque l'histologie est faussement négative. Elle permet aussi d'apprécier le risque de rechute car il est maintenant établi que ce risque après deux ans de polychimiothérapie anti-lépreuse (PCT), durée de traitement initialement préconisée par l'OMS, peut atteindre 13 à 40 % des cas lorsque l'IB de départ est égal ou supérieur à 4 + <sup>[81]</sup> <sup>[82]</sup>. A noter qu'actuellement il existe une proposition de PCT durant 12 mois qui compte tenu des constatations ci-dessus est très controversée <sup>[83]</sup>. L'évaluation bactériologique peut également être utile pour le suivi des patients lépromateux dont les signes cliniques disparaissent généralement très rapidement car elle permet de s'assurer de la bonne observance du traitement.

#### **VII.1.2.1.2. La biologie moléculaire (PCR) *Mycobacterium Leprae* :**

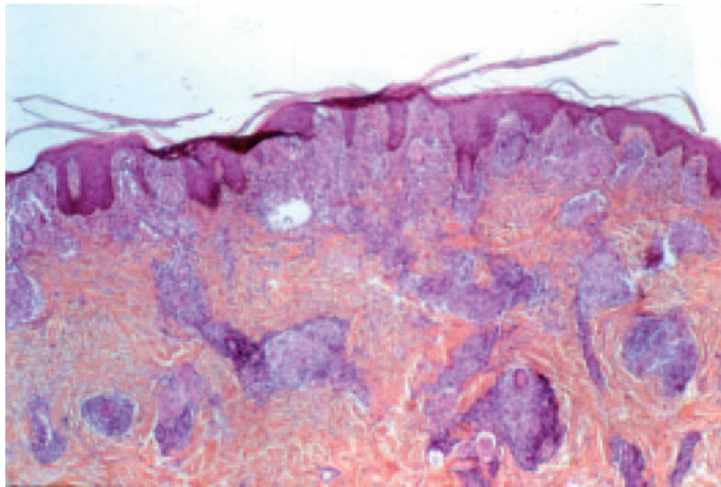
La recherche de BH par PCR (polymerase chain reaction) a été rendue possible grâce au décryptage du génome de *M. leprae* qui comporte environ 10 % de gènes potentiellement codants qui lui sont propres, les autres étant communs avec *M. tuberculosis* <sup>[84]</sup>. Les techniques d'amplification par PCR peuvent être réalisées sur des frottis de suc dermique (lobules des oreilles et/ou de lésion cutanée) ou/et préférentiellement sur des biopsies cutanées (meilleur niveau de détection). Ces techniques utilisant différentes sondes sont hautement spécifiques (96-100 %). Leur sensibilité serait, pour certains, meilleure que celle de la recherche de BH par microscopie optique sur les frottis de suc dermique, et en particulier sur les frottis de suc dermique du lobule des oreilles. En revanche, elle serait identique ou très légèrement supérieure à celle de la recherche de bacilles par les colorations spéciales sur biopsie cutanée. Cette sensibilité est de pratiquement 100 % chez les patients ayant un index bactériologique positif (100 % des patients lépromateux et 5 à 10 % des patients tuberculoïdes). En revanche, chez les patients à IB négatif (plus de 85 % des patients tuberculoïdes), elle est très variable allant de 0 à 30 % selon les études <sup>[85]</sup> <sup>[86]</sup>. Dans le cas particulier de la lèpre nerveuse pure, lorsqu'une biopsie est réalisée, la PCR serait plus sensible que la recherche de bacille par colorations spéciales (respectivement 50 % versus 15 à 35 % de positivité) <sup>[87]</sup> <sup>[88]</sup>. Compte tenu de ces résultats, l'aide au diagnostic de la PCR *M.*

*leprae* si on la compare à celle de l'histologie ou à celle de la recherche des BH en microscopie optique n'apparaît pas majeure sauf peut-être dans les rares formes neurologiques pures. La PCR *M. leprae* n'est pas commercialisée.

#### **VII.1.2.2. Anatomopathologie :**

- **Lèpre tuberculoïde :**

L'infiltrat tuberculoïde est un infiltrat nodulaire à disposition péri-annexielle et surtout péri-nerveuse, fait de cellules histiocytaires à différenciation épithélioïde, parfois de cellules géantes de type Langhans, et de nombreux lymphocytes souvent disposés en couronne <sup>[89]</sup>.

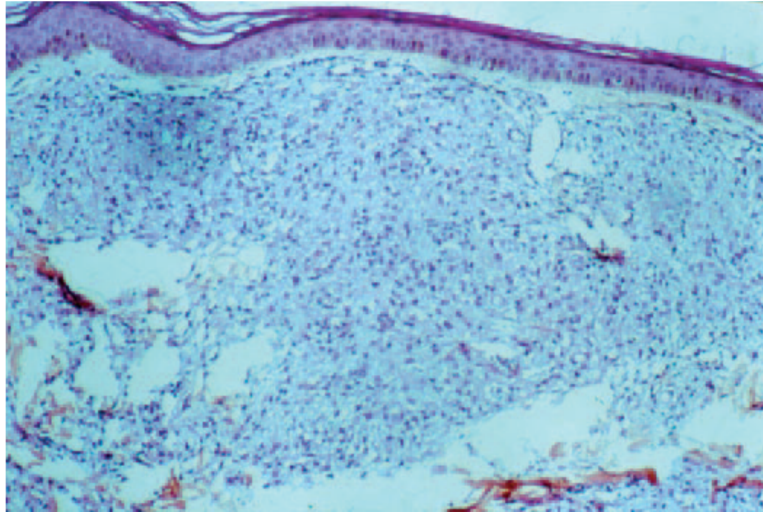


**Figure 19: Histologie de la forme tuberculoïde [90].**

Les filets nerveux cutanés et les glandes sudorales sont infiltrés et parfois complètement détruits par l'infiltrat. La coloration de Ziehl ne montre pas ou exceptionnellement le bacille de Hansen (BH) (1 à 2+).

- **Lèpre lépromateuse :**

L'infiltrat lépromateux généralement dense respecte le derme papillaire dont il est séparé par une bande claire : la bande de « Unna ». Il a une disposition péri-capillaire, péri-annexielle et péri-nerveuse, mais il n'est pas destructeur. Les filets nerveux sont épaissis en « pelure d'oignon » <sup>[89]</sup>.



**Figure 20: Histologie de la forme lépromateuse [90].**

L'infiltrat est constitué avant tout d'histiocytes à cytoplasme spumeux, les « cellules de Virchow », et de rares lymphocytes. Les bacilles de Hansen (BH) sont nombreux souvent regroupés en amas ou « Globi » dans les histiocytes et les nerfs (2 à 6+).

- **Lèpre histoïde :**

L'histologie des nodules typiques est un infiltrat dermique et hypodermique massif, nodulaire, pseudo-encapsulé, constitué de cellules fusiformes disposées en travées et de rares lymphocytes et plasmocytes.

Les bacilles de Hansen (BH) sont extrêmement nombreux. On peut parfois retrouver sur une même biopsie ou sur une autre lésion moins typique un aspect de type lépromateux avec des cellules de Virchow <sup>[89]</sup>.

- **Lèpre indéterminée :**

L'histologie montre un très discret infiltrat lympho-histiocytaire à disposition grossièrement péri-sudoral et péri-nerveux. Cet aspect est souvent peu spécifique. La recherche de BH est généralement négative <sup>[89]</sup>.

### **VII.1.2.3. Immunologie :**

- **Intradermoréaction à la lépromine**

L'intradermoréaction (IDR) à la lépromine n'est plus pratiquée en routine clinique. La réaction de Mitsuda lue à 3 semaines ne constituait pas un élément de diagnostic, mais un élément de classification des malades. Elle était positive chez les patients tuberculoïdes et négative chez les patients lépromateux.

- **Sérologie**

L'infection par *M. leprae* s'accompagne d'une réponse immunitaire humorale avec production d'anticorps non protecteurs. De multiples cibles antigéniques ont été dénombrées et testées dont le glycolipide phénolique 1 (PGL1) spécifique de *M. leprae*. La détection par test ELISA des Anticorps anti-PGL1 de type IgM est la technique sérologique qui a été la plus évaluée <sup>[85] [91] [92]</sup>.

La sérologie anti-PGL1 a une spécificité de presque 100 % mais, comme les techniques de PCR, elle est moyennement sensible chez les patients à index bactériologique négatif. Elle est positive selon les études chez 75 à 100 % (vraisemblablement plus de 90 %) des patients à index bactériologique positif mais elle n'est positive que chez 15 à 30 % des patients à IB négatif ne permettant donc pas de dépister la grande majorité des patients tuberculoïdes.

Seulement 50 % des patients atteints de lèpre nerveuse pure serait séropositif. Aucun test ELISA n'est commercialisé en raison avant tout de ce manque de sensibilité qui limite leur aide diagnostique.

### **VII.1.3. Organisation du diagnostic**

#### **VII.1.3.1. Définition du cas de lèpre :**

« Est considéré un cas de lèpre tout patient qui présente les signes cliniques de la maladie confirmés bactériologiquement et éventuellement histologiquement sans avoir encore reçu un traitement complet » <sup>[2]</sup>.

### **VII.1.3.2. Comment diagnostiquer un cas de lèpre ?**

- **Moyens de diagnostic :**

Les moyens dont on dispose pour le diagnostic de la lèpre sont essentiellement la clinique et l'examen bactériologique. Ce dernier n'est positif qu'en cas de forme multi-bacillaire (MB).

Dans certains cas particuliers, lorsque le diagnostic est douteux, on peut pratiquer une biopsie en vue d'un examen histopathologique.

La réaction à la lépromine (test de Mitsuda) qui n'est plus pratiqué n'a aucun intérêt pour le diagnostic <sup>[2]</sup>.

- **Critères diagnostic :**

Le diagnostic de la lèpre peut être posé lorsqu'on observe le dernier signe cardinal indiqué ci-dessous soit deux au moins des trois premiers <sup>[2]</sup> :

- Lésions cutanées évocatrices : La caractéristique des lésions de la lèpre tuberculoïde et de la lèpre indéterminée consiste, sur une peau foncée, en une hypo pigmentation, que les lésions soient maculaires ou infiltrées, accompagnées de déficit sensoriel. Sur une peau de couleur claire, les lésions sont érythémateuses ou d'aspect cuivré. Les lésions de la lèpre lépromateuse présentent une ou plusieurs caractéristiques suivantes : infiltration diffuse, macules, papules et nodules.
- Déficit sensoriel : Une anesthésie peut s'observer au niveau des lésions cutanées ou du territoire cutané innervé par un nerf périphérique.
- Hypertrophie d'un nerf : Elle s'observe dans des localisations nerveuses électives, par exemple le nerf cubital immédiatement au dessus de la gouttière cubitale, le nerf tibial postérieur, au dessus de la malléole interne le nerf sciatique poplité externe à la hauteur de la tête du péroné, la branche superficielle du nerf radial au niveau du poignet, le nerf facial et la branche auriculaire du plexus cervical superficiel, ainsi que le nerf médian dans le canal carpien. En outre les branches cutanées atteintes peuvent être hypertrophiées.
- Présence des bacilles acido-alcoolo-résistants dans des frottis cutanés.

## **VII.2. Diagnostic différentiel :**

Il se pose avec de plus en plus d'acuité, au fur et à mesure que l'endémie régresse et que l'on détecte des malades de plus en plus précocement. Si les formes évoluées de lèpre ne posent pas, dans la majorité des cas, de problème diagnostique, en revanche les formes de début sont souvent déroutantes <sup>[90]</sup>.

Vu l'extrême polymorphisme de la maladie, les problèmes posés sont, bien sûr, différents selon qu'il s'agit de lésions dermatologiques planes, hypochromiques, ou infiltrées, érythémateuses ou cuivrées, ou de neuropathies périphériques associées ou non à des lésions cutanées, ou des atteintes déroutantes rhumatismales.

### **VII.2.1. Devant des lésions de type tuberculoïde :**

#### **VII.2.1.1. Devant des macules hypochromiques d'assez grande taille bien limitées :**

Avant tout sont évoqués des eczématides hypochromiantes plus ou moins figurées chez l'enfant, mais également chez l'adulte, une dermatite séborrhéique hypochromiante chez l'adulte (visage), une sarcoïdose hypochromique, une hypochromie post-dépigmentante locale, un mycosis fongoïde hypopigmenté. Plus rarement, un vitiligo hypochromique, un nævus hypochromique ou anémique, des cicatrices hypopigmentées post-inflammatoires.

#### **VII.2.1.2. Devant des lésions à type de placard érythémateux, plus ou moins infiltrées ou annulaires, à bordure nette :**

En premier lieu sont évoqués un granulome annulaire, une dermatophytie ou un érythème annulaire centrifuge. Ces trois dermatoses, contrairement à la lèpre, sont toutes les trois centrifuges. Une sarcoïdose paucilésionnelle ou un parapsoriasis en plaque ou un mycosis fongoïde peuvent également être discutés. Classiquement discutés, les diagnostics de pityriasis rosé de Gibert, de lupus érythémateux, de lupus tuberculeux, de leishmaniose, de psoriasis et de lichen plan ont une sémiologie assez distincte.

#### **VII.2.1.3. Confirmation du diagnostic :**

Dans ces deux cas, le diagnostic de maladie de Hansen peut rapidement être confirmé devant l'existence de troubles de la sensibilité au niveau des lésions : La lèpre tuberculoïde est la seule dermatose s'accompagnant d'une hypo- ou d'une anesthésie des lésions. Les autres examens paracliniques (histologie+++ ) permettent de classer plus précisément le patient.

## **VII.2.2. Devant des lésions de type lépromateux :**

### **VII.2.2.1. Devant des lésions maculeuses, hypochromiques, multiples, de petite taille, mal limitées :**

Le plus souvent sont évoquées des eczématides hypochromiantes chez l'enfant, mais également l'adulte, une sarcoïdose hypochromique, une hypomélanose maculeuse confluyente et progressive du métis mélanoderme. Beaucoup plus rarement un pityriasis versicolor, une hypopigmentation postinflammatoire, une dépigmentation aux cosmétiques, une roséole syphilitique, une sclérodermie en goutte.

### **VII.2.2.2. Devant des lésions infiltrées, papulonodulaires :**

Le plus fréquemment sont évoquées une acné, une sarcoïdose multilésionnelle, une maladie de Kaposi, une hémato dermie (lymphomes, leucémies). Plus rarement, une syphilis secondaire, un pian, une onchocercose, une histoplasmose cutanée, une sporotrichose, une leishmaniose.

Dans ces circonstances, en raison de l'absence ou de la discrétion des troubles de la sensibilité des lésions lépromateuses, l'histologie et la bactériologie sont indispensables pour confirmer le diagnostic.

## **VIII. Evolution**

L'évolution et le pronostic dépendent essentiellement de la forme clinique de la maladie et du délai de prise en charge thérapeutique.

### **VIII.1. L'évolution spontanée sans traitement :**

A part quelques cas exceptionnels de guérison spontanée, l'évolution se fait généralement vers l'aggravation des infirmités en rapport avec les troubles de la sensibilité (brûlures non ressenties, traumatismes, maux perforants plantaires, ostéolyses) avec des surinfections à l'origine d'ostéites et d'amputations spontanées.

Au niveau des yeux : la lèpre est une cause fréquente de cécité par atteinte lépromateuse directe de l'œil ou par kératite traumatique et infectieuse secondaire à la lagophthalmie.

De ce fait, la détection, précoce des atteintes oculaires par un examen systématique est d'une importance capitale pour la prévention des complications ophtalmiques <sup>[57]</sup>.

## **VIII.2. Évolution sous traitement :**

Sous traitement régulier, la polychimiothérapie (PCT) permet d'obtenir rapidement l'arrêt de la transmission de la maladie et bloque l'évolution des lésions cutané-muqueuses. On parle alors de « blanchiment » cutané. Les lésions neurologiques relèvent généralement d'une chirurgie réparatrice, d'une rééducation bien suivie et du port de chaussures orthopédiques bien adaptées.

La lèpre reste une maladie curable, qui n'aboutit pas inévitablement à des invalidités si le diagnostic est précoce et la prise en charge médico-sociale du malade assuré par une structure sanitaire compétente en matière de léprologie.

Sous traitement irrégulier, suivi de façon anarchique, s'installe progressivement une résistance au traitement (généralement à la Diamino-diphényl sulfone (DDS) seule) <sup>[57]</sup>.

## **VIII.3. Les états réactionnels :**

L'évolution générale de la maladie de Hansen est insidieuse et progressive. Cependant, elle peut être marquée par la survenue d'états réactionnels, de complications d'origine immunologique, pouvant apparaître spontanément, sous ou après traitement.

On en distingue deux types : **les réactions de type 1** comprenant la réaction de réversion (RR) et la réaction de dégradation et **les réactions de type 2**, l'érythème noueux lépreux (ENL) et le phénomène de Lucio <sup>[57]</sup>.

### **VIII.3.1. Réactions de type 1 :**

#### **VIII.3.1.1. Réaction de réversion ou réaction reverse :**

La réaction de réversion ne s'observe que chez les patients borderline BT, BB ou BL. Elle est assimilée à une réaction d'hypersensibilité retardée responsable d'un renforcement de l'immunité à médiation cellulaire (IMC) vis-à-vis du bacille de Hansen (BH) et du déplacement du patient vers le pôle tuberculoïde (BL → BB → BT, BB → BT, BT → TT).

Il s'agit d'une urgence médicale et parfois chirurgicale. Elle est fréquente, touchant 15% à 45 % des cas. Elle peut parfois survenir spontanément (10 %), mais elle apparaît plus fréquemment au cours des six (formes BT, BB) à vingt-quatre (formes BL) premiers mois de traitement [93].

Depuis l'application des traitements de courte durée, on a également noté la survenue de réaction de réversion (RR) dites « tardives » en raison de leur apparition après arrêt de traitement. La réaction de réversion est généralement unique.



*Figure 21: Réaction reverse [2].*

#### **VIII.3.1.1.1. Réaction de réversion typique :**

La RR typique se traduit par l'apparition brutale, le plus souvent en l'absence de signes généraux, d'un œdème et d'une turgescence des lésions préexistantes qui, parfois, peuvent s'ulcérer ainsi que la survenue ou l'aggravation d'une hypoesthésie à leur niveau.

Sous traitement médical (corticothérapie générale), les lésions cutanées s'affaissent, deviennent finement squameuses et disparaissent lentement (en plusieurs mois) en laissant habituellement des cicatrices atrophiques et/ou vitiligoïdes achromiques. L'atteinte nerveuse fait toute la gravité de la réaction de réversion (RR). Elle réalise un tableau de névrite aiguë ou subaiguë, hypertrophique, douloureuse et surtout déficitaire. Une paralysie et/ou une anesthésie totale dans les territoires intéressés peuvent s'installer en quelques heures ou jours.

Des manifestations articulaires (téno-synovite, polyarthrite), des iridocyclites ou des uvéites peuvent s'observer <sup>[94]</sup>.

Les signes histologiques de Réaction reverse (RR) sont observés de façon variable en fonction de la classification de départ et une confrontation des aspects au moment du diagnostic et lors de l'épisode réactionnel est parfois nécessaire pour les apprécier.

Il s'agit d'un œdème dermique, d'une augmentation du nombre des lymphocytes et d'une différenciation épithélioïde des histiocytes. Une négativation ou une chute brutale de l'index bactériologique (lorsqu'il était positif au départ) est habituelle. Les examens biologiques sont normaux.

#### **VIII.3.1.1.2. Formes cliniques :**

Réaction de réversion cutanée pure. La turgescence des lésions est alors discrète et parfois d'emblée squameuse.

Réaction de réversion tardive (RRT). Ces réactions surviennent chez 10 % à 45 % des patients après l'arrêt de la polychimiothérapie (PCT) dans des délais très variables de 1 mois à 10 ans <sup>[57] [95] [96]</sup>. Elles répondent aux critères des RR sous traitement, mais elles sont souvent moins intenses. Elles débutent volontiers de façon trompeuse avec, avant l'apparition des signes cutanés, des troubles neurologiques « vagues » à type de paresthésies diffuses, d'une poussée de téno-synovite ou d'iridocyclite.

