

Nouveaux défis dans la lutte contre la lèpre*

F Portaels** et B de Jong***

Mots-clés: Lèpre, *Mycobacterium leprae*, élimination, tatous, zoonose.

Résumé: Au niveau mondial, la lèpre est la deuxième mycobactériose la plus fréquente après la tuberculose. La résolution de l'OMS d'éliminer la lèpre en tant que problème de santé publique pour l'an 2000, a abouti à une réduction spectaculaire de la prévalence mais pas de l'incidence. Les taux de détection des nouveaux cas sont restés stables depuis plus d'une décennie, ce qui témoigne d'une transmission non interrompue. Cette stabilité est due à plusieurs facteurs tels que la perte d'expertise et d'intérêt vis-à-vis de la lèpre, le dépistage tardif des cas, une transmission à partir de personnes infectées asymptomatiques et à l'existence aux Etats-Unis, d'un réservoir animal (le tatou à neuf bandes). La mise au point des tests rapides pour le dépistage des malades et des personnes infectées est prioritaire, de même que le développement d'un vaccin spécifique. Ces divers éléments devront être pris en compte pour atteindre l'élimination complète de la lèpre.

Trefwoorden: Lepra, *Mycobacterium leprae*, eliminatie; gordeldieren; zoönose.

Samenvatting: *Nieuwe uitdagingen in de strijd tegen leproza*. Lepra is op wereldvlak de tweede meest voorkomende mycobacteriële ziekte na tuberculose. Het besluit van de WHO (World Health Organization) om tegen het jaar 2000 lepra te elimineren heeft tot een dramatische reductie van de prevalentie geleid, maar niet van de incidentie. De ontdekkingssgraad van nieuwe gevallen is gestabiliseerd tijdens het laatste decennium, wat aangeeft dat de overdracht verdergaat. Deze stabilisering is te wijten aan verschillende factoren zoals het verlies aan expertise en aan belangstelling voor lepra, het laattijdige opsporen van gevallen, een overdracht vertrekkend uit asymptomatische geïnfecteerde personen, het bestaan in de USA van een dierlijk reservoir (het gordeldier met negen strepen). Prioritair is het op punt stellen van sneltesten ter opsporing van zieke en geïnfecteerde personen, en daarnaast de ontwikkeling van een specifiek vaccin. Men zal met al deze elementen rekening moeten houden, wil men tot de volledige uitroeiing van lepra komen.

Keywords: Leprosy, *Mycobacterium leprae*, elimination, armadillo, zoonosis.

Summary: *New challenges for leprosy control*. Leprosy is the second most frequent mycobacterial disease worldwide after tuberculosis. The WHO resolution to eliminate leprosy as a public health problem by the year 2000 resulted in a dramatic reduction of the prevalence but not the incidence. Detection rates of new cases rates have stabilized over the last decade indicating that the transmission is clearly continuing. This stability is due to several factors such as loss of expertise and interest for leprosy, transmission occurring via asymptomatic infected persons and presence of an animal reservoir in the USA (nine banded armadillo). Development of rapid tests for early diagnosis of the disease and detection of infected persons, and the development of a specific vaccine are a priority. All these elements should be taken into account to reach the complete elimination of leprosy.

* Communication présentée à la séance commune des trois classes le 16 janvier 2014.

** Membre titulaire honoraire de l'Académie. Mycobacteriology Unit, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, België.

E-mail: portaels@itg.be

*** Mycobacteriology Unit, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, België.

Préambule

Au cours du 18^e Congrès International de la lèpre qui s'est tenu à Bruxelles du 16 au 19 septembre 2013, un hommage particulier a été rendu au Professeur Michel F Lechat qui nous a quittés le 28 février 2014. Nous souhaiterions lui dédier cet article car le Professeur Lechat nous a toujours encouragés dans nos recherches sur la lèpre et autres maladies mycobactériennes telles que l'ulcère de Buruli.

Introduction

La lèpre fait partie des 17 maladies tropicales négligées officiellement reconnues par l'OMS (WHO 2012).

En 1991, l'Assemblée Mondiale de la Santé s'était donné pour but, à échéance de l'an 2000, l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique, à savoir la réduction de sa prévalence à moins de 1 cas pour 10 000 habitants (WHO 1993; Noordeen 1995). Cette stratégie d'élimination avait déterminé l'engagement des gouvernements, du personnel de santé et des bailleurs de fonds à conjuguer leurs efforts pour atteindre cette cible. En 2000, un taux de prévalence de moins de 1/ 10 000 avait pu être atteint dans la plupart des pays endémiques mais pas dans la totalité d'entre eux (Lechat 1999), ce qui décida l'OMS à reporter la date-butoir de l'élimination à 2005 (Lockwood et al 2014). En 2006, la cible de l'élimination fut abandonnée par l'OMS qui lui substitua celle de la prévention des incapacités (WHO 2006).

