

# Histoire de la lèpre

P. BERCHE<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

Connue depuis l'Antiquité, la lèpre est une maladie chronique qui est devenue épidémique au Moyen Âge, avant de disparaître en Europe à partir du XIV<sup>e</sup> siècle. Malgré des traitements antibiotiques efficaces, cette maladie reste d'actualité puisqu'on comptait encore 214 000 nouveaux cas en 2016, principalement au Brésil, en Inde et en Indonésie. La lèpre existe sous deux formes principales : une forme tuberculoïde, peu contagieuse, avec des lésions cutanées dépigmentées et insensibles, associées à une atteinte inflammatoire des gros troncs nerveux et des paralysies ; une forme lépromateuse, beaucoup plus contagieuse, avec des nodules cutanés extensifs et mutilants, défigurant le visage, et disséminés à l'ensemble du corps. Depuis la découverte de Armauer Hansen en 1873, on sait que la lèpre est due à *Mycobacterium leprae*, bactérie réputée strictement humaine. En 2008, on a découvert une seconde espèce, *Mycobacterium lepromatosis*, à l'origine de la « lèpre lépromateuse diffuse », une forme très grave rencontrée surtout au Mexique. De plus, on a mis en évidence récemment que les mycobactéries de la lèpre étaient responsables de zoonoses chez le tatou à neuf bandes, chez l'écureuil roux et chez des primates en Afrique et en Asie. L'analyse moléculaire de ces mycobactéries a montré la grande stabilité de leurs génomes, ce qui met en exergue l'importance du terrain génétique sur l'expression de la maladie. Les analyses phylogénétiques, à partir des génomes complets provenant de 142 souches contemporaines et de 17 souches médiévales (par extraction de l'ADN à partir des lésions osseuses entre le IV<sup>e</sup> et le XIII<sup>e</sup> siècle), a permis de montrer que *M. leprae* serait apparu il y a environ 3 600 ans et que le foyer initial de la lèpre humaine serait situé en Afrique de l'Est.

**MOTS-CLÉS :** lèpre, lèpre tuberculoïde, lèpre lépromateuse, lèpre lépromateuse diffuse, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium lepromatosis*, archéobiologie, génomes bactériens.

## I. - INTRODUCTION

Peu de maladies en dehors de la lèpre auront autant inspiré l'horreur, la haine et l'exécration. La lèpre est une maladie infectieuse chronique grave, due à des mycobactéries, affectant la peau, les nerfs périphériques et les os. Au XX<sup>e</sup> siècle, les principaux foyers étaient l'Inde, l'Asie du Sud-Est, la Chine, l'Afrique noire, l'île de Madagascar et l'Amérique latine (Brésil, Mexique). Grâce aux antibiotiques et à l'hygiène, la maladie est en constante régression passant de 5,2 millions de nouveaux cas en 1985, 805 000 en 1995, 753 000 en 1999, pour tomber à 214 000 nouveaux cas en 2016. Actuellement, près de 80 % des cas concernent le Brésil, l'Inde et l'Indonésie. Aujourd'hui cette maladie, autrefois incurable, peut guérir grâce à une antibiothérapie très efficace asso-

ciant trois agents anti-bactériens : la dapsonne, la rifampicine et la clofazimine.

On a longtemps cru que la lèpre était une maladie strictement humaine due à *Mycobacterium leprae*. En 2008, on a découvert une seconde espèce, *Mycobacterium lepromatosis*, à l'origine d'une forme grave de lèpre. De plus, ces deux espèces bactériennes pourraient être responsables de zoonoses, même si le principal réservoir demeure l'homme. Grâce aux sources écrites historiques et à l'analyse des génomes bactériens extraits des stigmates d'os anciens, on a pu reconstituer l'histoire de la propagation de cette maladie dans l'espèce humaine.

<sup>1</sup> Directeur honoraire de l'Institut Pasteur de Lille.

## II. - LA LÈPRE

La lèpre est une maladie défigurante et mutilante qui a toujours suscité une terreur sacrée. Au I<sup>er</sup> siècle, Arétée de Cappadoce a décrit la peur que la vue des lépreux inspire aux gens du commun : « Qui ne voudrait pas fuir ces malades et qui ne se détourne pas d'eux avec horreur, même s'il s'agit de son propre fils, père ou frère ? On craint la transmission du mal. Pour cette raison, d'aucuns abandonnent dans le désert ou dans les montagnes leurs proches les plus aimés, leur apportent de temps en temps les vivres, ou délaissent même cela en les faisant périr ».

La maladie commence par des tâches cutanées dépigmentées prédominant au visage, souvent accompagnées d'une perte de la sensibilité cutanée et d'une hypertrophie inflammatoire des gros troncs nerveux aboutissant à des paralysies. Chez certains patients, l'évolution est lente et peu sévère, avec des grandes tâches cutanées dépigmentées et insensibles : c'est la « lèpre tuberculoïde », habituellement peu ou pas contagieuse. Chez d'autres, l'évolution est beaucoup plus grave, avec des lépromes, nodules extensifs mutilants disséminés sur le visage, les membres et le reste du corps : c'est la forme la plus contagieuse qu'on appelle « lèpre lépromateuse ». Elle débute souvent par un écoulement nasal persistant qui peut devenir hémorragique, avec des troubles oculaires. En quelques années, l'évolution se fait inexorablement vers un faciès léonin, avec un gonflement général érythémateux, des rides accentuées, des lèvres hypertrophiées... L'aspect physique du malade défiguré et mutilé est insoutenable au regard (Figure 1). L'évolution, très lente et inexorable en l'absence de traitement, aboutit à des mutilations nasales et des extrémités. Il est fréquent d'observer au stade initial de la maladie des formes intermédiaires (dites *border-line*), qui vont évoluer vers l'une ou l'autre des formes de lèpre.

Il existe une forme particulièrement grave, la « lèpre lépromateuse diffuse », décrite au Mexique par Lucio au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle (1), puis près d'un siècle plus tard, par Latapi (2). Elle est caractérisée par une infiltration cutanée généralisée, sans nodule ni formation de plaques, évoluant à un stade tardif vers des ulcérations cutanées nécrotiques, correspondant au phénomène de Lucio (*erythema necroticans*).