Comme les RR sous traitement, elles sont volontiers responsables de névrites avec séquelles. Elles sont souvent très difficiles à distinguer des rechutes particulièrement en pays d'endémie où les examens paracliniques sont souvent difficiles à réaliser <sup>[97]</sup>. Cette distinction est importante, car elle implique une conduite thérapeutique différente avec mise sous corticothérapie générale seule en cas de réaction de réversion tardive (RRT) et reprise de la polychimiothérapie (PCT) seule en cas de rechute <sup>[96]</sup>.

#### **VIII.3.1.2. Réaction de dégradation :**

La réaction de dégradation résulte d'un déplacement vers le pôle lépromateux lié habituellement à l'absence de traitement. Elle se manifeste par une augmentation du nombre et de la taille des lésions qui prennent un aspect de plus en plus lépromateux.

### **VIII.3.2. Réactions de type 2 :**

#### **VIII.3.2.1. Érythème noueux lépreux (ENL) :**

L'Érythème noueux lépreux (ENL) est assimilé à un phénomène d'Arthus ou maladie à complexes immuns circulants (CIC). Il ne s'accompagne d'aucune modification de l'Immunité à médiation cellulaire (IMC) du patient vis-à-vis du bacille de Hansen.

Il s'accompagne d'une importante élévation du tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) sérique, responsable des symptômes généraux. Il ne s'observe que chez les patients lépromateux présentant des formes borderline lépromateuse (BL) ou lèpre lépromateuse (LL).

Il peut apparaître avant (15-25 %) et surtout durant les premières années de traitement. Il est volontiers récidivant et les poussées peuvent être provoquées par des infections intercurrentes (sinus, dents), la grossesse ou le stress.

##### **VIII.3.2.1.1. Forme typique :**

Dans sa forme typique, l'érythème noueux lépreux (ENL) se traduit par l'apparition, dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général, en n'importe quelle région du corps, de nodules dermo-hypodermiques chauds, douloureux, indépendants des lésions spécifiques lépromateuses.

Ces nodules disparaissent en quelques jours sans cicatrice, tandis que d'autres apparaissent. (Figure 22)



***Figure 22: Érythème noueux lépreux : Nodules dermo-hypodermiques inflammatoires du dos de la main [4].***

Une atteinte névritique à type de névrite aiguë ou subaiguë, hypertrophique, douloureuse, peu déficitaire au départ est habituelle. D'autres manifestations peuvent se voir : polyadénopathies douloureuses, arthralgies, arthrites, épisclérite ou iridocyclite, orchépididymite, glomérulonéphrite aiguë. À long terme, la répétition habituelle des poussées peut entraîner une névrite déficitaire, une insuffisance rénale par amylose, une cécité.

Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un syndrome inflammatoire, des immuns complexes circulants à des taux parfois élevés. Histologiquement, dans le derme et l'hypoderme au sein d'un infiltrat lépromateux plus ou moins dense, on note une vascularite leucocytoclasique avec exceptionnellement une nécrose fibrinoïde.

L'examen bactériologique peut être positif ou négatif selon l'ancienneté de la maladie. Il faut souligner que la diminution de l'index bactériologique est généralement plus lente chez les patients lépromateux avec l'érythème noueux lépreux et ce, tant que récidivent les poussées<sup>[98]</sup>.

#### **VIII.3.2.1.2. Formes cliniques :**

L'érythème noueux lépreux (ENL) bulleux<sup>[99]</sup> et avec ulcération des nodules sont rares.

L'ENL fruste avec peu de signes généraux et peu de lésions cutanées survient habituellement lorsqu'il devient chronique.

#### **VIII.3.2.2. Phénomène de Lucio :**

Le phénomène de Lucio est considéré comme un état réactionnel de type 2, proche de l'érythème noueux lépreux, mais qui apparaît exclusivement au cours de la lèpre lépromateuse diffuse de Lucio- Latapi.

Dans un contexte où initialement l'altération de l'état général et la fièvre peuvent manquer surviennent par poussées des lésions maculeuses douloureuses, cuisantes, purpuriques, bullo-hémorragiques ou nécrotiques, localisées préférentiellement sur les membres.

De taille variable (0,5 à 5 cm), les lésions ont typiquement une forme triangulaire ou étoilée. Histologiquement, il existe une vascularite granulomateuse et nécrosante des artéioles avec présence de nombreux *bacilles de Hansen* dans les cellules endothéliales. Son traitement est difficile et l'évolution est souvent fatale dans un tableau de cachexie et de surinfection<sup>[66] [67] [100]</sup>.

#### **VIII.4. Complications et séquelles de la Lèpre :**

La Polychimiothérapie a un impact très limité sur les invalidités et les déformations déjà installées. Si la lèpre est détectée et traitée précocement nous serons assurés de sa guérison et parfois sans séquelles. Malheureusement Ce n'est pas encore le cas dans beaucoup de pays d'endémie.

Les séquelles observées soit tôt dans les formes paucibacillaires surtout tuberculoïdes polaires et BT, soit tardivement dans les multibacillaires, sont à type de troubles trophiques conduisant à des kératoses, des ulcérations (maux perforants), destructions osseuses aboutissant à des mutilations invalidantes. Les yeux sont la cible du BH (multibacillaire), de la réaction reverse à l'origine de la paralysie faciale associée, à la lagophthalmie et de la réaction type II (Par complexes immuns circulants) pouvant donc conduire à la cécité. Ces CIC, à force de récurrences d'érythèmes nouveaux vont aussi aboutir à la destruction des gonades et du rein (insuffisance rénale et amylose rénale)<sup>[2]</sup>.

Malgré la diminution régulière du taux de détection depuis 25 ans, le nombre des invalides tous degrés confondus reste encore élevé.

##### **VIII.4.1. Définition des concepts :**

• **L'infirmité** : est l'altération définitive et grave de la structure et du fonctionnement de certaines parties de l'organisme. Dans le cas de la lèpre, elle peut toucher :

- Le visage donnant lieu à une défiguration et à des déformations
- Les nerfs, endommageant leur structure et leur fonction.
- Les yeux, donnant lieu à des troubles de la vision
- Le psychisme des malades, donnant lieu à des troubles de la personnalité.

La défiguration, les lésions nerveuses et oculaires et les troubles de la personnalité sont des infirmités résultant directement de la lèpre.

Les complications qui résultent de l'utilisation de mains et de pieds insensibles par exemple ulcérations, raideurs articulaires ou contractures des doigts, raccourcissement des doigts et des orteils et désintégration des os du pied sont dites « infirmités secondaires ».

- **L'invalidité** : est la difficulté ou même l'impossibilité d'effectuer certaines activités dues à des infirmités. Le sujet atteint d'une invalidité permanente se trouve souvent dans une situation d'infériorité qui limite ou supprime sa capacité de tenir une place normale dans la société.

Cette situation d'infériorité est en fait un **handicap**. Ainsi le malade atteint d'invalidité sera progressivement exclu de la société, de sa famille et de ses amis : c'est le processus de **désadaptation**.

Le malade complètement exclu de la société se retrouve à la longue sans nourriture et sans toit. C'est l'état d'**indigence**.

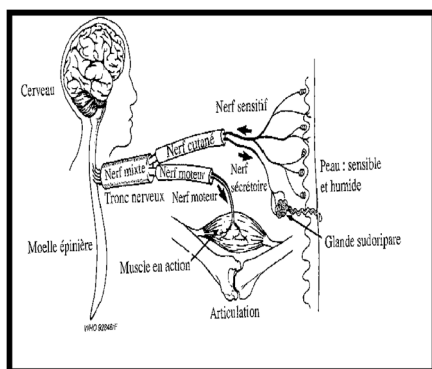
#### VIII.4.2. Les stades d'atteinte nerveuse :

Le processus de destruction du nerf passe par trois étapes :

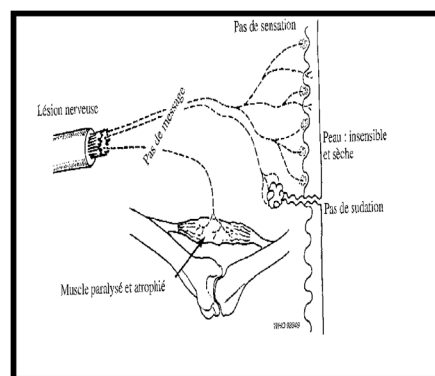
- **Stade initial** : c'est la première étape. Les BH pénètrent dans le nerf et s'y multiplient et provoquent un épaississement de ce nerf qui conserve encore toutes ses fonctions.

- **Stade lésionnel** : Altération des fonctions nerveuses a type de paralysie nerveuse incomplète ou paralysie récente mais complète, perte de la transpiration et perte de la sensibilité. Il est important de reconnaître ce stade parce que les nerfs atteints peuvent encore guérir grâce à un traitement.

- **Stade de destruction du nerf** : C'est le stade terminal au cours duquel le nerf est complètement détruit.



**Figure 23: le fonctionnement d'un nerf normal [2].**



**Figure 24: conséquences de la lésion du nerf [2].**

## **IX. Traitement**

### **IX.1. Traitement médical :**

#### **IX.1.1. Traitement anti-hansénien :**

##### **IX.1.1.1. Buts :**

L'objectif du traitement anti-hansénien s'articule autour de trois grands axes :

- Interrompre l'évolution de la maladie lépreuse.
- Eviter les complications et les séquelles neurologiques notamment pour les formes lépromateuses productives de BH.
- Rompre la chaîne de contagion, concernant les malades lépromateux multibacillaires.

##### **IX.1.1.2. Moyens : Médicaments anti-bacillaires**

###### **IX.1.1.2.1. Antibiotiques de première ligne :**

- **La Dapsone (DDS) :**

La découverte de la Dapsone, un antibiotique de la famille des sulfamides, révolutionna la prise en charge de la lèpre car cette maladie pouvait, pour la première fois, être guérie. L'activité antimycobactérienne de cette molécule a d'abord été montrée dans la tuberculose sur des modèles animaux en 1940 <sup>[101]</sup>. En 1941, Guy Faget, médecin responsable de la léproserie des États-Unis à Carville en Louisiane, découvrit l'activité anti-lépreuse de la Promin® (dérivé synthétique de la dapson) <sup>[102]</sup>. Ce n'est qu'à partir de 1950 que la dapson (Disulone®) a remplacé ses dérivés pour constituer la base du traitement anti-lépreux <sup>[103]</sup>.

La Dapsone entre en compétition avec l'acide para-amino-benzoïque dans la synthèse des folates et inhibe la di-hydroptéroate synthase ce qui a pour effet de bloquer la formation d'acide folique, métabolite essentiel à la croissance bactérienne. Elle a un effet bactériostatique sur *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma gondii* et *Pneumocystis jiroveci* <sup>[15]</sup>. La Dapsone a une résorption digestive quasi complète avec une biodisponibilité orale élevée de 80 à 99 %. Elle diffuse très bien dans les tissus, notamment la peau et les gaines nerveuses. Son métabolisme est hépatique et son élimination est urinaire (70 à 80 %, sous forme de métabolites inactifs). La demi-vie est de 10 à 50 heures ce qui permet une seule prise journalière.

La Dapsone est bien tolérée. Les effets indésirables digestifs sont cependant fréquents (50 % des patients). Plus rarement, il a été noté des réactions allergiques (rash fébrile), neurologiques (céphalées, polynévrites) et, exceptionnellement, des réactions d'intolérance (hépatites toxiques, hypo-albuminémie, tachycardie, nécrose papillaire rénale, stérilité masculine). Une anémie hémolytique dose-dépendante peut survenir chez les sujets déficients en G6PD, ce qui conduit à faire rechercher ce déficit avant de débiter le traitement. Divers troubles hématologiques et une méthémoglobinémie dose-dépendante doivent amener à faire surveiller la numération formule sanguine au cours du traitement. La dapsone présente comme autre intérêt d'être peu coûteuse.

- **La Clofazimine :**

La Clofazimine, B663 ou Lamprène®, est une phénazine de teinte rouge orangée, découverte par Barry et al. En 1956 <sup>[104]</sup>. Elle a été d'abord proposée comme antituberculeux avant de se révéler aussi efficace que la dapsone pour le traitement de la lèpre <sup>[105]</sup>. La clofazimine est une pro-drogue, réduite par la NADH déshydrogénase des mycobactéries et dont la ré-oxydation spontanée libère des dérivés réactifs de l'oxygène, toxiques pour les cellules <sup>[106]</sup>. Elle aurait aussi des propriétés anti-inflammatoires mises à profit en chimioprophylaxie des réactions lépreuses réactionnelles <sup>[107]</sup>. La clofazimine est bactériostatique sur *M. leprae* <sup>[108]</sup>. Son activité a été montrée in vitro sur d'autres mycobactéries (*M. avium*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium abscessus*, *M. tuberculosis* <sup>[109]</sup>). Elle fait d'ailleurs partie des antibiotiques de seconde ligne utilisés pour le traitement des tuberculoses multi-résistantes <sup>[110]</sup>.

La biodisponibilité orale varie entre 20 et 70 % selon la prise ou non d'aliments. La résorption digestive est lente mais améliorée par les repas. La diffusion tissulaire est bonne. L'élimination est biliaire et lente (35 % en 3 jours). La demi-vie d'élimination est longue, d'environ 25 jours. Les principaux effets indésirables sont l'allongement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme ainsi que la coloration rouge-brune de la peau, des conjonctives, de la cornée, des selles et des urines, qui disparaît 6 à 9 mois après l'arrêt du traitement <sup>[15]</sup>.

- **La Rifampicine :**

La Rifampicine appartient à la famille des Rifamycines. Comme les autres anti-lépreux, elle a d'abord été utilisée pour le traitement de la Tuberculose. C'est en 1970 que les premiers travaux établirent l'efficacité de la rifampicine sur des souches de *M. leprae* sensibles, mais aussi sur des souches résistantes à la Dapsone <sup>[16]</sup>.

La rifampicine inhibe la sous-unité b de l'ARN polymérase et bloque l'initiation de la transcription. Elle est bactéricide sur *M. leprae* mais aussi sur de nombreuses autres mycobactéries (*M. tuberculosis* complex, *Mycobacterium kansasii*) et bactéries, notamment à Gram positif (staphylocoques et streptocoques) <sup>[15]</sup>.

Sa résorption digestive est presque totale (biodisponibilité orale de 60 à 99 %) mais réduite par les aliments d'où la nécessité d'être prise à jeun. Elle diffuse bien dans tous les tissus et dans les liquides. Sa demi-vie plasmatique est de 2 à 3 heures. Elle subit un métabolisme hépatique important et se comporte comme un inducteur enzymatique ce qui a pour conséquence de nombreuses interactions médicamenteuses. Elle s'élimine dans les fèces (60 %), et par voie urinaire (30 %). Les effets indésirables les plus fréquents sont la coloration orangée des urines, des selles et des larmes, et quelques troubles digestifs à type de nausées et vomissements. Plus rarement, elle peut provoquer des réactions immuno-allergiques (fièvre, céphalées, myalgies, perturbations hématologiques), cutanées (rash, érythème polymorphe) ou psychiatriques. D'exceptionnels cas graves de choc anaphylactique ont été observés.

#### **IX.1.1.2.2. Autres médicaments anti-bacillaires : antibiotiques de deuxième ligne :**

L'Ofloxacin, la Minocycline et la Clarithromycine sont des alternatives thérapeutiques validées pour le traitement des cas de lèpre. Comme la rifampicine, ces antibiotiques ont un spectre d'activité large incluant les bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Ces molécules sont utilisées en cas d'intolérance, de résistance ou d'échec clinique aux antibiotiques de première ligne.

- **L'Ofloxacin :**

L'Ofloxacin fait partie de la famille des Quinolones et du groupe des Fluoroquinolones, molécules synthétisées et commercialisées dans les années 1980. En 1987,

l'activité in vitro de la Pefloxacin et de la Ciprofloxacine fut démontrée sur *M. leprae* <sup>[111]</sup>. Trois ans plus tard (en 1990) les fluoroquinolones étaient utilisées avec succès dans le traitement de la lèpre <sup>[112]</sup>. Parmi les molécules disponibles, se trouvent la Lévofloxacine et la Moxifloxacine (qui est la molécule la plus active) et l'Ofloxacine. Cette dernière reste la molécule recommandée du fait de sa large utilisation dans la lèpre, sa bonne tolérance et son faible coût aujourd'hui <sup>[113]</sup> <sup>[114]</sup>. Les fluoroquinolones sont bactéricides et inhibent la réplication bactérienne par fixation sur l'ADN gyrase de *M. leprae* <sup>[115]</sup>. Elles ont une très bonne absorption par voie orale et atteignent des concentrations tissulaires élevées. La biodisponibilité de l'ofloxacine est de 98 % et celle de la moxifloxacine de 86 %. Leurs demi-vies sont respectivement de 6 heures et 15 heures. Leur métabolisme est hépatique. L'élimination se fait par voie hépatique (moxifloxacine) et/ou urinaire (ofloxacine). Les effets indésirables qui peuvent survenir au cours du traitement sont divers, notamment digestifs, neuropsychiques et musculo-squelettiques.

- **La Minocycline :**

La Minocycline appartient à la classe des Tétracyclines. C'est la seule de sa classe à posséder une activité contre *M. leprae*. Celle-ci a été démontrée en 1987 <sup>[112]</sup> <sup>[115]</sup>. Elle est bactériostatique et inhibe la traduction bactérienne par action sur la sous-unité 30S du ribosome <sup>[115]</sup>. La biodisponibilité de la minocycline est de 100 %. Sa demi-vie est de 14 à 18 heures. Son métabolisme est hépatique et son élimination biliaire pour 80 %. Elle a peu d'effets indésirables mais elle peut entraîner une pigmentation cutanée, des troubles gastro-intestinaux, des troubles neurologiques (rares). Des manifestations d'hypersensibilité médicamenteuses tel le DRESS syndrome, de pronostic grave, ont été rapportées de façon exceptionnelle. Comme pour toutes les molécules de cette classe, l'administration est contre-indiquée chez les enfants et la femme enceinte.

- **La Clarithromycine :**

La Clarithromycine appartient à la famille des Macrolides. L'activité contre *M. leprae* fut démontrée in vitro et in vivo chez la souris en 1988 <sup>[116]</sup>. Des guérisons ont été rapportées avec la minocycline, en association <sup>[115]</sup>, mais aussi en monothérapie <sup>[117]</sup>.

Elle est bactériostatique. Elle se fixe sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien et inhibe la synthèse protéique. La biodisponibilité orale est de 55 %. La diffusion tissulaire est bonne. Sa demi-vie est de 3 heures. Le métabolisme est hépatique et l'élimination est majoritairement biliaire (70 %). Les interactions médicamenteuses sont nombreuses de par l'effet inhibiteur des macrolides sur le cytochrome P450 <sup>[15]</sup>.

Les effets indésirables principaux sont les troubles digestifs, des réactions allergiques allant de l'urticaire à des réactions anaphylactiques et des troubles transitoires du système nerveux central, de l'anxiété à la psychose.

#### **IX.1.1.2.3. Perspectives thérapeutiques :**

Peu de nouvelles molécules actives pour le traitement de la lèpre sont actuellement en développement. La Bédaquiline (ou diarylquinoline ou R207910 ou TMC207), nouvel anti-tuberculeux très actif agissant en inhibant l'ATP synthase <sup>[118]</sup> <sup>[119]</sup> a une activité bactéricide sur *M. leprae* comparable à celle de la moxifloxacine ou de la rifampicine dans le modèle murin <sup>[120]</sup>. Il n'y a pas, pour l'instant, de données d'efficacité chez l'homme atteint de lèpre.

#### **IX.1.1.3. Indications :**

##### **IX.1.1.3.1. Polychimiothérapie (PCT) standardisée par l'OMS :**

Les différents traitements standardisés de la lèpre actuellement (à partir de l'année 2013) recommandés par l'OMS <sup>[15]</sup> sont :

- **Traitement de la lèpre multibacillaire (MB) :**

Concerne les malades présentant un examen microscopique positif du suc dermique de l'oreille et/ou des biopsies cutanées, ou ayant plus de 5 lésions cutanées.