Actuellement, l'échéance de l'élimination globale de la lèpre est reportée à 2020 (WHO 2012). Entretemps, cette stratégie a eu des conséquences imprévisibles évoquées récemment par Bobin (2013) et par Lockwood et al (2014).

Notre article a pour objectif d'analyser les conséquences imprévues des campagnes d'élimination et d'exposer les défis rencontrés actuellement dans la lutte contre la lèpre.

Epidémiologie

La lèpre est une maladie infectieuse causée par *Mycobacterium leprae*. Au niveau mondial, elle occupe, après la tuberculose, le deuxième rang des infections humaines dues à des mycobactéries.

Bien qu'elle soit mentionnée depuis l'Antiquité dans l'Histoire de plusieurs civilisations, d'après des études récentes du génome de *M. leprae*, c'est en Afrique de l'Est que semble se situer l'origine de la lèpre (Monot 2005).

En 1985, la maladie était prévalente dans 122 pays avec 5,2 millions de cas, principalement détectés dans les pays en développement. Grâce à l'utilisation d'une polychimiothérapie efficace, qui a permis de réduire de manière significative la durée du traitement, une chute spectaculaire de la prévalence a été observée. A partir de 2005, la prévalence et l'incidence de la lèpre gravitent aux alentours de 200.000 cas, avec, depuis lors, plus de 200.000 nouveaux cas découverts chaque année, principalement en Afrique, Amérique du Sud et Asie (Smith et al 2014). En 2012, 115 pays de par le monde ont rapporté à l'OMS un total de 232 857 nouveaux cas, marquant une recrudescence par rapport au total notifié en 2011 (226 626). Cependant, moins de 20 pays ont signalé plus de 1000 nouveaux cas de lèpre (OMS 2013). Ces statistiques sont basées sur les cas déclarés à l'OMS par les Etats ; or, en réalité, tous les cas ne sont pas déclarés. En effet, les pays ont subi des pressions pour que la cible d'élimination soit atteinte, ce qui a eu pour résultat la non-déclaration de certains cas et des changements de stratégie afin de corroborer, du moins sur papier, la cible de l'élimination. A titre d'exemple, certains pays, comme l'Inde, ont mis fin aux activités de dépistage actif des cas et à l'examen des contacts. On estime qu'actuellement, en Inde, environ la moitié des cas de lèpre reste non déclarée (Lockwood et al 2014).

D'une manière générale, il y a donc probablement beaucoup plus de cas de lèpre que ceux officiellement rapportés.

La stabilité de l'incidence au cours de la dernière décennie témoigne d'une transmission toujours active de la bactérie. Comme nous le verrons plus loin, plusieurs facteurs peuvent en être tenus responsables : des problèmes au niveau des programmes de dépistage, mais aussi des problèmes de diagnostic et de traitement tardif des cas, le long temps de latence entre l'infection et les manifestations cliniques ainsi qu'une transmission à partir de porteurs sains (Lockwood et al 2014).

Diagnostic clinique

La lèpre se présente principalement sous forme de lésions cutanées. *M. leprae* attaque la peau, les muqueuses respiratoires et les nerfs périphériques, et peut aussi, dans les formes diagnostiquées et traitées tardivement (formes historiques) envahir des organes internes comme les yeux, les testicules, les reins et les os.

Le temps d'incubation de la lèpre est long. Il peut prendre entre 2 et 15 ans (Lockwood et al 2014).

Il existe plusieurs formes cliniques de lèpre. En 1966, se basant sur des critères cliniques, bactériologiques, immunologiques et histologiques, Ridley et Jopling ont distingué cinq formes (Ridley & Jopling 1966) : Tuberculoïde Tuberculoïde (TT), Borderline Tuberculoïde (BT), Borderline Borderline (BB), Borderline Lépromateuse (BL) et Lépromateuse Lépromateuse (LL), les formes tuberculoïdes (paucibacillaires) et lépromateuses (multibacillaires) constituant les deux extrêmes du spectre de la lèpre et les formes « borderline » correspondant aux formes de transition.

Trente ans plus tard, pour raisons opérationnelles, l'OMS a simplifié cette classification en se basant uniquement sur le nombre de lésions cutanées. Les patients sont classés en deux catégories : les patients « paucibacillaires » (PB) présentant au plus 5 lésions cutanées et les patients « multibacillaires » (MB) présentant plus de cinq lésions cutanées (Parkash et al 2009). Si cette classification a l'avantage d'être adaptée à la réalité du terrain - car elle ne requiert pas d'examens bactériologiques et permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients -, elle peut poser problème tant au niveau du diagnostic différentiel qu'à celui des durées de traitement prescrites, qui peuvent se révéler inadaptées à la forme de lèpre (Rodrigues & Lockwood, 2011).

