

## MYCOBACTERIUM LEPRAE

*Mycobacterium leprae* est un parasite strict de l'homme.

La découverte en 1975, de l'infection naturelle du tatou puis celle du singe Mangabey, conduit à reconsidérer la notion de parasitisme strict pour l'homme de cette bactérie.

### I/ Caractères bactériologiques

#### 1°) Morphologie

*Mycobacterium leprae* est un bacille acido-alcool-résistant, de 1 à 8 µm de long sur 0,25 à 0,30 de large, à extrémités arrondies.

Dans les tissus infectés, surtout chez les malades atteints de lèpre lépromateuse, les bacilles sont groupés en amas plus ou moins arrondis ou **globi**. Lorsque les amas sont petits, les bactéries sont rangées parallèlement et donnent des images de cordes ou des ébauches de corde.

#### 2°) Culture

La culture de *Mycobacterium leprae* n'a pas été obtenue in vitro, sur milieu artificiel. Elle a été obtenue chez le rongeur (souris, rat) immunocompétent ou immunodéprimé, chez le tatou ainsi que chez le singe.

#### 3°) Caractères biochimiques

##### a) Oxydation de la D-dihydroxyphénylalanine (DOPA)

Les suspensions de *Mycobacterium leprae* extraites de l'homme ou du tatou sont capables d'oxyder les diphénols.

La D-dihydroxyphénylalanine (DOPA) est le substrat le plus utilisé puisque les diphénoloxydases animales et celles des autres mycobactéries ne peuvent pas oxyder ce produit.

##### b) Métabolisme de l'oxygène et hydrolases

Une activité superoxyde-dismutase et peroxydase a été identifiée.

Une N-acétyl-β-glucosamidase, une β-glucuronidase et une phosphatase acide ont été identifiées à la surface de *Mycobacterium leprae*.

#### 4°) Structure

##### a) Paroi

Le peptidoglycane contient en alternance la N-acétyl-glucosamine et l'acide N-glycolylmuramique comme les autres mycobactéries. Dans les chaînes térapeptidiques le premier acide aminé est la glycine au lieu de la L-alanine. Les autres acides aminés sont, dans l'ordre, l'acide D-isoglutamique, l'acide méso-diaminopimélique et la D-alanine.

En dehors du peptidoglycane existe un lipopolysaccharide composé d'une chaîne ramifiée d'arabino-galactane, le galactose et l'arabinose existant sous la forme furanose estérifiée avec de longues chaînes d'acides mycoliques et d'acides mycosérosiques.

## b) Capsule

C'est un glycolipide phénolique. Il est caractérisé par l'association de 3 sucres et d'un composé lipidique : le phthiocérol-dimycocérosate.

## c) Lipo-arabinomannane (LAM-B)

C'est un lipopolysaccharide (LPS) phosphorylé contenant de l'arabinose et du mannose, qui serait un antigène dominant et un élément important de la paroi de *Mycobacterium leprae*.

Ce LPS, appelé LAM-B, jouerait chez les mycobactéries un rôle équivalent à celui des acides lipoteichoïques chez les bactéries à Gram positif et pourrait être important dans la reconnaissance par les macrophages et peut-être l'immunité croisée avec les autres mycobactéries.

## II/ Physiopathologie

### 1°) Pouvoir pathogène chez l'homme

*Mycobacterium leprae* est l'agent pathogène de la lèpre, affection cutané-nerveuse.

Selon la résistance immunitaire de l'hôte, la lèpre se présente après une phase initiale **indéterminée**, soit une forme **polaire**, soit sous une forme *intermédiaire* ou **borderline**.

L'une des deux formes polaires est la **lèpre tuberculoïde** paucibacillaire. L'autre forme polaire est la **lèpre lépromateuse** riche en bacilles (multibacillaire).

### 2°) Pouvoir pathogène naturel chez l'animal

Quelques tatous et un singe Mangabey ont été trouvés atteints d'une maladie cutané-nerveuse, dont les caractéristiques pathologiques et l'agent étiologique étaient les mêmes que ceux consécutifs à l'inoculation expérimentale de *Mycobacterium leprae*.

### 3°) Pouvoir pathogène expérimental

*Mycobacterium leprae* détermine un granulome microscopique dans le coussinet plantaire de la souris. C'est une infection auto-limitante qui ne s'accompagne pas de lésions lépreuses.

Seuls le tatou et le singe Mangabey normaux développent après injection de *Mycobacterium leprae* des lèpres expérimentales qui ressemblent à la lèpre humaine de type lépromateux.

### 4°) Pathogénie

Les raisons pour lesquelles un sujet contaminé par *Mycobacterium leprae* reste sain, ou développe une lèpre de type tuberculoïde ou de type lépromateux sont vraisemblablement multifactorielles : intensité de la contamination, sensibilité génétique, état nutritionnel, âge... Dans tous les cas, puisque *Mycobacterium leprae* est une bactérie intracellulaire obligatoire, son pouvoir pathogène est lié à sa capacité à être phagocyté par un macrophage, à survivre et à se multiplier en son sein. Il est possible que la production par *Mycobacterium leprae* d'une quantité importante de glycolipide phénolique joue un rôle important pour sa protection dans le macrophage.