Il est crucial de guérir ces malades qui sont les plus contagieux afin d'interrompre la transmission de la maladie dans la communauté (Tableau ci dessous)

- **Traitement de la lèpre paucibacillaire (PB) :**

Concerne les patients présentant un examen microscopique négatif du suc dermique de l'oreille et/ou des biopsies cutanées, ou ayant 1 à 5 lésions cutanées. Bien qu'il soit classiquement admis que la plupart de ces patients guérissent spontanément, l'OMS préconise un traitement car :

- ❖ Cette notion n'a jamais été démontrée
- ❖ Il n'existe pas de méthode diagnostique permettant de distinguer les malades qui guériront de ceux qui ne guériront pas. Ces malades présentant un taux de bacilles très inférieur à celui des malades multibacillaires, le risque de sélection de mutants résistants est faible. Par ailleurs, leur bonne immunité devrait contenir davantage les rares bacilles résistants qui pourraient persister.

Ces raisons expliquent que la PCT soit de durée plus courte que pour les patients MB (Tableau VI).

**Tableau VI : Schémas thérapeutiques préconisés par l'OMS en 2013 dans les lèpres paucibacillaire et multibacillaire chez les adultes et les enfants [121].**

Forme clinique	Patient	Molécule	Posologie	Durée (mois)
Lèpre multibacillaire	Adulte	Rifampicine	600 mg par mois	12
		Clofazimine	300 mg par mois et 50 mg par jour	
		Dapson	100 mg par jour	
	Enfant	Rifampicine	450 mg par mois	
		Clofazimine	150 mg par mois et 50 mg par jour	
		Dapson	50 mg par jour	
Lèpre paucibacillaire	Adulte	Rifampicine	600mg par mois	6
		Dapson	100mg par jour	
	Enfant	Rifampicine	450 mg par mois	
		Dapson	50 mg par jour	

- **Intolérance thérapeutiques :**

En cas d'intolérance aux traitements de première ligne, les alternatives thérapeutiques sont limitées (TableauVII)

**Tableau VII: Alternatives thérapeutiques utilisables en cas de contre-indication à certaines molécules [121].**

Molécule contre-indiquée	Alternatives thérapeutiques	Durée (mois)
Rifampicine	Clofazimine 50 mg par jour en association à 2 molécules parmi : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ofloxacine 400 mg par jour</li> <li>▪ Minocycline 100 mg par jour</li> <li>▪ Clarithromycine 500 mg par jour</li> </ul>	6
	Suivi de : Clofazimine 50 mg/j en association avec une des 2 molécules suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Minocycline 100 mg par jour</li> <li>ou</li> <li>▪ Ofloxacine 400 mg par jour</li> </ul>	18
Clofazimine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ofloxacine 400 mg par jour</li> <li>ou</li> <li>▪ Minocycline 100 mg par jour</li> </ul>	12
Dapson	Clofazimine 300 mg par mois et 50 mg par jour chez les patients paucibacillaires	6

• **Traitement « minute » des formes de début avec une seule lésion :**

Le traitement des patients à lésion unique, catégorie créée en 1997, repose sur un traitement monodose composé de 600 mg de Rifampicine (R) associé à 400 mg d’Ofloxacine (O) et 100 mg de Minocycline (M) « Protocole ROM ».

Il faut mentionner qu’aucune étude ne précise dans quel délai la guérison clinique devrait survenir après un traitement minute par ROM avant de considérer qu’il existe une rechute ou une insuffisance de traitement. Par ailleurs, il faut signaler que, peut être en raison des excès de diagnostic de lèpre PB à lésion unique et prescription de ROM, l’OMS, dans son « *Guide pour l’élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique* » publié en 2000, ne mentionne plus la forme PB à lésion unique ni son traitement par ROM.

Une surveillance post-thérapeutique de plusieurs années est recommandée, car les rechutes ne sont pas rares (4 %) <sup>[122]</sup>.

### **IX.1.1.3.2. Problèmes rencontrés au cours du traitement de la lèpre par PCT :**

- Problème de rechutes :

Une rechute est définie comme la réapparition de la maladie à n'importe quel moment après l'achèvement d'un traitement complet.

le traitement des rechutes repose sur un schéma standard de PCT car le taux de rechutes après 30 ans d'utilisation de la PCT est assez faible et souvent lié à une durée trop courte de traitement, pour les patients ayant un index bactériologique supérieur à 4, ou à une mauvaise observance <sup>[121]</sup>.

- Problème d'intolérance thérapeutique (Tableau VII)
- Problème d'abandon thérapeutique :

Un malade est déclaré en abandon s'il n'a pas complété son traitement dans les limites de temps maximal autorisé, il doit être indiqué dans le registre de traitement de la lèpre.

Si un patient se présente à nouveau après avoir abandonné son traitement, il faut l'examiner comme un nouveau patient pour confirmer la classification originale.

Le patient sera enregistré comme un cas d'abandon et non comme un nouveau cas, et sera traité avec une cure complète de PCT MB ou PB en fonction de la clinique et de l'IB sans oublier qu'une réaction peut parfois ressembler à un retour de la maladie <sup>[2]</sup>.

- Problème de résistance aux anti-lépreux :

Comme *M. leprae* est une bactérie non cultivable in vitro, l'étude de la résistance aux antibiotiques n'est pas aisée et les données sont parcellaires. L'OMS recommande depuis 2012 une collecte plus systématique des données de résistances afin de pouvoir en suivre l'évolution <sup>[15]</sup>.

Les tests de sensibilité des antibiotiques chez le *M. Leprae* sont en nombre de deux : l'inoculation du bacille dans le coussinet plantaire de la souris qui reste la méthode de référence (Se réalise dans des laboratoires spécialisées, mais il s'agit d'une technique très longue (1,5 à 2 ans) et laborieuse).

Le diagnostic moléculaire de la résistance aux anti-lépreux (Plus aisé à réaliser et moins cher que l'inoculation à la souris) reposant sur le séquençage des gènes impliqués dans le mode d'action des antibiotiques : rpoB pour la rifampicine, folP pour la dapsonne, gyrA pour les quinolones <sup>[123]</sup>.

### IX.1.2. Traitement des complications de la Lèpre

Les complications lépreuses sont classées en 4 catégories <sup>[2]</sup> :

- Les réactions lépreuses ou états réactionnels ++
- Les effets causés par les lésions nerveuses (détaillés au chapitre du traitement chirurgical)
- Effets indésirables de la PCT
- Les complications de la maladie a un stade avance et les problèmes psycho-sociaux.

#### IX.1.2.1. Les effets indésirables de la PCT :

La PCT est inoffensive et les effets indésirables sont rares :

Problème	Médicament	Prise en charge
Urines rouges	Rifampicine	Rassurer le malade
Coloration brunâtre de la peau	Clofazimine	Consultation
Troubles gastro-intestinaux	Rifampicine, Clofazimine et Dapson	Administrer les médicaments au moment des repas
Anémie	Dapson	Administrer du fer et de l'acide folique
Eruption cutanée avec démangeaisons	Dapson	Interrompre la Dapson et Orienter le patient
Allergie et Urticaire	Dapson ou Rifampicine	Interrompre ces deux médicaments
Jaunisse	Rifampicine	Interrompre la Rifampicine et Orienter le patient
Choc, Purpura, Insuffisance rénale	Rifampicine	Interrompre la Rifampicine et Orienter le patient

#### IX.1.2.2. Les complications de la maladie à un stade avancé :

La prévention de la plupart des complications de la maladie à un stade avancé est possible grâce a une détection et un traitement précoce, mais il est important d'orienter les patients qui présentent des complications inhabituelles vers un spécialiste (ophtalmologie, chirurgie plastique et chirurgie réparatrice), sans oublier les problèmes psycho-sociaux engendrés par la lèpre et ses complications.

### **IX.1.2.3. Traitement des états réactionnels :**

Lorsqu'ils apparaissent sous traitement antibacillaire, ce dernier doit être impérativement maintenu <sup>[124] [57] [90] [96] [80]</sup>.

#### **IX.1.2.3.1. Réactions de type 1 :**

##### **IX.1.2.3.1.1. Réaction de réversion :**

La réaction de réversion est une urgence médicale et chirurgicale, une hospitalisation est généralement souhaitable. Le risque majeur de la réaction reverse (RR) est l'apparition en quelques heures ou jours d'une névrite aiguë déficitaire dont la réversibilité est directement liée à la rapidité d'instauration du traitement.

##### **IX.1.2.3.1.2. Réaction de réversion cutané-névritique typique :**

Le traitement repose sur la corticothérapie générale prescrite à la dose de 0,5 à 1 mg/kg par jour de prédnisone d'une durée minimale de 6 mois pour éviter les récives. Son efficacité est jugée surtout sur la sédation des signes neurologiques. Lorsque les signes, en particulier moteurs, ne régressent pas en 10 à 15 jours, une neurolyse destinée à décompresser les nerfs doit être pratiquée. Le repos et l'immobilisation (attelles) du ou des nerfs atteints sont indispensables.

S'il existe des contre-indications à la corticothérapie ou si la réaction reverse (RR) est subaiguë, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et en particulier l'acide acétylsalicylique (Aspirine®) 2 g/j peuvent être utilisés.

##### **IX.1.2.3.1.3. Réaction de réversion cutanée pure :**

Dans ce cas, une corticothérapie locale biquotidienne (niveau 3 ou 4) peut parfois être suffisante, mais sous surveillance étroite pour dépister la survenue de névrite aiguë.

##### **IX.1.2.3.1.4. Réaction de réversion sévère :**

La ciclosporine A (5-7 mg/kg) est efficace, mais avec des récives fréquentes et souvent sévères à l'arrêt <sup>[125]</sup>. L'association de prédnisone et d'azathioprine (Imurel®) peut être efficace <sup>[126]</sup>.

#### **IX.1.2.3.1.5. Réaction de réversion tardive :**

Dans ce cas, une corticothérapie générale selon le schéma ci-dessus doit être entreprise et, en revanche, le traitement bacillaire ne doit pas être repris.

Pour certains, la régression des signes sous corticothérapie correspond à un test diagnostique lorsqu'il existe un doute avec une rechute de la maladie <sup>[127]</sup>.

#### **IX.1.2.3.1.6. Réaction de dégradation :**

La réaction de dégradation impose une mise sous traitement antibacillaire selon les schémas classiques.

Elle doit faire craindre la survenue d'une réaction de réversion rapidement après l'introduction du traitement.

#### **IX.1.2.3.2. Réactions de type 2 :**

##### **IX.1.2.3.2.1. Érythème noueux lépreux :**

##### **IX.1.2.3.2.1.1. Érythème noueux lépreux typique :**

- **Thalidomide (TH) :**

Le Thalidomide (TH) est le traitement le plus rapidement efficace. Connue pour sa tératogénicité, elle impose une contraception efficace chez la femme en âge de procréer. Ses autres effets secondaires sont une somnolence et la survenue de polynévrites sensitives inconstamment réversibles à l'arrêt. En outre, il a été rapporté des accidents thromboemboliques, le plus souvent chez des patients ayant un autre facteur favorisant de thrombose.

Sa posologie habituelle en dose d'attaque est de 400 mg/j répartis en deux prises. Son effet est généralement spectaculaire, en 2 à 4 jours. La durée du traitement est au minimum de 3 mois <sup>[128] [129]</sup>.

- **Pentoxifylline (Torental® LP 400) :**

Elle diminue, comme la thalidomide, la production de tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). Prescrite à la dose de 1200 à 1600 mg/j elle constitue une très bonne alternative à la thalidomide, mais son action est moins rapide (21 jours). Elle est bien tolérée et n'a pas d'effets secondaires sévères <sup>[130]</sup>.

•Corticothérapie générale :

Prescrite à la dose de 0,5 à 1 mg/kg par jour elle est efficace en 3 semaines, mais elle doit être évitée dans la mesure du possible en raison d'une fréquente cortico-dépendance des poussées d'ENL.

**IX.1.2.3.2.1.2. Érythème noueux lépreux à minima :**

La pentoxifylline est le traitement de première intention. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique : 2 à 3 g/j), les anti-paludéens de synthèse (APS) et la colchicine peuvent s'avérer utile

**IX.1.2.3.2.1.3. Érythème noueux lépreux sévère résistant aux traitements habituels :**

Une augmentation de la posologie de Clofazimine à 200 ou 300 mg/j peut être proposée, mais sur une période maximale de trois mois et sous surveillance (risque d'entéropathie+++)  
[155].

Des plasmaphèreses et des échanges plasmatiques ont été essayés avec succès.

**IX.1.2.3.2.1.4. Érythème noueux lépreux chronique :**

La thalidomide peut être prescrit plusieurs mois, mais à faible dose. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) au long cours sont parfois suffisants.

**IX.1.2.3.2.1.5. Érythème noueux lépreux cortico-dépendant :**

La Ciclosporine A, le Méthotrexate, l'Azathioprine, le Mycophénolate mofétil et l'Infliximab ont été essayés avec plus ou moins de succès dans quelques cas<sup>[130] [131] [132] [133]</sup>.

**IX.1.2.3.2.2. Traitement du phénomène de Lucio :**

Difficile, il repose sur l'utilisation de la thalidomide (400 mg/j) et nécessite souvent une corticothérapie générale (1 mg/kg)<sup>[66]</sup>.

## **IX.2. Traitement chirurgical**

### **IX.2.1. Traitement chirurgical des névrites :**

La seule intervention acceptée sur le nerf lui-même est la neurolyse. Elle correspond à l'incision de la gaine du nerf (épinèvre) et a pour but de décompresser les faisceaux nerveux.

Dans la littérature, sa place est discutée <sup>[134]</sup>. Les indications certaines sont les névrites aiguës déficitaires ne répondant pas au traitement médical (corticothérapie générale) (réaction de réversion+++), plus rarement l'érythème noueux lépreux) et les abcès caséux intra-nerveux évoquant une réversion.

Les indications relatives sont les névrites subaiguës ou chroniques douloureuses non déficitaires et les maux perforants plantaires où pour certains, la neurolyse du nerf tibial postérieur préviendrait la survenue de maux perforants plantaires ou du moins favoriserait leur guérison.

Des interventions de dérivation du nerf ou de résection tendineuse ou osseuse sont souvent associées aux neurolyses pour diminuer la compression extra-nerveuse présente dans les défilés anatomiques.

### **IX.2.2. Traitement chirurgical palliatif :**

La gravité à long terme de la maladie de Hansen est liée à la survenue de paralysies, de troubles neurotrophiques (maux perforants plantaires) et de complications ostéoarticulaires (résorptions osseuses, déformations, fractures, surinfections) secondaires à l'atteinte nerveuse.

Ces complications continuent à évoluer même lorsque la maladie est guérie. Elles constituent les stigmates de la maladie et sont responsables de l'invalidité et de la désinsertion socio-économique des patients, d'où l'intérêt de l'instauration de traitement chirurgical qui est le plus souvent palliatif.

#### **IX.2.2.1. Traitement des paralysies et des déformations :**

Ce traitement n'est envisageable que lorsque la maladie est contrôlée (absence d'états réactionnels+++)) et que ces paralysies et déformations sont elles-mêmes stabilisées.

La chirurgie plastique permet au visage de corriger la destruction de la partie cartilagineuse et/ou osseuse de la cloison nasale.

Aux mains, la chirurgie a pour but de restituer au patient les fonctions principales que sont l'opposition du pouce et la préhension.

Transferts ligamentaires et musculaires (opération de Zancolli, opération des poulies de Bunnel), arthrodèses et capsulodèses permettent de corriger l'instabilité articulaire <sup>[135]</sup>.

Aux membres inférieurs, le steppage du pied par paralysie du nerf sciatique poplité externe peut être corrigé par la transposition du muscle jambier postérieur ou par arthrodèse de la cheville.

Les déformations osseuses du pied sont souvent difficiles à corriger par la chirurgie qui repose essentiellement sur les arthrodèses.

#### **IX.2.2.2. Traitement des troubles neurotrophiques :**

Les maux perforants plantaires et les ulcérations chroniques souvent atones, apparaissent aux points d'appui en particulier lorsqu'ils sont anormaux.

Ils imposent le port de semelles et de chaussures (orthèse) adaptées de façon à diminuer la pression aux points d'appui à risque. Leur traitement repose sur des soins locaux quotidiens de type soins d'ulcère.

#### **IX.2.2.3. Chirurgie de propreté : Drainage des suppurations**

#### **IX.2.2.4. Chirurgie d'amputation des extrémités mutilées.**

## **X. Surveillance**

### **X.1. Surveillance au cours du traitement**

Le traitement doit être supervisé mensuellement. Si le patient ne se présente pas régulièrement pour se faire traiter, il faut prendre des mesures pour savoir pourquoi ce patient n'est pas venu au rendez-vous et lui rappeler l'importance de prendre son traitement régulièrement et de finir la cure de PCT, si elle est insuffisante, une visite doit être faite par un infirmier au domicile du patient, de préférence un mois à partir de la date de la première visite manquée <sup>[2]</sup>.

Tout malade sous monothérapie auto-administrée doit bénéficier d'un examen clinique, biologique et bactériologique une fois tous les 6 mois.

### **X.2. Surveillance après achèvement du traitement**

Pour les formes multibacillaires (MB), les examens cliniques et paracliniques annuels se poursuivent pendant 5 ans après achèvement du traitement tandis que pour les formes paucibacillaires (PB), la surveillance s'arrête avec l'achèvement du traitement.

#### **X.2.1. Surveillance des contacts :**

Tous les contacts familiaux doivent être examinés une fois par an, la priorité doit aller aux contacts des sujets atteints de lèpre multibacillaire et aux contacts familiaux âgés de moins de 15 ans.

#### **X.2.2. Messages clés pour une personne qui a terminé son traitement avec succès :**

Le malade doit être informé qu'il est encore possible qu'il y ait des complications :

- La récurrence de la maladie (rechute) est très rare, s'il suspecte que la maladie est revenue, il doit se présenter pour subir d'autres examens.
- Les réactions peuvent se produire même après avoir achevé le traitement, si les symptômes se manifestent, le patient doit consulter.
- Si un certain degré d'invalidité existe déjà, assurez-vous que la personne sait ce qu'elle doit faire à domicile pour gérer le problème <sup>[2]</sup>.

## **XI. Prophylaxie**

### **XI.1. Isolement du patient**

L'isolement du patient n'est absolument plus justifié, d'une part, parce que la période d'incubation de la maladie est très longue, ce qui suppose que l'entourage a été exposé au *bacille de Hansen* (BH) bien avant que le diagnostic ne soit fait et que, d'autre part, une fois le diagnostic posé, la prise de rifampicine rend rapidement le patient lépromateux non infectant (les patients tuberculoïdes ne sont pas contagieux).

### **XI.2. Dépistage et prise en charge précoce des maladies :**

La lutte contre la lèpre dans le monde repose sur une stratégie de prévention secondaire étant donné l'absence d'un vaccin. Il s'agit de détecter précocement les cas et les traiter par polychimiothérapie en espérant baisser la contagiosité de la maladie.

Le dépistage est défini comme la recherche organisée et systématique des malades au sein de la collectivité. Il existe deux méthodes de dépistage <sup>[2]</sup> :

#### **XI.2.1. Méthode active :**

Consiste à découvrir les cas de la lèpre non signalés au sein de la population, il implique un examen clinique sans que l'intéressé soit venu pour un motif précis. Il existe plusieurs types de dépistage actif :

- L'enquête de masse : portent sur l'ensemble de la population, elles sont coûteuses, prennent beaucoup de temps et nécessitent la mobilisation de plusieurs équipes.
- L'enquête sélective : au sein d'un sous-groupe particulier (écoliers, ouvriers..), sa rentabilité est toujours faible.
- Surveillance des contacts : reste une activité stratégique du dépistage actif, Les contacts des lépreux sont très exposés à l'infection et à la maladie. La surveillance des contacts dans un foyer comptant un cas de lèpre doit être maintenu 10 ans après l'achèvement du traitement.

#### **XI.2.2. Méthode dite volontaire :**

Par laquelle les personnes qui pensent avoir contracté la lèpre sont encouragées à se présenter volontairement et à encourager l'entourage des malades contaminés à se présenter de leur plein gré à se faire examiner.