Diagnostic de laboratoire

Bien que le diagnostic de la lèpre soit à l'heure actuelle essentiellement basé sur des critères cliniques, la maladie peut être confirmée par des tests de laboratoire tels que :

- la mise en évidence des bacilles acido-alcoololo-résistants par examen direct ;
- l'amplification génique par réaction en chaîne par la polymérase (PCR) ;
- l'histopathologie.

M. leprae est un bacille non cultivable et ne sera probablement jamais cultivable in vitro. En effet, son génome représente un cas extrême d'évolution réductive ; seule la moitié du génome de *M. leprae* contient des gènes fonctionnels. La disparition de certaines voies métaboliques explicite à la fois la longueur du temps de génération de la bactérie (environ deux semaines), celle du temps d'incubation de la maladie (de 2 à 15 ans) et son incultivabilité in vitro (Walsh et al 2010, Singh & Cole 2011).

La découverte d'un glycolipide phénolique (PGL-1) très antigénique et spécifique de *M. leprae* (Hunter & Brennan, 1981), a permis de mettre au point un test sérologique ELISA pouvant détecter des anticorps contre ce PGL-1 (Cho et al 1983) ; de tels anticorps peuvent être détectés chez les patients MB et chez certains contacts domestiques (Araújo et al 2012). La positivité du sérodiagnostic anti-PGL-1 est en moyenne de 78% pour les MB et 23% pour les PB. Chez les sujets-contacts, elle varie entre 2 et 18%, les résultats les plus élevés (18,4%) étant obtenus pour des contacts de patients MB (Moura et al 2008). Le sérodiagnostic est surtout utilisé pour la

surveillance des contacts de patients MB et pour le dépistage des personnes infectées mais asymptomatiques.

De nouveaux tests rapides pour la mise en évidence d'anticorps anti-PGL-1 ont été développés récemment (Stephani et al 2012). Duthie et al (2014) ont mis au point un test rapide (NDO-LID) détectant des anticorps anti-PGL-1 (contre NDO, un disaccharide synthétique ressemblant au disaccharide du PGL-1) ainsi que des anticorps contre une protéine chimérique (LID), résultat de la fusion de deux antigènes spécifiques de *M. leprae*. Ces tests rapides permettent le dépistage précoce des cas de lèpre MB et 30% des patients PB, ainsi que le dépistage des sujets-contacts présentant un risque élevé de développer une lèpre-maladie (Duthie et al 2014).

La détection précoce des cas et des personnes infectées (non malades) s'avère essentielle pour l'amélioration du contrôle de la lèpre. En effet, étant donné le temps d'incubation de la lèpre qui peut être extrêmement long, les risques de transmission à partir de cas précoces et de sujets contacts peuvent être élevés.

En pratique, la confirmation du diagnostic clinique par voie d'examens de laboratoire est rarement effectuée sur le terrain faute de moyens logistiques.

Actuellement, il n'existe pas de test diagnostique extemporané fiable et peu coûteux, pouvant être pratiqué « *in situ* » (« point-of-care » test). Le développement d'un tel « point-of-care » test, applicable sur le terrain, est donc une priorité et les chercheurs travaillent actuellement à sa mise au point (Duthie et al 2014).

Traitemen

La maladie peut être traitée efficacement par des antibiotiques antimycobactériens (rifampicine, dapsone et clofazimine). La rifampicine est un puissant bactéricide, dont une seule dose est capable de tuer plus de 99% des bacilles viables (Ranke et al 2007). La durée du traitement diffère pour les patients PB (6 mois) et pour les patients MB (12 mois). Afin de prévenir les rechutes, un traitement de plus longue durée devrait néanmoins être administré à certains patients MB dont l'indice bactériologique avant traitement est très élevé (Gelber & Grosset 2012).

Des cas de résistance à la dapsone et à la rifampicine ont été rapportés dans plusieurs pays endémiques mais l'ampleur du problème de la résistance au niveau mondial reste mal connue (Scollard et al 2006).

Des rechutes, dues ou non à des bacilles résistants aux antibiotiques, peuvent se manifester après traitement par polychimiothérapie. D'une manière générale, les taux de rechutes varient entre 2 et 5% suivant les pays mais ces pourcentages sont intimement liés à la durée du suivi des patients. Jusqu'à 21% de rechutes ont été observés aux Philippines chez des patients MB dont l'indice bactériologique avant traitement était élevé et qui avaient été suivis pendant au moins 12 ans. Un suivi d'au moins 10 ans est donc recommandé (Gelber & Grosset 2012).

La prévention des incapacités constitue également une priorité (WHO, 2006 ; Walsh et al 2010 ; Rodrigues & Lockwood 2011).

Réservoir et transmission

La lèpre est une maladie contagieuse. Néanmoins, seules 5% de personnes développeront une lèpre clinique après une exposition prolongée à *M. leprae*, la susceptibilité génétique de l'hôte jouant un rôle primordial dans le développement (ou non) de la lèpre et dans le développement d'une forme clinique spécifique (Ranke et al 2007).