## III. - LA LÈPRE DANS L'ANTIQUITÉ

On pense que la maladie sévissait probablement en Inde et en Chine avant le premier millénaire avant J.-C. (3). Le plus ancien texte écrit relatant la lèpre est celui de la *Sushruta Salmhita*, un ancien texte indien de médecine et chirurgie remontant vers 600 avant notre ère. Les plus anciennes preuves ostéolo-

giques remontent à 300 av. J.-C. Si la lèpre est connue de longue date dans la littérature indienne, il n'est pas facile de la distinguer d'autres affections cutanées très répandues. Connue sous le nom de *kustha*, la lèpre est décrite déjà comme un mal contagieux qui se transmet par contact avec un lépreux ou avec des objets dont il s'est servi. Les Indiens ont mis en œuvre des mesures législatives pour isoler les lépreux dès le IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère. En Chine, la lèpre est mentionnée dans les plus anciens traités médicaux, comme le fameux *Nei-king* qui rapporte une « maladie qui tuméfie les chairs et les ulcères [...], produit des paresthésies [...], gâte le sang qui se trouble et il s'ensuit un effondrement de la charpente du nez, une altération du teint et des ulcérations de la peau ». Ce texte écrit au VIII<sup>e</sup> siècle après J.-C., serait en fait une transcription d'un texte datant du III<sup>e</sup> millénaire avant notre ère. Il est généralement admis que la lèpre était connue en Mésopotamie dès le II<sup>e</sup> millénaire avant notre ère. On la retrouve dans un texte babylonien divinatoire : « Si la peau d'un homme présente des taches blanches ou est parsemée de nodosités, un tel homme est rejeté par son Dieu et doit l'être par la société. » Cette maladie « couvre le corps entier » et les lépreux étaient chassés hors des murailles des cités. Historiquement, le foyer indien semble plus ancien que le foyer chinois. La maladie pourrait s'être déplacée de l'Inde vers la Mésopotamie et la Perse où la lèpre serait apparue vers le milieu du II<sup>e</sup> millénaire avant notre ère.

Dans la Bible, le terme hébreu de *tsara'ath* semble désigner un ensemble de dermatoses dans lesquelles certaines maladies relativement bénignes sont confondues avec des affections graves et dangereuses pour l'entourage du malade. La *tsara'ath* est une notion rituelle et une marque du courroux divin. Mais la lèpre n'était probablement pas présente à cette époque, ainsi que l'atteste l'absence de stigmates osseux. Il en est de même du terme *lepra* dans les écrits hippocratiques (IV<sup>e</sup> siècle avant J.-C.), qui désigne une éruption de la peau qui n'a rien à voir avec la lèpre. Il est clair qu'une maladie aussi grave et invalidante n'aurait pas pu échapper aux médecins hébreux et hippocratiques.

L'Égypte, la Grèce, l'Italie et le pourtour méditerranéen, à l'exception de la côte phénicienne, auraient été indemnes de lèpre jusqu'au IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère. Hippocrate au V<sup>e</sup> siècle ne connaissait pas cette maladie. À partir de l'Âge du bronze (3 000-1 200 avant J.-C.), apparaissent de nombreux réseaux commerciaux reliant le pourtour méditerranéen jusqu'à la Mésopotamie. Ces communications se sont intensifiées aux I<sup>er</sup> et II<sup>e</sup> siècles de notre ère, au sommet de la puissance de l'empire romain. À partir de l'Âge du fer (1 200 avant J.-C.), la population augmente, les villes deviennent très peuplées, de nouvelles voies de commerce se développent et les





**Fig. 1 - A.** Lèpre tuberculoïde avec des tâches décolorées insensibles (léprides). **B.** Lèpre lépromateuse avec le faciès léonin et les mutilations des extrémités.

guerres sont nombreuses, ce qui favorise la propagation des maladies épidémiques.

Vers 300 av. J.-C., la lèpre devient visible au regard médical des Grecs. À cette époque, la lèpre est sporadique à Alexandrie. On attribue à Straton, élève d'Erasistrate d'Alexandrie, la première description de la lèpre, cité plus tard par Rufus d'Éphèse. Il s'agit d'une maladie nouvelle qu'il nomme *cacochymé* : « [Les symptômes] consistent en bosselures livides et noires, ressemblant surtout à des ecchymoses ; les unes siègent sur la face, d'autres aux bras, d'autres encore aux jambes ; il s'en développe beaucoup aussi au dos, à la

poitrine et au ventre ; d'abord ces bosselures ne sont pas ulcérées ; plus tard elles s'ulcèrent aussi de la manière la plus hideuse, puis ces ulcérations sont accompagnées d'une tuméfaction des lèvres et d'une pourriture tellement profonde que, chez quelques-uns, les extrémités des doigts tombent, et que les ulcères ne parviennent jamais à se cicatriser. Il semble donc qu'il s'agisse d'une maladie superficielle, parce qu'elle se manifeste à la peau ; mais la difficulté de sa guérison, difficulté qui touche de très près à l'impossibilité, nous suggère l'opinion qu'elle a une origine plus profonde, origine qu'il n'est pas facile d'atteindre. » Pas de doute, il s'agit de la lèpre !



Selon Galien (130-201), la lèpre sévissait à Alexandrie en raison de la chaleur du climat et des habitudes alimentaires (consommation d'escargots, de lentilles et d'âne !), ce qui engendre un flot d'atrabile : « Le pouls est petit, lent, lourd, comme si un liquide boueux circulait lentement dans les vaisseaux ». Le terme d'*éléphantiasis* n'apparaît qu'au I<sup>er</sup> siècle avant notre ère dans une traduction latine de Lucrèce qui décrit une étrange maladie limitée aux rives du Nil. Vers le IV<sup>e</sup> siècle, *éléphantiasis* et *lepra* deviennent synonymes. Puis le terme de lèpre se substitue définitivement au VI<sup>e</sup> siècle.