### **XI.3. Chimio prophylaxie des contacts par une seule dose de Rifampicine (CSDR) :**

#### **XI.3.1. Efficacité de la CSDR :**

Dans une étude de cohorte réalisée au Bangladesh de 2001 à 2007 incluant plus de 21 000 contacts de 1037 nouveaux cas de lèpre PB et MB, un essai clinique randomisé en double aveugle versus placebo a été réalisé pour tester l'efficacité de la seule dose de Rifampicine chez les contacts, avec un suivi à 2 ans et à 4 ans. Les résultats de cette étude concluent à la réduction globale de l'incidence de la lèpre de 57% après 2 ans, cet effet a été maintenu à 4 ans mais sans réduction statistiquement significative <sup>[136]</sup>.

#### **XI.3.2. Acceptabilité et faisabilité de la CSDR au Maroc :**

La CSDR a été introduite au Bangladesh et en Indonésie avec un bon rapport cout/efficacité, et a été appréciée par les cas index, les contacts, les membres de la communauté, et les professionnels de santé. Au Maroc le rapport de faisabilité de la CSDR établi par les régions pilotes a conclu à la bonne faisabilité de cette intervention dans ses dimensions technique, organisationnelle, économique/financière, et psychosociale <sup>[2]</sup>.

#### **XI.3.3. Modalités pratiques d'administration de la CSDR :**

<b>Quand?</b>	<b>Pour qui ?</b>	<b>Comment ?</b>	<b>Par quels moyens ?</b>	<b>Pourquoi ?</b>
Enquête autour du cas de lèpre détecté (6 semaines après le démarrage de la polychimiothérapie)	Les sujets contacts : les résidents âgés de plus de 5 ans qui sont en contact avec le cas index ou qui vivent dans la même localité du cas index pour plus de 3 mois.	Outils pré-établis : (Fiche d'examen des contacts et fiche d'enquête de la lèpre) (annexes)	La Rifampicine++ dont la dose dépend de l'âge et du poids <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>\geq</math> 15 ans : 600 mg gélule</li> <li>• Age entre 10 et 14 ans : 450 mg gélule</li> <li>• Age entre 5 et 9 ans : 300mg gélule</li> <li>• Enfant &lt; 20 kg : la dose est de 10-15 mg/kg</li> </ul>	Réduire la transmission de la Lèpre.

#### **XI.4. Prévention des invalidités :**

Il existe trois niveaux de prévention <sup>[2]</sup> :

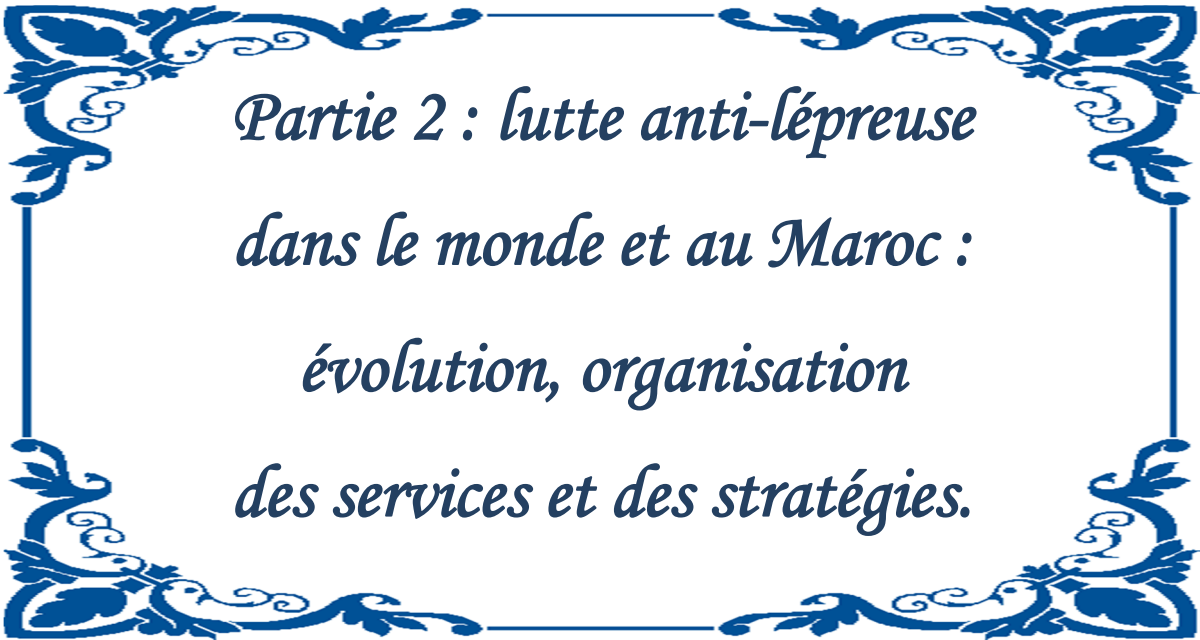
- **Niveau 1** : est celui de la sauvegarde des fonctions nerveuses. Les mesures préventives à ce niveau sont le dépistage précoce des malades et leur traitement correct par la PCT.
- **Niveau 2** : est celui de la prévention des infirmités secondaires. A ce stade, il faut assurer la protection des yeux, des mains et des pieds et faire de la physiothérapie.
- **Niveau 3** : est celui de la réadaptation physique et socio-économique. A ce stade, il faut redonner l'espoir de vivre au malade par une correction chirurgicale de ces déformations et de ces paralysies. Il faut aussi assurer aux grands handicapés une réinsertion sociale et économique.

#### **XI.5. Vaccination anti-hansénienne :**

Comme pour la tuberculose, la vaccination aurait pour but de faire disparaître les formes lépromateuses contagieuses (équivalent des tuberculoses miliaires). Elle serait destinée aux sujets à risque, les contacts domiciliaires proches et particulièrement ceux à taux élevé d'anticorps anti-glycolipide (PGL1). La méta-analyse des nombreux essais de vaccination par le *bacille de Calmette et Guérin* (BCG) montre un effet protecteur moyen de moins 26 % <sup>[137]</sup>.

Cet effet, observé surtout chez l'enfant, diminue avec l'âge et ne s'exerce pas vis-à-vis de la lèpre en général, mais surtout vis-à-vis des formes lépromateuses, dont elle diminue la fréquence. La revaccination augmenterait la protection et elle est recommandée dans certains pays comme le Brésil.

D'autres essais de vaccination par *Mycobacterium leprae* tué ou par leurs associations avec des *bacilles de Calmette et Guérin* (BCG) ou encore par d'autres mycobactéries tuées donnent des résultats plus controversés.



*Partie 2 : lutte anti-lépreuse  
dans le monde et au Maroc :  
évolution, organisation  
des services et des stratégies.*

## **I. La lutte anti-lépreuse au niveau international**

La stratégie de lutte contre la lèpre est essentiellement une stratégie de prévention secondaire. Elle est basée sur la détection et le traitement des malades pour faire baisser la charge hansénienne et rompre la chaîne de transmission.

### **I.1. Evolution des approches de lutte**

#### **I.1.1. Approche classique fondée sur la monothérapie :**

La découverte de l'efficacité de la dapsonne sur le *M. Leprae* en 1941 a révolutionné la façon de concevoir la lutte anti-lépreuse <sup>[138]</sup>. L'isolement des patients n'a plus été jugé nécessaire.

Cette méthode de lutte a été adoptée par la quasi-totalité des pays où la lèpre est endémique de 1941 à 1980.

Cependant, entre 1960 et la fin des années 70, il est apparu que la méthode de lutte basée sur la monothérapie à la dapsonne était devenue difficile. Les raisons sont d'ordres opérationnel (problème d'observance du traitement), organisationnel et surtout technique avec l'apparition de résistance du *M. Leprae* à la dapsonne <sup>[139] [140]</sup>.

#### **I.1.2. Approche de lutte fondée sur la Polychimiothérapie :**

La Rifampicine et la Clofazimine sont venues renforcer l'arsenal thérapeutique anti-lèpre au début des années 60. L'OMS a mis au point un nouveau protocole thérapeutique (la PCT) à partir des années 80 <sup>[140]</sup>.

Cette PCT a été conçue pour remédier à l'apparition de plus en plus fréquente d'une résistance primaire et secondaire à la dapsonne. Elle se fonde sur deux ou trois médicaments utilisés en association pour prévenir la résistance (Rifampicine, Clofazimine et Dapsone). Une antibiothérapie mensuelle (600 mg de rifampicine) est l'élément essentiel de la PCT. La lèpre ne doit jamais être soignée avec un seul médicament anti-lépreux <sup>[141]</sup>.

**Tableau VIII : PCT de l'OMS débutée en 1982 [141].**

Médicament	Comp. Dose a	Rythme	Durée	Modalités de prise	Quantité totale
RIFAMPICINE	600 mg	1 fois par mois	2 ans MB* 6 mois PB	Orale supervisée	14.400 mg 3.600 mg
CLOFAZIMINE	300 mg 50 mg	1 fois par mois. 1 fois par jour	2 ans MB pas de Clofazimine pour PB	Orale supervisée. Orale Auto Administrée	43.700 mg
DAPSONE	100 mg	1 fois par jour	2 ans MB 6 mois PB	Orale Auto Administrée	73.870 mg 18.870 mg

*-MB : Multibacillaire      -PB : Paucibacillaire*

*\* A sa septième session, le comité OMS d'expert de la lèpre en 1997 a conclu que la durée du traitement de la lèpre pouvait être ramenée à 12 mois sans compromettre l'efficacité du schéma PCT [142].*

Avec l'introduction de la PCT, le dépistage et le traitement régulier des patients prennent encore plus d'importance pour le succès des programmes.

### **I.1.3. Stratégies de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en matière de lutte anti-lépreuse :**

Devant les progrès réalisés avec la PCT, l'OMS a lancé en 1991 la stratégie d'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique à l'échelle mondiale [143] [144] qui a été atteinte en l'an 2000 [2]. Elle a été définie de manière pragmatique comme un taux de prévalence inférieur à un cas pour 10 000 habitants. Plus de 16 millions de patients ont été dépistés et traités depuis l'introduction de la PCT au cours des trois dernières décennies.

La stratégie de la « Dernière ligne droite vers l'élimination de la lèpre (2000-2005) » visait à éliminer la lèpre en tant que problème de santé publique au niveau des pays. Elle a réussi à engager les décideurs et le grand public au moyen de la sensibilisation, de la communication et des campagnes. Tous les pays ayant une population supérieure ou égale à un million d'habitants ont atteint l'objectif d'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique au niveau national [145].

Deux stratégies consécutives : la « Stratégie mondiale pour réduire la charge de la lèpre et soutenir les activités de lutte contre la lèpre » (Plan stratégique 2006-2010) <sup>[146]</sup> et la « Stratégie mondiale renforcée pour réduire davantage la charge de la lèpre » (Plan stratégique 2011-2015) <sup>[147]</sup> ont contribué à réduire considérablement la charge et la morbidité de la lèpre en mettant l'accent sur la viabilité au moyen de l'intégration. Elles sont progressivement passées des objectifs d'«élimination» en termes de réduction du taux de prévalence de la maladie à des objectifs axés sur la réduction du nombre de nouveaux cas d'incapacités de degré 2 pour promouvoir la détection précoce et la réduction de la transmission.

La stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016–2020 « parvenir plus rapidement à un monde exempt de la lèpre » a été élaborée à travers une série de consultations avec diverses parties prenantes au cours de 2014 et 2015. Des apports ont été fournis par les programmes nationaux de lutte contre la lèpre, des organes techniques, des experts indépendants dans le domaine de la lèpre, des experts de la santé publique, des organismes de financement et des représentants des personnes et des communautés affectées. Cette stratégie s'articule autour de trois piliers essentiels <sup>[148]</sup> :

- Renforcer l'appropriation par les autorités, et le partenariat
- Mettre fin à la lèpre et à ses complications
- Mettre fin à la discrimination et promouvoir l'inclusion.

Elle a pour but de réduire davantage la charge mondiale et locale de lèpre, visant ainsi zéro cas d'incapacité chez les enfants atteints, une réduction du nombre des nouveaux patients présentant des déformations imputables à la maladie de Hansen à un taux de moins de un pour un million d'habitants, et l'abrogation de toutes les lois discriminatoires à l'égard des personnes touchées <sup>[148]</sup> .

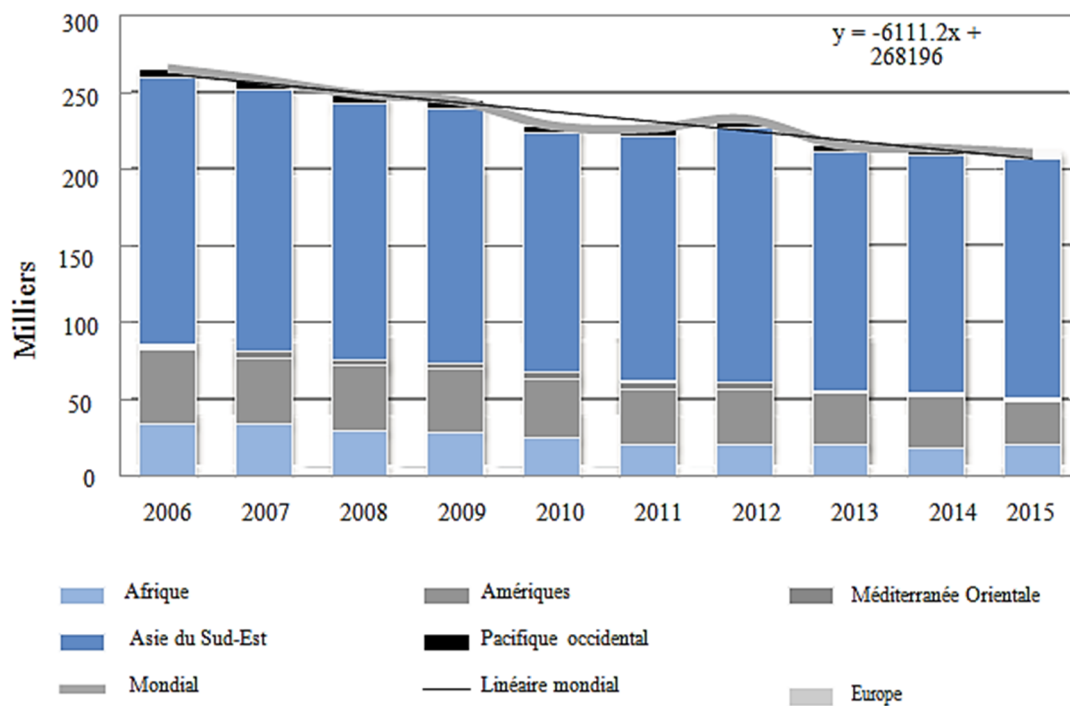
## **I.2. Evolution de la situation épidémiologique au niveau Mondial**

Depuis l'avènement de la PCT en 1980s, environ 16 millions de personnes ont été guéries de la lèpre dans le monde. Le nombre de malades sous traitement a connu une baisse considérable passant de plus de 4 000 000 cas en fin 1984 à 174 608 cas sous traitement en fin 2015 <sup>[149]</sup> .

Au titre de la même année, 210 758 nouveaux cas de lèpre ont été détectés à travers le monde, 60% d'entre eux sont enregistrés en Inde, 13% en Brésil, 8% en Indonésie, et 19% dans le reste du monde.

14 059 malades enregistrés sont en stade d'invalidité au moment du diagnostic. Le nombre des rechutes est estimé à 3 039 cas <sup>[149]</sup>.

La figure 25 illustre l'évolution des nouveaux cas détectés de lèpre dans le monde ces 10 dernières années. Le nombre annuel des nouveaux cas dépistés a continué de baisser passant de 265 661 en 2006 à 210 758 en 2015 <sup>[39]</sup>.



**Figure 25: Tendances observées dans le dépistage de nouveaux cas de lèpre, par Région OMS, 2006-2015 [39]**

## **II. Evolution de la lutte anti-lépreuse au Maroc**

### **II.1. Epoque avant 1980**

Le traitement et la prophylaxie de la lèpre se faisaient, jusqu'en 1925, par des méthodes traditionnelles (utilisation de la plante salsepareille et les bains soufrés tels ceux de Moulay Yakoub) <sup>[2]</sup>.

De 1925 à 1940, la lèpre avait fait l'objet de recherches épidémiologiques à l'échelon national. Un plan de lutte ainsi qu'un projet de création d'une léproserie dans l'île de la baie de Mogador (aujourd'hui Essaouira) avaient été élaborés. En revanche, il n'existait à l'époque, aucune thérapeutique véritablement curative contre la lèpre <sup>[2]</sup>.

De 1948 à 1952, l'immense progrès thérapeutique constitué par la découverte des sulfones permettait de « blanchir » les patients et de prévenir les complications de la maladie. La Direction de la Santé Publique avait alors admis le principe d'hospitalisation pour la lèpre (l'hôpital El Hank et l'hôpital Aïn-Chok de Casablanca).

En 1952, une enquête par questionnaire pour l'évaluation de l'ampleur du problème a été entreprise. Elle a confirmé l'existence de foyers de la maladie dans le Rif, au Moyen Atlas, dans les Doukkala et le Souss.

En 1954, la lèpre a été considérée comme problème de santé publique. Une politique prophylactique et médico-sociale a été définie et une structure de prise en charge des malades a été développée.

Vers 1960, la léprologie disposait déjà de :

- 79 lits à l'hôpital Aïn-Chok de Casablanca et 31 à l'hôpital Ibn Rochd. Ce dernier tenait en même temps le fichier national des lépreux.
- 50 lits à Marrakech
- 50 lits à Fès
- 50 lits à Larache

En 1965, 216 lits (9 pavillons) de l'hôpital Aïn-Chok sont affectés à la léprologie : Centre National de Léprologie (CNL).

De 1968 à 1980, de différentes enquêtes ont été effectuées dans plusieurs communes rurales du royaume, révélant un taux de prévalence supérieur à 1 pour 1000 dans ces zones <sup>[2]</sup>.

## **II.2. De 1980 à 1990 : Mise en place du Programme national de lutte anti-lépreuse (PNLL) et extension de la couverture**

La stratégie adoptée jusqu'à 1980 a permis de déterminer les foyers d'endémie lépreuse. Néanmoins, la situation épidémiologique de la maladie restait imprécise. C'est pourquoi un programme de lutte a été élaboré dans le cadre du plan de Développement Socio-économique 1981-1985.

La Circulaire Ministérielle N°98 datée du 03 Février 1982, a précisé l'organisation et le fonctionnement des différentes structures impliquées dans la lutte anti-lépreuse <sup>[2]</sup>.

La mise en place d'une cellule au sein de la division de l'épidémiologie et la nomination d'un responsable du PNLL confirmèrent l'importance accordée à cette lutte. Cette cellule était chargée de la planification, de la coordination et de l'évaluation des activités du programme ainsi que de la gestion des moyens mis en place.

Neufs services régionaux de la lèpre (SRL) ont été institués pour la prise en charge des malades en ambulatoire et l'extension des mesures de lutte sur l'ensemble du territoire. Ces régions sont : la Région de Rabat, de Béni-Mellal, de Tétouan, de Meknès, de Fès, de Taza, de et la région d'Agadir.

Le CNL, en raison de son caractère spécialisé et de l'existence en son sein d'un fichier central a gardé sa vocation nationale.

La Circulaire Ministérielle DT/21/292 /MSTD datée du 11/5/1988 est venue annoncer la mise en place de deux autres SRL, celui de la région de Laâyoune et de la région d'El Jadida.

Cette période a été très riche en enquêtes. 18 campagnes nationales de masse ont été réalisées avec un total de 373.575 personnes examinées. 641 cas de lèpre ont été détectés, soit un taux de détection de 1.7 pour 1000.

### II.3. De 1991 à 2005 : époque de la PCT centralisée au CNL

Le CNL a permis le développement de la recherche clinique et thérapeutique en léprologie. La Polychimiothérapie a été introduite au Maroc à partir de 1982. Plusieurs essais thérapeutiques ont été conduits sous la direction du feu René Rollier <sup>[150]</sup>.

Un schéma thérapeutique parmi quatre autres a été retenu et sa généralisation a débuté à partir de 1989. La stratégie du programme a été revue lors du séminaire atelier national de 1991.