Le réservoir en est essentiellement humain, la transmission se produisant principalement à partir de gouttelettes buccales ou nasales provenant d'une personne infectée par *M. leprae* et non traitée (Rodrigues & Lockwood 2011).

Grâce à l'introduction de la rifampicine, un bactéricide puissant, une polychimiothérapie efficace a permis de raccourcir la durée d'infectiosité des cas de lèpre et de ce fait, leur risque de transmission à d'autres personnes.

Même si l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique a pu être réalisée dans de nombreux pays, il n'en demeure pas moins que son incidence reste stable depuis plus d'une décennie, ce qui témoigne d'une transmission toujours active.

Parmi les raisons pour lesquelles la transmission continue, nous pouvons citer :

- les retards de présentation des patients dans les centres de santé ;
- les diagnostics tardifs au niveau des services de santé ;
- la possibilité que la lèpre soit transmise par des individus « porteurs sains » ou présentant une forme subclinique de la maladie ;
- l'existence d'un réservoir extra-humain (Rodrigues & Lockwood, 2011).

Outre les éléments ci-dessus, d'autres facteurs pourraient interférer avec l'élimination, voire même l'éradication de la lèpre, à savoir l'existence d'un réservoir animal. Un tel réservoir a été mis en évidence aux Etats-Unis chez le tatou à neuf bandes (*Dasyurus novemcinctus*), espèce endémique au sud du pays et dont on dénombre entre 30 et 50 millions d'individus (Gilbert 1995).

Le premier cas de lèpre « naturelle » chez un tatou sauvage a été décrit en 1975 (Walsh et al 1975). Sur 32 tatous sauvages capturés et autopsiés lors d'une étude réalisée en Louisiane en 1984, 3 (9,8%) furent confirmés atteints de lèpre lépromateuse disséminée (foie, rate, ganglions lymphatiques) par examen direct, histopathologie, profil en acides mycoliques, inoculation de la patte de souris et sérologie anti-PGL-1 (Portaels et al 1987).

Suite à ces découvertes (très contestées à l'époque), la lèpre fut recherchée par différentes équipes chez plus de 5000 tatous sauvages. Des animaux atteints de lèpre ont été décrits dans les états suivants : Alabama, Arkansas, Floride, Louisiane, Mississippi et Texas. Les taux de prévalence de la lèpre, varient entre 1 et 53,3%, suivant les études (Walsh et al 1986 ; Job et al 1991 ; Truman 2005 ; Loughry et al 2009 ; Sharma et al 2013). Les Etats les plus touchés par la lèpre « naturelle » sont la Louisiane et le Texas, principalement dans les régions côtières et plaines alluviales (Truman 2005).

Des tatous infectés par *M. leprae* ont également été dépistés en Amérique latine (Mexique, Brésil, Colombie, Argentine) avec des taux de prévalence variant entre 2,4 et 40,9% (Zumarraga et al 2001 ; Truman 2005 ; Cardona Castro et al 2009 ; Frota et al 2012). Aux Etats-Unis comme en Amérique Latine, les taux de prévalence varient en fonction des méthodes utilisées pour la détection d'une infection lépreuse. Les pourcentages de positivité les plus élevés sont obtenus par PCR (53,3%), le test le plus sensible pour la détection de *M. leprae* (Job et al 1991).

Les Etats-Unis rapportent actuellement, chez l'homme, environ 150 nouveaux cas de lèpre par an dont un tiers chez des patients dits « autochtones », n'ayant jamais séjourné dans des régions endémiques pour la lèpre ni été en contact avec des patients lépreux (Truman et al 2011). Une étude cas-témoins a mis en évidence une association entre ces cas et des contacts répétés avec des tatous sauvages (Clark et al 2008). Un génotype unique a été découvert à la fois chez des tatous lépreux et chez les cas humains « autochtones » originaires des mêmes régions (Arkansas, Alabama, Louisiane, Mississippi et Texas). Un deuxième génotype a été décrit plus récemment chez des patients et des tatous de Floride (Sharma et al 2013).

Une étude cas-témoins réalisée au Brésil conclut également que les personnes directement exposées à des tatous, ont deux fois plus de chances de développer la lèpre que celles qui déclarent ne pas du tout y avoir été exposées (Depo et al 2008).

D'autre part, au Japon et aux USA, des cas de lèpre ont été diagnostiqués chez des singes importés d'Afrique pour la recherche médicale (Meyers et al 1991 ; Suzuki et al 2011). Une étude effectuée au Bénin sur 102 singes domestiqués (utilisés comme animaux de compagnie), a permis de détecter des anticorps anti-PGL-1 chez 10 de ces animaux (9,8%). Aucun animal ne portait de lésions lépreuses et les résultats positifs n'ont pu être confirmés par d'autres tests (Guédénon et al 1998). Aucune étude n'a été réalisée chez des singes sauvages et aucune transmission de la lèpre à l'homme à partir de singes, n'a été rapportée jusqu'à présent.

Hormis le tatou, aucun autre réservoir de *M. leprae* n'a donc pu être confirmé à ce jour (Truman & Fine 2010).

Par définition, les zoonoses sont des maladies ou infections transmises naturellement à l'homme à partir d'animaux vertébrés et vice-versa. Or nous disposons actuellement de suffisamment d'arguments microbiologiques et épidémiologiques pour que la lèpre puisse être considérée en tant que zoonose, du moins au sud des Etats-Unis. L'être humain n'est donc pas le seul réservoir de *M. leprae* (Truman et al 2011).

La lèpre pourrait également s'avérer être une zoonose dans d'autres régions telles l'Amérique latine où les tatous sont aussi une espèce endémique.

L'existence d'un réservoir animal prendra davantage d'importance, quant à la transmission à l'homme, si la lèpre est éliminée ou éradiquée chez l'homme dans une région donnée, comme c'est le cas aux Etats-Unis.

Plusieurs éléments devront donc être pris en compte pour atteindre l'élimination de la lèpre et, parmi ceux-ci, l'existence de réservoirs autres que l'être humain ne doit pas être sous-estimée.

Prévention

Il n'existe pas de vaccin spécifique contre la lèpre. Des chercheurs travaillent actuellement au développement d'un nouveau vaccin basé sur une protéine de fusion incorporant plusieurs antigènes spécifiques de *M. leprae* (Duthie et al 2013). D'après une méta-analyse récente, le BCG assurerait une certaine protection contre la lèpre mais les taux de protection rapportés varient d'une étude à l'autre (Merle et al 2010).

Divers traitements prophylactiques peuvent être utilisés ; ils sont principalement administrés aux sujets-contacts de patients lépreux dont la sérologie anti- PGL-1 est positive. Une méta-analyse aboutit à la conclusion qu'une chimioprophylaxie administrée à ces contacts permet de diminuer l'incidence de la lèpre chez ceux-ci (Revez et al 2009)

La meilleure stratégie de prévention demeure néanmoins le diagnostic précoce et le traitement approprié de tous les patients.

Nouveaux défis

La stratégie d'élimination de la lèpre pour l'an 2000 a permis d'obtenir la réduction spectaculaire de sa prévalence au niveau mondial. Cependant, le sens du terme « élimination » n'ayant pas toujours été pleinement saisi, certaines personnes en ont déduit que, dans bon nombre de pays, la lèpre ne constituait plus un problème de santé publique. D'où un fléchissement très net de la motivation des gouvernements, du personnel de santé et des bailleurs de fonds dans la poursuite des efforts de lutte contre cette maladie.

Comme le signale Bobin (2013), les déclarations de l'OMS concernant l'élimination de la lèpre dans le monde en tant que problème de santé publique, ont eu des effets démotivateurs entraînant le désintérêt envers cette maladie de la part des services de santé, des chercheurs et des bailleurs de fonds, avec pour corollaire une méconnaissance progressive de celle-ci, dont la décentralisation du traitement a aussi eu pour conséquence une perte d'expertise. Notons que la lèpre est de moins en moins inscrite au programme des facultés de médecine.

Tous ces éléments ont eu un impact sur le nombre de cas déclarés officiellement, sur la prise en charge et le traitement précoce des cas infectieux, donc sur la transmission et l'incidence.

D'autre part, même si tous les cas étaient correctement dépistés et traités, vu la longue période d'incubation de la maladie (entre 2 et 15 ans), l'élimination ne pourrait être atteinte qu'après des décennies (Meima et al 2004).

Comme mentionné plus haut, si la prévalence de la lèpre a chuté de manière spectaculaire au cours des 30 dernières années, il n'en est pas de même de son incidence ; autrement dit, la transmission se poursuit et la lèpre reste, dans certaines régions, un problème de santé publique.

Les raisons pour lesquelles la transmission perdure ont été évoquées plus haut. Comme le rappellent Lockwood et al (2014), les retards dans la présentation des patients, le diagnostic tardif et parfois erroné de la maladie lié à la perte d'expertise, la possibilité d'une transmission à

partir de contacts de patients ou de personnes infectées mais non malades, représentent autant de défis à relever pour aboutir à l'élimination de la lèpre, défis que vient accentuer la présence, dans certaines régions, d'un réservoir extra-humain (Rodrigues & Lockwood, 2011).

Ces problèmes avaient déjà été évoqués par Lechat (Lechat, 1999).

Cette situation tient aussi de très près au désintérêt général pour cette maladie historique, tant de la part des cliniciens que celle des chercheurs et les bailleurs de fonds (Bobin 2013; Lockwood et al 2014).

Les priorités

La lèpre figure parmi les maladies tropicales négligées inscrites au tableau des maladies à éliminer et éradiquer à plus ou moins long terme (WHO 2012).

Les priorités en matière de lutte contre la lèpre couvrent de vastes domaines allant de la recherche fondamentale aux services de santé.

Parmi ces priorités, citons les suivantes :

- l'expertise devrait être ravivée par un renforcement de l'enseignement à tous les niveaux sanitaires, depuis les échelons périphériques jusqu'aux facultés universitaires ;
- un service de surveillance à long terme devrait être mis en place dans les pays de forte endémie ;
- tous les patients devraient être diagnostiqués et traités efficacement ;
- les contacts devraient être dépistés et recevoir un traitement préventif ;
- des tests rapides et applicables sur le terrain devraient être mis au point pour l'identification précoce des malades et le dépistage des personnes infectées asymptomatiques ;
- au niveau de la prévention, un nouveau vaccin devrait être développé et l'impact de la chimioprophylaxie des contacts sur la transmission devrait être étudié ;
- l'expertise en matière de lèpre tant au niveau de l'enseignement universitaire qu'au niveau des centres de santé devrait être renforcée, car la méconnaissance de la maladie constitue un obstacle majeur au dépistage précoce et au traitement adéquat des malades ;
- les modes de transmission devraient être mieux étudiés, en mesurant toute l'importance de ceux qui émanent de personnes infectées (contacts de patients lépreux et cas subcliniques) ainsi que d'un réservoir extra-humain tel que le tatou ;
- l'engagement politique et financier des gouvernements des pays endémiques dans la lutte contre la lèpre est essentiel. Les activités liées au contrôle de la lèpre devraient être intégrées aux systèmes de santé à l'échelon national ou être adjointes aux programmes de contrôle d'autres maladies (Smith et al 2014). A titre d'exemple, nous avons récemment souligné l'intérêt de combiner les programmes nationaux de lutte contre la lèpre et contre l'ulcère de Buruli (UB), dans les pays où les deux maladies sont notoirement endémiques. Vu le nombre de similitudes entre la lèpre et l'UB (aux niveaux de la détection et de la prise en charge précoces, du diagnostic de laboratoire, du traitement antimycobactérien et de la prévention des incapacités), leur contrôle par un seul et même programme national devrait permettre d'améliorer la lutte contre ces deux maladies tropicales négligées, tout en offrant aux organisations qui soutiennent financièrement les deux programmes un avantage pécuniaire non négligeable (Portaels et al 2013 ; 2014).

Références

Araújo., S., Lobato, J., Reis, E. de M., Souza, D.O., Gonçalves, M.A., Costa, A.V., Goulart, L.R. & Goulart, I.M. 2012. Unveiling healthy carriers and subclinical infections among household contacts of leprosy patients who play potential roles in the disease chain of transmission. - Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 107 Suppl. 1:55-59.

Bobin, P. 2013. La lèpre est-elle encore d'actualité ? – Ann. Dermatol. Vénérol., 140: 421-422.

Cardona-Castro, N., Beltrán, J.C., Ortiz-Bernal, A. & Vissa, V. 2009. Detection of *Mycobacterium leprae* DNA in nine-banded armadillos (*Dasyurus novemcinctus*) from the Andean region of Colombia. – Lepr. Rev., 80:424-431.

Cho, S.N., Yanagihara, D.L., Hunter, S.W., Gelber, R.H. & Brennan, P.J. 1983. Serological specificity of phenolic glycolipid I from *Mycobacterium leprae* and use in serodiagnosis of leprosy. - Infect. Immun., 41:1077-1083.

Clark, B.M., Murray, C.K., Horvath, L.L., Deye, G.A., Rasnake, M.S. & Longfield, R.N. 2008. Case-control study of armadillo contact and Hansen's disease. – Am. J. Trop. Med. Hyg., 78: 962-967.

Deps, P.D., Alves, B.L., Gripp, C.G., Aragao, R.L., Guedes, B., Filho, J.B., Andreatta, M.K., Marcari, R.S., Prates, I. & Rodrigues, L.C. 2008. Contact with armadillos increases the risk of leprosy in Brazil: a case control study. - Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol., 74: 338-342

Duthie, M.S., Sampaio, L.H., Oliveira, R.M., Raman, V.S., O'Donnell, J., Bailor, H.R., Ireton, G.C., Sousa, A.L., Stefani, M.M. & Reed S.G. 2013. Development and pre-clinical assessment of a 73 kD chimeric fusion protein as a defined sub-unit vaccine for leprosy. - Vaccine, 31:813-819.

Duthie, M.S., Raychaudhuri, R., Tutterow, Y.L., Misquith, A., Bowman, J., Casey, A., Balagon, M.F., Maghanoy, A., Beltran-Alzate, J.C., Romero-Alzate, M., Cardona-Castro, N. & Reed SG. 2014. - A rapid ELISA for the diagnosis of MB leprosy based on complementary detection of antibodies against a novel protein-glycolipid conjugate. – Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 79: 233-239.

Frota, C.C., Lima, L.N., Rocha, A. da S., Suffys, P.N., Rolim, B.N., Rodrigues, J.C., Barreto, M.L., Kendall, C. & Kerr, L.R. 2012. *Mycobacterium leprae* in six-banded (*Euphractus sexcinctus*) and nine-banded armadillos (*Dasyurus novemcinctus*) in Northeast Brazil. - Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 107 Suppl. 1:209-213.

Gelber, R.H. & Grossset, J. 2012. The chemotherapy of leprosy: an interpretive history. - Lepr. Rev., 83: 221-240.

Gilbert, Bil. 1995. That 'Little Armored Thing' doesn't get by on looks alone. – Smithsonian, 26: 142.

Guédénon, A., Guédégbé, B., Anagonou, S., Portaels, F. & Meyers, W.M. 1998. Seroreactivity of 102 nonhuman primates to PGL-I of *Mycobacterium leprae* in the Republic of Benin. In: - Proceedings 15th International Leprosy Congress (Beijing, China; 7-12. September1998). Abstract n° EP04: 76A.

Hunter, S.W. & Brennan, P.J. 1981. A novel phenolic glycolipid from *Mycobacterium leprae* possibly involved in immunogenicity and pathogenicity. - J. Bacteriol., 147: 728-735.

Job, C.K., Drain, V., Williams, D.L., Gillis T.P., Truman, R.W., Sanchez, R.M., Deming, A.T. & Hastings, R.C. 1991. Comparison of PCR techniques with other methods for detection of *M. leprae* in tissues of wild armadillos. – Lepr. Rev., 62: 362-373.

Lechat, M. 1999. Le programme d'élimination de la lèpre: Défi ambitieux, approches novatrices, questions en suspens. – Bull. Acad. R. Méd. Belg.: 201-207.

Lockwood, D.N., Shetty, V. & Penna, G.O. 2014. Hazards of setting targets to eliminate disease: lessons from the leprosy elimination campaign. – B.M.J., 348:g1136.

Loughry, W.J., Truman, R.W., McDonough, C.M., Tilak, M.K., Garnier, S. & Delsuc, F. 2009. Is leprosy spreading among nine-banded armadillos in the southeastern United States? – J. Wildl. Dis., 45:144-152.

Meima, A., Smith, W.C., van Oortmarsen, G.J., Richardus, J.H. & Habbema, J.D. 2004. The future incidence of leprosy: a scenario analysis. – Bull. WHO., 82: 373-380.

Merle, C.S., Cunha, S.S. & Rodrigues, L.C. 2010. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. - Expert Rev. Vaccines, 9:209-222.

Meyers, W.M., Gormus, B.J., Walsh, G.P., Baskin, G.B. & Hubbard G.B. 1991. Naturally acquired and experimental leprosy in nonhuman primates. – Am. J. Trop. Med. Hyg., 44:24-27.

Monot, M., Honoré, N., Garnier, T., Araoz, R., Coppée, J.Y., Lacroix, C., Sow, S., Spencer, J.S., Truman, R.W., Williams, D.L., Gelber, R., Virmond, M., Flageul, B., Cho, S.N., Ji, B., Paniz-Mondolfi, A., Convit, J., Young, S., Fine P.E., Rasolofa, V., Brennan, P.J. & Cole, S.T. 2005. On the origin of leprosy. – Science, 13:1040-1042.

Moura, R.S., Calado, K.L., Oliveira, M.L. & Bührer-Sékula, S. 2008. Leprosy serology using PGL-I: a systematic review. - Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 41 Suppl. 2:11-18. Review.

Noordeen, S.K. 1995. Elimination de la lèpre en tant que problème de santé publique : situation et perspectives. - Bull. OMS., 73 :143-148.

OMS. 2013. Actualisation de la situation de la lèpre, 2012. - Relevé épidémiologique hebdomadaire, 88 : 365-380.

Parkash, O. 2009. Classification of leprosy into multibacillary and paucibacillary groups: an analysis. - FEMS Immunol. Med. Microbiol., 55:1-5. Review.

Portaels, F., Walsh, G.P., De Ridder, K., Malaty, R., Silva, M.T., Binford, C.H. & Meyers, W.M. 1987. Cultivable mycobacteria isolated from 32 newly captured wild armadillos (*Dasypus novemcinctus*) from Louisiana. - Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 55: 788.

Portaels, F., Walsh, D.S., de Jong, B. & Meyers W.M. 2013. Leprosy and Buruli ulcer: Similarities and differences. In: - Proceedings 18th International Leprosy Congress (Brussels, Belgium, 16-19 September 2011). Abstract n° O-125: 141-142.

Portaels, F., Walsh, D.S., de Jong, B. & Meyers W.M. 2014. Similitudes et différences entre la lèpre et l'ulcère de Buruli. – Bull. ALLF., 29 : 52-56.

Ranque, B., Abel, L. & Alcaïs, A. 2007. La lèpre, une maladie éliminée... ou négligée? – Antibiotiques, 9 : 99-114.

Reveiz, L.I., Buendía, J.A. & Téllez D. 2009. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. - Rev. Panam. Salud Publica, 26:341-349.

Ridley, D.S. & Jopling, W.H. 1966. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. – Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 34: 255-273.

Roche, P.W., Neupane, K.D., Failbus, S.S., Kamath, A. & Britton, W.J. 2001. Vaccination with DNA of the *Mycobacterium tuberculosis* 85B antigen protects mouse foot pad against infection with *M. leprae*. - Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 69: 93-98.

Rodrigues, L.C. & Lockwood D.N. 2011. Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. - Lancet Infect. Dis., 11: 464-470.

Scollard, D.M., Adams, L.B., Gillis, T.P., Krahenbuhl, J.L., Truman, R.W. & Williams, D.L. 2006. The continuing challenges of leprosy. - Clin. Microbiol. Rev., 19: 338-381. Review.

Sharma, R., Singh, P., Pena, M., Cole, S.T. & Truman, R.W. 2013. In: - Proceedings 18th International Leprosy Congress (Brussels, Belgium, 16-19 September 2011). Abstract n° O-148: 149.

Singh, P. & Cole, S.T. 2011. *Mycobacterium leprae*: genes, pseudogenes and genetic diversity. - Future Microbiol., 6:57-71.

Smith, C.S., Noordeen, S.K., Richardus, J.H., Sansarricq, H., Cole, S.T., Soares, R.C., Savioli, L., Aerts, A. & Baruaf, S. 2014. A strategy to halt leprosy transmission. - Lancet Infect. Dis., 14: 96-98.

Stefani, M.M., Grassi, A.B., Sampaio, L.H., Sousa, A.L., Costa, M.B., Scheelbeek, P., Neupane, K.D., Hagge, D.A., Macdonald, M., Cho, S.N., Oskam, L. & Bührer-Sékula, S. 2012. Comparison of two rapid tests for anti-phenolic glycolipid-I serology in Brazil and Nepal. – Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 107 Suppl. 1:124-131.

Suzuki, K., Tanigawa, K., Kawashima, A., Miyamura, T. & Ishii N. 2011. Chimpanzees used for medical research shed light on the pathoetiology of leprosy. - Future Microbiol., 6:1151-1157.

Truman R. 2005. Leprosy in wild armadillos. - Lepr. Rev., 76:198-208

Truman, R. & Fine, P.E. 2010. 'Environmental' sources of *Mycobacterium leprae*: issues and evidence. - Lepr. Rev., 81: 89-95.

Truman, R.W., Singh, P., Sharma, R., Busso P., Rougemont, J., Paniz-Mondolfi, A., Kapopoulou, A., Brisse, S., Scollard, D.M., Gillis, T.P. & Cole S.T. 2011. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. – N. Engl. J. Med., 364: 1626-1633.

Walsh, G.P., Storrs, E.E., Burchfield, H.P., Cotrell, E.H., Vidrine, M.F. & Binford, C.H. 1975. Leprosy-like disease occurring naturally in armadillos. – J. Reticuloendothel. Soc., 18:347-351.

Walsh, G.P., Meyers, W.M. & Binford, C.H. 1986. Naturally acquired leprosy in the nine-banded armadillo: a decade of experience 1975-1985. – J. Leukoc. Biol., 40: 645-656.

Walsh, D.S., Portaels, F. & Meyers, W.M. 2010. Recent advances in leprosy and Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). - Curr. Op. Inf. Dis., 23: 445-455.

WHO. 1993. Elimination of leprosy: resolution 44.9, 13 May 1991. - Handbook of resolutions and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board . 3rd ed.

WHO. 2006. Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (plan period 2006-2010). - Indian J. Lepr., 78: 7-31. Review.

WHO. 2012. Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases; a roadmap for implementation. – WHO/HTM/NTD/2012.1.

Zumarraga, M.J., Resoagli, E.H., Cicuta, M.E., Martinez, A.R., Ortiz de Rott, M.I., de Millan, S.G., Caimi, K., Gioffre, A., Alito, A., Bigi, F., Cataldi, A.A. & Romano M.I. 2001. PCR-restriction fragment length polymorphism analysis (PRA) of *Mycobacterium leprae* from human lepromas and from a natural case of an armadillo of Corrientes, Argentina. – Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis., 69: 21-25.

Remerciements

Nous tenons à remercier l'Action Damien (Bruxelles) qui, pendant de nombreuses années, a soutenu nos travaux sur la lèpre. Tous nos remerciements vont également aux docteurs Philippe Antoine et Etienne Declercq ainsi qu'à Madame Françoise Souberbielle-Botta, pour la relecture attentive de ce manuscrit.