### III/ Diagnostic

#### 1°) Examen direct

##### a) Prélèvements

Des frottis de pulpe dermique sont effectués à partir d'une lésion ou mieux de deux lésions cutanées, ainsi que des deux lobules des oreilles. On fait un frottis du mouchage nasal.

Les prélèvements doivent consister en pulpe dermique et non en sang, la zone cutanée à prélever doit être rendue exsangue par pincement soigneux, avant et pendant l'incision. L'incision doit avoir 0,2 à 1 mm de profondeur et 5 mm de longueur et doit être faite avec la pointe d'un bistouri stérile.

##### b) Examen microscopique

La lecture des frottis colorés par une méthode proche de celle de ZIEHL-NEELSEN doit porter sur 25 à 100 champs microscopiques selon la richesse en bacilles.

Les résultats sont exprimés quantitativement selon l'échelle de RIDLEY.

Echelle de RIDLEY

Nombre e bacilles	Indice bactériologique
Pas de bacilles sur 100 champs microscopiques	0
1 à 9 bacilles sur 100 champs	+ (1)
1 à 9 bacilles sur 10 champs	++ (2)
1 à 9 bacilles par champ	+++ (3)
10 à 99 bacilles par champ	++++ (4)
100 à 999 bacilles par champ	+++++ (5)
1000 bacilles et plus par champ	++++++ (6)

#### 2°) Examen histologique

L'examen histologique d'une lésion cutanée permet de préciser la forme de la lèpre et la nature plus ou moins granulomateuse de la réaction inflammatoire.

#### 3°) Réaction de MITSUDA

L'examen immunologique traditionnel est l'injection intradermique d'une suspension de *Mycobacterium leprae* récoltés chez l'homme ou le tatou et tués par la chaleur, réaction à la lépromine connue sous le nom de réaction de MITSUDA.

Un mois plus tard, les sujets capables de montrer une réponse granulomateuse à l'égard de *Mycobacterium leprae* réagissent en développant au point d'injection une induration rouge d'au moins 3 mm de diamètre. Les sujets qui en sont incapables, ne réagissent pas.

La Réaction de MITSUDA est positive chez les malades atteints de lèpre appartenant au pôle tuberculoïde et négative chez les autres.

Elle est positive chez les sujets sains, exposés ou non à la contamination par *Mycobacterium leprae*, mais capables de développer une réaction de défense spécifique.

Elle est négative chez les sujets exposés incapables de montrer une réaction de défense spécifique.

L'interprétation de la réaction de MITSUDA chez les sujets non malades est onc délicate.

#### **4°) Le dosage des anticorps anti-glycolipide phénolique**

Il se fait par la méthode ELISA.

Près de 96 % des lépromateux ont des anticorps anti-glycolipide phénolique contre 50 à 60 % des tuberculoïdes.

Le taux des anticorps baisse lentement sous traitement.

#### **IV/ Traitement**

##### **1°) Traitement préventif**

La meilleure prévention de la lèpre est le diagnostic précoce des cas de lèpre et leur traitement régulier.

Il n'y a pas de vaccination spécifique. L'efficacité du B.C.G. est encore controversée.

##### **2°) Traitement curatif**

Le traitement de la lèpre est fondé sur la polychimiothérapie.

Quatre antibiotiques sont disponibles :

- les sulfones, en particulier la di-amino-diphénylsulfone ou sulfone-mère ou dapsone ;
- la rifampicine ;
- la clofazimine ;
- les thioamides : éthionamide et prothionamide.

Autres antibiotiques :

- Les nouvelles quinolones : la péfloxacinine, l'ofloxacinine, la sparfloxacinine, la clinafloxacinine, la moxifloxacinine. La péfloxacinine et l'ofloxacinine possèdent une activité bactéricide sur *M. leprae* dans le modèle murin. L'association ofloxacinine + dapsone est synergique, par contre l'association ofloxacinine + rifampicine est additive. Une nette amélioration a été observée chez les malades lépromateux traités par l'ofloxacinine (200 mg x 12 h) ou la péfloxacinine (400 mg x 12 h). La clinafloxacinine a une bonne activité sur *M. leprae*. Des études ont démontré une excellente activité de la moxifloxacinine dans les modèles expérimentaux murins.
- Les cyclines : la minocycline
- Les macrolides : la clarithromycine

Selon les recommandations de l'OMS, les cas de lèpre paucibacillaire, doivent être traités pendant 6 mois, avec une prise quotidienne de 100 mg de sulfone et une prise mensuelle de 600 mg de rifampicine. Les autres cas de lèpre (considérés comme multibacillaires), doivent être traités pendant un minimum de 2 ans par chimiothérapie triple comportant quotidiennement 100 mg de sulfone et 50 mg de clofazimine et mensuellement 600 mg de rifampicine et 300 mg de clofazimine.

L'association rifampicine + ofloxacinine + minocycline (ROM) est efficace dans tous les cas de lèpre.

Au maximum les cas multibacillaires de lèpre doivent être traités jusqu'à négativation complète de l'indice bactériologique.