**Tableau IX: PCT NATIONALE GENERALISEE EN 1991 [2].**

Médicament	Comp. Dose a	Rythme	Durée	Modalités de prise	Quantité totale
RIFAMPICINE	900 mg	1 fois par semaine	3 mois MB* 3 mois PB	Orale supervisée	10.800 mg 10.800 mg
CLOFAZIMINE	100 mg	1 fois par jr	3 mois MB 3 mois PB	Orale Auto administrée	90.000 mg 90.000 mg
DAPSONE	100 mg	1 fois par jour sauf le dimanche	5 ans MB 2 ans PB*	Orale Auto administrée	157.370 mg 63.470 mg

\*MB : Multibacillaire      \*PB : Paucibacillaire

Une Circulaire Ministérielle portant le N° 19 CAB, datant du 18 mai 1993 est venue préciser l'organisation et le fonctionnement du CNL et l'a rattaché à la Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELM). A partir de la même année, des notes de service de la DELM ont mis en place 7 Services Provinciaux de la lèpre (SPL). Des plans d'action décentralisés ont été élaborés marquant la fin de l'époque des campagnes nationales au profit des enquêtes régionales <sup>[21]</sup>.

### II.4. Revue de la stratégie et de l'organisation en 2006

Malgré les efforts fournis pour intégrer le programme dans le Réseau des Etablissement de Soins de Santé de Base (RESSB), la prise en charge des malades atteints de la lèpre demeurait verticale étant donnée la centralisation du diagnostic et du traitement par la PCT au CNL.

En février 2005, lors du séminaire d'évaluation nationale, la problématique du retard de mise à jour des fichiers lèpre a été discutée. Plusieurs recommandations d'ordre organisationnel, opérationnel et surtout technique en rapport avec les directives opérationnelles du programme, ont été formulées à l'attention du comité national de lutte contre la lèpre.

Ce dernier qui s'est réuni en avril 2005 a procédé à la révision de certaines normes de fichage des malades et a recommandé la revue de la stratégie et de l'organisation du programme dont le but est de mettre en place un système de contrôle de la lèpre décentralisé et adéquatement intégré dans le RESSB <sup>[2]</sup>. Cette revue s'est déroulée en plusieurs étapes :

Analyse de la situation épidémiologique et de la réponse nationale (Réalisation d'une étude sur la faisabilité de l'intégration de la PCT), Consensus sur l'état des lieux, préparation puis validation des nouvelles directives opérationnelles du programme <sup>[2]</sup>.

Le comité national qui a travaillé sur cette revue a été appuyé par un expert de l'OMS.

## **II.5. Introduction de la Chimioprophylaxie par une seule dose de Rifampicine (CSDR) en 2012**

Les experts de la lèpre à l'OMS recommandent aux pays à faible endémicité lépreuse tel le Maroc, l'introduction de la CSDR dans les activités de routine du programme étant donné qu'ils disposent déjà d'un système de surveillance des contacts des cas de lèpre <sup>[2]</sup>.

Dans le but de réduire la transmission de la lèpre et de concrétiser la vision d'un «Maroc sans lèpre à l'horizon 2025 », la CSDR a été introduite dans sa phase pilote au niveau des 4 régions à forte endémicité lépreuse en novembre 2012 <sup>[2]</sup>, au profit des contacts des cas de lèpre relevant de la région de Tanger Tétouan, la région de Fès Boulemane, la région d'El Gharb Chrarda Beni Hssen, et la Région de Taza Alhoceima Taounate, avec une perspective de généralisation. L'objectif étant d'atteindre un taux de couverture des contacts des cas de lèpre d'au moins 80%. Cette intervention vise à couvrir les contacts des cas de lèpre cumulés depuis 2002, et les contacts des nouveaux cas de lèpre systématiquement enregistrés selon les directives de la Circulaire Ministérielle 51/ DELM/34 du 16 juillet 2013.

## **II.6. Evolution de la situation épidémiologique au niveau national**

### **II.6.1. Evolution de la prévalence**

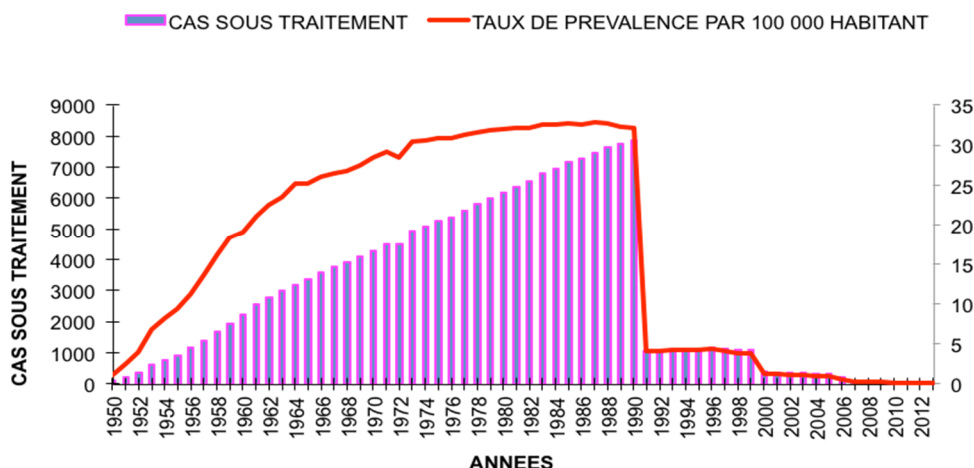
Depuis 1950, la prévalence suit une courbe ascendante. L'année 1956 a enregistré 1140 malades sous traitement (taux de prévalence de 11.18 pour 100 000 habitants). Une valeur maximale de 7877 malades est enregistrée en 1990 soit un taux de prévalence de 32.16 pour 100 000 habitants. L'année 1991 a connu une baisse brutale de la prévalence. Uniquement 1036 malades étaient enregistrés pour traitement (taux de prévalence de 4.14 pour 100 000 habitants) cette baisse est due à une intense opération de «nettoyage» des fichiers lèpre. En plus de la mise à jour des registres, les malades qui portaient des invalidités ont été retirés des statistiques conformément à la nouvelle définition du cas de lèpre de l'OMS. L'utilisation de la PCT a également contribué à cette baisse.

Cette opération a fait passer le Maroc au-dessous du seuil d'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique (1 cas pour 10 000 habitants).

1079 malades étaient enregistrés pour traitement en 1999. Après une seconde opération de mise à jour des fichiers lèpre, seuls 370 malades étaient sous traitement à la fin de l'an 2000.

En 2006, après l'adoption du schéma thérapeutique de l'OMS et le raccourcissement de la durée de la monothérapie post-PCT pour les malades sous protocole national, ce chiffre est passé à 200 malades

La prévalence de la lèpre a continué à baisser ces dernières années pour atteindre 34 cas sous traitement en fin 2015, et 36 cas sous traitement en fin 2016 (taux de prévalence de 0.10/100 000 habitants) <sup>[151]</sup>.



*Figure 26 : Cas sous traitement à la fin de l'année (1950-2013) [2].*

### II.6.2. Evolution de l'Incidence (La détection) :

La courbe de détection est irrégulière et suit une évolution en dents de scie. Elle est influencée par le degré d'activité des services de lutte. On peut distinguer trois époques (Figure 27-28):

- L'époque de la monothérapie de 1950 à 1980 avec une moyenne annuelle de détection de 200 malades. Le pic de 1953 répond à l'inscription au fichier central des malades hospitalisés à Marrakech et ceux connus et enregistrés à l'hôpital de Taroudant. La courbe ascendante de 1956 indique l'inscription au fichier central des malades hospitalisés ou fichés dans la zone marocaine sous occupation espagnole. Le pic de détection de 319 cas traduit d'intenses activités de dépistage dans la région de Fès (1957-1961). Ultérieurement, la courbe en dents de scie signale la présence ou l'absence de dermatologues dans les régions.

- L'époque de la mise en place du PNLL et l'extension de la couverture de 1981 à 2000. C'est la période des grandes enquêtes de masse avec une moyenne annuelle de détection de 140 cas. Le maximum de cas a été détecté en 1983 soit 243 malades (enquête nationale de masse) [2].

- A partir de 2001 : avec l'abandon de la stratégie des grandes enquêtes nationales au profit des enquêtes régionales. Le nombre de nouveaux cas détectés a continué à baisser. Ces dernières années nous enregistrons une moyenne annuelle de 30 nouveaux cas (38 en 2012, 38 en 2013, 25 en 2014, 27 en 2015, et 25 en 2016) [151].

Le taux de détection annuel est passé de 0.97 pour 100 000 habitants en 1981 à 0.20 en l'an 2000. Il est de 0.07 pour 100 000 habitants en 2016 <sup>[151]</sup>.

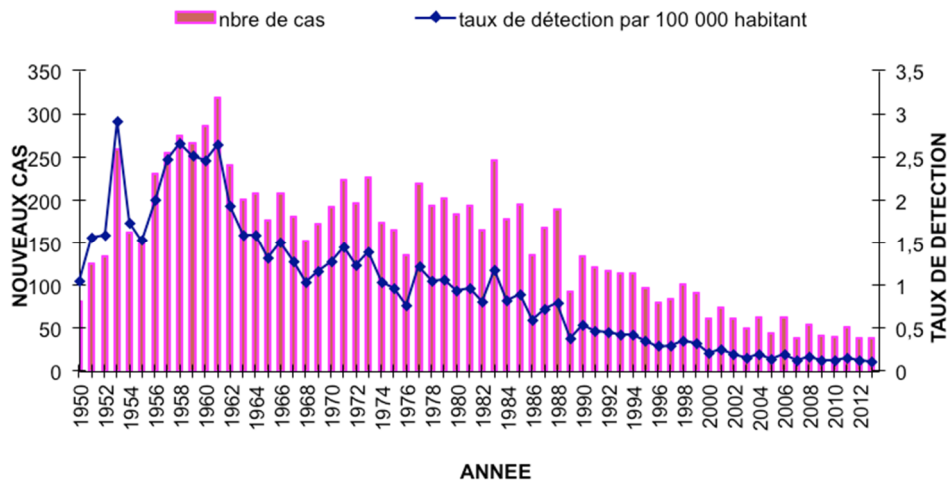


Figure 27: Cas détectés durant l'année (1950-2013) [2].

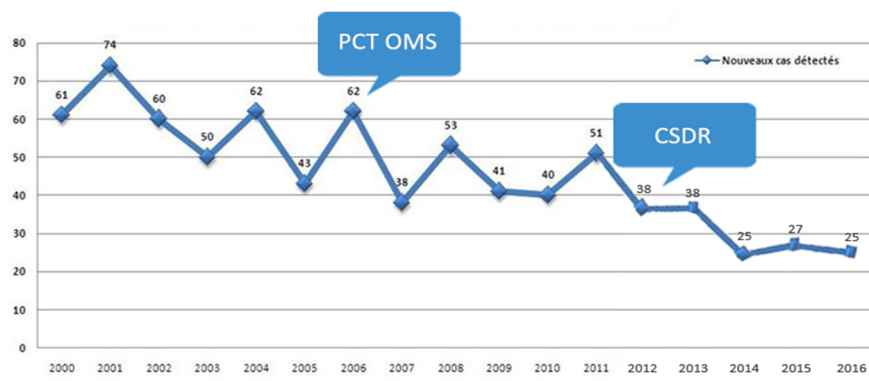


Figure 28: Évolution du nombre de malade au Maroc de 2000 à 2016 [151].

### II.6.3. Analyse de la situation épidémiologique de la lèpre de 2016 :

Un cumul de 653 cas de lèpre a été enregistré entre 2002 et 2016 <sup>[151]</sup>.

Les nouveaux cas diagnostiqués sont soit un contact familial lépreux (dans plus de 50%), ou vivent dans des localités endémiques.

La lèpre sévit à l'état endémique par petits foyers surtout dans les régions rurales et montagnardes et touche particulièrement la population à faible niveau socio- économique.

- Concentration de la lèpre par régions :

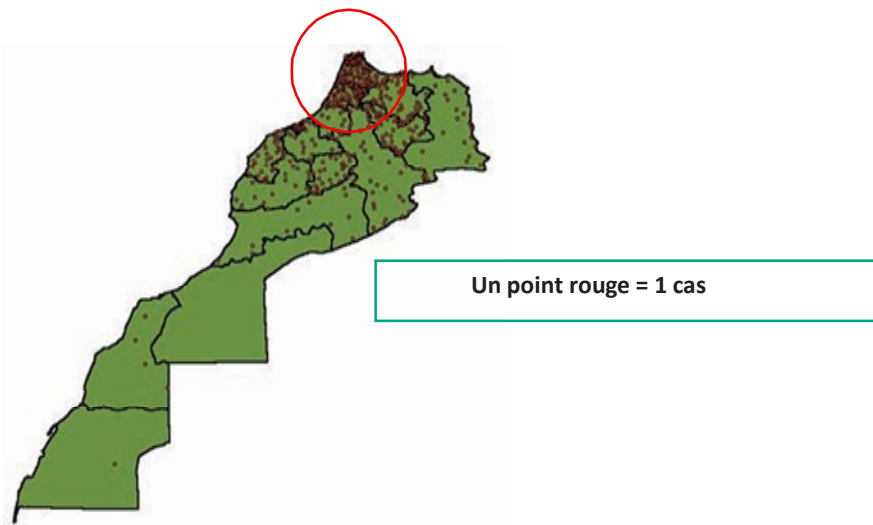


Figure 29: Répartition géographique des malades (2002-2013) [2].

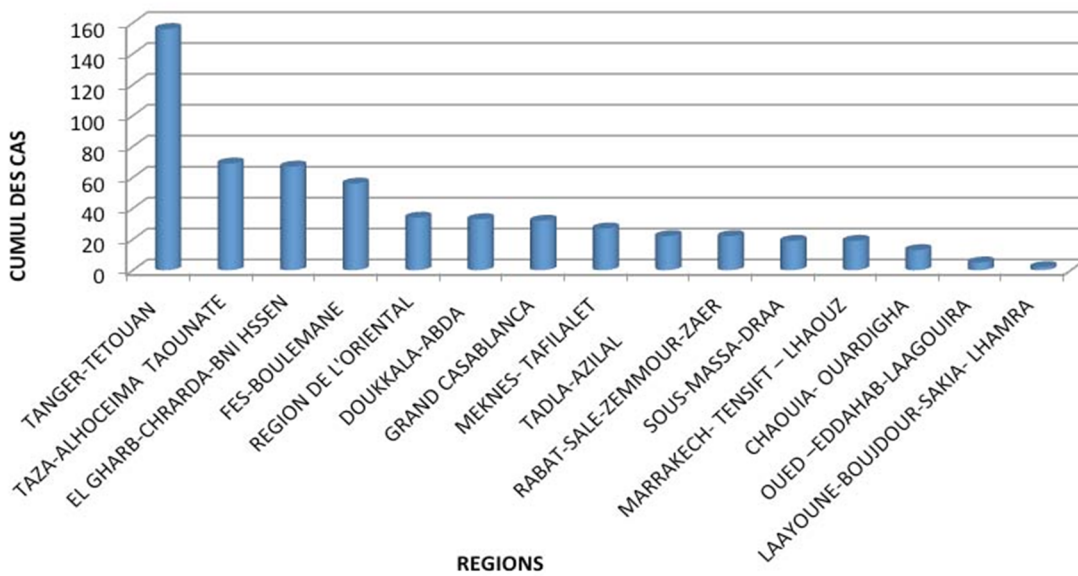
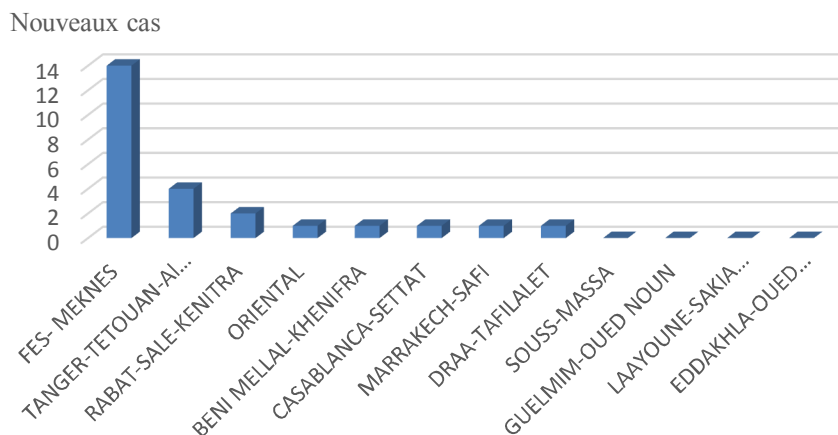


Figure 30: Concentration des cas de lèpre par région (2002-2013) [2].

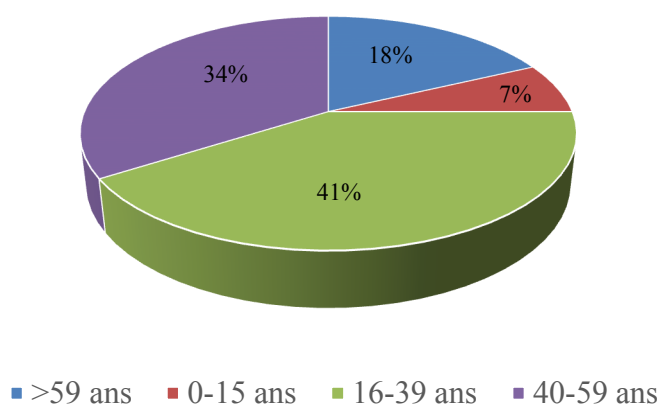
Quatre régions abritent plus de 60% du cumul des nouveaux cas enregistrés durant la période 2002-2013. Ils'agit de la région de Tanger-Tétouan, Taza-Alhoceima-Taounate, El Gharb-Chrarda-BniHssen et Fès-Boulemane.



**Figure 31: Répartition par régions des nouveaux cas durant l'année 2016 [151].**

Les régions : Fès-Meknès, Tanger-Tétouan-Alhoceima et Rabat-Salé-Kénitra ont enregistré 80% de l'ensemble des nouveaux cas de lèpre au cours de l'année 2016. En effet, La région de Fès-Meknès a enregistré à elle seule, à peu près 50% de ces nouveaux cas.

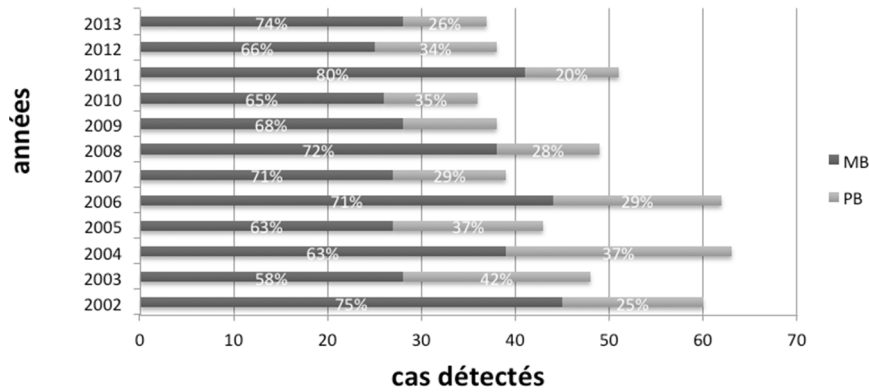
- **Répartition par tranche d'âge :**



**Figure 32: Répartition des cas de lèpre par tranche d'âge (2002-2013) [2]**

La lèpre est prédominante chez l'adulte jeune entre 16 et 39 ans totalisant 41% des cas.