Selon Pline l'Ancien, la lèpre aurait été amenée par les armées de Pompée revenant d'Orient vers 61 avant notre ère après avoir vaincu les armées de Mithridate et soumis l'Arménie : « L'éléphantiasis ne s'est pas montrée en Italie avant l'époque de Pompée le Grand [...]. Ce mal, particulier à l'Égypte, était funeste pour le peuple lorsqu'il atteignait les rois, car aux bains par lesquels on les traitait, on mélangeait du sang humain. A la vérité, cette maladie s'éteignit rapidement en Italie... ». Les légions romaines ont probablement fait pénétrer la lèpre au cœur de l'Empire romain au début de l'ère chrétienne, plutôt que les armées d'Alexandre le Grand (327 avant J.-C.). Ainsi la lèpre est apparue en Italie et en Grèce où elle demeura rare et sporadique, se répandant subrepticement dans tout l'Empire romain. Les trois Évangiles rapportent que Jésus a guéri, en le touchant, un lépreux, le pauvre Lazare : « Et voici, un lépreux s'étant approché se prosterna devant lui, et dit : "Seigneur, si tu le veux, tu peux me rendre pur." Jésus étendit la main, le toucha et dit : "Je le veux, sois pur." Aussitôt il fut purifié de sa lèpre. » (Mathieu, 8,1-4). Au Moyen Âge, le Christ lui-même a été représenté

en lépreux sur la croix. (Figure 2). Après la chute de l'Empire romain, la lèpre devient plus fréquente durant le haut Moyen Âge alors que les conditions de vie des populations se dégradent. Les régions d'endémie de lèpre sont associées aux invasions barbares et aux activités militaires et commerciales. Le rôle des pèlerinages et des croisades reste discuté.

Les auteurs grecs, comme Galien et Oribase de Pergame (326-403), attribuent la lèpre à un excès de bile noire ou atrabile, expliquant les symptômes cliniques. Galien pensait que la lèpre était fréquente à Alexandrie à cause de la chaleur du climat et de certaines habitudes alimentaires qui engendrent des flots d'atrabile. Les auteurs de culture arabe, comme Ali Abbas († 994), Avicenne (980-1037) et Abulcasis (936-1013), évoquent également la théorie des humeurs. Abulcasis distinguera quatre sortes de lèpre dues à l'excès d'humeur du fait de « l'adustion » (combustion) des autres humeurs : la lèpre éléphantiasis (atrabile), la lèpre serpentine (flegme), la lèpre léonine (bile) et la lèpre vulpine (sang). Ces idées seront largement acceptées pendant tout le Moyen Âge.

#### IV. - L'ÉPIDÉMIE DE LÈPRE AU MOYEN ÂGE

Selon les sources historiques, la prévalence de la lèpre, rare en Europe durant la période romaine, a fortement augmenté au Moyen Âge. Cela est attesté par la découverte des stigmates osseux de lèpre sur les squelettes retrouvés entre le IV<sup>e</sup> et XIII<sup>e</sup> siècle en France, en Angleterre, en Italie, en Hongrie, en Autriche et en Anatolie. En effet, la lèpre laisse une empreinte durable sur les ossements (os de la face, os longs et phalanges des mains et des pieds). Pendant



Fig. 2 - À gauche, le Christ purifie et guérit un lépreux en le touchant (mosaïque anonyme, cathédrale de Monreale, Sicile) ; à droite, le « Christ lépreux » de la basilique Saint-Julien de Brioude (Haute-Loire) réalisé à la fin du XIV<sup>e</sup> siècle pour la chapelle de l'ancienne léproserie de la Bageasse.

le haut Moyen Âge, les pèlerinages vers les lieux saints ont commencé dès le IV<sup>e</sup> siècle. De nombreux échanges commerciaux avaient lieu par voie maritime avec le Moyen-Orient. En même temps, on assiste à de nombreuses invasions par les peuples d'Asie centrale vers l'ouest de l'Europe. Des preuves archéologiques attestent de l'existence de la lèpre en Asie centrale et en Ouzbékistan aux I<sup>er</sup>-IV<sup>e</sup> siècles, suggérant que la maladie pourrait s'être répandue par les Avars, tribus mongoliennes pastorales qui envahirent l'Anatolie, l'Europe centrale et de l'Est entre le VII<sup>e</sup> et le IX<sup>e</sup> siècle. La lèpre s'est alors implantée dans l'Empire byzantin, en Hongrie, en Autriche et en Italie.

Dans l'Antiquité et au Moyen Âge, on croyait en la contagiosité de la lèpre, bien qu'elle fut perçue avant tout comme une punition divine affectant l'âme et le corps, à la suite d'un péché. Il était recommandé de séparer les lépreux de la communauté. On croyait qu'il ne fallait pas soigner les patients à un stade avancé car la maladie était « très contagieuse ». La contamination se ferait par les esprits corrompus flottant dans l'air autour des malades, provenant en particulier de l'haleine maligne des ladres, mais aussi de leur funeste regard. On pense aussi que les semences des lépreux sont corrompues, expliquant une contamination vénérienne. C'est pourquoi les lépreux seront exclus de la communauté (5).

Les premières léproseries furent fondées aux V<sup>e</sup>-VI<sup>e</sup> siècles, habituellement situées en dehors des villes mais proches des voies de communication pour faciliter la mendicité. Mentionnées en France par Grégoire de Tours (*circa* 538-594), ce sont d'abord des cabanes de bois que l'on brûlait à la mort du lépreux. En 643, l'édit du roi Lombard Rothari frappe les lépreux de « mort civile » en instituant le rituel du *separatio leprosum* qui régit leurs mises en marge de la société. Au VII<sup>e</sup> siècle, on entasse les lépreux de Rome dans un hospice qui porte le nom de Saint-Lazare. On attribue à Saint Othmar, abbé de la communauté bénédictine de Saint-Gall, la fondation vers 736 d'un « petit hospice situé non loin du monastère, mais en dehors des maisons pour les autres pauvres » et destiné à l'hébergement des lépreux qui sont séparés des autres gens. Le capitulaire de Charlemagne renforce en 789 les dispositions canoniques sur la séquestration des lépreux. Cependant, ces mesures d'isolement n'ont pas réussi à endiguer la progression de la maladie. En 1099, on crée une léproserie d'hommes attenante aux murs de Jérusalem et une léproserie de femmes, la Madeleine des Jacobins, près de la poterne de Saint-Ladre. L'Ordre des Chevaliers hospitaliers de Saint-Lazare est créé en 1120 en Palestine pour soigner les lépreux. À l'origine, ses membres étaient des lépreux. En 1180, Louis VII confie l'administration des léproseries à cet ordre qui deviendra l'un des plus riches de France et qui sera dissous à la fin du XV<sup>e</sup> siècle.