- Répartition par forme clinique et par année

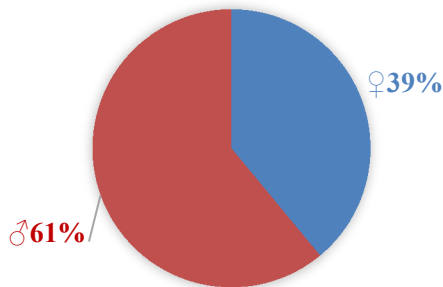


**Figure 33: Répartition des nouveaux cas de lèpre par type et par année (2002-2013) [2]**

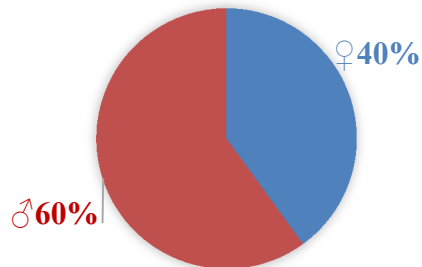
En moyenne les formes MB représentent 60 % et les PB 40 %. Ces chiffres n’ont pour ainsi dire pas beaucoup varié depuis 1950.

Au cours de l’année 2016, 80% de nouveaux cas détectés sont porteurs de Lèpre MB tandis que 20% d’entre eux sont des PB [151].

- Répartition par sexe et par année :



**Figure 34: Répartition des cas de lèpre par sexe (2002-2013) [2].**



**Figure 35: Répartition des nouveaux cas de lèpre par sexe en 2016 [151].**

Le sexe ration est de 2/1 (H/F). Cette notion se vérifie dans tous les pays endémiques. Le sexe féminin est non seulement moins touché que le sexe masculin mais en plus il fera de préférence une forme PB.

En somme, si l'on veut dresser grossièrement le profil du lépreux marocain, on pourra dire qu'il s'agit généralement d'un homme jeune d'origine rurale de bas niveau socio-économique, paysan de profession, le plus souvent marié (54 % des cas) et présentant de préférence une lèpre multibacillaire.

### **III. Le programme national de lutte contre les maladies dermatologiques et la Lèpre (PNLMDL)**

Le PNLMDL a le souci principal d'assurer la fonctionnalité, l'efficacité et l'accessibilité aux structures de lutte anti-lépreuses, en identifiant les interventions prioritaires à chaque niveau selon la zone concernée par une approche participative et dans le cadre d'un système d'orientation-recours intégré.

#### **III.1. But et objectifs du programme national**

##### **III.1.1. But du programme :**

Assurer le maintien et la consolidation des acquis des activités de lutte contre la lèpre dans un cadre décentralisé et adéquatement intégré dans les établissements de soins de santé de base.

##### **III.1.2. Objectifs :**

- Contrôler l'endémie lépreuse au Maroc.
- Intégrer la lutte contre la lèpre à celle des maladies dermatologiques qui posent problème de santé publique.
- Prévenir et réadapter les invalidités secondaires aux maladies dermatologiques.

#### **III.2. Stratégie**

Au Maroc, les axes stratégiques de la lutte contre la lèpre sont les suivants <sup>[2]</sup> :

- La détection précoce, le traitement par la polychimiothérapie et la prévention des invalidités dans un cadre décentralisé
- L'audit des cas avec invalidité grade 2
- La chimioprophylaxie des contacts par une seule dose de Rifampicine
- La communication, le plaidoyer et la mobilisation sociale autour de la lèpre.

### III.3. Organisation du programme :

#### III.3.1. Structures impliquées dans la lutte contre la lèpre au Maroc et leurs rôles <sup>[2]</sup>

Niveau	Rôle	Structures	Fonctions assurées
Niveau local	1. Dépistage précoce des cas suspects et orientation/ recours.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formations de soins de santé de base</li> <li>• Equipes mobiles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspecter les cas de lèpre et les référer.</li> <li>• Participer au suivi et à la surveillance des malades et de leurs contacts.</li> <li>• Participer à la prévention des invalidités.</li> <li>• Participer à la relance des abandons</li> </ul>
Niveau Provincial Ou Préfectoral	2. Organisation de la lutte, supervision et formation.  3. Prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Service d'infrastructures et d'action ambulatoires provincial (SIAAP)</li> <li>• Service provincial de la lèpre (SPL) (cellule provinciale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organiser la lutte au niveau provincial. Relancer les abandons.</li> <li>• Prendre en charge localement les cas « faciles » et référer les autres au CNL.</li> <li>• Assurer le suivi et la surveillance.</li> <li>• Contribuer à la prévention des invalidités primaire et secondaire.</li> <li>• Dresser un bilan social initial et contribuer à la réadaptation</li> </ul>
Niveau Régional	4. Planification et organisation du contrôle évaluation, supervision et appui technique, au niveau régional  5. Prise en charge des cas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le service d'infrastructures d'action ambulatoires provincial (SIAAP)</li> <li>• Service régional de la lèpre (SRL). (unité régionale) (1<sup>ère</sup> et/ou 2<sup>ème</sup> recours)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planifier et organiser la lutte au niveau régional.</li> <li>• Prendre en charge localement les cas « faciles » et référer les autres au CNL.</li> <li>• Assurer le suivi et la surveillance.</li> <li>• Contribuer à la prévention des invalidités primaire et secondaire.</li> <li>• Dresser un bilan social initial et contribuer à la réadaptation et à la réinsertion sociale.</li> </ul>
Niveau central	6. Prise en charge tertiaire.  7. Coordination et évaluation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Centre national de léprologie (CNL)</li> <li>• Service de maladies dermatologiques (SMD) / Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELM) / Ministère de la santé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prendre en charge les cas référés par les services lèpre</li> <li>• Assurer la formation et le recyclage.</li> <li>• Assurer la réhabilitation et la réinsertion sociale unité sociale du CNL)</li> <li>• Assurer la surveillance épidémiologique.</li> <li>• Réaliser des études ou recherche.</li> <li>• Planification évaluation Coordination</li> <li>• Gestion des ressources.</li> </ul>

### **III.3.2. Organisations des activités**

#### **III.3.2.1. Dépistage :**

Avec deux types de dépistages <sup>[23]</sup> :

- **Dépistage passif** : c'est la présentation spontanée du malade à un service de santé.
- **Dépistage actif** : c'est la découverte des suspects par l'activité d'examen organisé par les services de lutte anti-lépreuse, il existe trois modes :
  - Le dépistage autour d'un cas : Il est rapidement organisé par le SRL ou le SPL, il permet un traitement précoce des contacts infectés. L'examen des contacts est donc annuel et répété jusqu'à l'achèvement du traitement et de la surveillance du malade source.
  - Le dépistage des collectivités : Ce mode intéresse les populations des localités où le taux de prévalence oscille entre 0,5 et 1 pour 10 000 habitants. Il est organisé par le SRL et il concerne les collectivités organisées (Les écoles, les casernes..)
  - Le dépistage de masse : Il intéresse les communes où le taux de prévalence est supérieur à 1 pour 10 000 habitants. Il est organisé par le CNL et le ministère de la santé.

#### **III.3.2.2. Circuit du malade :**

Le sujet dépisté par le secteur sanitaire est dirigé par une fiche de liaison vers le centre de santé, ensuite vers le SRL ou le SPL. Si il est reconnu indemne, il serait renvoyé sur la circonscription avec mention du diagnostic négatif, si au cas contraire, il est reconnu lépreux, il serait pris en charge localement, sauf s'il s'agit d'un cas difficile (Orientation sur le CNL)<sup>[23]</sup>.

#### **III.3.2.3. Fichage :**

En cas de confirmation de la lèpre, les renseignements suivants seront adressés au CNL <sup>[23]</sup> :

- La carte d'identité du malade avec un numéro central.
- Le dossier du malade qui contient (annexe)

- Une observation médicale
- Une fiche médico-sociale
- Une fiche familiale de hansenien
- Une fiche géographique
- Une fiche alphabétique

#### **III.3.2.4. Traitement :**

Tout malade dépisté doit être mis sous PCT selon le type de lèpre MB ou PB. Localement ou au CNL, tout malade sous traitement subit des explorations périodiques :

- Evaluation de la tolérance
- Dépistage des complications
- Dépistage des invalidités

#### **III.3.2.5. Surveillance :**

Un dépistage autour du cas est organisé. En cas de réaction, de complication ou de toute difficulté, le malade peut être ré-adressé au CNL.



La lèpre n'a pas disparu au niveau mondial. De nouveaux cas vont continuer à être dépistés. Les dermatologues sont particulièrement concernés et ils doivent penser à évoquer ce diagnostic.

La polychimiothérapie (PCT) et récemment le séquençage du génome de *Mycobacterium Leprae* sont deux avancées majeures dans la lutte contre la maladie.

En effet, si la polychimiothérapie (PCT) a permis une réduction considérable du nombre de cas de lèpre et un recul de la maladie à travers le monde comme en témoigne la tendance à la baisse de la détection, cette stratégie de prévention secondaire ne peut malheureusement parvenir à un déclin rapide de la maladie dans un avenir proche faute d'un test de détection à un stade infra-clinique.

Ce test une fois réalisé, nous permettra peut-être de cerner de plus près certains éléments épidémiologiques qui demeurent encore mystérieux tels que la porte d'entrée et les facteurs de risque.

Le séquençage du génome de *Mycobacterium Leprae* a révélé de façon surprenante une structure génique réduite à sa plus simple expression par rapport au Bacille de Koch (BK), Il a permis en outre de mettre en évidence des mutations génétiques responsables des résistances aux antibiotiques.

Un test de détection de ces résistances, simple, pratique et rapide, serait le bienvenu quand on sait le temps que cela demande (plus de 3 semaines et le cout de cette étude sur la souris), ce séquençage permettra, en profitant des points faibles du bacille sur la carte génomique, de mettre en évidence un vaccin, un « super BCG » capable de contrecarrer et le bacille de Hansen et le Bacille de Koch.

En attendant, nous devons maintenir et consolider les acquis dans un cadre décentralisé grâce aux directives opérationnelles de la nouvelle stratégie qui visent à prodiguer des soins de qualité, accessibles fournis par des structures intégrées dans le réseau des Établissements de Soins de Sante de Base (RESSB) et une orientation recours disponible.



## Résumé

**Titre** : Maladie de Hansen : aspects cliniques, évolutifs, thérapeutiques et actualités épidémiologiques dans le monde et au Maroc.

**Auteur** : Benjilany Aboubakr

**Directeur** : Pr Elhamzaoui Sakina

**Mots clés** : Bacille de Hansen, Maladie à spectre, Lèpre lépromateuse, Lèpre tuberculoïde, polychimiothérapie.

La Lèpre est une maladie infectieuse chronique due au *Mycobacterium leprae*, elle touche la peau, les nerfs périphériques, les voies respiratoires supérieures et les yeux.

En 2015, 210 758 nouveaux cas de lèpre ont été enregistrés à travers le monde, principalement en Inde, au Brésil et en Indonésie.

Au Maroc, La lèpre sévit par petits foyers surtout dans les régions rurales où elle demeure endémique, elle touche la population de niveau socio-économique bas. 25 nouveaux cas ont été détectés en 2016, ce chiffre est continuellement en baisse, ainsi le taux de détection annuel est de 0,07 pour 100 000 habitants. 653 cas de lèpre ont été enregistrés durant la période de 2002 à 2016.

Le lépreux Marocain est grossièrement un homme jeune d'origine rurale de bas niveau socio-économique, paysan, et présentant préférentiellement une lèpre multi-bacillaire.

Le bacille de Hansen se multiplie très lentement avec une période d'incubation variant de cinq à vingt ans. La lèpre est transmise par des gouttelettes d'origine buccale ou nasale, lors de contacts étroits et prolongés avec un sujet infecté et non traité.

Le diagnostic de la maladie repose sur des critères cliniques, histologiques et bactériologiques. Faute de traitement, la lèpre entraîne des lésions permanentes de la peau, des nerfs, des membres et des yeux.

Nonobstant, malgré les progrès réalisés à l'échelon planétaire, la lèpre est loin d'avoir disparue, une grande vigilance basée sur un diagnostic précoce et une polychimiothérapie adéquate est indispensable si on ne veut pas assister à sa réémergence dans les 10 ou 20 ans à venir.

## **ABSTRACT**

**Title** : Hansen's disease: clinical, evolutive, therapeutic and epidemiological aspects in the world and in Morocco.

**Author** : Benjilany Aboubakr

**Director** : Pr. Elhamzaoui Sakina

**Key words** : Hansen bacillus, Spectrum disease, Lepromatous leprosy, Tuberculoid leprosy, multidrug therapy.

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, it affects the skin, peripheral nerves, superior respiratory tract and eyes.

In 2015, 210 758 new cases of leprosy were recorded worldwide, mainly in India, Brazil and Indonesia.

In Morocco, leprosy is prevalent in small foci, especially in rural areas where it remains endemic, affecting the population of low socioeconomic status. 25 new cases were detected in 2016, this number is continuously decreasing, so the annual detection rate is 0.07 per 100,000 inhabitants. 653 cases of leprosy were recorded during the period 2002 to 2016.

The Moroccan leper is roughly a young man of rural origin with low socio-economic level, a farmer, and presenting rather a multibacillary leprosy.

Hansen's bacillus multiplies very slowly with an incubation period ranging from five to twenty years. Leprosy is transmitted by droplets of buccal or nasal tract, during close and prolonged contact with an infected and untreated subject.

The diagnosis of the disease is based on clinical, histological and bacteriological criteria. In the absence of treatment, leprosy causes permanent damage to the skin, nerves, limbs and eyes.

Despite progress made at the global level, leprosy still exists. Vigilance based on early diagnosis and adequate multidrug therapy is essential if we do not want to see its re-emergence in 10 or 20 years to come up.

## ملخص

**العنوان:** مرض هانسن: الجوانب السريرية، التطورية، العلاجية والمستجدات الوبائية في العالم والمغرب

**الكاتب:** أبوبكر بنجيلاني

**الأستاذة:** الحمزاوي سكيينة

**الكلمات المفتاحية:** عصبية هانسن، طيف المرض، الجذام الجذامي، الجذام السلي، علاج كيميائي متعدد.

الجذام مرض معد ومزمن، يصيب الجلد والجهاز العصبي المحيطي والغشاء المخاطي للجهاز التنفسي العلوي والعينين، سببه عصبية المتفطرة الجذامية أو عصبية هانسن.

خلال سنة ٢٠١٥، أفادت المنظمة العالمية للصحة عن ضبط ٢١٠٧٥٨ حالة جذام جديدة في جميع أنحاء العالم، معظمهم من الهند والبرازيل واندونيسيا.

بالنسبة للمغرب، يتوطن الجذام في بؤرة صغيرة بالأرياف والبوادي ويصيب الفئات الاجتماعية الهشة على المستوى السوسيو اقتصادي. ويستمر عدد الحالات حديثة الكشف بالانخفاض، إذ تم تسجيل ٢٥ حالة نهاية سنة ٢٠١٦ بمعدل اكتشاف سنوي بلغ ٠,٧ لكل ١٠٠٠٠٠ نسمة. في حين سُجِّل ما مجموعه ٦٥٣ حالة من الجذام خلال الفترة الممتدة بين ٢٠٠٢ و٢٠١٦.

الجذيم المغربي النموذجي بشكل عام، ذكر يافع، ينتمي إلى فئة سوسيو-اقتصادية هشة، ويحمل غالباً جذاماً متعدد العصيات.

عصبية هانسن تتكاثر ببطء شديد، إذ تتراوح فترة حضانتها داخل الجسم بين خمسة إلى ٢٠ سنة. وتنتقل عبر الرذاذ المتطاير من الأنف والضم، أثناء اتصال وثيق وطويل الأمد مع المصاب الغير الخاضع للعلاج. يعتمد تشخيص الجذام على معايير سريرية، نسيجية و بكتريولوجية. وفي حالة عدم الخضوع إلى علاج، يمكن للمرض أن يسبب تلفاً مزمناً لأنسجة الجلد والأعصاب الطرفية والعينين.

بالمقابل، رغم تقدّم سبل وقاية وعلاج الجذام، فإنّ الحديث عن اختفاء المرض على المستوى العالمي لازال أمراً بعيد المنال، الشيء الذي يتطلب مجهوداً وبقظة كبيرين من خلال التشخيص المبكر والعلاج الكيماوي المناسب للحيلولة دون عودة ظهور المرض خلال ١٠ أو ٢٠ سنة القادمة.



# Annexe 1 : dossier médical

**DOSSIER MEDICAL** D.M. - 030

Date \_\_\_\_\_

**FICHER CENTRAL**  
 N° NATIONAL \_\_\_\_\_

**FICHER REGIONAL**  
 N° \_\_\_\_\_

---

Nom \_\_\_\_\_ Sexe \_\_\_\_\_ Phototype \_\_\_\_\_  
 Né en \_\_\_\_\_ Etat civil \_\_\_\_\_ Enfants \_\_\_\_\_ Profession \_\_\_\_\_  
 Adresse \_\_\_\_\_  
 Origine Province \_\_\_\_\_ Cercle \_\_\_\_\_ Caïdat \_\_\_\_\_  
 Commune Rurale \_\_\_\_\_ Douar \_\_\_\_\_ Habitat \_\_\_\_\_  
 Tribu \_\_\_\_\_ Fraction \_\_\_\_\_  
 Caïd \_\_\_\_\_ Cheikh \_\_\_\_\_ Moqaddem \_\_\_\_\_

CAS FAMILIAUX \_\_\_\_\_

---

Histoire de la Maladie \_\_\_\_\_ Reaction I ou II ant. \_\_\_\_\_

Evolution \_\_\_\_\_

Traitements suivis \_\_\_\_\_

---

Groupe sanguin \_\_\_\_\_ Métissage \_\_\_\_\_ Immunofluorescence \_\_\_\_\_ Ag. Australia \_\_\_\_\_ Type de lèpre \_\_\_\_\_  
 Evolutif \_\_\_\_\_ Quiescent \_\_\_\_\_ Régressif \_\_\_\_\_ Vestigiaire \_\_\_\_\_

**Yeux**

P	O	D	Oe
D			
G			

Paralyse fac.  
droite 0 1 2  
gauche 0 1 2

Oynécomastie  
droite 0 1 2  
gauche 0 1 2  
Rate 0 1 2

Ganglions  
inguinaux 0 1 2 3  
axillaires 0 1 2 3

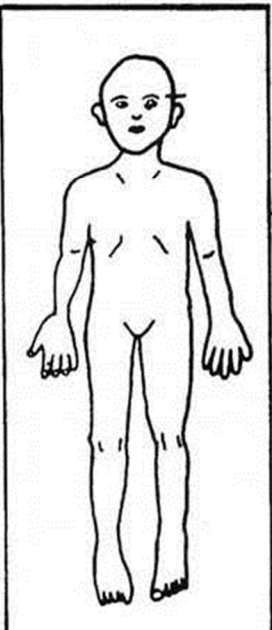
**Mains**

S	G	O
D		
G		

**Pieds**

S	Mp	O	St
D			
G			

Orchite 0 1 2 3



**Rhinite** 0 1 2 3  
**Palais** 0 1 2 3  
**Langue** 0 1 2 3  
**Larynx** 0 1 2 3  
**Face** I T T B T B B L  
**Mac. E H P** 0 1 2 3  
**Papules (P)** 0 1 2 3  
**Tubercules (T)** 0 1 2 3  
**Nodules (N)** 0 1 2 3  
**Tronc** I T T B T B B L  
**Mac. E H P** 0 1 2 3  
**Pap.** 0 1 2 3  
**Tuberc.** 0 1 2 3  
**Nodules** 0 1 2 3  
**Bras** **Mains**  
**E.** 0 1 2 3 **E.** 0 1 2 3  
**P.** 0 1 2 3 **P.** 0 1 2 3  
**T.** 0 1 2 3 **T.** 0 1 2 3  
**N.** 0 1 2 3 **N.** 0 1 2 3  
**Jambes** **Pieds**  
**E.** 0 1 2 3 **E.** 0 1 2 3  
**P.** 0 1 2 3 **P.** 0 1 2 3  
**T.** 0 1 2 3 **T.** 0 1 2 3  
**N.** 0 1 2 3 **N.** 0 1 2 3

**Yeux**

Paral. Paupière  
P 0 1 2 3  
Cornée C. 0 1 2 3  
Urée U. 0 1 2 3  
Cécité Oe. 0 1 2 3

**Bras**  
Sensibilité S. 0 1 2 3

**Mains**  
Griffes G. 0 1 2 3  
Ostéolyse O. 0 1 2 3

**Jambes**  
Sensibilité S. 0 1 2 3

**Pieds**  
Ostéolyse O. 0 1 2 3

Maux perforants  
Mp 0 1 2 3  
Steppage St. 0 1 2 3

Importance des lésions  
de 0 à 3  
E = Erythémateux  
H = Hypochromie  
P = Régimentation

---

I Antérieure \_\_\_\_\_ Isolé \_\_\_\_\_ Discontinu \_\_\_\_\_ Continu \_\_\_\_\_ Subintrait \_\_\_\_\_  
 ENL: II Orchite 0 1 2 Cutané 0 1 2 3 Température 0 1 2 3 Arthralgies 0 1 2 3 Névrite 0 1 2 3 Uvérite 0 1 2 3  
 Réaction Léprotique 0 1 2 3 Réaction Tuberculoïde 0 1 2 3 Dégradation Reversion

Annexe 1 : dossier médical (verso)

Fichier Central N° _____		Fichier Régional N° _____	
Service régional de lépre Date, Nombre de mois Rég. Irrég. Abandon EOBT Hospital. dates A.C.			
Fern. Mit. ID Tub. 10 50			
M.N. P. P.B. Biopsie N° Type			
Sérologie BW TPHA			
VS Prot. C. Réact.			
Urée Gly. Pt			
O.R. O.B. Ht. Hb. VOM.			
SGOT SGPT Phosp. Al. Datex W. Rose Cel. L.F. Cryoglobuline Protéinogramme			
Evolution Cutanée Rhinite Palais - Langue Larynx			
ENL Cutane Température Arthralgies Névrites Yeux Orchite Dates Traitement ENL			
Reaction Leprotique Tuberculoïde			
Paralysie faciale			
Yeux Droit Gauche			
Mains Droit Gauche			
Pieds Droit Gauche			
Gynecomastie Rein Créatinine P.B.R. Traitement lépre Intolérance Résistance Maladies Intercurrentes traitement Interv. chirurgicales Grossesses Téléthorax			

## Annexe 2 : modèle du rapport annuel lèpre

Royaume du Maroc

Programme National de Lutte contre la Lèpre

Ministère de la Santé

Région :

Province :

### RAPPORT ANNUEL

Année 2011

Province	Malades sous traitement à la fin de l'année (F1)			Nouveaux cas détectés durant l'année			Nombre de malade ayant terminé le traitement durant l'année			Etat du stock en blister de l'OMS à la fin de l'année			
	PBA	PBE	MBA	MBE	PB	MB	PB	MB	PBA	PBE	MBA	MBE	
<b>Total région</b>													

Province	Activités de surveillance		Nouveaux cas détectés durant l'année avec invalidité grade 2			
	Malades sous surveillance (F1 et F2)*	Nombre de contacts à surveiller**	Nombre de cas contrôlés durant l'année	Notion de contacts familiaux	Notion de contacts dans le voisinage	Originaire d'un foyer connu
<b>Total région</b>						

\* F1 : Malade encore sous traitement, F2 : il s'agit des malades qui ont terminé leur traitement et qu'on doit surveiller au moins 5 ans pour dépister la survenue d'invalidité  
 \*\* Il s'agit du cumul total des contacts des cas détectés durant les 10 dernières années qu'on doit examiner au moins une fois par an (selon la fiche d'enquête de la lèpre)

NB : Un récapitulatif annuel est à adresser à la DELM avant le 15 janvier

Date :

Signatures

Animateur du Programme Lèpre

Délégué du Ministère de la Santé

## Annexe 3 : Modèle du rapport trimestriel lèpre

Royaume du Maroc	Programme National de Lutte contre la Lèpre	Ministère de la Santé
Région :		Province :
Service de dermatolo-éproulogie		

### RAPPORT TRIMESTRIEL

Trimestre :

Province	Malades sous traitement (F1)			Nouveaux cas détectés durant le trimestre			Nombre de malade ayant terminé le traitement			stock en bilistère de l'OMS		
	PBA	PBE	MBA	MB	PB	MB	PB	MB	PBA	PBE	MBA	MBE
<b>Total région</b>												

Province	Activités de surveillance		Nouveaux cas détectés durant le trimestre avec invalidité grade 2	
	Malades sous surveillance (F1 et F2)*	Nombre de contacts à surveiller**	Nombre de cas contrôlés durant le trimestre	Nombre
<b>Total région</b>				

\* F1 : Malade encore sous traitement, F2 : il s'agit des malades qui ont terminé leur traitement et qu'on doit surveiller au moins 5 ans pour dépister la survenue d'invalidité  
 \*\* il s'agit du cumul total des contacts des cas détectés durant les 10 dernières années qu'on doit examiner au moins une fois par an (selon la fiche d'enquête de la lèpre)

NB : Un récapitulatif annuel est à adresser à la DELIM avant le 15 janvier.

Date :

Animateur du Programme Lèpre

Signatures

Délégué du Ministère de la Santé

**Annexe 4 : Fiche de déclaration d'un nouveau cas de lèpre**  
**(Pour enregistrement et demande d'un N° central)**

ROYAUME DU MAROC  
 Programme National de Lutte contre la Lèpre  
 Région :

MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
 Province :

**Fiche de déclaration d'un nouveau cas de lèpre**

1. IDENTITE DU MALADE					
Nom et Prénom		Profession			
Date de naissance		Sexe			
Etat civil		Nombre d'enfants			
Adresse actuelle		Province d'origine			
Commune		Localité			
2. LISTE DES CONTACTS					
Noms des contacts vivants dans le même foyer	Age	Contacts familiaux (frères, sœurs, parents, cousins...)	Autres contacts (à préciser)		
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
3. RECHERCHE DE NOTION DE CONTAGE					
Existe-t-il des contacts connus lépreux dans l'entourage ? (si oui, remplir le tableau suivant)			Non	Oui	
N° national	Nom et prénom	Contacts familiaux	Contacts de voisinage (contacts lépreux vivant dans la même localité ou douar)		
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
4. CIRCONSTANCES DE DEPISTAGE					
Type de lèpre : <input type="radio"/> PB <input type="radio"/> MB	Diagnostic fait au niveau : <input type="radio"/> Provincial <input type="radio"/> Non Degré d'invalidité : <input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> Régional <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> 12	<input type="radio"/> National (CNL) Résultat : .....		
Date de début de la maladie	.....	<b>Dépistage actif</b>		<b>Dépistage passif</b>	
Diagnostic fait le :	... / ... / année.....	<input type="radio"/> Enquête foyer (équipe mobile CS) <input type="radio"/> Enquête foyer (équipe lèpre SIAAP) <input type="radio"/> Enquête lèpre ciblée <input type="radio"/> Caravane médicale		<input type="radio"/> Formation sanitaire <input type="radio"/> Malade lui-même <input type="radio"/> Famille du malade <input type="radio"/> Médecin privé	
Date d'attribution d'un numéro national	Jour.../mois...../année.....	Date fin du traitement		Mois/...../année.....	
Numéro national donné :	Numéro...../année.....				
Date de début du traitement	Mois/...../ année.....				

Date :

Signature :

## Annexe 5 : Fiche d'enquête lèpre

ROYAUME DU MAROC  
 MINISTÈRE DE LA SANTÉ  
 Programme National de Lutte contre la Lèpre  
 Région :

Province :

### FICHE D'ENQUÊTE LÈPRE

Page 1

Cas/ n° .... /.....

1. IDENTITE DU MALADE								
Nom et Prénom					Profession			
Date de naissance					Sexe			
Etat civil					Nombre d'enfants			
Adresse actuelle					Province d'origine			
Commune					Localité			
2. ENQUÊTE DE FOYER								
(Réalisée au niveau de la CS <input type="radio"/> , au niveau de la localité <input type="radio"/> )								
Noms des contacts vivants dans le même foyer (à examiner selon la fiche d'examen des contacts ci-jointe)	Age	Résultat de l'examen de dépistage				Chimio-prophylaxie par une seule dose de rifampicine (CSDR)		
		Absence de lésions	Autre diagnostic	Cas suspect de lèpre	Cas de lèpre confirmé	Contre-indication de la CSDR		Date d'administration de la CSDR
						Oui	Non	
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								
7.								
8.								
9.								
10.								
11.								
12.								
3. ENQUÊTE DE VOISINAGE								
(Equipe mobile CS <input type="radio"/> , Equipe lèpre SIAAP <input type="radio"/> ) Population totale de de la localité :								
Nombre de foyers examinés	Nombre de cas suspects	nombre de cas de lèpre confirmés	Nombre de cas d'autres dermatoses diagnostiqués	Chimio-prophylaxie par une seule dose de rifampicine		Date d'administration de la CSDR		
				Contre-indication de la CSDR	Non			
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
4. VERIFICATION DE LA FICHE								
<i>Fiche vérifiée par</i>					Date			
Nom					Qualité			
Objectif de l'enquête	- Nombre de contacts foyer prévus				- Nombre de contacts ayant reçu la CSDR			
					- Nombre de CI à la CSDR			
Observations					- Pourcentage			

Signatures :

Médecin chef CS

Animateur du Programme Lèpre

Délégué du Ministère de la Santé

## Annexe 6 : Fiche d'examen des contacts

<b>ROYAUME DU MAROC</b>  Région : Commune :	<b>MINISTÈRE DE LA SANTÉ</b>  Programme National de Lutte contre la Lèpre  Province : Localité :	Page 2	<b>FICHE D'EXAMEN DES CONTACTS</b> (Cas n° ..... / ..... )																	
Noms des contacts examinés	<b>Entretien</b>		Troubles de la sensibilité																	
	<b>Examen clinique</b>		<b>Sur le visage</b>		Une gêne à fermer les yeux ou à siffler															
	<b>Sur le corps</b>		Cicatrices																	
	<b>Sur les mains</b>		Amyotrophie																	
	<b>Sur les pieds</b>		steppage																	
	<b>Bacillo</b>		Mucus nasal																	
	<b>Sur le visage</b>		Effondrement du nez																	
	<b>Sur le visage</b>		Infiltrations arcades sourcilières et lobules des oreilles																	
	<b>Sur le visage</b>		Perte de cils et de sourcils																	
	<b>Sur le visage</b>		Ulcération ou plaies																	

\* : En années - : Absent, + : Présent

Date :  
 Médecin chef CS

Signatures :  
 Animateur du Programme Lèpre

Délégué du Ministère de la Santé



## **Annexe 8 : Fiche technique d'audit des cas de lèpre avec invalidité**

### **grade 2**

---

#### **Fiche technique**

Audit d'un nouveaux cas de lèpre diagnostiqué avec une invalidité grade 2

---

#### **1. Composition de l'équipe de l'audit :**

L'équipe de l'audit est présidée par le délégué du Ministère de la santé. Elle comprend :

- Le médecin chef du SIAAP
- L'animateur du programme lèpre
- Le responsable de la CPE
- Le médecin dermatologue
- Le médecin chef et l'infirmier major de la CS où réside le malade

#### **2. Objectifs de l'audit :**

##### **2.1 But :**

Cet audit vise à stimuler les activités visant à abréger les délais dans le diagnostic de la maladie et l'administration d'une polychimiothérapie qui devraient faire diminuer l'occurrence des nouveaux cas et par la suite, produire un recul de la transmission de la lèpre dans les communautés connues endémiques.

##### **2.2 Objectifs spécifiques :**

- Analyser le contexte et les circonstances de survenue de l'invalidité
- Dégager les causes du retard dans le diagnostic et la prise en charge
- Mettre en œuvre des mesures préventives et correctrices

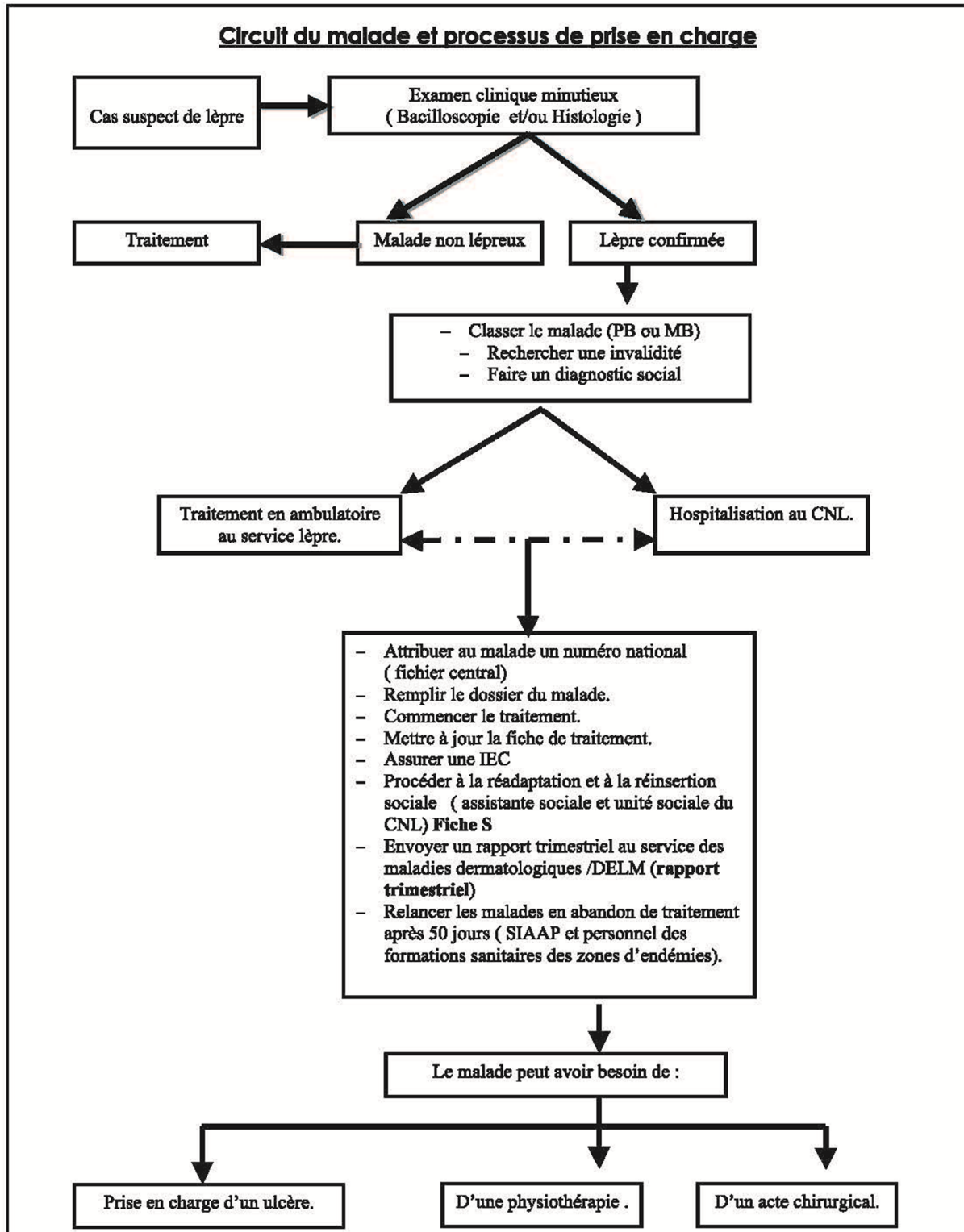
#### **3. Principaux points à aborder lors de l'audit :**

- Notion de contact dans la famille ou dans l'entourage
  - o Si c'est un contact : était-il sous surveillance par le passé ?
  - o Résultats des examens antérieurs ?
- Délai d'apparition de la maladie
- Contexte et circonstances d'apparition de la maladie
  - o Lieu de consultation : public, privé ?
  - o Soins prodigués au malade ?
- Causes du retard dans le diagnostic :
  - o Problème d'accès aux soins ? (accès géographique, accès financier, accès organisationnel)
  - o Problème de compétence du personnel
  - o Qualité d'accueil,
  - o Mauvaise organisation de la référence-contre référence ?
  - o Stigmatisation et discrimination ?
  - o Automédication ?
  - o Autres : à préciser

#### **4. Formulation des recommandations :**

Les mesures à prendre doivent être précises et la population cible et l'échéancier bien définis

## Annexe 9 : Circuit du malade





*Bibliographie*

- [1] Marc M, Nadine H, Thierry G, Romulo A, Jean-Yves C, Céline L, et al. On the Origin of Leprosy. *Science*. 2005 May: p. 1040-1042.
- [2] Ministère de la santé. Guide de lutte antilépreuse à l'usage des professionnels de santé. Rabat : Guide - Lèpre ; 2014.
- [3] Karamanou M. L'histoire de la lèpre. Service d'Histoire de la Médecine. J-C Bel & LP Fischer. Lyon: Histoire Médecine; 2010.
- [4] Ministère de la santé. Guide de lutte antilépreuse à l'usage des professionnels de santé. Rabat : Guide - Lèpre ; 2010.
- [5] Danielssen DC, Boeck CW. *Traité de la Spedalskhed ou éléphantiasis des Grecs*. Paris: Baillière; 1848, (traduit du norvégien).
- [6] Patrick B, Jean-Jacques L. Gerhard Hansen, une vie de lutte contre la lèpre. Elsevier Masson SAS. 2010 septembre: p. 974–80.
- [7] Hansen GA. Undersgøelser Angående Spedalskhedens Årsager (Investigations concerning the etiology of leprosy-translated and reprinted from the original, 1874). *Int J Lepr* 1955; 23: 307-9.
- [8] Getz B. Leprosy research in Norway, 1850–1900. *Med Hist* 1958; 2: 65-6.
- [9] Feldman WH. Gerhard Henrik Armauer Hansen. What did he see and when? *Int J Lepr* 1965; 33(Suppl): 412-6.
- [10] Hansen GA, Watt FB. *The memories and reflections of Dr. G. Armauer Hansen*. Berlin: German Leprosy Relief Association; 1976.
- [11] Trautman JR. A brief history of Hansen's disease. *Bull N Y Acad Med* 1984; 60: 689-95.
- [12] Kato L. The centenary of the leprosy bacillus. *Can Med Assoc J* 1973; 109: 627-8.
- [13] Irgens LM. The discovery of *Mycobacterium leprae*. *Am J Dermatopathol* 1984; 6: 337-43.

- [14] Karamanou M. L'histoire de la lèpre Service d'Histoire de la Médecine. J-C Bel & LP Fischer.Lyon: Histoire Médecine; 2010.
- [15] Reibel F, et al. Histoire et actualité du traitement de la lèpre. Journal des Anti-infectieux (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2015.01.004>.
- [16] Rees RJ, Pearson JM, Waters MF. Experimental and clinical studies on rifampicin in treatment of leprosy. Br Med J 1970; 1(5688): 89-92.
- [17] Pettit JH, Rees RJ. Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. Lancet 1964; 2(7361): 673.
- [18] OMS. Cinquième rapport Série de rapports techniques, n8 607. 1977
- [19] OMS. Polychimiothérapie contre la lèpre. Développement et mise en oeuvre depuis 25 ans. WHO/CDS/CPE/CEE/2004. 46; 2006.
- [20] Taha A. Évaluation de la pertinence du centre national de léprologie analyse stratégique. Huitième Cours de Maîtrise en administration Sanitaire et Santé Publique (2004-2006). Rabat : INAS ; 2007.
- [21] Ministère de la santé. Guide de lutte antilépreuse à l'usage des professionnels de la santé. PNLL. Rabat : Guide - Lèpre ; 1993.
- [22] Ministère de la santé. 10 années d'épidémiologie au service de la santé. Rabat : Guide - Lèpre ; 2000.
- [23] Ministère de la santé. Étude de la faisabilité de l'intégration de la stratégie de lutte contre la lèpre dans les services de soins de santé de base. Rabat : DELM ; 2006.
- [24] Idrissi Azzouzi A. « La lèpre au Maroc en 2004 ». Rabat : Bulletin de l'ALLF; 2006.
- [25] Grosset J. Mycobacterium leprae. Bactériologie médicale de Le Minor et Varon. Paris: Flammarion Medicine Science; 1987.
- [26] Cole S, Eiglemer K, Parkhill J. Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature 2001; 409:1007-11.