Pour séparer les lépreux de la communauté, les malades suspects étaient examinés par un jury ecclésiastique, comportant parfois des ladres. Le diagnostic de lèpre était posé et l'exclusion des lépreux était officialisée par une cérémonie religieuse en présence de la famille du patient. Le lépreux était solennellement conduit de l'église au cimetière dans une civière couverte d'un drap noir. Dans le rituel des morts, le prêtre dit : *sis mortuus mondo, vivens iterum Deo* (« meurs au monde, renais à Dieu »). Les proscrits devaient symboliquement mettre une jambe dans la tombe creusée. Dépouillés de leur humaine dignité, ils étaient contraints, sous peine de mort, de quitter les leurs pour aller vivre dans des léproseries, au milieu d'autres maudits, jusqu'à ce que mort s'ensuive. Dans la réalité, l'isolement n'était pas absolu. Les ladres n'étaient pas maintenus de force. Ils étaient avertis de ce qui leur était interdit, ce qu'on appelait les « défenses », dont l'obligation de se signaler et l'interdiction de pénétrer dans les églises et dans les maisons. Ils pouvaient circuler dans le pays mais devaient éviter les centres urbains. Hors de la léproserie, ils devaient porter leurs attributs : la housse à capuche avec un morceau d'étoffe rouge sur la poitrine, les gants, la crécelle de bois pour s'annoncer, la sébile pour l'aumône, le bâton pour ne rien toucher directement. Il existait aussi des lépreux errants, souvent expulsés de leur localité d'origine ou d'une léproserie pour insubordination (Figure 3). Ils vagabondaient à la recherche de sanctuaires de saints guérisseurs pour obtenir la guérison et on les retrouvait souvent aux portes des villes, quêtant pour survivre. Vers le XIV<sup>e</sup> siècle, les mesures d'isolement se sont relâchées. Les lépreux envahissaient alors les villes et s'installaient au milieu de la foule où la mendicité était plus profitable.

Aux XI<sup>e</sup>-XII<sup>e</sup> siècles, on remplace les cabanes de bois par des bâtiments en pierre, avec souvent des chapelles, où étaient hébergés les lépreux. En 1226, il est mentionné dans le testament de Louis VIII l'existence de près de 2 000 léproseries dans le royaume de France (certaines estimations vont jusqu'à 4 000). Le nombre de lépreux dans ces léproseries au XII<sup>e</sup> siècle est estimé à environ 20 000 par les historiens. Le financement des léproseries provenait de multiples sources : les soutiens des familles, les biens confisqués aux patients, la charité publique, les riches seigneurs ou ecclésiastiques ou encore l'Ordre de Saint-Lazare. Ces maladreries n'étaient pas des hôpitaux où l'on prodiguait des soins à des patients incurables, mais plutôt des maisons de rassemblement qui fixaient un abcès social.

Le lépreux est considéré comme un paria, à l'instar des hérétiques et des Juifs. La crainte de la contagion entraînait une animosité populaire croissante. Philippe le Bel et son fils Philippe V le Long les ont persécutés et parfois conduits au bûcher. En 1321,





**Fig. 3** - Hors des léproseries, le lépreux doit porter ses attributs : une housse avec capuche, un grand chapeau, des gants, une cliquette de bois (flabel, tarterelle) pour s'annoncer, une sébile pour l'aumône, un bâton pour ne rien toucher directement.

ont couru des rumeurs de complots perpétrés par des lépreux accusés d'empoisonner les puits, les sources et les fontaines. Dans tout le Sud-Ouest (Toulouse, Albi, Rodez, Cahors, Agen, Angoulême), on a brûlé vif tous les lépreux internés dans les léproseries. En 1371, sous Charles V, on a ordonné à tous les lépreux vagabonds et mendiants de Paris de rejoindre sans délai la maladrerie de la ville dont ils étaient originaires (6).

## V. - LE DÉCLIN DE LA LÈPRE EN EUROPE

À partir du XIV<sup>e</sup> siècle, les léproseries furent peu à peu abandonnées. Au XVI<sup>e</sup> siècle, la lèpre a pratiquement disparu en Europe de l'Ouest, à l'exception de quelques foyers endémiques avec des cas sporadiques, notamment en Grèce, en Italie méridionale, au Portugal et, jusqu'au XX<sup>e</sup> siècle, en Scandinavie. Les causes de ce déclin sont mystérieuses. Il ne s'agit pas d'une perte de virulence car le génome de

*M. leprae* semble presque immuable depuis le Moyen Âge. Plusieurs facteurs ont certainement joué un rôle, notamment les mesures d'isolement dans les léproseries. Les historiens évoquent aussi l'émergence de la tuberculose à partir du XV<sup>e</sup> siècle (3, 4). Cette maladie est beaucoup plus contagieuse que la lèpre car elle se transmet facilement par voie pulmonaire. Son expansion a été favorisée par la croissance démographique qui va de pair avec l'urbanisation, la promiscuité et la dégradation des conditions de vie. On a pu montrer que les lépreux sont sensibles à la tuberculose et il existe des indices moléculaires en faveur de l'existence de co-infections chez des lépreux au Moyen Âge. Ainsi l'élimination par la tuberculose des patients les plus sensibles à la lèpre pourrait avoir favorisé l'augmentation du nombre de lèpre tuberculoïde peu contagieuse aux dépens de la lèpre lépromateuse beaucoup plus contagieuse. La Peste noire de 1348 qui a décimé un tiers de la Chrétienté aurait-elle modifié aussi la résistance génétique à la lèpre ?



Si la lèpre disparaît en Europe occidentale, elle émerge dès le XVI<sup>e</sup> siècle, dans le Nouveau Monde où la maladie était alors inconnue. On pense qu'elle fut apportée par les navigateurs espagnols et portugais, puis à l'occasion de la traite des Noirs et enfin par les immigrés norvégiens au XIX<sup>e</sup> siècle. Les premiers cas cliniques rapportés attestent que la maladie s'est établie dans la plupart des pays autour du Golfe du Mexique vers 1750. Cependant, elle ne s'est jamais implantée dans la partie septentrionale du continent américain. La maladie est restée rare aux États-Unis où l'on a rapporté 13 000 cas de 1890 à aujourd'hui, et actuellement environ 200 nouveaux cas sont déclarés chaque année. La lèpre est aussi apparue en Océanie au XIX<sup>e</sup> siècle et des cas ont été observés jusque dans les années 1970. La maladie ne s'est jamais propagée aux Eskimos ni à certaines populations amérindiennes isolées.

## VI. - LA DÉCOUVERTE DU BACILLE DE HANSEN

Au XIX<sup>e</sup> siècle, un foyer de lèpre persistait encore en Norvège. La maladie, implantée aux IX<sup>e</sup>-X<sup>e</sup> siècles, fut ramenée par les Vikings depuis les îles anglo-normandes. En 1832, elle touchait surtout des pêcheurs très pauvres de la région de Bergen. On comptait alors environ 1 500 lépreux, soit 0,1 % d'une population de 1,5 millions du pays. Le recensement de 1856 dénombra 2 558 lépreux, soit un doublement du nombre de malades. Dans certaines régions côtières autour de la ville de Bergen, l'incidence pouvait atteindre 2,5 %. À cette époque, la ville de Bergen possédait 3 hôpitaux pour lépreux, où ils restaient libres de se promener dans la ville, sans isolement. Deux médecins de Bergen, Daniel Danielssen et Carl

Boeck, publièrent un ouvrage de référence sur la lèpre en 1847, étayant l'hypothèse d'une maladie héréditaire (7). Ils avançaient notamment l'argument qu'on retrouvait 88 % de consanguinité sur près de 200 lépreux décédés, avec une plus forte transmission par la filiation maternelle. Pour eux, la lèpre est une maladie constitutionnelle due à une « dyscrasie sanguine ». À l'orée de l'ère pastorienne, le médecin Armauer Hansen (1841-1912), gendre de Danielssen, était convaincu au contraire qu'il s'agissait d'une maladie infectieuse. Le 28 février 1873, en examinant au microscope des biopsies de lèpromes, il découvrit de nombreuses masses jaunâtres constituées de curieux bâtonnets, qui seront appelés bacilles de Hansen, ou *Mycobacterium leprae*. Cependant, il échoua à cultiver et à transmettre ces bactéries chez de nombreux animaux de laboratoire (8). On montrera par la suite que *M. leprae* est un parasite intracellulaire obligatoire, présent dans les cellules inflammatoires infiltrant les téguments et les nerfs, notamment dans les cellules de Schwann qui tapissent les nerfs périphériques. Ce germe n'a jamais pu être cultivé *in vitro*. *M. leprae* se multiplie très lentement dans les tissus cutanés et la muqueuse du nasopharynx, avec un temps de génération d'environ 14 jours à une température d'environ 30° C, expliquant son tropisme superficiel. Il n'est pas retrouvé dans les organes internes.

On admet généralement que *M. leprae* se transmet par aérosols ou par contacts directs, répétés et prolongés, principalement à partir de patients souffrant de lèpre lèpromateuse multibacillaire. Au cours de la rhinite chronique, le mucus nasal peut contenir jusqu'à 10<sup>8</sup> bacilles par ml de mucus, en petits amas (*globi*) (Figure 4). Les bactéries sont également présentes dans la salive et dans les lésions cutanées

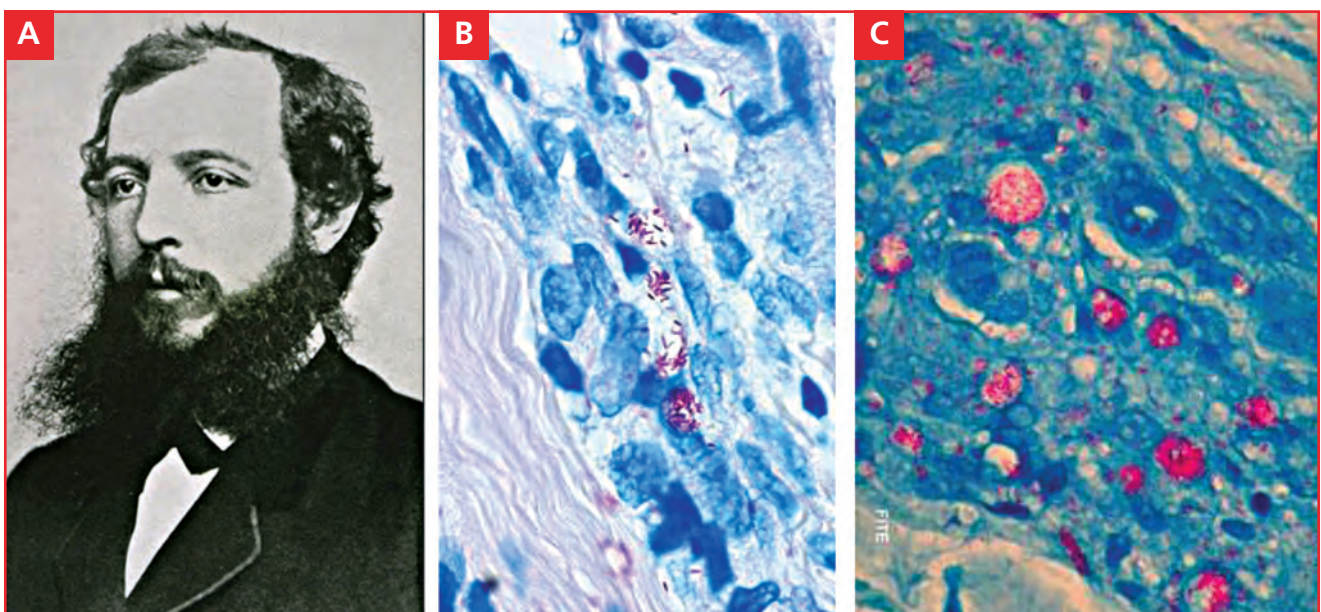


Fig. 4 - A. Portrait d'Armauer Hansen. B. Amas de bactéries observées dans les tissus. C. Globi de bactéries retrouvées lors de la rhinite chronique de la lèpre lèpromateuse.

ouvertes (excoriations). La transmission de la lèpre nécessite un contact intime prolongé avec un malade vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène, voire par contacts avec des objets souillés. La maladie n'est pas transmise par voie sexuelle. Le principal réservoir de *M. leprae* est constitué par les malades, mais des données récentes indiquent qu'il existerait des réservoirs animaux.

## VII. - LES RÉCENTES DÉCOUVERTES SUR LA LÈPRE

D'énormes progrès dans la compréhension de cette bactérie pathogène ont été réalisés grâce aux techniques de biologie moléculaire qui éclairent toute l'histoire de la lèpre. En 2001, le génome complet de *M. leprae* a été décrypté. Il est formé de 3,3 millions de bases nucléotidiques et code 1 614 gènes. On retrouve aussi un grand nombre de gènes tronqués, inactifs (1 300 pseudogènes) (9). Les bactéries ancestrales se seraient diversifiées par expansion clonale, créant les divers génotypes de *M. leprae*. Le génome de *M. leprae* est très stable, avec un très faible taux de mutations, estimé à 18 à 30 mutations pour mille ans. On peut néanmoins détecter un faible polymorphisme des souches de *M. leprae*, décelé par la technique des *single-nucleotide polymorphisms* (SNP). On estime en moyenne qu'il y a de 90 à 300 substitutions nucléotidiques entre deux souches de *M. leprae* (10).

En 2008, on a eu la surprise de la découverte d'une espèce inconnue de mycobactérie, *Mycobacterium lepromatosis* responsable de la « lèpre lépromateuse diffuse » de Lucio, une forme grave confinée au Mexique et aux Caraïbes où elle peut occasionner 20 % des cas de lèpre (11). Cette espèce a été aussi identifiée dans des cas sporadiques de lèpre grave au Brésil, à Singapour, en Malaisie et au Canada. Cette bactérie peut parfois coexister avec *M. leprae* chez certains patients. Le génome de *M. lepromatosis* (3,27 millions de bases) est très proche de celui de *M. leprae*, avec 88 % d'identité nucléotidique et 50 % de pseudogènes, et il présente la même organisation générale du génome. *M. lepromatosis* a perdu notamment plusieurs enzymes requis pour la synthèse des acides aminés, tandis que *M. leprae* est déficient dans le circuit des enzymes de synthèse de l'hème. *M. lepromatosis* diffère de *M. leprae* par 275 518 substitutions. Les études phylogénétiques indiquent que les deux espèces se seraient séparées il y a environ 14 millions d'années (12).

On sait aujourd'hui que le spectre clinique de la lèpre est lié à la résistance génétique des individus à cette maladie. En effet, la remarquable stabilité génétique de *M. leprae* à travers les siècles, suggère que l'hétérogénéité clinique reflète la variabilité individuelle de la réponse immunitaire. On connaît

depuis longtemps la prévalence accrue de la lèpre chez des individus apparentés à des lépreux. Des études de cohortes, réalisées au XX<sup>e</sup> siècle, ont montré que seuls 5 % des personnes exposées de façon prolongée à *M. leprae* vont développer la maladie, attestant d'une résistance génétique naturelle de la population humaine à la lèpre. La lèpre tuberculoïde correspond à une réaction immunitaire efficace, objectivée par un faible nombre de bactéries dans les lésions cutanées. Au contraire, de très nombreuses bactéries sont visibles dans les téguments au cours de la lèpre lépromateuse et des formes disséminées, témoins d'une réponse immunitaire déficiente. On a montré l'implication de nombreux gènes dans la réponse immunitaire contre la lèpre (13). On a décelé notamment une association entre le groupe tissulaire HLA-DR2 et la survenue d'une forme tuberculoïde. Par criblage génétique fondé sur le polymorphisme de l'ADN provenant de familles de patients souffrant de lèpre tuberculoïde en Inde et au Vietnam, on a identifié deux régions chromosomiques comprenant plusieurs gènes impliqués dans l'efficacité de la réponse immunitaire ; elles incluent notamment *PARK-2* qui code une enzyme contrôlant l'expression des Toll-like récepteurs et la voie de signalisation NF- $\kappa$ B, et un gène codant pour la lymphotoxine- $\alpha$  qui stimule la réponse contre les bactéries intracellulaires.

## VIII. - LES RÉSERVOIRS ANIMAUX

On a longtemps cru que l'espèce humaine constituait le seul réservoir des mycobactéries de la lèpre. En 1970, on a découvert que le tatou à neuf bandes (*Dasyurus novemcinctus*) était très sensible expérimentalement à *M. leprae* (14), pouvant porter des charges énormes de bactéries dans ses tissus ( $> 10^{10}$ /g). C'est d'ailleurs à partir des bactéries du tatou que l'on a pu séquencer le premier génome complet de *M. leprae* en 2001 (9). On s'est aperçu par la suite que les tatous étaient naturellement infectés par cette bactérie bien avant 1970. Les populations de tatous habitent les états du Sud des États-Unis, le Mexique et les pays au nord de l'Amérique latine, incluant le Brésil (Figure 5 A). On peut parler d'une véritable zoonose pouvant toucher jusqu'à 20 % des animaux dans plusieurs états des États-Unis (15). Tout porte à croire qu'il s'agit d'une contamination d'origine humaine à partir de lépreux. La lèpre des tatous est due à un seul génotype prédominant (3I-2-v1), résultat d'une transmission à partir de l'homme survenu au cours des quatre derniers siècles. Il existe quelques cas documentés de transmission de la lèpre des tatous à l'homme par contacts prolongés avec ces animaux. Au Brésil, les tatous sont chassés et leur chair est consommée. Dans certaines régions, près de 60 % des tatous sont infectés par *M. leprae*, et les contacts avec les habitants sont très fréquents.





**Fig. 5 - Les réservoirs animaux des mycobactéries de la lèpre. A. Tatou à neuf bandes (*Dasyus novemcinctus*) ; B. Écureuil roux (*Sciurus vulgaris*).**

Une autre surprise a été la découverte en 2016 que les écureuils roux de certaines îles britanniques (île Brownsea) présentent des lésions cutanées de lèpre, attestées par la présence de *M. leprae* (16). Les écureuils roux (*Sciurus vulgaris*) (Figure 5 B) appartiennent à une espèce paléarctique très répandue depuis l'Irlande jusqu'au Kantchatka. Cela est d'autant plus surprenant qu'aucun cas de lèpre endémique n'a été

observé en Angleterre depuis le XVI<sup>e</sup> siècle. Les génomes identifiés sont très proches de ceux des souches médiévales. On a aussi mis au jour la présence de *M. lepromatosis* chez les écureuils d'Angleterre, d'Irlande et d'Écosse. L'étude génomique a démontré l'existence d'un ancêtre commun avec les souches du Mexique remontant à 27 000 ans. D'après les sources historiques, il existait un commerce intense des fourrures d'écureuil roux, en particulier des écureuils de la Baltique importés dans l'est de la Grande-Bretagne au Moyen Âge. De plus, ces écureuils étaient chassés pour la viande et souvent utilisés comme des animaux de compagnie dans l'espace domestique et dans les monastères (17). Ils ont été souvent représentés portant des colliers et des lèses sur des gravures médiévales (Figure 6). Leur présence actuelle montre l'existence d'une zoonose ancienne perpétuée par une transmission entre écureuils. Auraient-ils joué un rôle dans la transmission de la lèpre au Moyen Âge ? On a aussi récemment montré la présence de génomes de *M. leprae* chez des primates non humains (chimpanzés et mangabeys en Afrique, macaques *cynomolgus* en Asie), mais la prévalence dans les populations naturelles semble très faible (18). De même, des lésions cutanées de lèpre avérée ont été observées chez des chats en Australie.

## IX. - L'ORIGINE DE LA LÈPRE

Les études génomiques de *M. leprae* éclairent les données historiques et ostéologiques (19). On dispose aujourd'hui du génome complet provenant de 17 souches médiévales (du I<sup>e</sup>-IV<sup>e</sup> au XIII<sup>e</sup> siècle) et de 142 souches contemporaines. Des études phylogéné-



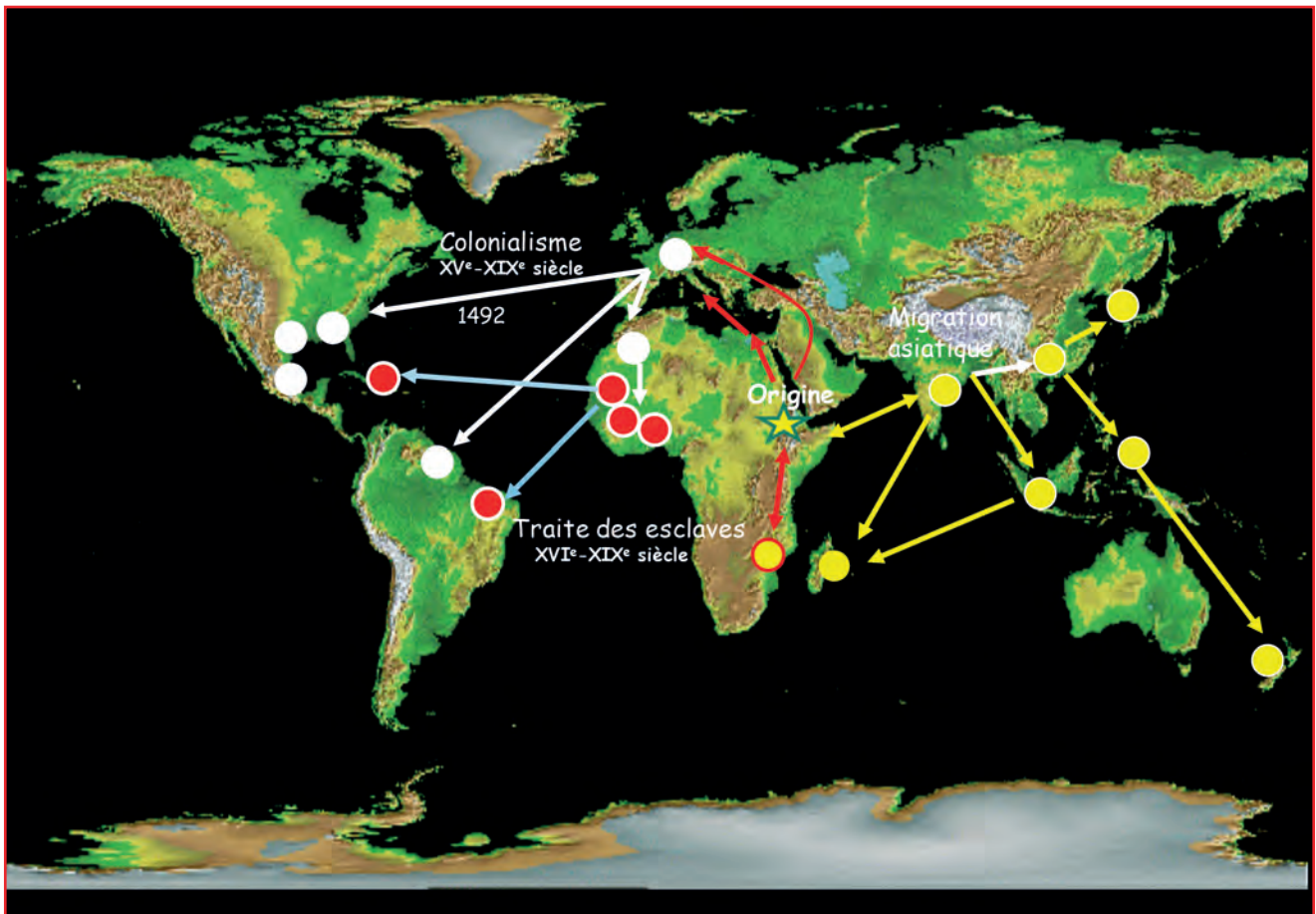
**Fig. 6 - Représentations médiévales de l'écureuil roux, souvent animal de compagnie.**

tiques indiquent que *M. leprae* serait apparu il y a environ 3 600 ans. Comparativement, *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose, serait apparu il y a 6 000 ans. Les génomes modernes sont très proches de ceux du Moyen Âge. Par le polymorphisme génétique, on a identifié 8 branches phylogénétiques (0, 1, 2E, 2F, 2H, 3, 4, 5). Le génome le plus ancien obtenu à partir d'échantillons osseux trouvés en Asie centrale (Ouzbékistan) est daté entre 80 et 240 et appartient au sous-type 3L. En Europe médiévale, il existe presque toutes les branches majeures de *M. leprae*, montrant une relative diversité des souches médiévales. Cela suggère de multiples introductions du bacille de la lèpre dans les populations à différentes époques, liées aux invasions barbares, aux pèlerinages en Palestine depuis le IV<sup>e</sup> siècle, aux croisades du XI<sup>e</sup> au XIV<sup>e</sup> siècle et aux échanges commerciaux de la Méditerranée (20). Enfin, les lignées ancestrales de *M. leprae* prédominent en Asie de l'Est.

Le foyer initial de la lèpre reste discuté. En se basant sur le polymorphisme du génome de *M. leprae*, l'origine serait l'Afrique de l'Est (10) qui avait des relations commerciales maritimes avec le Moyen-Orient et l'Inde dès la haute Antiquité. On a pu ainsi reconsti-

tuer le cheminement de la maladie (Figure 7). En faveur de cette hypothèse, vient aussi le fait que les autochtones africains ont un fort pourcentage de formes tuberculoïdes relativement résistantes et peu contagieuses, suggérant l'existence d'un très ancien foyer endémique de lèpre. Par exemple, au Sénégal environ 10 % des lépreux présentent une forme lépromateuse, tandis qu'au Mexique 80 % des malades évoluent vers une forme lépromateuse. La présence de populations sauvages de singes en Afrique avec des lésions cutanées de lèpre va aussi dans ce sens.

En définitive, les mycobactéries de la lèpre proviendraient probablement de bactéries telluriques qui sont devenues des bactéries intracellulaires obligatoires. Cette étape a eu lieu il y a 20 millions d'années et s'est accompagnée d'une perte massive de gènes devenus inutiles et transformés en pseudogènes inactifs (50 % du génome). Les bactéries ont alors colonisé des hôtes vertébrés inconnus qui les ont propagées jusqu'aux primates et à l'espèce humaine. Cette maladie chronique est restée sporadique pendant des milliers d'années avant de devenir visible avec l'augmentation de la population humaine et des échanges entre les groupes humains.



**Fig. 7 - Origine et expansion mondiale de la lèpre d'après l'analyse du polymorphisme génétique.** Le foyer initial (étoile) serait en Afrique de l'Est d'où la lèpre aurait migré vers le Moyen-Orient et l'Inde. Les foyers de lèpre sont figurés par des cercles rouges (d'après (10)). Le foyer européen est apparu à l'aube de notre ère.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Lucio R, Alvarado Y. Opusculo sobre el mal de San Lazaro o elefanciasis de los Griegos. *M. Murguía y Cía, México*; 1852 : 53 p.
- (2) Latapi F, Chevez-Zamora A. The “spotted” leprosy of Lucio: an introduction to its clinical and histological study. *Int J Lepr* 1948 ; **16** : 421-37.
- (3) Grmek MD. Les maladies à l’aube de la civilisations occidentale. Recherches sur la réalité pathologique dans le monde grec, archaïque et classique. *Payot Paris* ; 1983 : 527 p.
- (4) Manchester K. Tuberculosis and leprosy in Antiquity: an interpretation. *Med Hist* 1994 ; **28** : 162-73.
- (5) Bériac F. Histoire des lépreux au Moyen Âge, une société d’exclus. *Imago, Paris* ; 1988 : 278 p.
- (6) Nirenberg D. Violence et minorités au Moyen Âge. *PUF, Paris* ; 2001 : 351 p.
- (7) Danielssen DC, Boeck CW. Traité de la Spédalskhed ou Éléphantiasis des Grecs (Trad. Cosson LA). *Baillière, Paris* ; 1848.
- (8) Hansen GH. Undersøgelser Angående Spedalskhedens Årsager. *Norsk Mag Lægervidenskaben* 1874 ; **4** : 1-88.
- (9) Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, James KD, Thomson NR, Wheeler PR, *et al.* Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* 2001 ; **409** :1007-11.
- (10) Monot M, Honoré N, Garnier T, Araoz R, Coppée JY, Lacroix C, *et al.* On the origin of leprosy. *Science* 2005 ; **308** : 1040-2.
- (11) Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, *et al.* A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy *Am J Clin Pathol* 2008 ; **160** : 856-64.
- (12) Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, Herbig A, Avanzi C, Busso P, *et al.* Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 ; **112** : 4459-64.
- (13) Ranque B, Alter A, Schurr E, Abel A, Alcais A. La lèpre, un paradigme pour l’étude de la prédisposition aux maladies infectieuses, *Médecine/Science* 2008 ; **24** : 491-7.
- (14) Kirchheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1970 ; **39** : 693-702.
- (15) Truman RW, Singh P, Sharma R, Busso P, Rougemont J, Paniz-Mondolfi A, *et al.* Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N Engl J Med* 2011 ; **364** : 1626-33.
- (16) Avanzi C, Del-Pozo J, Benjak A, Stevenson K, Simpson VR, Busso P, *et al.* Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli. *Science* 2016 ; **354** : 744-7.
- (17) Walker-Meikle K. Medieval pets. *Boydell Press, Woodbridge (UK)* ; 2012 : 179 p.
- (18) Honap TP, Pfister LA, Housman G, Mills S, Tarara RP, Suzuki K, *et al.* *Mycobacterium leprae* genomes from naturally infected nonhuman primates. *PLoS Negl Trop Dis* 2018 ; **12** : e0006190.
- (19) Donoghue HD, Michael Taylor G, Marcsik A, Molnár E, Pálfi G, Pap I, *et al.* A migration-driven model for the historical spread of leprosy in medieval Eastern and Central Europe. *Infect Genet Evol* 2015 ; **31** : 250-6.
- (20) Schuenemann VJ, Avanzi C, Krause-Kyora B, Seitz A, Herbig A, Inskip S, *et al.* Ancient genomes reveal a high diversity of *Mycobacterium leprae* in medieval Europe. *PLoS Pathog* 2018 ; **14** : e1006997.