- [27] Williams DL, Gillis TP. Molecular detection of drug resistance in *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 2004; 75: 118-30.
- [28] Monot M, Honore N, Garnier T. On the origin of leprosy. *Science* 2005; 308: 1040-2.
- [29] Levy L, Ji B. The mouse foot-pad technique for cultivation of *Mycobacterium leprae*. *Lepr Rev* 2006; 77: 5-24.
- [30] Truman R. Leprosy in wild armadillo. *Lepr Rev* 2005; 76: 198-208.
- [31] Grover C, Nanda S, Garg VK, Reddy BS. An epidemiological study of childhood leprosy from Delhi. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 489-90.
- [32] Mahayan S, Sardana K, Bhushan P, Koranne RV, Mendiratta V. A study of leprosy in children, from a tertiary pediatric hospital in India. *Lepr Rev* 2006; 77: 160-2.
- [33] Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 338-81.
- [34] Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr* 1996; 34: 255-73.
- [35] Cervino A, Curnows A. Testing candidate genes that may affect susceptibility to leprosy. *Int J Lepr* 1997; 65: 456-9.
- [36] Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet* 2001; 27: 439-41.
- [37] Tosh K, Meisner S, Siddiqui MR, Balakrishnan K, Ghei S, Golding M, et al. A region of chromosome 20 is linked to leprosy susceptibility in a south Indian population. *J Infect Dis* 2002; 186: 1190-3.
- [38] Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. *Nat Genet* 2003; 33: 412-5.

- [39] Weekly epidemiological record / Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2 September 2016, 91th year/ 2 Septembre 2016, 91<sup>o</sup> année, No. 35, 2016, 91, 405–420.
- [40] Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet* 2004; 363: 1209-19.
- [41] Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med* 2003; 9: 525-32.
- [42] Sieling PA, Jullien D, Dalhem M. CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: Correlation with the effective host immunity. *J Immunol* 1999; 162: 1851-8.
- [43] Ochoa MT, Thoma-Uszynski S, Sieling PA, Sabet S, Cho S, Krensky AM, et al. Role of granulysin in immunity to leprosy. *Lepr Rev* 2000; 71(suppl): S115.
- [44] Nath I, Van Rood JJ, Mehra NK, Vaidya MC. Natural suppressor cells in human leprosy. *Clin Exp Immunol* 1980; 42: 203-10.
- [45] Bloom BR, Modlin RL, Salgame P. Stigma variations : observations on suppressor T-cells and leprosy. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 453-88.
- [46] Ng V, Zanazzi G, Timpl R, Talts JF, Saltzer JL, Brennan PJ, et al. Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of *Mycobacterium leprae*. *Cell* 2000; 103: 511-24.
- [47] Marques MA, Antonio VL, Sarno EN, Brennan PJ, Pessolani MC. Binding of a 2-laminins by pathogenic and non-pathogenic mycobacteria and adherence to Schwann cells. *J Med Microbiol* 2001; 50: 23-8.
- [48] Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun* 2003; 71: 1427-33.
- [49] Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborcht PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev* 2006; 77: 189-202.
- [50] Vanderborcht PR, Pacheco AG, Moraes MO. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients. *Genes Immun* 2007; 4: 320-4.

- [51] Alcais A, Van Thuc N, Hong Thai V, Abel L. La génétique épidémiologique identifie une nouvelle voie de réponse au bacille de la lèpre. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 45-7.
- [52] Ranque B, Alter A, Schurr E, Abel L, Alcais A. Leprosy: a paradigm for the study of human genetic susceptibility to infectious diseases. *Med Sci (Paris)* 2008; 24: 491-7.
- [53] Mokni M, Del Giudice P, Dupin N. *Dermatologie infectieuse*: Elsevier Masson; 2014.
- [54] OMS : Comité d'experts de la lèpre. Septième rapport. Série de rapports techniques, vol. 874. Genève : OMS ; 1998. p. 48.
- [55] Job CK, Baskaran B, Jayakumar J, Aschhoff M. Histopathologic evidence to show that indeterminate leprosy may be a primary lesion of the disease. *Int J Lepr* 1997; 65: 443-9.
- [56] Robin P. Lèpre. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-038-F-10, 2007. Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com).
- [57] Flageul B. Lèpre. Maladie de Hansen. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-370-A-10, 2010.
- [58] Monteiro LG, Campos WR, Orefice F, Grossi MA. Study of ocular changes in leprosy patients. *Indian J Lepr* 1998; 70: 197-202.
- [59] Pereira HL, Ribeiro SL, Pennini SN, Sato EI. Leprosy-related joint involvement. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 79-84.
- [60] Mandal SK, Sarkar RN, Sarkar P, Datta S, Bandyopadhyay R, Bandyopadhyay D, et al. Rheumatological manifestations of leprosy. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 165-6.
- [61] Meyer M, Ingen-Housz-Oro S, Ighilahriz O, Wendling J, Gaulier A, Levy-Weil F, et al. Polyarthritides and papular eruption revealing leprosy. *Rev Med Interne* 2008; 29:242-5.
- [62] Da Silva Junior GB, de Francesco Daher E. Renal involvement in leprosy: retrospective analysis of 461 cases in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 107-12.

- [63] Singh N, Bhatia A, lakra A, Arora VK, Bhattacharya SN. Comparative study of skin, lymph node, liver and bone marrow in patients with lepromatous leprosy. *Cytopathology* 2006; 17: 257-61.
- [64] Ferrari TC, Araujo MG, Ribeiro MM. Hepatic involvement in lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 2002; 73: 72-5.
- [65] Richens J. Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect* 2004; 80: 12-7.
- [66] Rea TH, Jerskey RS. Clinical and histologic variations among thirty patients with Lucio's phenomenon and pure and primitive diffuse lepromatosis (Latapi's lepromatosis). *Int J Lepr* 2005; 73: 169-88.
- [67] Vargas-Ocampo F. Diffuse leprosy of Lucio and Latapi: a histologic study. *Lepr Rev* 2007; 78: 248-60.
- [68] Pereyra SB, Danielo CA, Ponssa GJ, Consigli JE, PapaMB, Ghirardi G. Wade's histoid leprosy: three clinical presentations. *Int J Dermatol* 2007; 46: 944-6.
- [69] Kaur I, Dogra S, De D, Saikia UN. Histoid leprosy: a retrospective study of 40 cases from India. *Br J Dermatol* 2009; 160: 305-10.
- [70] Kumar B, Kaur I, Dogra S. Pure neuritic leprosy in India: an appraisal. *Int J Lepr* 2004; 72: 284-90.
- [71] Suneetha S, Sugamoni A, Chandi S, Kurian N, Chinoy JG, Chacko CJ. The development of cutaneous lesions during follow-up of patients with primary neuritic leprosy. *Int J Dermatol* 2005; 44: 224-9.
- [72] Fakhouri R, Sotto MN, Manini ML, Margarido LC. Nodular leprosy of childhood and tuberculoid leprosy: A comparative, morphologic, immunopathologic and quantitative study of skin tissue reaction. *Int J Lepr* 2003; 71: 218-26.
- [73] Lockwood DN, Sinha HH. Pregnancy and leprosy: a comprehensive literature review. *Int J Lepr* 1999; 67: 6-12.

- [74] Lawn SD, Lockwood DN. Leprosy after starting antiretroviral treatment. *BMJ* 2007; 334: 217-8.
- [75] Deps PD, Lockwood DN. Leprosy occurring as immune reconstitution syndrome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:966-8.
- [76] Ridley DS. A logarithmic index of bacilli in biopsies evaluation. *Int J Lepr* 1967; 35 (2): 187-93.
- [77] WHO. Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO study group. WHO technical report series. 1982; 675.
- [78] WHO Expert Committee on Leprosy. WHO Technical Report. Series n° 768. World Health Organization, 1988, Geneva.
- [79] Guide pour l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique. WHO/LEP/1995.1
- [80] Keita S, Faye O, Konare HD, et al. Evaluation de la classification clinique des nouveaux cas de lèpre. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 184.
- [81] Ji B. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Lepr Rev* 2001; 72 (1): 3-7.
- [82] Gelber RH, Balagon MV, Cellona RV. Relapse rate in MB leprosy patients treated with 2 years of WHO-MDT is not low. *Int J Lepr* 2004; 72(4): 493-500.
- [83] Report of the International leprosy association technical forum, 25-28 february 2002. Paris, France. *Lepr Rev* 2002; 73(Suppl June).
- [84] Cole St, Eiglemer K, Parkhill J, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001; 409: 1007-11
- [85] Torres P, Camarena JJ, Gomez JR, Gomez, et al. Comparison of PCR-mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts *Lepr Rev* 2003; 74 (1): 18-30.

- [86] Bang PD, Suzuki K, Phuong K, et al. Evaluation of polymerase chain reaction of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. *J Dermatol* 2009; 36: 269-76.
- [87] Jardim MR, Antunes SL, Santops AR, et al. Criteria for pure neural leprosy. *J Neurol* 2003; 250: 806-9.
- [88] Da Cunha FMB, Werneck BSc, Scola RH, et al. Pure neural leprosy: diagnostic value of the polymerase chain reaction. *Muscle Nerve* 2006; 33: 409-14.
- [89] Wechsler J. *Pathologie cutanée non tumorale*. Paris: Elsevier; 2005.
- [90] Bobin P. *Lèpre*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Maladies infectieuses*, 8-038-F-10, 2007. Disponibles sur [www.emc-consulte.com](http://www.emc-consulte.com)
- [91] Oskam L, Slim E, Buhner-Sekula S. Serology in leprosy research and control: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev* 2003; 74(3): 196-205.
- [92] Sinha S, Kannan S, Nagaraiu B, et al. Utility of serodiagnostic tests for leprosy: a study in an endemic population in South India. *Lepr Rev* 2004; 75(3): 266-73.
- [93] Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991; 62: 113-21.
- [94] Araoz R, Honore N, Banu S, Demangel C, Cissoko Y, Arama C, et al. Towards an immunodiagnostic test for leprosy. *Microb Infect* 2006; 8: 2270-6.
- [95] Vijayakumar P, Manimozhi N, Jesusadan K. Incidence of late lepra reaction among multibacillary patients after MDT. *Int J Lepr* 1995; 63: 18-22.
- [96] Expert WHO. Committee on Leprosy. Seventh Report. WHO Technical Report Series no 874. Geneva: World Health Organization; 1998.
- [97] Pannikar V, Jesudasan K, Vijayakumar P, Christian M. Relapse or late reversal reaction? *Int J Lepr* 1989; 57: 526-8.
- [98] De Carsalade GY, Wallach D, Spindler E, Pennec J, Cottenot F, Flageul B. Daily multidrug therapy for leprosy: a fourteen years experience. *Int J Lepr* 1997; 66: 30-43.

- [99] Couppié P, Sainte-Marie D, About V, Heid E, Pradinaud R. Bullous erythema nodosum leprosum. A case report in French Guiana. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 188-90.
- [100] Magaña M, Fernández-Díez J, Magaña ML. Lucio's phenomenon is a necrotizing panvasculitis: mostly a medium-sized granulomatous arteritis. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 555-60.
- [101] Rist N, Bloch F, Hamon V. Action inhibitrice du sulfamide et d'une sulfone sur la multiplication in vitro et in vivo du bacille tuberculeux aviaire. *Ann Inst Pasteur* 1940; 64: 203-37.
- [102] Faget GH. Chemotherapy of leprosy. *Int J Lepr* 1947; 15(1): 7-14.
- [103] Lowe J. Treatment of leprosy with diamino-diphenyl sulphone by mouth. *Lancet* 1950; 1(6596): 145-50.
- [104] Barry VC, Belton JG, Conalty ML, Denny JM, Edward DW, O'Sullivan JF, et al. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature* 1957; 179(4568): 1013-5.
- [105] Browne SG, Hogerzeil LM. B663 in the treatment of leprosy. Preliminary report of a pilot trial. *Lepr Rev* 1962; 33: 6-10.
- [106] Yano T, Kassovska-Bratinova S, Teh JS, Winkler J, Sullivan K, Isaacs A, et al. Reduction of clofazimine by mycobacterial type 2 NADH: quinone oxidoreductase: a pathway for the generation of bactericidal levels of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2011; 286(12): 10276-87.
- [107] Legendre DP, Muzny CA, Swiatlo E. Hansen's disease (Leprosy): current and future pharmacotherapy and treatment of disease-related immunologic reactions. *Pharmacotherapy* 2012; 32(1): 27-37.
- [108] Shepard CC, Chang YT. Activity of antituberculosis drugs against *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 1964; 32: 260-71.

- [109] Grumbach F. Activité antituberculeuse expérimentale de deux dérivés de phénazine pigmentée (B663 et B720) seuls et associés à d'autres antituberculeux (isoniazine et éthionamide). *Ann Inst Pasteur* 1960; 99: 567-85.
- [110] Aung KJ, Van Deun A, Declercq E, Sarker MR, Das PK, Hossain MA, et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multi-drug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(10): 1180-7.
- [111] Guelpa-Lauras CC, Perani EG, Giroir AM, Grosset JH. Activities of pefloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1987; 55(1): 70-7.
- [112] Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, N'Deli LN. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1990; 58(2): 281-95.
- [113] Pardillo FE, Burgos J, Fajardo TT, Dela Cruz E, Abalos RM, Paredes RM, et al. Powerful bactericidal activity of moxifloxacin in human leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(9): 3113-7.
- [114] OMS. Chimiothérapie de la lèpre Série de rapports techniques, n° 847. 1994.
- [115] Ji B, Jamet P, Perani EG, Bobin P, Grosset JH. Powerful bactericidal activities of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1993; 168(1): 188-90.
- [116] Franzblau SG, Hastings RC. In vitro and in vivo activities of macrolides against *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(12): 1758-62.
- [117] Chan GP, Garcia-Ignacio BY, Chavez VE, Liveló JB, Jimenez CL, Parrilla ML, et al. Clinical trial of clarithromycin for lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(3): 515-7.
- [118] Lounis N, Guillemont J, Veziris N, Koul A, Jarlier V, Andries K. R207910 (TMC207): a new antibiotic for the treatment of tuberculosis. *Med Mal Infect* 2010; 40(7): 383-90.

- [119] Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Gohlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307(5707): 223-7.
- [120] Ji B, Chauffour A, Andries K, Jarlier V. Bactericidal activities of R207910 and other newer antimicrobial agents against *Mycobacterium leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(4): 1558-60.
- [121] WHO Expert Committee on Leprosy. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2012; 968: 1-61.
- [122] Alam K, Butlin CR, Pahan D, Kumar S, Chowdhury S. Long-term follow-up of ROM treated cases. *Lepr Rev* 2007; 78: 160.
- [123] Cambau E, Bonnafous P, Perani E, Sougakoff W, Ji B, Jarlier V. Molecular detection of rifampin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy. *Clin Infect Dis* 2002; 34(1): 39-45.
- [124] WHO. Programme for Elimination of Leprosy. A guide to eliminating leprosy as a public health problem. WHO/LEP/98.1, Geneva, 1998.
- [125] Marlowe SN, Leekassa R, Buzuneh E. Response to ciclosporin treatment in Ethiopian and Nepali patients with severe leprosy type 1 reactions. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 1004-12.
- [126] Marlowe SN, Hawksworth RA, Butlin CR, Nicholls PG, Lockwood DN. Clinical outcomes in a randomized controlled study comparing azathioprine and prednisolone versus prednisolone alone in the treatment of severe leprosy type 1 reactions in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98: 602-9.
- [127] Report of the International Leprosy Association Technical Forum. 25-28 February 2002, Paris, France. *Lepr Rev* 2002; 74(suppl): 1-93.
- [128] Laffitte E. The revival of thalidomide: an old drug with new indications. *Rev Prat* 2006; 56: 1977-83.

- [129] Walker SL, Waters MF, Lockwood DN. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 2007; 78: 197-215.
- [130] De Carsalade GY, Achirafi A, Flageul B. Pentoxifylline for erythema nodosum leprosum. *J Dermatol* 2003; 30: 64-8.
- [131] Burdick AE, Ramirez CC. The role of mycophenolate mofetil in the treatment of leprosy reactions. *Int J Lepr* 2005; 73: 127-8.
- [132] Verma KK, Srivasta P, Minz A, Verma K. Role of azathioprine in preventing recurrences in a patient with recurrent erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 2006; 77: 225-9.
- [133] Faber WR, Jensema AJ, Goldschmidt WF. Treatment of recurrent erythema nodosum leprosum with infliximab. *N Engl J Med* 2006; 355: 739.
- [134] Debray M, Hanslik T, Avansi MA, Pabion B, Lortholary O. Surgical decompression treatment of leprous neuritis at the Bom-Pastor Hospital (Brazilian Amazonia). *Rev Med Interne* 2001; 22: 1188-95.
- [135] Chaise F. Current management of hand leprosy. *Chir Main* 2004; 23: 1-6.
- [136] Moet FJ, et al. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 761-764.
- [137] Setia MS, Steinmaus C, Ho Cs, Rutherford GW. The role of BCG prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 162-70.
- [138] OMS. Premier rapport série de rapports techniques, n° 71.1953.
- [139] Pettit JH, Rees RJ. Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. *Lancet* 1964; 2(7361): 673—4.
- [140] OMS. Cinquième rapport Série de rapports techniques, n° 607.1977.
- [141] OMS. Polychimiothérapie contre la lèpre. Développement et mise en œuvre depuis 25 ans.WHO/CDS/CPE/CEE/2004. 46; 2006

- [142] WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organ Tech Rep Ser 1998; 874: 1-43
- [143] World Health Organization. Leprosy Control Programme. Towards elimination of leprosy. Geneva : World Health Organization ; 1991.
- [144] World Health Assembly resolution WHA 44.9 on Leprosy. Geneva, World Health Organization, 1991.
- [145] Organisation Mondiale de la Santé. La stratégie de la dernière ligne droite pour éliminer la lèpre en tant que problème de santé publique, questions et réponses, deuxième édition 2003, WHO/ CDS/CPE/CEE/2003.37.
- [146] Organisation mondiale de la Santé : Stratégie mondiale pour réduire davantage la charge de morbidité due à la lèpre et soutenir les activités de lutte contre la lèpre (Plan stratégique 2006-2010), WHO/CDS/CPE/ CEE/2005. 53.
- [147] Organisation mondiale de la Santé : Stratégie mondiale renforcée pour réduire davantage la charge de la lèpre 2011-2015: Directives opérationnelles, SEA-GLP-2009. 4.
- [148] Stratégie mondiale de lutte contre la lèpre 2016-2020: Parvenir plus rapidement un monde exempt de lèpre. New Delhi, Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de l'Asie du Sud-Est, 2016.
- [149] Weekly epidemiological record/ Relevé épidémiologique hebdomadaire. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion, Situation de la lèpre dans le monde, 2015: l'heure est à l'action, à la responsabilisation et à l'inclusion. 2 September 2016, 91th year/ 2 Septembre 2016, 91<sup>o</sup> année, No. 35, 2016, 91, 405–420 .
- [150] Rollier R, Rollier M, Sekkat A, et Coll, La lèpre au Maroc, 1er Janvier 1950 au 31 Décembre, congrès des léprologues de langue française, Casablanca les 1,2,3 et 4 Novembre 1981.

- [151] Ministère de la santé. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Service de maladie dermatologiques. Données épidémiologiques de la lèpre au Maroc à la fin de l'année 2016. Rabat : DELM/ SMD ; 2016.
- [152] Barry VC, Belton JG, Conalty ML, Denny JM, Edward DW, O'Sullivan JF, et al. A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity. *Nature* 1957; 179(4568): 1013-5.
- [153] Browne SG, Hogerzeil LM. B 663'' in the treatment of leprosy. Preliminary report of a pilot trial. *Lepr Rev* 1962; 33: 6-10.
- [154] Delhom A. Chirurgie de la main lépreuse : Place de P. Bourrel dans son développement [Thèse]. Chirurgie générale : Marseille ; 2014. 213.
- [155] WHO. The final push strategy to eliminate leprosy as a public health problem: Questions & Answers. Geneva: First Edition; 2002.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .

## مرض هانسن: الجوانب السريرية، التطورية، العلاجية والمستجدات الوبائية في العالم والمغرب

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد: أبو بكر بنجيلاني**

المزاد في: 16 نونبر 1989 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

**الكلمات الأساسية:** عصبية هانسن - طيف المرض - الجذام الجذامي - الجذام السلبي - علاج كيميائي متعدد.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال