

MINISTÈRE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE,
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

.....
DIRECTION NATIONALE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR

.....
ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE
(E. N. M. P.)
B A M A K O

ANNEE : 1995

N°: 6 /

**EVALUATION A LONG TERME
DU SCHEMA THERAPEUTIQUE J24
CHEZ 182 LEPREUX
MULTIBACILLAIRES AYANT
PRECEDEMMENT REÇU LA DDS**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1995
DEVANT L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DU MALI

Par : M^r Koman SISSOKO

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

Jury :

Président : Professeur Bréhima KOUMARE

Membres : Docteur Issa TRAORE

Docteur Alexandre TIENDREBEOGO

Directeur : Docteur Christian LIENHARDT

de Thèse

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1994 – 1995

ADMINISTRATION

Doyen :	Issa	TRAORE	Professeur
1er Assesseur :	Boubacar S.	CISSE	Professeur
2ème Assesseur :	Amadou	DOLO	Maitre de Conférence Agrégé
Secrétaire Général:	Bakary M.	CISSE	Maitre de Conférence
Economiste :	Mamadou	DIANE	Contrôleur des Finances

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou	BAH	Ophtalmologie
Mr Bocar	SALL	Ortho. Traumat. Secourisme
Mr Souleymane	SANGARE	Pneumo-Phtisiologie
Mr Yaya	FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou Lamine	TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla	COULIBALY	Pédiatrie

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim	KOUMARE	Chef D.E.R. de Chirurgie
Mr Sambou	SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane	TOURE	Ortho. Traumatologie
Mr Kalilou	OUATTARA	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

Mr Amadou	DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril	SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader	TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mme SY Aïssata	SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif	DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUES

Mr Mamadou L.	DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye	DIALLO	Ophtalmologie
Mr Alhousseïny Ag	MOHAMED	O.R.L.
Mme DIALLO Fatimata S.	DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye	DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Gangaly	DIALLO	Chirurgie Générale
Mr Sékou	SIDIBE	Ortho-Traumatologie
Mr Abdoulaye K.	DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Mamadou	TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing	SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Tiéman	COULIBALY	Ortho-Traumatologie
Mme TRAORE J.	THOMAS	Ophtalmologie

5. ASSISTANTS

Mr Nouhoum	ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Ibrahim	ALWATA	Ortho-Traumatologie
Mr Sadio	YENA	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Bréhima	KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné	BAYO	Anatomic-Path.-Histoembryologie
Mr Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
Mr Yéya T.	TOURE	Biologie
Mr Amadou	DIALLO	Biologie Chef de D.E.R.
Mr Moussa	HARAMA	Chimie Organique

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Ogobara	DOUMBO	Parasitologie
Mr Anatole	TOUNKARA	Immunologie

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Yénimégué A	DEMBELE	Chimie Organique
Mr Massa	SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M.	CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S	MAIGA	Parasitologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou	CISSE	Biologie
Mr Sékou F. M.	TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye	DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr N'yenigue S.	KOITA	Chimie Organique
Mr Abdrahamane	TOUNKARA	Biochimie
Mr Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie
Mr Amadou	TOURE	Histo-Embryologie
Mr Ibrahim I.	MAIGA	Bactériologie

5. ASSISTANTS

Mr Benoît	KOUMARE	Chimie Analytique
-----------	---------	-------------------

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag	RHALY	Med. Int. Chef D.E.R Médecine
Mr Aly	GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou K.	TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane	MAIGA	Néphrologie
Mr Aly Nouhoum	DIALLO	Médecine Interne
Mr Baba	KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa	TRAORE	Neurologie
Mr Issa	TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M.	KEITA	Pédiatrie
Mr Eric	PICHARD	Médecine Interne

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Toumani	SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah	KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Mr Boubacar	DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly	DIALLO	Hématologie

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader	FRAORE	Médecine Interne
Mr Moussa Y.	MAIGA	Gastro-Entérologie
Mr Somita	KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Hamar A.	TRAORE	Médecine Interne
Mr Bou	DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié	SANOGO	Gastro-Entérologie
Mr Mamady	KANE	Radiologie

4. ASSISTANTS

Mr Bakoroba	COULIBALY	Psychiatrie
Mr SAHARE	Fongoro	Néphrologie
Mr Mamadou	DEMBELE	Médecine Interne
Mr Adama D.	KEITA	Radiologie
Mme Tatiana	KEITA	Pédiatrie

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
--------------------	-------	-------------

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

Mr Arouna	KEITA	Matières Médicales
-----------	-------	--------------------

3. MAITRES DE CONFERENCE

Mr Boulkassoum	H Aidara	Légist. Gest. Pharm.
Mr Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique (Chef D.E.R.)
Mr Elimane	MARIKO	Pharmacologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Drissa	DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou	KEITA	Galénique

5. ASSISTANT

Mr Ababacar I.	MAIGA	Toxicologie
----------------	-------	-------------

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidy Yaya SIMAGA Santé Publique (Chef DER)

2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGÉ

Mr Moussa A. MAIGA Santé Publique

3. MAITRE DE CONFERENCE

Mr Sanoussi KONATE Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE Santé Publique

Mr Sory I. KABA Santé Publique

Mr Alain PRUAL Santé Publique

3. ASSISTANT

Mr Massambou SACKO Santé Publique

CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mme CISSE A.	GAKOU	Galénique
Mr N'Golo	DIARRA	Botanique
Mr Bouba	DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou	SANOGO	Physique
Mr Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Min.
Mr Bakary I.	SACKO	Biochimie
Mr Yoro	DIAKITE	Maths
Mr Sidiki	DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar	KANTE	Galénique
Mr Souleymane	GUINDO	Gestion
Mrs Sira	DEMBELE	Maths
Mr Modibo	DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Nyamanton	DIARRA	Mathématiques
Mr Moussa I.	DIARRA	Biophysique
Mr Mamadou Bakary	DIARRA	Cardiologie

PERSONNEL D'ENCADREMENT (STAGES & T P)

Docteur	Madani	TOURE	H.G.T
Docteur	Tahirou	BA	H.G.T
Docteur	Amadou	MARIKO	H.G.T
Docteur	Badi	KEITA	H.G.T
Docteur	Antoine	NIANTAO	H.G.T
Docteur	Kassim	SANOGO	H.G.T
Docteur	Yéya I.	MAIGA	I.N.R.S.P.
Docteur	Chomperc	KONE	I.N.R.S.P.
Docteur	BA Marie P.	DIALLO	I.N.R.S.P.
Docteur	Almahdy	DICKO	P.M.I. SOGONINKO
Docteur	Mohamed	TRAORE	KATI
Docteur	Arkia	DIALLO	P.M.I. CENTRALE
Docteur	REZNIKOFF		I.O.T.A.
Docteur	P. BOBIN		I. MARCHOUX
Docteur	A. DELAYE		H.P.G.
Docteur	N'DIAYE F.	N'DIAYE	I.O.T.A.
Docteur	Hamidou B.	SACKO	H.G.T
Docteur	Hubert	BALIQUE	C.T. MSSPA
Docteur	Sidy Yéhiya	TOURE	H.G.T.
Docteur	Youssouf	SOW	H.G.T.

ENSEIGNANTS EN MISSION

Professeur	M.	CISSE	Hydrologie
Professeur	M. L.	SOW	Méd. Légale
Professeur	S. S.	GASSAMA	Biophysique
Professeur	D.	BA	Bromatologie
Professeur	A. E.	YAPO	Biochimie
Professeur	B.	FAYE	Pharmacodynamic
Docteur	G.	FARNARIER	Physiologie

DEDICACE

Je dédie ce travail à:

Mon Père Diby SISSOKO :

Ton courage, ta générosité et surtout ton amour pour les enfants et proches n'ont jamais fait défaut.

Puisse le Tout Puissant t'accorder santé et longue vie.

Ma Mère Saibanding SOUCKO :

Courageuse, infatigable, et pleine d'humilité, tu as toujours été, moralement, à mes côtés. Tes conseils resteront pour moi une grande ligne à suivre

Puisse le Tout Puissant t'accorder santé et longue vie.

Mon Oncle Fily SISSOKO :

Je ne saurais trouver les qualificatifs exacts pour toi. Homme dévoué pour les causes justes, tu as acquis par tes qualités humaines, la confiance de ceux qui t'ont connu et approché. Toi qui fut le premier à me conduire sur le chemin de l'école, tu as fait de moi tout ce qu'un fils pouvait attendre de son père.

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude.

Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.

Mon grand-frère Sira-Mady SISSOKO :

Tu as guidé mes premiers pas à l'école, toute argumentation me manque pour t'exprimer ma reconnaissance. Ta haute compréhension de la vie et ton amour pour le prochain font de toi un homme modèle et admirable.

Mes sincères remerciements.

Toute la famille Fily SISSOKO à Bamako :

Pour l'amour et le respect qu'elle me porte.

Que ce travail soit l'expression de ma gratitude et de l'affection que je leur porte.

Tous mes parents de Kéniéba :

Pour les bénédictions qu'ils n'ont jamais cessé de me faire, témoignant leur soutien moral. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Tous mes Frères et Soeurs, cousins et cousines.

Mes amis : Mahamadou Soumana SISSOKO, Souleymane KONE, Yacouba KEITA

Monsieur et Mesdames SACKO:

Pour votre sympathie et votre accueil très chaleureux dont je fais l'objet dans votre famille. Recevez mes plus respectueux hommages.

Monsieur Moussa SIDIBE

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour votre disponibilité et surtout votre aide si précieuse et constante. Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

Mes collègues et amis internes : Bakarou KAMATE, Mariam S. TRAORI , Seybou COULIBALY, Mahamane KONE, Félix Minian SANOU, Lassana DERO, Hamidou SAMAKE.

Pour leur collaboration franche, sincère et l'esprit d'équipe qui les anime. Puisse ce travail nous resserrer davantage les liens d'amitié.

Tous les camarades de la promotion 1987 – 1994

Mes maîtres et professeurs.

Malades de la lèpre :

La dimension de votre désespoir m'a inspiré le choix de cette thèse.
Que le progrès de la science par la volonté du Tout Puissant viennent enfin soulager votre souffrance physique et morale.

* * * * *

* * *

*

REMERCIEMENTS

Au Docteur Pierre JAMET

Pour avoir initié ce travail. Nous reconnaissons en vous un chercheur persévérant, mais aussi un homme de dimension sociale inestimable : votre générosité et surtout votre amour du prochain.

Veuillez accepter ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma très profonde gratitude.

Au Docteur Pierre BOBIN

Pour l'accueil très chaleureux que vous nous avez réservé dès les premiers jours de notre arrivée à l'Institut Marchoux. Votre sympathie, votre sens élevé dans le rapprochement des hommes et votre rigueur scientifique font de vous un médecin compétent mais aussi un gestionnaire éclairé.

Qu'il me soit permis ici de rendre hommage à votre grand humanisme.

Au Professeur Stefaan R. PATTYN et au Professeur Guy DISCAMPS

Pour nous avoir si généreusement donné les images histologiques de nos prélèvements.

Au Docteur SOW Samba O.

Sympathique et plein de gentillesse, vous m'avez toujours réservé le plus bienveillant des accueils et vos conseils m'ont si bien guidé.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur FAYE Ousmane C.

J'ai toujours su trouver en vous l'appui et le réconfort des aînés.

Votre esprit d'ouverture et votre chaleureuse affection amicale m'ont stimulé tout au long de mon stage.

Qu'il me soit permis ici de rendre hommage à votre grand dynamisme.

A tout le Personnel de l'Unité Epidémiologie-Léprologie, Institut Marchoux :

Mr Fanto TRAORE, Glodié DOUMBIA, Mme Rokiatou DEMBELE, Sr Honorine DEMBELE, M^{elle} Fanta BORE, Karamoko DEBA, Ousmane SANGARE, Bréhima DJIRE, Madou DIALLO et Adama COULIBALY.

Pour votre accueil très chaleureux et votre sollicitude sans lesquels ce travail ne saurait aboutir. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Hamadou TRAORE

Pour votre participation très active dans l'élaboration de ce document, vous avez su au moment opportun me donner des conseils, amicalement judicieux. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Au Docteur Abdrahamane TOUNKARA et tout le personnel de la Biologie

Au personnel de l'Epi-Formation

A tout le personnel de la bacilloscopie

Au Docteur DIALLO Abdoulaye et tout le personnel de la Chirurgie

Au Docteur Antoine MAHE et tout le personnel du service de Dermatologie

A tout le personnel de l'Animalerie Expérimentale

Au Docteur Ibrahim COULIBALY et tout le personnel de la Pharmacie

Au Docteur Abdoulaye FOMBA et tout le personnel du Bureau des Entrées.

* * * * *

* * *

*

A mon Directeur de thèse : Dr Christian LIENHARDT, Epidémiologiste
"Master of Science in Epidemiology"
Chef de l'unité Epidémiologie – Léprologie
Institut Marchoux.

Vous avez accepté volontiers de diriger ce travail alors que nous venons de faire connaissance. Ce geste m'a beaucoup marqué. Votre collaboration a fait naître en moi, de nouvelles idées concernant la pratique médicale. Je connais en votre personne un médecin compétent, un éminent pédagogue, mais aussi un homme aux dimensions sociales inestimables. Si ce travail est une réussite, je le dois à votre compétence et à votre savoir-faire. Veuillez accepter ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma très profonde gratitude.

* * * * *

* * *

*

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
GENERALITES SUR LA LEPRE.....	2-20
1. DEFINITION.....	2
2. HISTORIQUE.....	2
3. EPIDEMIOLOGIE.....	2
4. PATHOGENESE DE L'INFECTION LEPREUSE.....	6
5. ASPECT CLINIQUE DE LA LEPRE.....	8
6. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION.....	10
7. TRAITEMENT.....	12
8. PHARMACO-RESISTANCE DANS LA LUTTE ANTI-LEPREUSE....	18
9. PERSISTANCE	20
TRAVAUX PERSONNELS.....	21-57
1. MATERIEL.....	21-24
2. METHODES D'EVALUATION DU PROTOCOLE J ₂₄	25-34
3. RESULTATS.....	35-42
4. ANALYSE DES DONNEES.....	43-47
5. COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....	47-57
CONCLUSION.....	58
ANNEXES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
TABLE DES MATIERES	
RESUME	

SIGLES

IB:	Indice Bactériologique
IBmax :	Indice Bactériologique Maximum
MN:	Mucus Nasal
IM:	Indice Morphologique
BHq:	nombre de BAAR/mg de tissu
BAAR:	Bacilles Acido-Alcool-Résistants
DDS:	Diamino-Diphenyl-Sulfone
RMP:	Rifampicine
CLO:	Clofazimine
MB:	Multibacillaire
PB:	Paucibacillaire
PCT:	Polychimiothérapie
J ₂₄ :	24 jours de traitement par la RMP, CLO, DDS.
TTL:	Test de Transformation lymphoblastique
ENL:	Erythème Nouveau Lépreux
RR:	Réaction Réverse ou réaction d'inversion
BL:	Lèpre Borderline lépromateuse
LL:	Lèpre Lépromateuse lépromateuse
BH:	Bacille de Hansen
TTT PB:	Traitement pour la forme PB
TTT MB:	Traitement pour la forme MB
THELEP:	groupe scientifique de travail sur la chimiothérapie antilépreuse.

INTRODUCTION

La monothérapie par la dapsone a été largement utilisée depuis le début des années 1950 jusqu'à la fin des années 1970. Devant l'extension de la résistance à la diamino-diphenyl-sulfone (DDS) (28), hypothéquant le contrôle de la maladie à travers le monde, différents essais de médicaments antilépreux notamment la rifampicine (RMP) ont été réalisés (8, 12, 14, 15, 45).

L'Institut MARCHOUX, centre collaborateur de l'O.M.S. dès les premières années de sa création en 1931 a bénéficié de conceptions "modernistes", ce qui lui a permis d'être en permanence à la pointe de la recherche et de l'expérimentation (36). Plusieurs schémas thérapeutiques y ont été conçus et étudiés sans qu'il s'agisse de véritables essais thérapeutiques au sens strict du terme (11, 25, 36).

Notre travail porte sur l'un de ses schémas thérapeutiques appelés "J₂₄". Les patients qui ont reçu ce traitement étaient tous des lépreux multibacillaires qui recevaient la DDS en monothérapie depuis longtemps (1 à 30 ans). La plupart de ces patients présentaient des signes cliniques de lèpre active avec un index bactériologiques supérieur ou égal à 2+ ($\geq 2+$) sur l'échelle de Ridley. Pour des raisons que nous reverrons plus loin, il avait été décidé d'administrer à ses patients quatre médicaments antibacillaires (RMP, DDS, Clofazimine et Ethionamide) pendant 24 jours sous supervision.

L'objectif de notre thèse est d'évaluer en terme de rechute l'efficacité du schéma "J₂₄" après un recul de 9 ans. Pour se faire nous avons calculé le taux brut de rechute, le taux de rechute pour 100 années-malades, le taux annuel de rechute et le risque cumulé de rechute.

GENERALITES SUR LA LEPRE

1. DEFINITION

La lèpre est une maladie contagieuse, endémique, due à un bacille : "*Mycobacterium leprae*" ou bacille de Hansen. Sa gravité vient du fait qu'elle (40) :

- touche les pays sous développés (Afrique et Asie du Sud-Est, Amérique Latine) ;
- provoque des infirmités de degrés variables (10% à 20% d'infirmités) (38) ;
- entraîne un rejet social (désinsertion des patients).

2. HISTORIQUE

L'origine exacte de la lèpre n'est pas connue. On pense qu'elle est originaire de l'Inde où elle a été décrite dès le VI^e siècle avant J.C., également décrite dans le papyrus d'Ebers en Egypte (1300 à 1000 ans avant J.C.), d'autres auteurs situent le foyer initial en Afrique. Sa propagation à travers le monde serait favorisée par les grands mouvements dans l'ancien monde (16). Le bacille responsable de la lèpre est découvert en 1873 par Hansen. L'inoculation à l'animal, la souris est connue depuis 1960 (Shepard), la culture sur milieu artificiel étant encore impossible. La lépromino-réaction de Mitsuda date de 1916 mais on commence à mieux comprendre l'immunologie de la lèpre (6, 38). L'efficacité des sulfones est démontrée depuis 1943 et la polychimiothérapie a été introduite en 1982 par le Comité d'Experts de l'OMS.

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Répartition géographique – Prévalence

La lèpre est une endémie qui sévit dans la zone intertropicale. On estimait en février 1992 à 5.511.000 le nombre de cas de lèpre, contre 10 à 12 millions en 1985 (37, 40). En moyenne le taux de prévalence pour 10.000 habitants est de 10.2 avec des extrêmes de 0.1 en Europe et 28.0 en Asie du Sud-Est.

Les taux de prévalence calculés séparément pour les cas estimés et les cas enregistrés par rapport à l'effectif de la population au milieu de l'année 1991, accusent aussi d'importantes variations selon les régions comme l'indiquent le tableau 1 et la figure 1. Plus de 1,6 milliards de personnes vivent dans les pays où l'on estime la prévalence de la lèpre à plus d'un cas pour 1.000 habitants (6).

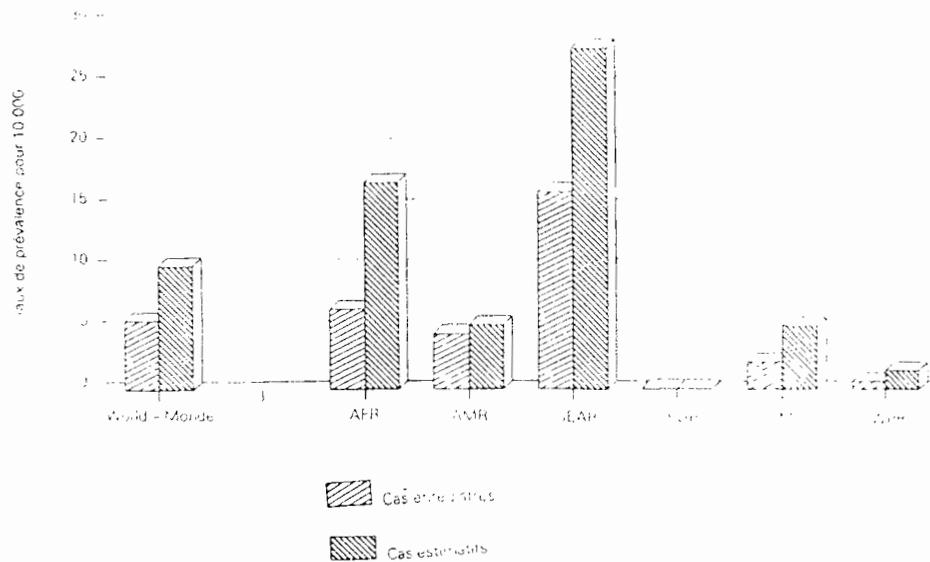
Au Mali, selon la fiche statistique lèpre, 12672 malades sont sous traitement par la DDS en monothérapie et sous polychimiothérapie (PCT) à la fin l'année 1993. A la même période 1732 patients ont déjà terminé leur PCT (34).

Pour un taux de prévalence de 1.5 pour 1000, la couverture PCT est de 48.05%

Tableau 1 : Taux de prévalence de la lèpre d'après les cas estimatifs et les cas enregistrés, par région OMS, février 1992

Région OMS	Population (en milliers)	Cas estimatifs		Cas enregistrés	
		Nombre	Taux de prévalence pour 10 000 habitants	Nombre	Taux de prévalence pour 10 000 habitants
Afrique	535 355	916 000	17.1	352 222	6.6
Amériques	734 950	391 000	5.3	335 490	4.6
Asie du Sud Est	1 340 772	3 750 000	28.0	2 190 324	16.3
Europe	851 884	9 000	0.1	7 021	0.1
Méditerranée Orientale	400 090	207 000	5.2	92 606	2.3
Pacifique Occidentale	1 522 324	238 000	1.6	110 125	0.7
Total	5 385 375	5 511 000	10.2	3 087 788	5.7

Figure 1
Taux de prevalence de la lèpre, d'après les cas estimatifs et cas enregistrés, par Région OMS, février 1992



AFR : Afrique

WPR : Pacifique Occidentale

AMR : Amérique

EUR : Europe

SEAR : Asie du Sud Est

EMR : Méditerranée Orientale

(RELEVÉ EPIDEMIOLOGIQUE HEBDOMADAIRE, N°21, 22 MAI 1992)

3.2. Agent Pathogène

Le *Mycobacterium leprae* est un parasite intra-cellulaire obligatoire qui possède une affinité particulière pour les cellules de la peau et des nerfs.

3.2.1. Morphologie

Le bacille viable se présente sous forme de bâtonnet immobile rectiligne, uniformément bien coloré. On dit qu'il est viable car un tel bacille est capable de se multiplier chez la souris.

On distingue également des bacilles "granuleux" et des bacilles "fragmentés" qui seraient des bacilles incapables de se multiplier.

Le rapport du nombre de bacilles bien colorés et du nombre de bacilles comptés dans le champ donne l'indice morphologique (6, 31).

3.2.2. Intérêt de la bacilloscopie

On met en évidence le bacille à partir des frottis cutanés (pulpe dermique) et du mucus nasal (MN) selon une technique bien standardisée (31)

La densité de bacilles de Hansen sur le frottis ou indice bactériologique (IB) est exprimée selon l'échelle logarithmique de Ridley en nombre de croix (+) de 0 à 6 (31, 50).

La bacilloscopie a pour but de mettre en évidence les bacilles. Elle permet :

- dans le cadre des programmes de lutte antilépreuse, de catégoriser les malades en paucibacillaire (PB) et en multibacillaire (MB) et de poser l'indication thérapeutique, de suivre l'évolution de l'IB chez le malade en traitement et sous surveillance après traitement
- dans tous les cas, de dépister une rechute uniquement quand il s'agit d'une rechute chez un multibacillaire et souvent la différencier d'une réaction d'inversion

3.2.3. Croissance de *Mycobacterium leprae* chez l'animal

Le temps de génération du *M. leprae*, en moyenne, est de 12 à 13 jours (18, 38, 42). En dehors de l'homme il ne se multiplie que chez un nombre très limité d'animaux : le tatou à 9 bandes, la souris (dans le coussinet plantaire) (18, 27, 38).

3.3. Sources d'infection et transmission

De nos jours, l'homme est considéré comme la seule source d'infection, notamment le lépreux multibacillaire dont le pouvoir infectieux est 4 à 11 fois plus grand que celui du patient paucibacillaire (42). La principale source d'infection est donc constituée par les malades multibacillaires non traités.

On estime que la transmission nécessite un contact prolongé et étroit. Le nez représente la principale porte de sortie du bacille chez les multibacillaires non traités pouvant excréter plusieurs millions de bacilles par jours (24).

L'inhalation de gouttelettes chargées de bacilles est actuellement considérée comme la voie d'entrée bacillaire la plus probable chez les personnes en contact (24, 29). Mais une transmission par la peau ne peut être exclue.

4. PATHOGENESE DE L'INFECTION LEPREUSE

Lorsqu'un sujet est contaminé, l'évolution ultérieure de la lèpre dépend de ses défenses immunitaires (immunité à médiation cellulaire dépendant du lymphocyte T) comme l'indique la figure 2. Dans le cas où l'hôte dispose d'une résistance importante vis-à-vis de *M. leprae*, l'infection reste subclinique ou bien apparaît une lèpre indéterminée qui évolue spontanément vers la guérison ou vers une forme tuberculoïde. Dans ce cas le nombre de bacille est limité, de l'ordre de 10^3 à 10^4 (42). Dans le cas où l'hôte ne dispose d'aucune résistance spécifique vis-à-vis du bacille de Hansen, il développe une forme hautement bacillifère (type lépromateux). On retrouve ainsi les bacilles dans tous les tissus de l'organisme (29, 42). Un gramme de tissu lépromateux peut contenir jusqu'à 700 millions de bacilles (42). Les formes lépromateuses et les formes tuberculoïdes sont dites polaires entre lesquelles il existe les formes interpolaires dites "borderline". Ces dernières sont instables immunologiquement et varient au cours de l'évolution de la maladie. Cette évolution peut se faire vers le pôle lépromateux (réaction de dégradation immunitaire) ou vers le pôle tuberculoïde (réaction d'inversion). Ces réactions encore appelées réactions de type 1 présentent des caractères cliniques et histologiques bien définis (3).

Les atteintes nerveuses habituellement localisées au niveau de la peau et des troncs nerveux périphériques peuvent être dues à plusieurs mécanismes.

- elle peut être une conséquence de l'évolution naturelle de la maladie en l'absence de tout traitement ;
- elle peut être la complication aussi bien des réactions de type 1 (dégradation et inversion) que celles de type 2 (ENL)

Chez les lépromateux (LL ou BL) l'immunité humorale est normale mais, les anticorps ainsi sécrétés peuvent être à l'origine de complications (érythème noueux leprae) du fait d'un conflit antigène/anticorps.

L'immunité cellulaire, déficiente, se mesure par l'intradermo-réaction à la lépromine. Celle-ci est positive dans les formes allergiques de la maladie et négative dans les formes anergiques comme l'indiquent les figures 2 et 3 (6, 16, 42).

Figure 2 : Valeurs de l'immunité à médiation cellulaire et de l'immunité à médiation humorale dans les différentes formes de lèpre

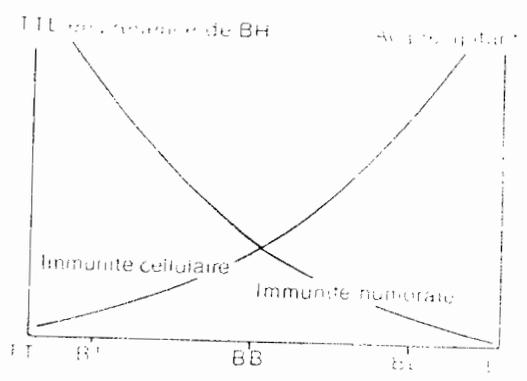
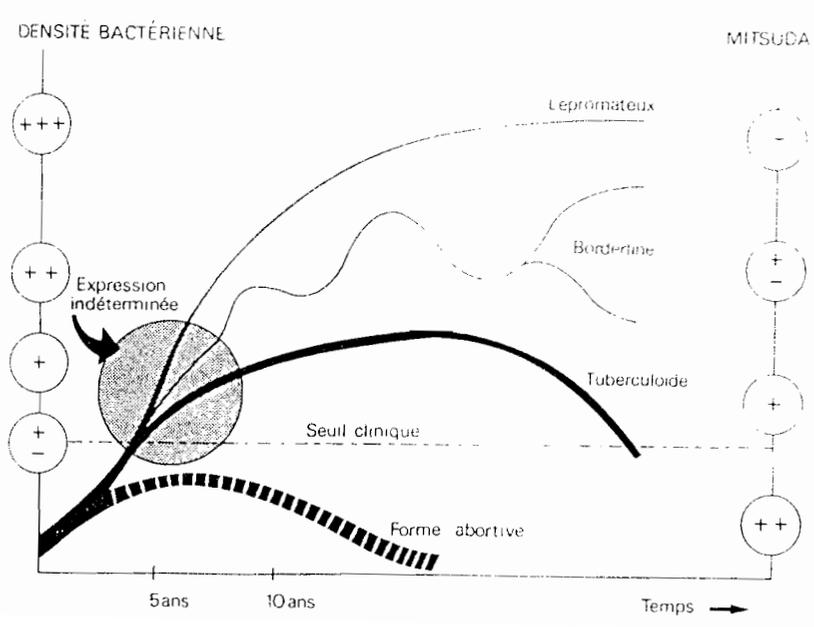


Figure 3 : Eventualités évolutives de la lèpre au cours du temps (en abscisse), en fonction de la résistance de l'individu à l'infection (ordonnée à droite) mesurées par la réaction de Mitsuda, comparée à la densité bactérienne des lésions (ordonnée à gauche).



5. ASPECTS CLINIQUES DE LA LÈPRE

5.1. Définition d'un cas de lèpre

L'OMS définit un cas de lèpre comme étant un malade présentant les signes cliniques de la lèpre avec ou sans confirmation bactériologique du diagnostic et qui a besoin de recevoir une polychimiothérapie (6, 38).

5.2. Signes cardinaux

Ils se résument en :

– Signes cutanés:

La lèpre tuberculoïde et la lèpre indéterminée se caractérisent essentiellement sur une peau foncée par une lésion hypochromique maculeuse d'aspect cuivré et ou infiltrée accompagnée de déficit sensoriel. Sur une peau blanche, les lésions sont érythémateuses ou d'aspect cuivré. Les lésions de la lèpre lépromateuse présentent une ou plusieurs caractéristiques: infiltration diffuse, macules, papules et nodules. Le plus souvent ces lésions sont associées chez un même malade et présentent un caractère symétrique.

– Déficit sensitif:

Une hypo- ou anesthésie peut s'observer au niveau des lésions cutanées ou du territoire cutané innervé par un nerf périphérique.

– Hypertrophie des nerfs

Elle s'observe dans les localisations nerveuses électives (29, 38). En outre les branches cutanées atteintes peuvent être hypertrophiées et plus ou moins douloureuses.

– Présence de bacilles acido-alcool-résistants dans les frottis cutanés

Une bacilloscopie positive confirme à elle seule le diagnostic .

5.3. États réactionnels

La réaction lépreuse peut être définie comme une inflammation constituant la manifestation de la réponse de l'hôte à la présence du *M. leprae* (3).

On distingue principalement deux types de réaction lépreuse :

- la réaction de type 1 : dans ce cas la réaction est un phénomène de l'immunité à médiation cellulaire et s'observe principalement dans la lèpre borderline dans laquelle l'immunité est instable (16, 29, 42). Le tableau clinique se caractérise par la présence de signes d'inflammation aiguë (douleur, sensibilité à la pression, érythème et oedème) au niveau de certaines ou de toutes les lésions lépreuses existantes. Des nécroses ou ulcérations peuvent se voir dans les cas graves.

Quand il s'agit de la réaction de dégradation immunitaire, on observe une aggravation et une progression de lésions lépreuses vers le pôle lépromateux. De nouvelles lésions cutanées peuvent apparaître, toutefois, avec un aspect nettement moins tuberculoïde.

L'état général n'est habituellement pas affecté, sauf si toutes les lésions sont impliquées. L'atteinte nerveuse se traduit par une hypertrophie rapide d'un ou de plusieurs nerfs s'accompagnant de douleurs et parfois d'un oedème aux pieds, mains et visage. Une abcédation du nerf peut parfois survenir mais, rare. L'évolution est favorable sous traitement et dure rarement plus de quelques mois.

- la réaction de type 2 : c'est l'érythème noueux lépreux (ENL). Il survient le plus souvent en cours de traitement, généralement 1 à 2 ans après le début de la chimiothérapie. Le tableau clinique se caractérise par :

- . une atteinte de l'état général avec fièvre et malaise ;
- . une apparition soudaine des nouures, plaques ou nodules en amas, transitoires (en quelques jours), érythémateux et douloureux à la pression. Ces lésions peuvent devenir vésiculeuses, pustuleuses, bulleuses, gangreneuses et se rompre (érythème noueux nécrotique).

L'ENL peut s'accompagner de lésions nerveuses dont l'évolution est moins rapide que dans la réaction de type 1. Il s'associe souvent à d'autres atteintes : iritis, irido-cyclite, épistaxis, douleurs musculaires et osseuses (généralement au tibia), arthralgie, adénopathie, orchio-épididymite, protéinurie.

L'évolution est généralement favorable sous traitement.

6. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

6.1. Diagnostic

On dispose de très peu de moyens pour le diagnostic de la lèpre. Les critères cliniques constituent l'essentiel de ces moyens. Dans la forme multibacillaire, un examen bactériologique confirme le diagnostic. La réaction à la lépromine n'a aucun intérêt pour le diagnostic. Elle constitue un indicateur de la résistance du patient à la lèpre et n'indique pas une infection lépreuse passée ou présente. Dans des cas où le diagnostic est douteux, une histologie s'avère nécessaire même si son interprétation peut être délicate.

Le diagnostic peut être posé lorsqu'on observe soit le dernier signe cardinal indiqué plus haut, soit deux au moins des trois premiers.

6.2. Diagnostic différentiel

La lèpre est une affection très polymorphe qui pose des problèmes de diagnostic différentiel suivant les formes cliniques. Certaines dermatoses méritent d'être connues ainsi que les différents types de lèpre avec lesquels elles peuvent prêter à confusion (42, 56).

6.2.1. Macule indéterminée

Devant une macule indéterminée on peut évoquer: une eczématide achromiante où "dartres", un vitiligo, un pityriasis versicolore.

6.2.2. Lésions tuberculoïdes

Les trichophyties, le granulom annulaire, la sarcoïdose, le psoriasis peuvent être discutés devant une lèpre tuberculoïde.

6.2.3. Lésions nodulaires de la lèpre lépromateuse

Beaucoup d'affections nodulaires peuvent simuler la lèpre lépromateuse : un acné, un sarcome de kaposi, un molluscum contagiosum, une sarcoïdose, la neurofibromatose de Von Recklinghausen.

6.2.4. Diagnostic différentiel de l'érythème noueux lépreux (ENL)

Syndrome non spécifique à la lèpre, un érythème noueux peut se voir dans d'autres affections : la tuberculose, les streptococcies, les allergies médicamenteuses.

Le caractère contusif des noues, la douleur et la découverte du *M. leprae* distingue l'ENL des affections précédentes.

6.2.5. Diagnostic différentiel des lésions nerveuses

Devant un trouble sensitif, il faut éliminer :

- les neuropathies diabétiques (tableau de polynévrite avec anesthésie en gants et en chaussettes),
- la siringomyélie (abolition de la sensibilité à la douleur, mais le tact est conservé)

Devant un trouble moteur, il faut éliminer :

- le zona (paralysie post-zostérienne),
- les paralysies du nerf sciatique après injection des sels de quinine.

Si l'hypertrophie nerveuse est fortement évocatrice de lèpre en zone d'endémie, elle n'est tout de même pas spécifique: la maladie de Dejerine-Sottas donne une hypertrophie nerveuse (due à la prolifération de la gaine de Schwann).

6.2.6. Diagnostic différentiel des mutilations et autres déformations

Nous citerons essentiellement : l'aïnhum, les traumatismes, la camptodactylie, les acropathies ulcéro-mutilantes au cours du diabète.

(Remarque : nous n'avons pas évoqué dans ce chapitre les lésions dermatologiques à envisager en face d'une réaction d'inversion et d'une lèpre borderline borderline, les tableaux cliniques sont extrêmement complexes).

6.3. Classification

6.3.1. Classification histologique de Ridley et Jopling

Cette classification distingue les groupes suivants : lésions indéterminés (I) du premier et du deuxième stade; lèpre tuberculoïde (TT) ; lèpre borderline tuberculoïde (BT) ; lèpre borderline proprement dite (BB) ; lèpre borderline lépromateuse (BL) ; et lèpre lépromateuse (LL) (51).

6.3.2. Classification en vue des programmes de lutte

En 1982, pour des raisons de simplification de protocoles thérapeutiques, l'O.M.S répartit les patients en deux groupes (63). Cette classification est modifiée en 1987 (6).

- un patient est dit multibacillaire s'il présente au moins une croix à l'examen bacilloscopique ($IB \geq 1+$) ;
- un patient est dit paucibacillaire quant il y a absence de BAAR à la bacilloscopie ($IB = 0$).

7. TRAITEMENT

Depuis les années 1950 jusqu'à la fin des années 1970 le traitement de la lèpre reposait essentiellement sur la DDS en monothérapie (5, 28, 49). Après plus d'un quart de siècle on s'est rendu compte des limites d'un tel traitement, à savoir la pharmacorésistance, la médiocrité de l'observance thérapeutique et les taux d'abandon fréquemment élevés (62). En 1981, l'O.M.S. a recommandé la polychimiothérapie (PCT) associant la DDS, la rifampicine (RMP) et la clofazimine (CLO) dans le traitement de la lèpre (63).

7.1. Les médicaments existants

A l'heure actuelle 4 médicaments sont reconnus pour leur activité anti-bacillaire (13, 38).

7.1.1 Dapsone

Administrée aux doses de 100mg/jour chez l'adulte et 1 à 2mg par kg de poids corporel par jour chez l'enfant, la DDS est un inhibiteur de la synthèse des folates chez *M. leprae* et a une activité faiblement bactéricide sur *M. leprae*. Son absorption per os est rapide et sa demi-vie ($t_{1/2}$ sérique) est de 28 heures.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la dapsone est très basse, de l'ordre de 3mg/ml après ingestion d'une dose de 100mg, le taux sérique maximum dépasse 500 fois la CMI et des taux mesurables résiduels peuvent être encore détectés 10 jours plus tard (17, 38). La diffusion est complète dans tous les compartiments de l'organisme et l'élimination se fait dans les urines.

La toxicité est réduite aux doses habituelles, cependant on observe dans de rares cas une hépatite, une érythrodermie exfoliatrice et certaines psychoses (13,38). Elle est contre indiquée chez les personnes porteuses de tares hépatites et rénales.

7.1.2. Rifampicine

Médicament essentiel pour le traitement de la lèpre, la rifampicine (RMP) est un antibiotique semi-synthétique bactéricide, à large spectre disponible sous forme de gélules de 150 à 300 mg. Elle agit par inhibition de l'ARN-polymerase ADN-dépendante et interfère de ce fait avec la synthèse de l'ARN microbien. Vis-à-vis du *M. leprae*, la RMP a une CMI de 0.3mg/litre. Après administration de 600 à 1500mg, les bacilles lépreux extraits des biopsies sont incapables de se multiplier, ce qui indique que 99% des BH sont tués par cet antibiotique (38). La dose quotidienne recommandée est de 4-8mg/kg de poids corporel. Cependant en cas d'administration intermittente cette dose est portée à 12-15mg par kg de poids corporel chez l'enfant comme chez l'adulte (13). En outre, il a été montré que l'administration quotidienne de 600mg de RMP n'est pas plus efficace que l'administration mensuelle de 600mg deux jours de suite. La prise mensuelle de la RMP permet non seulement de réduire le coût du traitement mais aussi la fréquence et la gravité de ses effets secondaires (6, 38). Les effets secondaires associés à la RMP sont rares. On observe entre autres des troubles digestifs, une anémie hémolytique, des hépatites surtout en cas d'association aux thionamides (5, 13). Le processus de cytolyse représente la seule contre-indication formelle de la RMP(13).

7.1.3 Clofazimine (Lamprène ou B 663)

C'est un colorant imino-phénazine substituée disponible sous forme de gélules de 50 à 100 mg. Il a une activité bactériostatique sur *M. leprae*. En outre elle possède une activité anti-inflammatoire dont le mécanisme d'action est encore inconnu. C'est lorsqu'elle est administrée quotidiennement ou 3 fois par semaine qu'elle est la plus active (6). Les effets secondaires : outre la pigmentation violacée quasi-constante et la sécheresse de la peau, une pseudo-maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique a été décrite avec des posologies prolongées et quotidiennes de 200 à 300mg / jour. Ces troubles semblent résulter de l'accumulation de la clofazimine dans la muqueuse intestinale et sont réversibles à la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement (13).

7.1.4 Thionamides (Ethionamide et Prothionamide)

Ils sont virtuellement interchangeables et ont une résistance croisée. Ils présentent une action bactéricide à l'encontre de *M. leprae*, mais qui se manifeste beaucoup plus lentement que celle de la RMP. Les thionamides doivent être utilisés avec prudence et sous surveillance médicale car ils peuvent déterminer des lésions hépatiques importantes (5). L'exploration fonctionnelle hépatique est indispensable au début du traitement et périodiquement par la suite.

7.1.5 Médicaments du futur

7.1.5.1. Quinolones

La péfloxacinine et l'ofloxacinine inhibent l'ADN-gyrase bactérienne, une cible qui jusqu'à ce dernier temps n'avait pas encore été exploitée dans la chimiothérapie de la lèpre. Les premiers essais cliniques ont déjà donné des résultats intéressants (21): chez 21 malades lépromateux, jamais traités, en Côte d'Ivoire, on a noté une amélioration clinique très remarquable 6 mois après le début du traitement. Ce traitement consistait en l'administration de 800mg par jour de péfloxacinine; 400mg par jour d'ofloxacinine et association ofloxacinine-péfloxacinine pendant 56 jours. Par ailleurs, les examens bacilloscopiques effectués à 7, 14, 28 et 56 jours, depuis le début du traitement, ont montré, en moyenne, une diminution de l'IB de 0.30 unité pour la péfloxacinine et de 0.13 unité pour l'ofloxacinine. Après 22 jours de traitement, 99% à 99.999% des bacilles sont tués par les deux médicaments.

Enfin, après 56 jours de traitement, aucune multiplication n'a été noté chez les souris inoculées. A l'exception de la RMP aucun autre médicament essayé jusqu'à présent sur l'homme n'a fait preuve d'une telle activité bactéricide

7.1.5.2. Ansamycines

Il semble que certaines ansamycines (dérivées de la rifampicine) qui ont une demi-vie beaucoup plus longue que celle de la RMP, pourraient aussi constituer d'autres anti-hanséniens utiles (6).

7.1.5.3. Minocycline et Clarithromycine

Egalement en voie d'expérimentation, la minocycline et la clarithromycine semblent avoir une activité bactéricide efficace sur le bacille de la lèpre, en témoignent les essais effectués à l'Institut Marchoux par Grosset et coll (20, 59). En effet, 36 patients multibacillaires ont été sélectionnés à l'institut MARCHOUX, repartis en trois groupes et traités par la minocycline et la clarithromycine en monothérapie, puis en association pendant 28 et 56 jours. Le calcul de la proportion de bacilles viables montre, respectivement, que plus de 99% et plus de 99.9% de bacilles de Hansen sont tués.

7.2. Polychimiothérapie et lutte antilépreuse

7.2.1 Résultats de la polychimiothérapie

Les nouveaux schémas préconisés en 1981 par le groupe d'étude OMS sur la chimiothérapie de la lèpre se sont largement imposés dans tous les programmes de lutte antilépreuse. La plupart des pays d'endémie ont accepté et introduit ces schémas polychimiothérapeutiques (6).

L'évolution de la PCT a connu un essor favorable pour plusieurs raisons :

- les schémas sont facilement acceptés et bien tolérés par les intéressés (6) ;
- l'observance au traitement est bonne.

On peut considérer que le traitement est régulier si, pendant une période quelconque, le patient a reçu une polychimiothérapie associée pendant au moins les 2/3 des mois correspondants (6, 38).

Selon l'OMS, le taux de couverture polychimiothérapeutique global, dans le monde et le taux de couverture cumulative, en Juillet 1993, atteignent respectivement 42% et 82% alors qu'en février 1992 ce taux était de 42% contre 55,7% en octobre 1990 (40). Cette réduction de la couverture à l'époque était due en partie à la rectification de certaines erreurs au niveau des déclarations et en partie au fait que certains pays n'étaient pas à même de maintenir un taux élevé de couverture jusqu'aux dernières phases de leur programme de PCT destinés à des secteurs et à des malades difficiles à attendre. Si en 1992, sur plus de 3.300.000 de lépreux qui sont traités par la PCT OMS, 1.200.000 étaient déclarés guéris, en Juillet 1993, 4 1 millions de patients sont désormais guéris (40, 66).

7.2.2 Rechutes après PCT OMS

Définition de l'OMS :

En 1985 un groupe de travail de l'OMS définit une rechute de lèpre comme le développement de nouveaux signes ou symptômes de la maladie chez un patient dont le traitement est terminé et qui a reçu la totalité d'un schéma adéquat de PCT (6). Cette définition suppose que la PCT s'accompagne d'un suivi périodique avec examen clinique et bactériologique.

Les premiers résultats publiés par l'OMS, provenant de la surveillance post-thérapeutique révèlent que chez plus de 18.000 cas paucibacillaires suivis pendant 12-37 mois, le nombre de rechute est extrêmement faible (de l'ordre de 1 pour 1000). Sur plus de 9.000 cas multibacillaires suivis pendant 12 à 40 mois, les rechutes sont extrêmement rares (de l'ordre de 0.2 pour 1000) (6).

Au Mali les premiers résultats donnent un taux de rechute de 0.8 pour 1000. Ce taux semble acceptable (défini comme un taux inférieur à 0.1 pour 100) selon l'OMS (34).

7.2.3. Schémas thérapeutiques recommandés

Depuis l'introduction de la PCT en 1982, l'OMS se prononce nettement en faveur de la poursuite des schémas recommandés (63). Cependant, elle comporte certaines contraintes notamment la durée du traitement et l'acceptabilité de la clofazimine. Les objectifs de la PCT sont (17) :

- de guérir les malades ;
- de briser la chaîne de transmission du bacille dans la population

Les deux objectifs sont atteints lorsque tous les bacilles sensibles aux antibiotiques sont tués sans que l'on ait sélectionné des mutants résistants aux antibiotiques

Pour la lèpre multibacillaire, le schéma type préconisé est le suivant (38) :

rifampicine : 600mg une fois par mois, sous surveillance ;
 dapsonne : 100mg/jour, auto-administré ;
 clofazimine : 300mg une fois par mois, sous surveillance
 et 50mg par jour auto-administré.

Le traitement doit être poursuivi au moins deux ans et, si possible, jusqu'à négativation des frottis (63). Il est dit adéquat si le malade a eu ses 24 prises en 36 mois au plus.

Pour la lèpre paucibacillaire la posologie recommandée est : rifampicine 600mg pour les sujets de plus de 35 kg et 450 pour les autres, une fois par mois pendant 6 mois, plus 100mg de DDS (1 à 2mg/kg de poids corporel) par jour pendant 6 mois. L'administration de RMP doit toujours se faire sous surveillance rigoureuse contrairement à celle de la dapsonne. Le traitement est dit adéquat, si le malade a eu ses 6 prises en 9 mois au plus.

En cas d'intolérance à la clofazimine, principalement en cas de coloration rouge des téguments, elle peut être remplacée par l'éthionamide (250mg) ou le prothionamide (375mg) en prise quotidienne auto-administrée, sous surveillance des effets secondaires hépatiques (38).

7.2.4. Suivi per et post thérapeutique

Le suivi du patient engage la responsabilité du système sanitaire depuis le début du traitement jusqu'au moins 5 ans chez les multibacillaires, et 2 ans chez paucibacillaires (6). Les objectifs de cette surveillance sont le dépistage des rechutes et l'identification des phénomènes réactionnels post-thérapeutiques. Pour se faire, les patients doivent bénéficier d'une large information sur les manifestations cliniques d'une rechute et d'un état réactionnel. Il est recommandé que les patients soient examinés cliniquement et bactériologiquement (pour les MB) lors de chaque contrôle annuel jusqu'au terme de la période de suivi.

8. PHARMACO–RESISTANCE DANS LA LUTTE ANTILEPREUSE

8.1. Définition – Diagnostic

La résistance médicamenteuse apparaît à la suite d'un processus de sélection de mutants résistants déjà présents parmi les souches sauvages avant le début du traitement. La monothérapie est la cause la plus fréquente d'une pharmaco–résistance dans le traitement de la lèpre.

Il existe deux types de résistance:

- la résistance secondaire est celle qui apparaît chez un malade dont les germes au début du traitement étaient sensibles, mais ont été remplacés sous l'effet du traitement (monothérapie) par des germes résistants (42).
- par contre, la résistance primaire se manifeste avant tout traitement et résulte donc d'une infection par une souche résistante préalablement, provenant d'un malade ayant développé une résistance secondaire. Celle-ci ne se rencontre que chez les malades multibacillaires (47).

Il s'en suit que la résistance primaire à un médicament peut s'observer dans n'importe quelle forme de lèpre.

Le diagnostic de rechute de la lèpre due à la résistance médicamenteuse est posé après l'inoculation des bacilles à la souris (19, 22, 23, 42, 48).

8.2. Différentes résistances médicamenteuses

8.2.1. La résistance à la dapsoné

La résistance à la dapsoné a été décrite pour la première fois en 1964 chez neuf patients qui avaient précédemment reçu ce médicament en monothérapie (48).

Il existe deux types de résistance : la majorité des souches possédant une résistance secondaire à la dapsoné manifestent une résistance de niveau élevé ou intermédiaire (10, 46). La résistance primaire, pouvant atteindre 70% est de degré intermédiaire ou faible pour les souches qui la manifestent (23, 47). Qu'elle soit primaire ou secondaire, la mise en

évidence d'une résistance s'effectue à partir de la culture de *M. leprae* dans le coussinet plantaire de la souris (22, 42).

8.2.2 La résistance à la rifampicine

8.2.2.1 La résistance secondaire à la rifampicine après mono- ou bithérapie

Les premiers cas de résistance à la RMP sont décrits par Hastings et Jacobson après avoir isolé des souches résistantes de *M. leprae* après inoculation des dites souches à la souris. GROSSET isole 22 souches de BH résistantes à la RMP parmi les 39 patients avant rechute après monothérapie par la RMP ou après bithérapie avec RMP et DDS (19). Elles proviennent surtout des patients ayant reçu le plus grand nombre de doses de RMP. 90% d'entre elles sont à la fois résistantes à la DDS et à la RMP.

La période d'incubation moyenne de rechute est de 9 ans pour les patients résistants à la RMP et de 7 ans pour les patients sensibles (avec des extrêmes de 1 à 12 ans). Ces données confirment tout l'intérêt de l'association d'au minimum 3 drogues antibacillaires.

8.2.2.2. La résistance secondaire à la rifampicine après PCT

Dans l'état actuel de nos connaissances il n'existe aucun cas rapporté.

8.2.2.3. La résistance primaire à la rifampicine

Une telle résistance n'a jamais été décrite au cours de la lèpre.

8.2.3. La résistance secondaire à la clofazimine

Il existe deux niveaux théoriques de résistance. Un cas de résistance de bas niveau a été décrit en 1982 (61). Aucun cas de résistance primaire à la clofazimine n'est rapporté.

8.2.4. La résistance aux thionamides

Quelques cas de résistance sont décrits après monothérapie par l'éthionamide (6). Chez le *Mycobacterium tuberculosis* la résistance est croisée entre les thionamides et la thiacetazone. Pour les thionamides également, la résistance primaire n'a pas été observée.

9. PERSISTANCE

La persistance constitue la capacité des micro-organismes à survivre dans la cellule de l'hôte en dépit d'un traitement adéquat (57, 62). Les bacilles persistants sont mis en évidence par l'inoculation à la souris "nude" où ils peuvent se multiplier sans contrainte. Ils sont sensibles à la thérapeutique dans son ensemble (15, 18, 55). Ces bacilles ont la faculté de rester à l'état dormant en réduisant leur métabolisme et ils sont donc inaccessibles aux drogues administrées dans l'organisme. Au terme d'un traitement efficace, 50.000 à 250.000 bacilles persistants sont en moyenne hébergés par un patient (un malade ayant un IB à 4+ a une population initiale de 10^{11} mycobactéries). La durée de la période de dormance n'est pas connue. Elle est estimée de quelques mois à quelques années. A l'arrêt du traitement, après un délai plus ou moins long et sous l'influence d'une (ou de plusieurs) stimulations mal connues, ces bacilles persistants pourraient se multiplier à nouveau sans contrainte, compte tenu du faible niveau de résistance immunitaire observé dans la lèpre multibacillaire et causer une rechute (7, 58). Cependant, il semble que 10% seulement des malades multibacillaires sous traitement hébergent des bacilles persistants, indépendamment de la nature du schéma thérapeutique (55).

TRAVAUX PERSONNELS

1. MATERIELS

1.1. Justification du traitement complémentaire J₂₄

Depuis les années 1950, les lépreux multibacillaires étaient traités par la DDS en monothérapie. Ces malades devaient prendre 6 jours sur 7 pendant toute leur vie un comprimé de DDS à 100mg (2, 4, 62).

Les premiers résultats ont été spectaculaires et on commençait à évoquer la possibilité d'éradiquer la lèpre en moins de 50 ans.

Vers la fin des années 1960, on a commencé à observer chez des malades, en traitement par la DDS, de nouvelles lésions de lèpre hébergeant de nombreux bacilles et on a pu démontrer par inoculation à la souris, que ces bacilles étaient résistants à la DDS (48). Progressivement la résistance des bacilles de Hansen à la DDS est devenue fréquente et ubiquitaire (9, 26, 47).

Un comité d'experts réunis par l'OMS, a mis au point les bases du traitement combiné de la lèpre associant, pour les lépreux multibacillaires, 4 antibiotiques dont la rifampicine qui venait de se révéler extrêmement bactéricide contre *M. leprae* tant chez la souris que chez l'homme (65). Depuis, l'OMS recommande de traiter tous les nouveaux cas de lèpre multibacillaire pendant 24 mois au minimum (et jusqu'à négativation des frottis si possible) avec 4 antibiotiques pour éviter la sélection des germes résistants (6, 63, 65).

Mais, il restait à résoudre le problème des millions de malades déjà en traitement par la DDS. Dans la plupart des pays d'endémie, on décide, à la suite des recommandations de l'OMS, que les patients ne présentant plus aucune lésion clinique de lèpre active et, dont la bacilloscopie est négative, seraient libérés du traitement. Mais, en ce qui concerne les malades cliniquement guéris, avec un examen bacilloscopique positif, la décision est plus difficile à prendre, comme l'indique le tableau 10.

Tableau N°10
 Décision thérapeutique pour les anciens malades

CLASSIFICATION INITIALE	INDICE BACTERIOLOGIQUE ACTUEL	ETAT CLINIQUE	TRAITEMENT ANTERIEUR	DECISION
I T	NEGATIF	RAS	SUFFISANT	PAS DE TTT
			INSUFFISANT	TTT PB
B L	NEGATIF	RAS	SUFFISANT	PAS DE TTT
		NOUVELLE LESION	INSUFFISANT	TTT MB
INCONNUE	NEGATIF	RAS		PAS DE TTT
		SUSPECT PB		TTT PB
	POSITIF			TTT MB

TRAITEMENT ANTERIEUR SUFFISANT PB - 5 ANS DDS REGULIER

MB - 10 ANS DDS REGULIER

TRAITEMENT INSUFFISANT - DUREE INFERIEURE PB OU MB

OU TRAITEMENT IRREGULIER

A l'Institut Marchoux, sous l'influence du Professeur Patyn, un des experts de l'OMS, il est décidé que ces malades recevront un traitement de 24 jours associant les 4 antibiotiques recommandés par l'OMS. On estime en effet que, même s'il reste encore quelques bacilles, leur nombre n'est pas très élevé et qu'un traitement court les détruira facilement.

Le retraitement des malades MB pendant 24 jours (protocole J₂₄) n'était donc pas un essai thérapeutique au sens strict du terme. Il s'agissait plutôt d'une stratégie mise en place pour ne pas libérer du traitement des patients certes cliniquement guéris après plusieurs années de traitement par la DDS, mais dont l'examen bacilloscopique était encore positif.

Il avait donc été décidé que tous les anciens malades multibacillaires déjà traités avec un indice bacilloscopique positif feraient partie de ce groupe. La plupart d'entre eux avaient reçu la DDS pendant plus de 5 ans et quelques uns avaient reçu en plus des sulfamides retard, de la clofazimine, des thionamides et même quelques fois, quelques gélules de rifampicine. L'objectif de ce traitement complémentaire était donc de réduire au maximum le risque de rechute chez ces patients.

1.2. Les patients traités par J₂₄

1.2.1. Les caractéristiques des patients traités

Les patients qui ont reçu ce traitement sont des lépreux multibacillaires, qui dans leur majorité avaient été traités par la DDS. Ils avaient des lésions cutanées plus ou moins actives et l'examen bactériologique s'est révélé positif dans la plupart des cas (IB très souvent élevé). Le protocole J₂₄ est donc destiné à de tels patients qui, ne pouvaient être déclarés "guéris" de la lèpre.

1.2.2. Le traitement avant le protocole J₂₄

Après examen des dossiers, il ressort que tous les patients avaient précédemment reçu la DDS. Les doses administrées variaient fréquemment ainsi que le rythme d'administration puisqu'ils étaient tous fonction de l'évolution de la maladie. La forme injectable de la DDS était le plus souvent administré en suspension dans le Cholmoogra d'Ethyl. Vu la durée de traitement très longue chez les multibacillaires jusqu'à une date récente, les abandons étaient fréquents, ceci rendait le traitement souvent très **irrégulier**,

comme on le constate chez la plupart des malades de notre étude. Outre la DDS, certains avaient reçu d'autres médicaments. On peut citer entre autres : l'huile de cholmoogra (dérivée de *Hydnocarpus wightiana*), les sulfamides retardés, la clofazimine, la rifampicine, l'éthionamide, le BCG etc... Ces produits étaient très souvent administrés en association avec la DDS.

1.2.3. Le traitement proprement dit des malades par J₂₄

Au total 209 patients ont reçu ce traitement.

1.2.3.1. Le bilan initial

Ce bilan comprenait :

- un examen clinique initial,
- un examen bactériologique,
- un test de Mitsuda (mesuré en mm),
- une recherche de DDS dans les urines.

1.2.3.2. Le protocole J₂₄ original

Il s'agissait d'un traitement en ambulatoire associant :

Rifampicine	600 mg
Ethionamide	500 mg
Clofazimine	100 mg
DDS	100 mg

Ces médicaments étaient administrés quotidiennement devant le médecin et/ou l'infirmier responsable du programme pendant 24 jours.

1.2.3.3. Les modifications du protocole J₂₄

L'examen des dossiers n'a révélé aucun effet secondaire. Cependant, il a été décidé, au cours du traitement J₂₄ de retirer l'éthionamide du schéma thérapeutique proposé (J₂₄). Il semble que quelques patients ont mal supporté l'association de ces médicaments. Des

abandons ont été notés mais les vraies raisons n'ont pas été signalées car les patients concernés ont été exclus du protocole

1.3. Le suivi des patients après traitement

Dans le protocole de travail décrit pour le programme aucune mesure n'a été prise pour assurer la surveillance après le traitement. La plupart des patients étaient de passage, vivant loin de l'Institut MARCHOUX, certains même hors du Mali. Néanmoins plusieurs de ces malades revenaient pour un contrôle de routine ou pour des affections intercurrentes ou même pour une réapparition des signes cliniques de lèpre que ces malades connaissaient le plus souvent

2. METHODES D'EVALUATION DU PROTOCOLE J₂₄

Cette étude est une évaluation rétrospective d'un traitement complémentaire et non un essai thérapeutique.

2.1. Sélection des dossiers

2.1.1. Critères d'inclusion

Pour que le dossier soit sélectionné pour l'analyse, le patient doit :

- être multibacillaire.
- avoir un dossier comportant l'IB au plus un an avant traitement J₂₄.

2.1.2. Critères d'exclusion

- les dossiers dans lesquels le patient a reçu un traitement complémentaire spécifique de la lèpre après la fin du traitement J₂₄ ,
- les dossiers perdus.

2.2. Recherche et convocation des patients

Pour la recherche des patients un agent du service a été chargé de convoquer les patients sur la base d'une liste établie selon leur lieu de résidence. Nous avons également convoqué ceux qui ne résidaient pas à Bamako et dont nous avons l'adresse précise.

2.3. Examen des malades sélectionnés

Avant l'examen nous avons procédé à un interrogatoire portant sur :

- l'identité du patient pour établir une concordance avec le dossier déjà sélectionné,
- le traitement déjà reçu avant J₂₄.

2.3.1. Examen clinique

Tous les patients sélectionnés ont bénéficié :

- d'un examen dermatologique minutieux à la recherche du moindre signe suspect (macules, plaques, papules ou nodules et infiltration),
- d'un examen neurologique à la recherche d'aggravation de l'état neurologique antérieur (hypertrophie, douleurs),
- d'un test neurologique à la recherche des déficits sensitifs et/ou moteurs ;
- de la recherche de troubles trophiques.

2.3.2. Examens para-cliniques

2.3.2.1. La bacilloscopie

Nous avons fait systématiquement un prélèvement au niveau de tous les anciens sites indiqués dans les dossiers. Un prélèvement est effectué aussi sur toute lésion suspecte. Pour cette raison le nombre de sites à prélever varie d'un malade à un autre en fonction de l'état clinique du malade. Cependant, nous prenons toujours soin de faire un prélèvement au moins sur 6 sites dont deux au niveau du lobe des oreilles. Un frottis du mucus nasal a été fait chez tous les malades.

NB: la technique de la bacilloscopie est décrite en annexe 3.

2.3.2.2. Recherche de DDS dans les urines

Cette recherche fait partie du bilan systématique de tout malade lors de chaque contrôle de routine. Elle permet de rechercher une prise clandestine de DDS que les malades se procurent sur le marché .

Le meilleur test pour détecter la DDS dans l'urine (test quantitatif) est celui élaboré par Ellard (10). Dans ce test, la quantité de DDS excrétée est mesurée au spectrophotomètre et exprimée par milligramme (mg) de créatinine dans l'urine.

2.3.2.3. Intradermo-réaction de Mitsuda

Nous avons fait ce test parce qu'il faisait parti du bilan initial du protocole.

L'épreuve à la lépromine n'a aucun intérêt diagnostique. Elle constitue un indicateur de la résistance du patient au *Mycobacterium leprae*. Nous utilisons la lépromine A, de type Mitsuda dont les caractéristiques sont les suivantes:

Lepromin A

30/40 million bac./ml

Prep. date 10/7/86

NH DC CARLVILLE, La. 70721.

Nous injectons, par voie intradermique 0.1 ml de lépromine à la face antérieure de l'avant-bras droit, à quatre travers de doigts au dessous du pli du coude. La lecture se fait quatre semaines plus tard à l'aide d'une règle millimétrée, en mesurant (en mm) le diamètre de l'induration, selon sa plus grande longueur et perpendiculairement. La plupart des patients de notre étude ont reçu ce test au moment du traitement.

2.3.2.4. Histologie

L'activité histologique d'une lésion est estimée à partir de plusieurs données (42) .

- L'IM, indicateur le plus rapide et le plus évident de l'activité d'une lèpre; bien que dans certains cas de rechute l'activité bactériologique n'aille pas de pair avec l'activité histologique ;

- les granulomes LL actifs dans lesquels la graisse est finement dispersée dans le cytoplasme, mais en cas de régression elle devient coalescente et donne des vacuoles de taille variable ;

– les éperons périphériques de macrophages s'infiltrent entre les fuseaux de collagène dermique lorsque la lésion est active. Ceci s'observe le plus souvent dans le derme superficiel, car dans le derme profond l'extension se fait plutôt par expansion que par infiltration. Quand l'infiltration est très active de petits foyers satellites de granulomes se développent au niveau de la pointe de certains éperons. Cela se produit tant au niveau des granulomes à macrophages qu'au niveau des granulomes à cellules épithéloïdes et permet de dire en l'absence de bacilles si la lésion est active.

L'examen histopathologique constitue très souvent un complément utile pour le diagnostic de la lèpre. Chez tous nos patients, nous avons fait au moins une biopsie cutanée au moment du bilan. La biopsie est effectuée sur une lésion active et ou sur le site où l'IB est le plus élevé. Chez les patients dont l'IB est négatif (IB=0) la zone lombaire droite est choisie comme site de prélèvement. Après une aseptie rigoureuse et une anesthésie locale à la lidocaïne à 1%, les prélèvements sont faits à l'emporte-pièce (punch) de 6 mm de diamètre. Ils sont envoyés ensuite, en France et en Belgique, après leur fixation au formol à 10%.

2.3.2.5. Inoculation à la souris

Devant tout cas de suspicion de rechute, une biopsie est effectuée, au niveau du site le plus bacillifère. Elle servira à dénombrer les bacilles par milligramme de tissu (comptage) et à inoculer ces bacilles à la souris pour étude de la viabilité et mesure de la sensibilité à la RMP, à la clofazimine et à la DDS: c'est l'antibiogramme. Les biopsies destinées à l'inoculation et à la l'histologie sont toujours prises sur le même site cutané.

Celles destinées à l'inoculation ont été adressées au laboratoire (Animalerie Expérimentale) du Docteur Issa TRAORE à l'Institut Marchoux. L'inoculation y est pratiquée selon la méthode universelle de Shepard (52, 53, 54). Le fragment cutané est pesé et coupé en petits morceaux puis homogénéisé dans un liquide d'albumine bovine à 0.1% dans l'eau distillée stérile. Les bacilles acido-alcool-resistant (BAAR) sont dénombrés. L'inoculum (0.03 ml) est obtenu après dilution. Le nombre de souris à inoculer varie suivant le nombre d'antibiotiques à tester.

Dans notre étude, nous avons disposé de 40 à 80 souris pour trois antibiotiques:

- un lot dit témoin de 10 souris qui ne reçoivent aucun médicament, pour étudier la viabilité des BAAR ;
- trois lots de 10 souris reçoivent la dapsonne à des concentrations différentes dans la nourriture.
 - 10 souris reçoivent 0.0001% de DDS ;
 - 10 souris reçoivent 0.001% de DDS ;
 - 10 souris reçoivent 0.01% de DDS.
- de même, trois lots de 10 souris reçoivent la clofazimine dans la nourriture
- un lot de 10 souris reçoivent la RMP en raison 10mg/kg de poids corporel, une fois par semaine par gavage.

Dès le jour de l'inoculation, les médicaments sont administrés jusqu'au moment de la récolte du *Mycobacterium leprae* dans les pattes des souris sacrifiées

Les récoltes s'opèrent d'abord chez les souris témoins huit mois après l'inoculation puis répétées si nécessaire au dixième et douzième mois. Les bacilles sont ensuite énumérés par la méthode de SHEPARD. Une multiplication se définit par la présence d'un nombre de BH $\geq 10^5$ par patte (11)

La viabilité est dite positive s'il y a multiplication chez au moins une souris du lot témoin.

La résistance à l'un quelconque des médicaments se définit comme une multiplication du bacille de HANSEN chez au moins une souris sur l'ensemble des souris du lot traité.

Une nouvelle inoculation est effectuée lorsque la résistance concerne les ou l'un des médicaments déjà testés pour confirmation : c'est le passage.

2.4. Critères de diagnostic des rechutes

Il n'existe pas jusqu'à présent de critères incontestables de rechute. Dans la littérature, les critères varient selon les auteurs (1, 2, 6, 11, 35, 58).

Dans notre étude, tout comme dans d'autres travaux effectués au Mali (11, 35), nous avons défini un certain nombre de critères pour le diagnostic d'une rechute :

- clinique : l'apparition de nouvelles et/ou l'aggravation des anciennes lésions fait fortement suspecter une rechute ;

– bacilloscopique : un examen bacilloscopique doit faire suspecter une rechute si l'index bacillaire s'élève à 2+ sur l'échelle de Ridley et Jopling à au moins un site cutané. Cette élévation de l'IB doit être confirmée par une autre bacilloscopie de contrôle à une semaine d'intervalle

– histologique nous avons tenu compte de résultats histologiques obtenus et avons considéré comme rechute les résultats suivants : "lèpre active", "lèpre évolutive", "lèpre indéterminée" (dans le stade précoce de rechute), "rechute".

– viabilité: si elle positive, confirme la rechute.

2.5. Traitement des patients après la rechute

Dès la fin du bilan, les malades qui rechutent sont remis en traitement selon le schéma thérapeutique recommandé par l'OMS pour une lèpre multibacillaire (PCT-OMS).

2.6. Analyse des données

Pour l'analyse des données nous avons disposé d'un fichier informatique dont les détails sont définis dans l'annexe 1.

Les logiciels informatiques REFLEX et EPI5 nous ont permis de calculer :

- le taux brut de rechute ;
- le taux annuel de rechute ;
- le risque ou probabilité de rechute ;
- la médiane du délai de rechute.

Nous avons également utilisé la méthode actuarielle des tables de survie.

2.6.1. Taux brut de rechute

On obtient ce taux en effectuant un rapport entre le nombre de patients ayant rechuté (au numérateur) et le nombre total de patients soumis au risque de rechute (au dénominateur). Le numérateur étant compris dans le dénominateur.

Nombre de cas de rechutes

Nombre de patients sélectionnés et traités par J₂₄

2.6.2. Taux annuel de rechute

Il s'agit d'un rapport entre le nombre de patients ayant rechuté au cours de l'année et le nombre total de patients revus qui sont toujours soumis au risque de rechute pendant l'année

2.6.3. Taux de rechute pour 100 années-malades

Mieux adapté à la réalité sur le terrain, ce taux exprime le rapport entre le nombre de malades ayant rechuté et la somme totale des années de suivi pour chaque malade de la population soumise au risque (11). Le résultat étant évalué en années-malades.

Exemple: 5 malades lépreux ont rechuté sur une population de 100 malades tous traités il y a 2 ans. Tous les malades ont été revus dans la deuxième année. Ils ont tous 2 ans de suivi. Le taux annuel de rechute est de $5/2 = 2.5/100$ années-malades (AM).

2.6.4. Médiane du délai d'apparition de la rechute

Nous avons défini le délai d'apparition de rechute (11, 35) comme étant la période comprise entre la date de fin du traitement et la date d'apparition des premiers signes de rechute (PSR). Pour obtenir le rang de la médiane on ordonne les variables (ici les différents délais de rechute) et on utilise l'une des formules suivantes:

$M=N/2+1$ si l'effectif N est impair.

Lorsque N est pair le rang de la médiane reste indéterminé entre N/2 et N/2 plus 1.

2.6.5. Méthode actuarielle des tables de survie

Il s'agit d'une méthode d'évaluation à long terme consacrée aux interventions cliniques conservatrices et radicales (25, 30). Par exemple, le fait que le malade sorte vivant de la salle d'opération ou de l'hôpital n'est pas un bon indicateur de succès du travail clinique. Il faut suivre le malade à long terme. La méthodologie dans ce domaine est basée en grande partie sur l'analyse de la survie et sur la comparaison de cette survie d'un groupe à l'autre (patients avec et sans traitement, traitements différents etc...).

Principe

"Les probabilités de survie" résultent de l'étude de l'évolution de groupe de malades d'un point de départ jusqu'à un point terminal bien défini (30). Le point de départ peut être la date d'un diagnostic ou d'une "opération". Le point terminal peut être la date du décès, la date d'une première récurrence, la date du retour au travail

Dans les cas simples on connaîtra la date de la mort avec exactitude. La courbe de survie sera alors définie à partir de la proportion de sujets qui survivent (probabilité de survie) à différents moments. Exemple : si l'étude intéresse 10 patients, la probabilité de survie sera de 100 % jusqu'à la mort de l'un d'eux, puis de 90 % jusqu'à la mort d'un second et ainsi de suite

En pratique cependant la situation n'est pas aussi simple et certaines données peuvent être incomplètes. Cela se produit par exemple quand certains patients se retirent de l'étude ou quand la mort survient par des causes autres que celles qui nous intéressent. Le temps de participation correspond à toute la durée de surveillance du sujet utilisé dans l'estimation de la courbe de survie. Il est calculé de la façon suivante : on prendra en compte la date de rechute du patient. Si elle est antérieure à la date de notre évaluation, le patient aura participé depuis l'inclusion dans J_{24} jusqu'à la rechute. Au cas où le patient n'a pas rechuté, sa participation sera prise en compte depuis son inclusion jusqu'à l'évaluation.

Le recul est le délai écoulé entre la date d'origine et la date de point terminal : ce délai situe le sujet dans le temps par rapport à la date de l'analyse. Ainsi, dire que les patients ont le même recul c'est aussi dire qu'ils ont une même date d'origine.

N.B.: Dans notre étude le point de départ est la date de traitement J_{24} et le point terminal du suivi est la date d'évaluation du traitement J_{24} .

Ce mode d'expression des résultats est d'intérêt pratique car il est descriptif pour le groupe de sujets étudié (34).

Pour les calculs, il faut le nombre de rechutes et le temps de participation pour chaque patient de l'essai.

2.6.6. Risque de rechute ou probabilité cumulée de rechute

Pour le calcul de cette probabilité de rechute nous avons établi une table de survie à partir des malades que nous avons sélectionnés.

- Calcul de la probabilité de rechute :

Considérons q la probabilité de rechute pendant une période. Si R_i représente le nombre de patients, C_i le nombre de patients perdus de vue pendant cette période (qui n'entrent en compte dans l'analyse que pour la moitié du temps pendant lequel ils ont été suivis) et D_i le nombre de patients ayant rechuté,

$$\text{Alors } q = \frac{D_i}{N_i} \quad \text{où } N_i = R_i - \frac{C_i}{2}$$

D_i = nombre de rechutes dans l'intervalle

N_i = nombre moyen de patients à risque dans l'intervalle

R_i = nombre de sujets au début de l'intervalle.

C_i = nombre de sujets ayant des observations incomplètes

- Calcul de la probabilité de non rechute (survie sans rechute) :

C'est le complément à 1 de la probabilité de rechute.

Soit P_i la probabilité de non rechute :

$$P_i = 1 - q$$

- Calcul de la probabilité cumulée de survie :

La probabilité de survie à la fin de l'intervalle s'obtient à l'aide de la formule suivante :

$$S_i = S_{i+1} \times P_i$$

- Calcul de la probabilité cumulée de rechute ou risque cumulé de rechute :

C'est le complément à 1 de la probabilité cumulée de survie.

$$Q = 1 - S_i$$

- Intervalle de confiance d'une probabilité :

L'intervalle de confiance à 95 % d'une probabilité P s'obtient à l'aide de la formule suivante :

Limite inférieure $P - 1,96 \times E$ (où E est l'écart type)

Limite supérieure $P + 1,96 \times E$.

L'écart type est la racine carré de la variance. La formule suivante donne la variance dans notre cas précis :

$$V_i = (S_i)^2 \sum \frac{q_i}{N_i \times P_i}$$

$$E = \sqrt{V_i}$$

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques générales des patients traités par J₂₄, éligibles pour étude

Notre étude a porté sur 182 patients sélectionnés parmi lesquels il y a 128 hommes (70%) et 54 femmes (30%). Le sexe ratio (homme/femme) est de 2.37.

Tous ces malades ont été dépistés entre 1946 et 1986.

L'âge moyen des patients est de 35.1 ans avec des extrêmes de 9 à 68 ans au moment du traitement J₂₄. La somme des années du traitement antérieur, en moyenne est de 12.71 avec une déviation standard (STD) de 9.80.

Au moment du traitement J₂₄, l'IB était positif chez 177 patients et variait de 1 à 6+.

58 patients (32%) avaient un IB maximum à 5+. Le délai de suivi (recul) varie de 0 à 110 mois, la moyenne étant de 84,3 mois.

3.2. Malades revus

Au total, 80 patients (soit 44% des malades sélectionnés) ont été revus dans le cadre de notre étude (parmi les 182 malades sélectionnés). Nous avons personnellement revu 60 patients au cours de l'étude.

Parmi les 80 malades revus, il y a au total 56 hommes (70%) et 24 femmes (30%); le sexe ratio étant 2.33.

3.3. Rechutes

3.3.1. Nombre de rechutes :

Depuis la fin du traitement J₂₄ jusqu'aux dernières dates du bilan d'évaluation, 17 cas de rechutes ont été dépistés, parmi lesquels 6 ont été dépistés pendant la période d'évaluation. Les 11 autres cas ont été dépistés rétrospectivement après examen des dossiers.

Le sexe ratio est de 3.25 (13 hommes pour 4 femmes).

3.3.2. Caractéristiques générales des 17 cas de rechute au moment du traitement J₂₄

3.3.2.1 Traitement antérieur

Tous les 17 patients ayant rechute ont précédemment reçu la DDS. En plus de ce médicament 4 patients ont reçu la RMP, 1 patient la Clofazimine et 2 patients ont reçu d'autres traitements antibacillaires (sulfirène, fanasil).

Les doses et les rythmes d'administration de ces médicaments variaient en fonction du degré d'évolution de la maladie.

La durée de ce traitement varie de 0.25 à 25 ans. Nous devons rappeler que tous ces traitements étaient très **irréguliers** chez presque tous les malades.

3.3.2.2 Indice bactériologique maximum au moment du traitement J₂₄

Le tableau 3 donne la distribution de l'Indice bactériologique maximum (IBmax) chez les 17 patients au moment du traitement. L'indice maximum étant défini comme l'indice le plus élevé parmi tous les sites.

La moyenne de l'IB maximum est de 4.2+

Tableau 3 : Distribution de l'indice bactériologique maximum des 17 cas de rechute au moment du traitement J₂₄

	Indice bactériologique maximum à J0			Total
	3+	4+	5+	
Nombre de patients	4	6	7	17

J0: avant début du traitement

3.3.2.3. Délai d'apparition de rechute

La première rechute est observée au vingt cinquième mois. Le délai extrême d'apparition de rechute s'observe au cent dixième mois après la fin du traitement J₂₄ (tableau 4). La moyenne de ce délai est de 57.5 mois et sa médiane 59 mois.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des 17 patients au moment de la rechute

N°	Forme	Clinique	Délai rechute (en mois)	I B		MN	BHq	Viabilité	Sensibilité	Histo
				max	moyen					
1	BL	M+I	110	2	1.00	3	0	NF	NF	Ind.
2	BL	M	64	4	3.33	0	4.6x10 ⁴	8/10	NF	MB
3	LL	I+M	45	5	3.66	0	5.4x10 ⁵	5/5	RMP-S;CLO-S	LL
4	LL	I+M+P	52	5	3.66	NF	1.2x10 ⁵	0/8	NF	LL
5	LL	M+N	74	5	3.75	3	3.1x10 ⁶	2/8	DDS-S;CLO-S; RMP-S	LLs
6	LL	P	95	5	3.80	0	NF	NF	NF	LL
7	LL	M	47	5	3.66	0	1.0x10 ⁵	6/6	RMP-S	LLs/BL
8	BL	M	74	4	3.33	1	1.7x10 ⁶	0/9	NF	BL
9	LL	L	59	5	4.70	0	1.0x10 ⁷	3/8	DDS-R;RMP-S	LLs
10	LL	L	71	5	3.85	2	6.5x10 ⁶	3/7	NF	LLs
11	BL	L+I	37	6	5.33	0	1.8x10 ⁵	3/4	RMP-R	LL
12	BL	P+M	25	5	4.66	0	9.7x10 ⁹	3/3	DDS-R;RMP-S	LL
13	LL	P+M	56	5	1.20	0	4.2x10 ⁴	4/6	DDS-S;CLO-S; RMP-S	Inact.
14	LL	L+I+M	29	5	5.00	1	2.2x10 ⁴	0/8	NF	LLs
15	LL	P+N	97	5	5.00	0	1.9x10 ⁶	16/18	NF	BL
16	BL	PL+P	27	4	2.50	0	1.0x10 ⁴	6/6	NF	RR
17	BL	PL+P	73	1	0.50	0	0	NF	NF	LL

M: macule, BHq: nombre de bacilles par milligramme de tissu, NF: non fait, L: léprome, I: infiltration, N: nodule, P: papule, PL: plaque, DDS-S: souche sensible à la dapsone, RMP-S: souche sensible à la rifampicine, RMP-R: souche résistante à la RMP, DDS-R: souche résistante à la dapsone, LLs: lèpre lépromateuse subpolaire, Inact: inactivée .

3.3.3. Bilan de rechute

3.3.3.1 Clinique

Au moment où les patients rechutaient on a observé les lésions cliniques cutanées suivantes : macules, lépromes, plaques et infiltration diffuse. Ces lésions étaient généralement associées chez un même patient. C'est ainsi que nous avons observé 12 patients qui présentaient des lésions infiltrées à type de plaque, de papule et de nodule (léprome). Cinq autres patients présentaient des lésions maculeuses et une infiltration diffuse comme l'indique le tableau 4.

3.3.3.2 Bactériologie

Les résultats de l'examen bacilloscopique des 17 patients ayant rechuté sont résumés dans le tableau 5 et l'annexe II. L'indice bactériologique maximum au moment du bilan de rechute varie de 3+ à 5+, selon les malades et suivant les sites du frottis cutané.

Douze patients présentaient un indice morphologique positif, il varie de 0.005 à 0.5

Tableau 5 : Résultats de l'examen bactériologique des 17 cas de rechute

N°	IB max	IB moyen	MN	IM
1	4	2.25	0	0.00
2	3	2.33	0	0.17
3	4	4.00	0	0.10
4	3	1.50	1	0.01
5	4	1.66	1	0.07
6	5	4.00	0	0.00
7	3	2.33	0	0.30
8	4	4.00	0	0.01
9	3	2.00	2	0.02
10	5	4.00	0	0.005
11	5	3.66		0.27
12	4	4.00	3	0.20
13	4	3.66	0	0.07
14	5	4.25	0	NF
15	5	4.80	3	0.50
16	5	4.00	0	0
17	5	4.50	0	0

MN : mucus nasal

IM : indice morphologique.

3.3.3.3. Histologie

Les comptes-rendus anatomopathologiques pour les 17 cas de rechute sont résumés dans le tableau 6 et dans le résumé des dossiers des patients à l'annexe II.

Nous avons 3 résultats histologiques (Anvers, Bordeaux et Bamako) pour chaque patient parce que, bien avant notre étude on faisait systématiquement au moins deux examens histopathologiques pour tous les cas de suspicion de rechute, du moins pour les malades des essais cliniques faits à l'Institut Marchoux. Cependant, on constate dans le tableau 6 que chez un seul patient (P8) les 3 résultats histologiques existent. Dans les autres cas, une ou deux histologies seulement ont été pratiquées.

Tableau 6 : Résultats de l'examen anatomo-pathologique des 17 cas de rechute

Numéros patients	BORDEAUX	ANVERS	BAMAKO
1	Lèpre I	Peau normale	Lèpre BB 1+
2	-	-	Lèpre MB. Rechute
3	Lèpre LL active /5+	-	-
4	Lèpre LL /4+	Lèpre BL .Rech /4+	-
5	Lèpre LLs active /5+	Lèpre LL .Rech /4 à 5+	-
6	-	-	Lèpre LL active /5+
7	RR: LLs vers BL /4+	-	-
8	Lèpre LL régressive /3+	Lèpre BL /4 à 5+	Lèpre BL évolutive /4+
9	Lèpre LLs active /6+	-	-
10	-	Lèpre LL /4+	-
11	Lèpre LLp. rechute /5+	-	-
12	Lèpre LL /4+	-	-
13	Lèpre inactive	Peau normale. pas de Rech	-
14	Lèpre LLs /5+	Rechute MB	-
15	Lèpre BL active /4+	-	Lèpre BL active /4à5+. Globi
16	Aspect évolutif vers BT : Réaction Reverse	-	-
17	-	Lèpre LL évolutive/2+	Lèpre évolutive /0 . Stade précoce. Rechute

Rech: rechute

3.3.3.4. Viabilité et Antibiogramme

Le tableau 7 résume les résultats du test de viabilité des bacilles et de la mesure de la sensibilité des bacilles à la RMP, la Dapsone et à la clofazimine des 17 cas de rechute dépistés. Le test de sensibilité aux trois médicaments n'a pas été fait, à la fois, pour toutes les souches inoculées. Le manque de souris en est la raison principale. C'est le cas pour les patients P2, P10, P15 et P16. Par contre pour les autres patients, le test n'a été demandé que sélectivement : soit à la RMP seule, c'est le cas pour les patients P7 et P11 ; soit à la RMP et DDS ou RMP et Clofazimine, c'est le cas pour les patients P3, P9 et P12.

Viabilité :

Nous avons disposé des résultats de l'inoculation pour viabilité de quatorze souches. Sur ces souches inoculées nous avons observé :

- la multiplication de *M. leprae* chez au moins une des souris inoculées (viabilité positive) dans onze cas ;
- dans trois cas, aucune multiplication n'a été constatée chez les souris témoins (viabilité négative) ;
- pour deux patients (P1 et P17), nous n'avons pas pu faire d'inoculation parce que dans les pièces de biopsies, aucun bacille n'a été trouvé ;
- pour un patient (P6) il n'a pas été fait de biopsie pour inoculation.

Sensibilité :

Nous avons effectué la mesure de la sensibilité pour quatorze souches, seulement sept résultats sont disponibles comme l'indique le tableau 7.

Sensibilité à la DDS :

- deux souches (P9 et P12) présentent une résistance de moyen degré à la DDS ;
- pour sept souches il n'a pas été effectué d'antibiogramme parce qu'il n'y a pas eu d'inoculation à la souris pour le test de sensibilité à la DDS.

Sensibilité à la RMP :

Toutes les souches sont sensibles à la RMP parmi les sept souches pour lesquelles le test de sensibilité a été fait.

Une souche présentait une résistance à la RMP au test direct (P11). Le passage avec mesure de la sensibilité à été effectuée pour cette souche et aucune multiplication n'a été observée parmi les souris traitées par la RMP.

Nous avons fait le test de la sensibilité pour savoir si le traitement qui fait l'objet de notre étude pouvait provoquer une quelconque résistance à la rifampicine.

Sensibilité à la clofazimine :

Toutes les souches testées sont sensibles à la clofazimine.

Tableau 7: Résultats de l'inoculation de *M. leprae* à la souris pour comptage, viabilité et mesure de la sensibilité à la DDS, CLO, RMP au moment de la rechute

Numéro patients	BAAR/mg de tissu	souris positives / souris examinées					Conclusion
		Témoins	DDS 1 2 3	CLO 1 2 3	RMP 10mg/kg	passage	
1	0	NF	NF	NF	NF		-
2	4.6x10 ⁴	8/10	NF	NF	NF	-	-
3	5.4x10 ⁵	5/5	NF	1:0/4	0/5	-	CLO,RMP-S
4	1.2x10 ⁵	0/8	NF	NF	NF	-	viabilité négative
5	3.1x10 ⁶	2/8	1:0/8	2:0/6	0/8	-	DDS,CLO,RMP-S
6	NF	NF	NF	NF	NF	-	Pas d'inoculation
7	1.0x10 ⁵	6/6	NF	NF	0/6	-	RMP-S
8	1.7x10 ⁶	0/9	NF	NF	NF	-	viabilité négative
9	1.0x10 ⁷	4/8	2:2/6	NF	0/8	-	**DDS-R ; RMP-S
10	6.5x10 ⁶	3/7	NF	NF	NF	-	viabilité positive ; Sensibilité non testée
11	1.8x10 ⁵	3/4	NF	NF	2/6	0/6	RMP-S
12	9.7x10 ⁹	3/3	2:5/5	NF	0/5	-	**DDS-R,RMP-S
13	4.7x10 ⁴	4/6	1:0/8	1:0/8	0/8	-	DDS,CLO,RMP-S
14	2.2x10 ⁵	0/8	NF	NF	NF	-	viabilité négative
15	1.9x10 ⁶	16/18	NF	NF	NF	-	viabilité positive ; sensibilité non testée
16	1.0x10 ⁴	6/6	NF	NF	NF	-	viabilité positive ; sensibilité non testée
17	0	NF	NF	NF	NF	-	-

1 : 0.01 %
2 : 0.001 %
3 : 0.0001 %

} concentration de DDS et CLO dans la nourriture des souris

** résistance de deuxième degré
NF non fait

4. ANALYSES DES DONNEES

4.1. Taux brut de rechute

Nous avons obtenu un taux brut de rechute de 9,3% (17/182) sur un délai de 9 ans. Par contre si nous n'avions tenu compte que des 80 patients retrouvés au moment de l'évaluation, le taux brut de rechute serait de 21,2% (17/80).

4.2. Taux de rechute pour 100 années-malades

La somme totale des années de suivi pour les 182 malades sélectionnés est de 673,7 mois. Le taux de rechute pour 100 années malades est donc de 2.5.

4.3. Taux annuel de rechute

Dans les deux premières années après la fin du traitement, il n'a été observé aucun cas de rechute. Les premières rechutes sont survenues au cours de la troisième année. Le tableau 9 et la figure 5 donnent le résumé des taux annuels calculés.

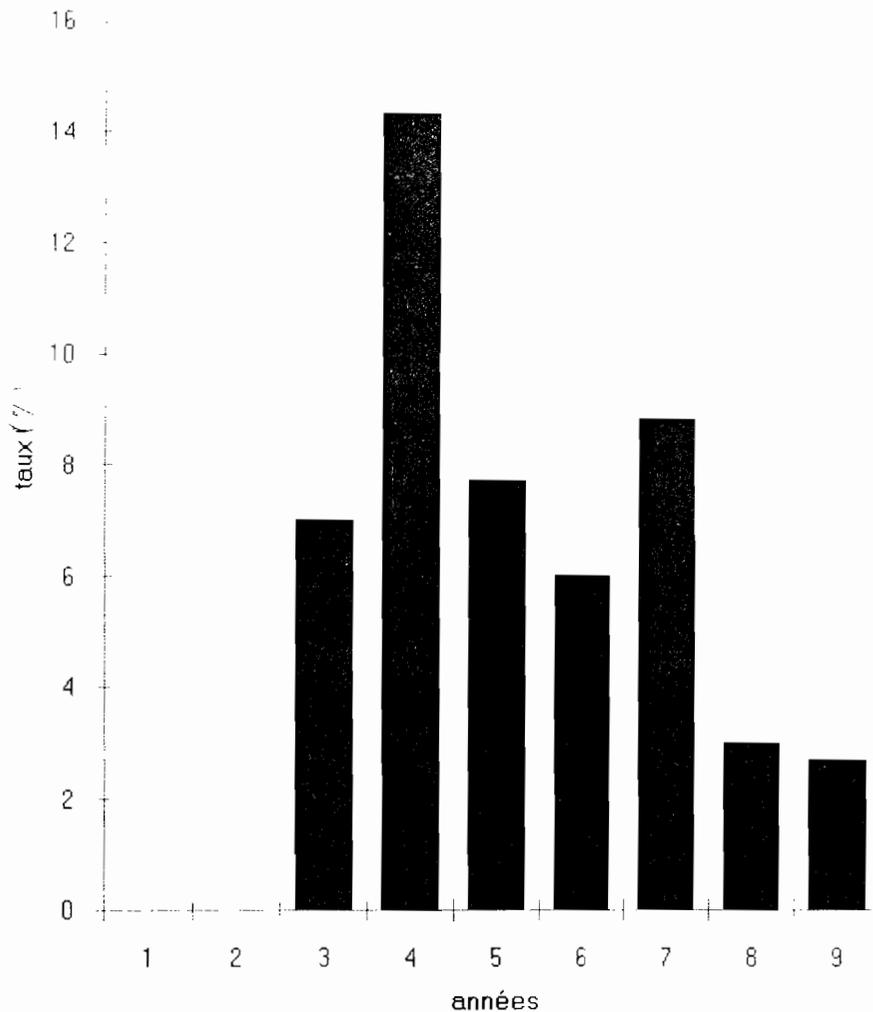
D'une manière générale, le taux annuel de rechute est variable mais semble être le plus élevé entre la troisième et la septième année.

Tableau 9 : Taux annuels de rechutes

Années de suivi après la fin du traitement	Nombre de cas de rechute	Nombre de malades vus	Taux annuel de rechute (en %)
1ère année	0	76	0
2ème année	0	52	0
3ème année	3	43	7
4ème année	4	28	14.3
5ème année	3	39	7.7
6ème année	2	33	6.06
7ème année	3	34	8.8
8ème année	1	34	3.0
9ème année	1	37	2.7

Figure 4

Taux annuels de rechute pendant les 9 premières années après le traitement J₂₄



4.4. Probabilité ou Risque de rechute

Comme l'indique le tableau 8, le risque de rechute est relativement stable durant les neuf premières années. Ce fait dépend du nombre de perdus de vue. En effet, le nombre de patients perdus de vue reste faible et relativement stable de la troisième à la septième année. Par contre, le risque cumulé de rechute augmente de façon régulière. Il est de 3,1% durant les trois premières années et est de 24,3% durant les neuf premières années.

Tableau 8 : Table de survie J₂₄

Année	Ri	Ci	Di	Ni	q	Pi	Si	Qx	Intervalle de confiance à 95%	
1	182	78	0	143	0	1	1	0	0	0
2	104	7	0	100,50	0	1	1	0	0	0
3	97	6	3	94	,0319	,9681	,9681	,0319	,003	,06
4	88	6	4	85	,0471	,9529	,9225	,0775	,022	,13
5	78	5	3	75,50	,0397	,9603	,8858	,1142	,08	,15
6	70	8	2	66	,0303	,9697	,8589	,1411	,062	,22
7	60	8	3	56	,0536	,9464	,8128	,1872	,101	,27
8	49	22	1	38	,0263	,9737	,7914	,2086	,115	,302
9	26	22	1	15	,0667	,9600	,7597	,2403	,105	,4

Ri : nombre de patients au début de l'intervalle

Ci : nombre de patients perdus de vue dans l'intervalle

Di : nombre de cas de rechute dans l'intervalle

Ni : nombre ajusté de patients à risque dans l'intervalle où $Ni = Ri - \frac{Ci}{2}$

q : risque de rechute au cours de l'intervalle où $q = \frac{Di}{Ni}$

Pi : risque de non rechute au cours de l'intervalle où $Pi = 1 - q$

Si : probabilité cumulée de survie

Qx : risque cumulé de rechute à la fin de l'intervalle.

4.5. Facteurs de risque de rechute

Nous avons aussi cherché à savoir si la non négativation de l'IB chez les patients pendant leur suivi pouvait constituer un facteur de risque de rechute. Quatre patients ont rechuté parmi les 58 ayant achevé leur négativation (7%). Huit autres patients ont rechuté et n'ont jamais achevé leur négativation bactériologique parmi les 14 patients qui ne se sont pas négativés. Parmi 24 patients dont on ne connaît pas l'évolution bacilloscopique pendant le suivi, cinq patients ont rechuté.

Indice bactériologique maximum (IBmax) au moment du traitement par J₂₄:

Au moment du traitement par J₂₄, 62 malades (34%) avaient un IBmax supérieur ou égal à 5+. Parmi ces patients 8 ont rechuté (13%), 6 patients (17%) ont rechuté parmi les 35 qui avaient un IBmax à 4+. Enfin 4 patients (7%) parmi les 56 dont l'IBmax est égal à 3+. Dans les cas où l'IBmax est inférieur ou égal à 2+, aucune rechute n'a été observée. Ainsi, le nombre de cas de rechute, le plus élevé apparaît au sein des patients dont l'IBmax est supérieur ou égal à 4+.

5. COMMENTAIRE ET DISCUSSION

5.1. Difficultés rencontrées

5.1.1. Difficultés liées au traitement par J₂₄

Le protocole J₂₄ n'est pas un vrai essai thérapeutique, c'était plutôt une décision thérapeutique qui consistait à donner un traitement complémentaire à des malades qui prenaient la DDS et allaient être libérés du traitement, alors que l'indice bacillaire était toujours positif et que l'examen clinique montrait chez certains patients des lésions cutanées encore actives.

Il n'avait pas été prévu d'évaluation à long terme et par conséquent, on n'avait élaboré aucune stratégie pour pouvoir retrouver les malades dans le but d'une surveillance régulière. Ainsi, un grand nombre de malades a été perdus de vue depuis la fin du traitement.

5.1.2. Difficultés liées à l'exploitation des dossier

Parmi les dossiers que nous avons examinés beaucoup sont incomplets ou manquants. De ce fait, il se posait très souvent un problème d'identification des patients. Il n'était donc pas possible d'inclure de tels patients (sans information de base précise) dans notre étude. D'ailleurs, dans une étude précédente (11), des difficultés similaires ont été notées à l'institut MARCHOUX.

Par ailleurs, nous avons rencontré d'énormes difficultés dans l'utilisation de certains paramètres (date de dernière visite, durée du suivi, délai de rechute "calculé").

5.1.3. Autres difficultés

Dans un essai thérapeutique, afin de pouvoir porter un jugement de causalité au cours d'une évaluation, il est nécessaire de faire une randomisation et de disposer des cas témoins. Une comparaison statistique est alors possible. Dans notre étude les cas témoins devraient être les patients MB qui ont reçu la PCT-OMS et qui ont été ensuite libérés du traitement ou tout simplement des patients à qui on n'a donné que du placebo. Aucune comparaison n'a été possible parce qu'elle n'était pas prévue dans le protocole original au moment de sa conception.

5.2. Validité des 17 cas de rechute

Le tableau 4 résume le statut des 17 patients qui ont rechuté. Une rechute peut être suspectée devant plusieurs situations clinique, bactériologique et même histologique. Pour poser le diagnostic, un minimum de critères doivent être définis. Dans notre étude nous avons retenu 4 critères qui ont été largement définis au chapitre précédent (matériels et méthodes).

La réapparition d'une lésion cutanée peut, souvent, porter à confusion entre une rechute et une réaction d'inversion surtout si cette dernière est tardive (41, 49). La distinction entre les deux entités peut être faite à partir d'un examen bactériologique, encore faudrait-il connaître l'évolution de l'IB du patient depuis la fin de son traitement.

Dans la réaction d'inversion, il n'y a pas d'augmentation de l'IB ou de l'IM sauf si la rechute s'accompagne d'une réaction d'inversion (41). Très souvent au cours du suivi post thérapeutique des malades, l'IB peut rester stationnaire d'une année à l'autre et pendant plusieurs années. De tels patients pourraient rechuter en cas de reinfection (apport bacillaire exogène) ou en cas de nouvelle multiplication d'un bacille persistant que le patient héberge (42). La preuve incontestable de la rechute est apportée lorsque les bacilles inoculés se multiplient chez la souris.

Sur les plans clinique et bactériologique presque tous les patients étaient plus ou moins actifs au moment du traitement J₂₄. Dans ces conditions l'augmentation de l'IB ne suffit pas à elle seule pour le diagnostic. Ceci est d'autant plus vrai que le patient n'est pas régulièrement suivi sur la base d'un examen bacilloscopique. Parmi nos dix sept cas de rechute, seulement onze cas ont été confirmés par le test de viabilité. Pour le reste nous distinguons deux groupes de malades :

- dans le premier groupe (P4, P8, P14) le test de viabilité est négatif ;
- et enfin dans le deuxième groupe (P1, P6, P17), le test n'a pas été fait par nos prédécesseurs pour des raisons que nous ignorons.

Premier groupe :

P4 présentait des lésions cutanées évidentes de lèpre active, l'IB_{max} est à 5+, avec un IM à 0.01. Tous les comptes-rendus histologiques concordent en faveur d'une rechute de lèpre .

P8 et P14 présentaient tous les critères (clinique, bactériologique et histologique) de rechute au moment de l'évaluation.

Deuxième groupe :

Pour P1 et P6 nous retrouvons tous les critères de rechute à l'exception du test de viabilité.

P17 avait une macule unique à la nuque, l'IB est resté stationnaire pendant toute la période du bilan de rechute à 1+. Les examens histologiques effectués trois mois plus tard ont confirmé la rechute en ces termes : lèpre LL avec un granulome à 2+ , lèpre évolutive indéterminée , stade précoce de rechute .

Ici nous n'avons pas voulu parler de l'évolution de l'indice bacillaire au cours du suivi des patients. L'explication est simple : chez 5 patients seulement nous avons observé la négativation bactériologique (IB=0). Pour les 12 autres malades il n'y a aucune notion antérieure assez précise sur l'évolution de l'IB au moment du bilan

Il faut noter qu'un test de viabilité négatif n'infirme pas obligatoirement une rechute devant une forte suspicion clinique, bactériologique et histologique.

En résumé, on peut noter que :

- 100% (17/17) de nos patients avaient des lésions cliniques,
- 30% (5/17) avaient un IB augmenté d'au moins de 2+,
- 70% (12/17) n'avaient pas été suivi de façon fiable sur le plan bactériologique, ce qui fait qu'il est très difficile d'apprécier l'augmentation de l'IB.
- 70% (12/17) avaient un IM positif.
- 94% (16/17) avaient un signe de lèpre évolutive à l'histologie.
- 64,7% (11/17) ont eu un test de viabilité positif contre 17% (3/17) de test négatif.
- Chez 17% (3/17), le test n'est pas fait.

Il convient de signaler d'une manière générale que les rechutes peuvent apparaître au cours (35, 42) :

- d'un traitement insuffisant,
- d'une résistance médicamenteuse,
- d'une persistance de *M. leprae*.

Dans notre étude, toutes les causes ci-dessus citées peuvent être retenues. En effet un travail effectué au Mali (35) a montré que certains schémas de traitement courts (plus courts que le schéma de l'OMS) sont insuffisant pour éviter la survenue des rechutes conformément aux recommandations de l'OMS. Notre étude en constitue une illustration,

dans la mesure où nous avons trouvé un taux de rechute de 2.5/100 AM après un recul de 9 ans. Ce taux se verrait à la hausse si nous n'avions pas exclu des patients qui ont rechuté (ne répondaient pas aux critères d'inclusion) et si le taux de déperdition n'était pas très important.

Une autre explication, la plus probable serait sans doute la présence de bacilles persistants. 47% de nos cas de rechute n'ont pas été négatifs (bactériologiquement) au moment où ils rechutaient. On notait tout simplement une augmentation de l'IB d'au moins 2+. Cette explication est d'autant plus certaine qu'aucune résistance à la rifampicine n'est observée.

5.3. Délai d'apparition de rechute

5.3.1. Délai d'apparition de la première rechute

Nous avons observé 3 cas de rechute au cours de la 3^e année. Le 1^{er} cas a été dépisté 25 mois après la fin du traitement.

Le protocole J₂₄ ne prévoyant pas d'évaluation à long terme, aucune étude comparative n'était possible. Nous nous sommes limités à rapprocher certaines observations dans la littérature à celles que nous avons faites.

Pattyn et col. n'ont rapporté aucun cas de rechute après une durée moyenne de suivi de 3.88 ans parmi 289 patients multibacillaires qui ont reçu pendant 1 an un traitement comportant les 3 médicaments antibacillaires habituels (RMP+CLO+DDS) et Prothionamide (44).

Jamet et Ji ont rapporté le premier cas de rechute 2 ans après la fin du traitement (dans un schéma court d'un mois) comprenant la rifampicine, le prothionamide, la clofazimine et la DDS chez 119 patients multibacillaires (35).

Dousset-Faure et col. ont trouvé 6 cas de rechute clinique et bactériologique 8 ans après la fin d'une trichimiothérapie comprenant la RMP, la DDS et prothionamide ; le 1^{er} cas a été observé au cours de la 6^e année (8). Cette étude a porté sur 30 patients multibacillaires dont la durée de traitement varie de 6 à 12 mois.

Van Brakel et col. ont trouvé 3 cas de rechute après une durée maximum de 4.5 ans parmi 372 patients qui ont reçu la PCT-OMS (58).

Becx-Bleumick et col. ont trouvé également 24 cas de rechute parmi 2379 multibacillaires durant une période moyenne de 4.7 ans (2.5 à 6 ans) après l'arrêt de la PCT (1).

Huan-Ying Li rapporte 8 cas de rechute après une durée moyenne de suivi de 8.5 années chez 1646 patients multibacillaires et paucibacillaires, traités par la rifampicine + la dapsonne pendant une durée moyenne de 2.5 années (33).

A l'institut MARCHOUX, Faye a observé le premier cas de rechute 2 ans après un traitement par une dose unique de 1500 RMP chez 218 patients (11).

Selon un rapport de l'OMS, 50% des rechutes chez les malades MB se produisent au cours des trois premières années après l'arrêt de la PCT et 75% dans les 6 ans (39). Au cours de notre étude, plus de 50% des rechutes sont apparues au cours des 5 premières années, même si dans notre cas le nombre de perdus de vue est très élevé. Dans tous les cas il apparaît que la majorité des rechutes sont apparues au cours des 7 premières années de suivi après la fin du traitement, aussi bien par la PCT que par tout autre schéma comportant l'association des médicaments habituels antibacillaires.

L'observation des rechutes précoces n'est pas un phénomène surprenant si l'on sait que d'une part, un seul bacille peut se multiplier et donner en un an 6.7×10^7 bacilles, et que d'autre part avec les médicaments antibacillaires habituels, plus le schéma est court, plus les rechutes apparaissent précocement (35, 42).

5.3.2. Médiane du délai d'apparition de rechute

La médiane du délai d'apparition de rechute est de 59 mois après un recul de 9 ans.

Dans un travail similaire effectué à Marchoux, la médiane du temps d'incubation de rechute observé après un recul de 7 ans est de 47 mois (11). Dans l'étude de Pattyn, elle est de 105 semaines (25 mois) (43).

Ces deux dernières observations ont été faites chez des malades ayant un statut clinique et bactériologique identique au moment de leur traitement. La différence avec notre résultat réside dans le statut des patients et le recul après la fin du traitement.

5.4. Taux de rechute

5.4.1. Taux brut de rechute

Le taux brut de rechute est de 9.3% (17/182) si l'on tient compte du nombre total de patients retenus pour l'étude.

Faye a trouvé un taux brut de rechute de 9.6%, 7ans après la fin du traitement, sur une population de 218 patients, à peu près identique à celui que nous avons obtenu (11). Ceci s'explique par le fait qu'il s'agissait de patients multibacillaires pour la plupart négativés

par la dapsoné en monothérapie au moment de leur traitement qui consistait en l'administration de 1500 mg de RMP en dose unique.

Au contraire Jamet et col. ont trouvé, dans une étude rétrospective, un taux de 27,3% parmi 101 patients multibacillaires qui ont reçu 24 doses de RMP en un mois après un recul de 7 ans (35). Dans le même travail, ils rapportent un taux de rechute de 17,2% après un recul allant de 4 à 10 ans parmi 384 patients multibacillaires ayant reçu différents schémas courts de traitement contenant la rifampicine.

Van Brakel et col. rapportent un taux de rechute de 1,6% dans une population de 372 patients multibacillaires après un recul de 4,5 ans après la PCT OMS. Ce taux est considérablement plus bas que celui que nous avons trouvé. De même Jamet et col. rapportent 2,9% chez 44 patients multibacillaires après une durée moyenne de 41,9 mois au cours d'une étude similaire (35).

La différence qui existe entre ces résultats rapportés et ceux que nous avons obtenus peut être due à plusieurs raisons :

1. la "charge bacillaire" au moment du traitement. En effet, dans l'étude de Jamet et col. il s'agissait de patients très bacillifères (IB très élevé et souvent > 4+) au moment de leur traitement. Au contraire, dans notre cas, nous avons des malades qui avaient en majorité un IB de départ relativement faible (IB le plus souvent < 4+). Il semble donc que le risque de rechute soit lié à la charge bactérienne au moment du traitement (35).
2. la durée du traitement : nous pensons que dans notre cas la durée du traitement est insuffisante pour pouvoir tuer tous les bacilles dans l'organisme. Ceci est d'autant plus probable que nous avons observé chez 8 patients la non négativation de l'IB après un recul de 9 ans.
3. le recul, dans notre cas, est de 9 ans, alors qu'il est de 4,5 années pour Van Brakel, 7 ans pour Faye et Jamet.

5.4.2. Taux de rechute pour 100 années-malades

Le taux de 2.5/100 AM a été calculé en rapportant le nombre de 17 cas de rechute au nombre total d'années d'observation pour tous les patients soumis au risque de rechute. Ce résultat devrait être comparé à ceux observés par les auteurs qui ont utilisé d'autres schémas courts (avec les mêmes antibiotiques) y compris la PCT recommandée par l'O.M.S. Nous nous limiterons à rapprocher notre taux de 2.5/100 AM à ceux rapportés par les auteurs suivants à propos des rechutes observées après arrêt du traitement de courte durée, par la RMP associée ou non à d'autres antibacillaires (CLO, DDS, Ethionamide ou Prothionamide) :

Faye rapporte un taux de rechute de 2/100 AM sur une population de 218 patients multibacillaires déjà négativés au moment de leur traitement (recul de 7 ans) (11)

Jamet et col. rapportent un taux de rechute de 0.8/100 AM parmi 44 patients qui ont reçu la PCT préconisée par l'O.M.S (35). Les patients sont suivis pendant une durée moyenne de 41.9 mois. Ils trouvent un taux global de rechute de 3.4/100 AM sur une population de 384 patients traités avec différents régimes, comprenant tous la rifampicine. Ici le recul est en moyenne de 63 mois (5 à 7.5 ans de recul). Dans ce travail, enfin, un taux de 6.9/100 AM a été calculé pour les patients qui ont reçu le même régime, pendant 24 jours, que celui de nos patients.

Pattyn et col. rapportent un taux de rechute de 2.28/100 AM après une durée moyenne de 3.3 ans chez 559 patients multibacillaires du Zaïre. Ces patients ont été traités quotidiennement par l'éthionamide et la dapsons, et une fois par semaine par la rifampicine pendant 13 semaines (46).

Becx-Bleuminck par contre, trouve un taux de rechute de 0.21/100 AM après 4.7 années de suivi sur une population de 2379 patients multibacillaires traités par la PCT OMS (1).

Dans l'essai "Thérapeutique Lèpre" (THELEP) de l'OMS, aucune rechute n'a été observée durant une période moyenne de 4 années de suivi sur une population de 2241 patients (55, 64).

Des observations identiques ont été rapportées par Li Huan et col. en Chine au cours d'une étude rétrospective menée dans 2 provinces. Ce travail a porté sur des patients multibacillaires qui ont été mis sous un traitement qui consistait à administrer la DDS, la clofazimine et la RMP aux patients pendant une durée de 12 mois, par la suite complétée à 15 mois (à titre prophylactique). Sept ans après la fin du traitement, aucun cas de rechute n'a été observé sur une population de 534 patients.

Par ailleurs, dans 2 autres provinces aucune rechute n'a été observée durant les 7 premières années de suivi chez des patients multibacillaires traités par la PCT OMS. Ces auteurs pensent qu'un taux élevé de rechute pourrait être trouvé si la période de suivi s'étendait à 10 ou 20 ans ou plus (32).

Il semble qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux de rechute et la durée d'administration de la rifampicine (35). En effet, Jamet et col. ont montré que chez 283 patients traités par la RMP pour une durée de 3 mois, le taux de rechute est de 17.7%. De même pour 101 patients traités avec la RMP pendant plus de 3 mois, le taux de rechute est de 17.8%. Cependant, le taux de rechute est significativement plus faible chez les patients traités par la PCT OMS que ceux traités par un schéma court d'un mois avec les 4 médicaments antibacillaires habituels (35).

Dans notre cas, le taux de rechute de 2.5/100 AM est nettement plus élevé que celui obtenu par Jamet à propos de 44 patients traités par la PCT OMS après un recul de 7 ans.

Il est plus élevé que celui obtenu par Pattyn chez 559 patients multibacillaires traités par la rifampicine en association avec la dapsonne et la clofazimine pendant 13 semaines.

5.4.3. Taux annuel de rechute

Nous parlons ici du taux brut annuel de rechute. Au cours de notre étude, le taux brut de rechute à la deuxième année est nul. A la troisième année, nous avons trouvé 7%. Nous observons le taux le plus élevé à la quatrième année: 14,3%. Ce taux de rechute augmente d'année en année durant les quatre premières années.

Ces observations ont été également faites par Jamet et col. après arrêt de la PCT, de la cinquième année à la neuvième année, le taux annuel de rechute varie d'année en année.

De telles observations ont été faites aussi par Becx-Bleuminck après arrêt de la monothérapie DDS ; après la PCT OMS, le taux annuel de rechute reste élevé durant les trois premières années de suivi (2). Cependant, nous n'avons pas le même recul concernant nos patients, et ceux-ci étaient différents : en effet tous nos patients avaient reçu la DDS et avaient pour la plupart un indice bactériologique faible ($IB \leq 4+$). Alors que dans les autres cas, c'était des malades qui n'avaient jamais reçu un traitement spécifique ou bien ils avaient rechuté après arrêt du traitement par la DDS.

Par contre, dans une étude récente publiée par l'OMS, portant sur les malades MB après la fin de la PCT, il semble que le taux annuel de rechute reste faible, variant de 0.01 à 0.14% durant les 9 premières années de suivi (39).

5.4.4. Probabilité ou Risque de rechute

Nous avons regroupé tous les patients dans une table de survie car on n'a pas mis en évidence de différence significative parmi les patients à IB > 4+ et les patients ≤ 4+ (P>0.05) Dans notre étude, le délai maximum est de 9 ans (en 1993), pour les patients traités en 1984. Nous ne tiendrons pas compte de ce qui se passe après 9 ans. Ceux qui ont été traités en 1985 et en 1986 ont, respectivement, un délai maximum de 8 et 7 ans.

Si nous fixons le délai de suivi post thérapeutique à 9 ans, on voit alors que le risque de rechute est nul les deux premières années. Il est de 3,1% la troisième année. A la 5^e année, ce risque est de 3,9% alors qu'à la 4^e année, il était de 4,7%. Nous trouvons à la 9^e année un risque d'environ 6,6%

On voit dans notre étude que le risque de rechute est stable comme le montre l'étude de Faye (11).

Le risque cumulé, dans l'intervalle, de rechute à la 9^e année est de 24,03%. Cependant, il convient de noter que ce risque indique le risque de rechute pendant les 9 premières années et non pas celui pendant la 9^e année. Ce risque est nettement supérieur à ceux observés par Faye (avec des reculs différents) et par Cartel après monothérapie DDS (4).

Par ailleurs, d'après les premières publications non officielles de l'OMS portant sur le risque de rechute dans la lèpre, il semble que celui-ci est très faible aussi bien chez les malades MB que chez les malades PB après la fin du traitement PCT, du moins durant les 9 premières années de suivi (39).

5.5. Facteurs de risque de rechute

5.5.1. Indice bactériologique au moment du traitement J₂₄

Afin de savoir si les patients présentant au moment du traitement J₂₄ un IB élevé ≥ 4+ avaient un risque de rechute supérieur à ceux présentant un IB faible < 4+ , nous avons calculé et comparé le taux de rechute dans chaque groupe. Cette comparaison n'a pas montré de différence significative ($\chi^2=1.40$, p=0.23). On en déduit que dans notre travail, la fréquence des rechute est la même quelque soit l'IB du patient au moment du traitement. Il n'existe donc pas d'association entre l'IB maximum et le risque de rechute. Une telle conclusion a été également rapportée lors d'un travail similaire à Marchoux à propos de patients pour la plupart négativés au moment de leur traitement (11).

5.5.2. Négativation ou non de l'IB au cours du suivi post-thérapeutique

Nous avons procédé à une comparaison des patients qui se sont négativés (bactériologiquement) au cours du suivi, et des patients dont l'IB n'a jamais été négatif. Ici, même si la comparaison a été possible, et a montré une différence significative ($p < 0.05$), l'interprétation est très délicate et ne semble pas à l'abri de biais. La plupart des patients n'ont pas eu de surveillance bactériologique régulière (au moins une fois par an). Donc, on ne peut pas tirer de conclusion définitive.

5.6. Etude de la sensibilité

5.6.1. Sensibilité à la rifampicine

Le seul cas suspect de résistance à la rifampicine que nous avons observé au test direct chez un patient, n'a pas pu être confirmé après reinoculation des souches suspectées à des nouvelles souris pour pouvoir confirmer les premiers résultats (passage). Ceci montre que les souches en question étaient bien sensibles à la RMP.

Les cas de résistance décrits dans la littérature sont du fait de la monothérapie (22, 23, 48) chez les patients qui ont reçu plusieurs doses. Dans notre étude, les patients ont reçu plusieurs doses de médicaments en association. Nous pouvons donc admettre que nous n'avons pas rencontré de résistance si l'on sait qu'à nos jours on a pas vu de souches résistantes devenir sensibles (42).

5.6.2. Sensibilité à la dapsonsone

Les cas de souches résistantes que nous avons observé chez nos patients (P9 et P12) sont de résistance de moyen degré. Ces souches provenaient essentiellement de patients qui avaient déjà reçu plus de 5 années de monothérapie DDS. Ceci est parfaitement conforme aux hypothèses selon lesquelles la résistance secondaire surviendrait après au moins 5 années de monothérapie (42, 47). Depuis que les premiers cas ont été décrits par Pettit et Rees en 1961, la sulfono-résistance a pris une ampleur mondiale, le premier cas au Mali date de 1979 (47).

5.6.3. Sensibilité à la clofazimine

Aucune résistance n'a été observée dans notre étude. Il s'agit ici d'une situation habituelle. En effet, depuis l'introduction de la clofazimine dans le traitement de la lèpre, il n'a été décrit qu'un seul cas de résistance (61).

Comme nous le voyons, il s'agissait bien d'un régime de traitement comprenant 4 médicaments recommandés par l'OMS. Nous n'avons pas observé ici de résistance à la rifampicine et à la clofazimine, car il ne s'agissait pas de monothérapie. Les deux cas de résistance à la dapsonne que nous observés ont été certainement acquis pendant la période de monothérapie à la DDS.

CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de savoir si le traitement par le protocole J₂₄ était suffisant pour des malades déjà traités par DDS qui présentaient encore des signes cliniques de lèpre dont la bacilloscopie demeurait positive.

Pour cela, il fallait calculer les différents taux de rechute et procéder par la suite aux comparaisons. Malheureusement, aucune comparaison statistique n'a pu être effectuée entre nos résultats et ceux observés par les auteurs qui ont fait des études similaires portant sur des patients multibacillaires traités par des régimes de traitement avec les médicaments antibacillaires habituels : rifampicine, dapson, clofazimine et prothionamide/éthionamide (11, 35, 45). En l'absence de conditions nécessaires à une expérimentation clinique rigoureuse (randomisation des patients, comparabilité des groupes, comparaison avec témoins), notre étude s'est limitée à une enquête d'observation.

D'après les premières publications de l'OMS le taux de rechute après la PCT est inférieur à 0.1% quand on inclut à la fois les nouveaux cas et les cas déjà traités comme cela se fait sur le terrain (6). De même, la plupart des taux de rechute rapportés par les auteurs après la fin de la PCT sont autour de 0.1/100 AM (1, 39).

Le taux de rechute de 2.5/100 AM que nous avons trouvé est supérieur à 0.1/100 AM et à ceux obtenus après arrêt d'un traitement associant la rifampicine, la clofazimine, la DDS (schéma court de traitement).

Au total, le retraitement des patients par le protocole J₂₄ n'est pas suffisant

Pour des raisons éthiques et conformément aux recommandations de certains auteurs, nous préconisons de retraiter tous les patients qui ont reçu des traitements autre que le schéma standard de l'OMS (11, 35).

ANNEXES

Annexe 1

Questionnaire de recueil de données pour l'analyse informatique

Prénom :

Nom :

Année de naissance :

sexe :

Numéro :

Année de dépistage :

Traitement antérieur :

Durée traitement antérieur :

Date début traitement :

Date fin traitement :

Bilan initial

Clinique :

IB moyen :

IB maximum :

Mucus nasal :

Indice morphologique :

Histologie :

BHq (nombre de BAAR/mg de tissu) :

Inoculation :

Date de dernière visite :

Durée du suivi : (intervalle de temps date de fin, date de dernière visite)

Statut :

Date de décès :

Traitement complémentaire :

Bilan rechute :

Date de premiers signes :

Clinique :

IB maximum :

IB moyen :

IM :

MN :

Histologie et IB :

Nombre de BAAR/mg de tissu :

Viabilité :

Sensibilité :

Délai rechute :

Date rechute "calculée" :

Date bilan :

Date début traitement rechute :

Type traitement rechute :

Réactions :

Régularité suivi :

Irrégularité suivi :

Négatation IB :

Régression IB :

Annexe 2

Résumé des dossiers cliniques des 17 cas de rechute

Patient N° :1

Sexe :M

Année de naissance : 1950

Date de dépistage : 29/06/83

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : OUI

Autres : RMP

Durée traitement antérieur : 1 an

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Lépromes, infiltration

IB maximum : 4+

IB moyen : 3

IM : 0.00

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 105

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Macules bien délimitées à bordures micropapuleuses, infiltrées.

IB maximum : 5+

IB moyen : 1.87

IM : 0

MN : 0

Histologie : BORDEAUX : Lèpre indéterminée; BAMAKO : Lèpre BB/1+

Nombre de BAAR/mg de tissu : 0

Viabilité : NF

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique.

Patient N° : 2

Sexe : M

Année de naissance : 1958

Date de dépistage : 01/09/83

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : oui

Autres : non

Durée traitement antérieur : inconnue

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Macules, infiltration

IB maximum : 3+

IB moyen : 2.33

IM : 0.00

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 64 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Macules, infiltration discrète

IB maximum : 4+

IB moyen : 3.33

IM : 0.17

MN : 0

Histologie : BAMA KO: Rechute lèpre MB

Nombre de BAAR/mg de tissu : 4.6×10^4

Viabilité : 8/10

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmé par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 3

Sexe : M

Année de naissance : 1956

Date de dépistage : 04/ 03 / 68

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 16 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Infiltration

IB maximum : 4+

IB moyen : 3.66

IM : 0.00

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 45 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Macules, infiltration

IB maximum : 5+

IB moyen : 3.66

IM :

MN : 0

Histologie : Bordeaux : Lèpre LL régressive / IB = 2+

Nombre de BAAR/mg de tissu : $5.4 \cdot 10^6$

Viabilité : Positive

Sensibilité : RMP – S, CLO – S

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 4

Sexe : M

Année de naissance : 1966

Date de dépistage : 22/11/73

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 10 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Macules, infiltration

IB maximum : 3+

IB moyen : 2

IM : 0.00

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 52 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Macules, un léprome papuleux

IB maximum : 5+

IB moyen : 3.66

IM :

MN : 0

Histologie : ENVERS : Lèpre BL , IB=4+ ; Bordeaux : Lèpre LLp, IB=4

Nombre de BAAR/mg de tissu : 1.2×10^5

Viabilité : 0/8 (négatif)

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique avec viabilité négative.

Patient N° : 5

Sexe : M

Année de naissance : 1936

Date de dépistage : 31/01/84

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 10 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Infiltration diffuse

IB maximum : 4+

IB moyen : 1.66

IM :

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 74

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes papuleux, infiltration

IB maximum : 5+

IB moyen : 3.77

IM :

MN : 1+

Histologie : Envers : Rechute ; Bordeaux : LLs active, IB=5

Nombre de BAAR/mg de tissu : 3.1×10^6

Viabilité : 2/8

Sensibilité : DDS-S, RMP-S, CLO-S.

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 6

Sexe : M

Année de naissance : 1957

Date de dépistage : 06/09/82

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 2 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Lépromes micropapuleux, ENL

IB maximum : 5+

IB moyen : 4.33

IM :

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 95 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes papuleux

IB maximum : 5+

IB moyen : 3.83

IM :

MN : 0

Histologie : Bamako : Lèpre LL active, IB=5

Nombre de BAAR/mg de tissu : NF

Viabilité : NF

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique.

Patient N° : 7

Sexe : M

Année de naissance : 1946

Date de dépistage : 29/01/ 82

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Fanasil, CLO, RMP

Durée traitement antérieur : 14 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Peau d'aspect cicatriciel

IB maximum : 3+

IB moyen : 2.33

IM : 0.00

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 47 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes papuleux

IB maximum : 5+

IB moyen : 3.33

IM :

MN : 0

Histologie : Bordeaux : pas de lésion spécifique

Nombre de BAAR/mg de tissu : 1.0×10^8

Viabilité : 6/6 (positive)

Sensibilité : RMP-S

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 8

Sexe : F

Année de naissance : 1962

Date de dépistage : 26/4/84

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : Inconnue

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : macules, infiltrations

IB maximum : 4+

IB moyen : 4

IM : 0.00

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 74

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Macules hypochromiques, infiltrations

IB maximum : 4+

IB moyen : 3.33

IM :

MN : 0

Histologie : Envers : Lèpre BL, IB=4à5 ; Bamako : BL, IB=4 ; Bordeaux : LLS, IB=3

Nombre de BAAR/mg de tissu : 1.7×10^6

Viabilité : 0/9

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique avec viabilité négative.

Patient N° : 9

Sexe : F

Année de naissance : 1942

Date de dépistage : En 1971

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Sultirène

Durée traitement antérieur : 7 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Infiltration, peau d'aspect cicatriciel

IB maximum : 3+

IB moyen : 2

IM : 0.00

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 59

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes nodulaires

IB maximum : 5+

IB moyen : 4.71

IM :

MN : 2

Histologie : Bordeaux : Lèpre LLs active

Nombre de BAAR/mg de tissu : 1.010^7

Viabilité : 3/8

Sensibilité : DDS-R, RMP-S

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 10

Sexe : M

Année de naissance : 1957

Date de dépistage : 11/09/84

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 3 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Lépromes

IB maximum : 5+

IB moyen : 4

IM : 0.01

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 71 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes

IB maximum : 5+

IB moyen : 3.85

IM :

MN :

Histologie : Envers : LL, IB=4 ; Bordeaux : LLs

Nombre de BAAR/mg de tissu : 6510⁶

Viabilité : 3/7

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 11

Sexe : M

Année de naissance : 1955

Date de dépistage : 18/12/84

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 2 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Infiltration

IB maximum : 5+

IB moyen : 3.50

IM : 0

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 37 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Macules, lépromes papuleux

IB maximum : 6+

IB moyen : 5.33

IM : NF

MN : NF

Histologie : Bordeaux: LLp active IB 5+

Nombre de BAAR/mg de tissu : 1.8×10^8

Viabilité : 3/4

Sensibilité :RMP-S.

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 12

Sexe :M

Année de naissance :1943

Date de dépistage :10/03/85

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur :15 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Macules, infiltration.

IB maximum : 4+

IB moyen : 4

IM : 0.15

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 25 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes, macules

IB maximum : 6+

IB moyen : 4.66

IM :

MN : 3+

Histologie : Bordeaux: LL active

Nombre de BAAR/mg de tissu : 9.7×10^9

Viabilité : 3/3

Sensibilité : RMP-S, DDS-R (2^e degré)

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 13

Sexe : F

Année de naissance : 1965

Date de dépistage : 11/09/85

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : ?

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Infiltration

IB maximum : 4+

IB moyen : 3.5

IM : 0

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 56 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes papuleux

IB maximum : 5+

IB moyen : 1

IM :

MN : 0

Histologie : Anvers: Pas de signe de rechute, Bordeaux: Absence de rechute

Nombre de BAAR/mg de tissu : 4.2×10^4

Viabilité : 4/6

Sensibilité : DDS-S, CLO-S, RMP-S

Conclusion : Rechute clinique, et bactériologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 14

Sexe : M

Année de naissance : 1955

Date de dépistage : 11/9/85

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : ?

Durée traitement antérieur : Inconnu

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Lépromes

IB maximum : 5+

IB moyen : 4+

IM : < 0.05

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 29 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes

IB maximum : 5+

IB moyen : 5

IM :

MN : 0

Histologie : Anvers: Rechute MB; Bordeaux: LLs IB 5/6+

Nombre de BAAR/mg de tissu : 2.2×10^8

Viabilité : 0/8

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, avec viabilité négative.

Patient N° : 15

Sexe : M

Année de naissance : 1940

Date de dépistage : 14/10/85

Forme de lèpre : LL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : RMP

Durée traitement antérieur : Inconnu

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Lépromes, Infiltration

IB maximum : 5+

IB moyen : 4.66

IM : 0.05

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de rechute : 97 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes papulo-nodulaires

IB maximum : 5+

IB moyen : 5

IM :

MN :

Histologie : Bamako: BL active IB 4+

Nombre de BAAR/mg de tissu : 1.9×10^6

Viabilité : 16/18

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 16

Sexe : M

Année de naissance : 1957

Date de dépistage : 10/02/86

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 4 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Lépromes, macules, Infiltration

IB maximum : 5+

IB moyen : 4

IM : 0.05

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 27 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : Lépromes papuleux et plaques

IB maximum : 4+

IB moyen : 2.5

IM :

MN : 0

Histologie : Bordeaux: Lèpre d'aspect évolutif vers BT: RR IB 2+

Nombre de BAAR/mg de tissu : 1.0×10^4

Viabilité : 6/6

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique, bactériologique et histologique, confirmée par l'inoculation à la souris.

Patient N° : 17

Sexe : F

Année de naissance : 1957

Date de dépistage : 1982

Forme de lèpre : BL

Traitement antérieur :

DDS : Oui

Autres : Non

Durée traitement antérieur : 4 ans

Bilan au moment du traitement J₂₄

Clinique : Macules hypochromiques, infiltration

IB maximum : 5+

IB moyen : 4.50

IM : < 0.05

Test à la lépromine : NF

Délai d'apparition de rechute : 73 mois

Bilan au moment de la rechute :

Clinique : 1 macule hypochromique à la nuque

IB maximum : 1+

IB moyen : 0.50

MN : 0

Histologie : Anvers : lèpre LL rechute précoce IB=2+ ;

Bordeaux : lèpre très régressive BL/BT IB=1+ ;

Bamako : lèpre évolutive indéterminée.

Nombre de BAAR/mg de tissu : 0

Viabilité : NF

Sensibilité : NF

Conclusion : Rechute clinique et histologique.

Annexe 3

Technique de bacilloscopie

Nous avons utilisé la méthode standardisée (de l'OMS) de prélèvement, fixation (à froid), coloration et lecture pour la recherche de bacilles de Hansen .

- frottis-incision cutané

Pour faire le frottis, on nettoie la région où le site choisi (qui paraît être le plus actif) en frottant rapidement et vigoureusement avec un petit tampon de coton imbibé d'alcool.

Laisser sécher l'alcool puis pincer la peau où le site choisi entre le pouce et l'index pendant quelques secondes, garder la pression constante jusqu'à ce que la partie pincée blanchisse.

Quand la partie a blanchi, avec le bistouri n°15, on fait une incision de 5mm de long, mm de profondeur, on écarte ensuite le bord de la coupure à l'angle de 45°, on gratte énergiquement deux à trois fois les bords de la coupure pour obtenir un broya tissulaire ou pulpe dermique de couleur blanchâtre, qu'on dépose sur la lame porte-objets qui est numérotée selon le nombre de sites de prélèvements. On fait un étalement circulaire du centre vers la périphérique pour obtenir un frottis moyennement épais de 5 à 7 mm de diamètre sur une lame porte-objets. On fait au maximum quatre étalements qui se feront de façon bien espacée pour que les frottis ne se chevauchent pas.

Après le prélèvement, on fait le pansement avec une solution antiseptique (la teinture de Bejoin). Après l'étalement, laisser sécher les frottis à la température du laboratoire, à l'abri des mouches, des poussières et des rayons solaires. Avant de passer au frottis suivant, le bistouri doit être nettoyé avec de l'ouate imbibé d'alcool méthylique et passer lentement, pendant environ 3 secondes à la flamme d'une lampe à alcool.

- Fixation : les frottis sont séchés à l'air et fixer au formol, à 30-40% : on met quelques gouttes de formol (5 à 10) dans un bocal de Coplin ou une boîte de pétri, les lames porte-objets sont ensuite mises dans ce récipient qu'on ferme hermétiquement pendant 5 minutes. Au bout de 5mn on sort les lames et les place en position verticale sur la porte-lame, tout en essuyant soigneusement les bordures pour éviter la cristallisation du formol.

- Méthode de coloration : elle comporte :

1) premier temps : la coloration

Placer les lames porte-objets sur un portoir à coloration, pas plus de 4 à la fois.

S'assurer que les lames ne se touchent pas (sinon le liquide coule) :

Recouvrir les lames entièrement par une solution de fusching pheniquée pendant 20 minutes. Laver les lames à l'eau (de robinet), le jet ne doit pas toucher le frottis. Rincer les lames, les garder mouiller ; le frottis reste rouge

2) deuxième temps : la décoloration

Laisser déposer l'alcool acide à 1% sur les lames jusqu'à ce que le liquide qui coule devient incolore, rincer la lame à l'eau pour arrêter la décoloration

3) troisième temps : la récoloration

Recouvrir ensuite la lame d'une solution de bleu de méthylène pendant une minute, rincer à l'eau, laisser sécher en position verticale.

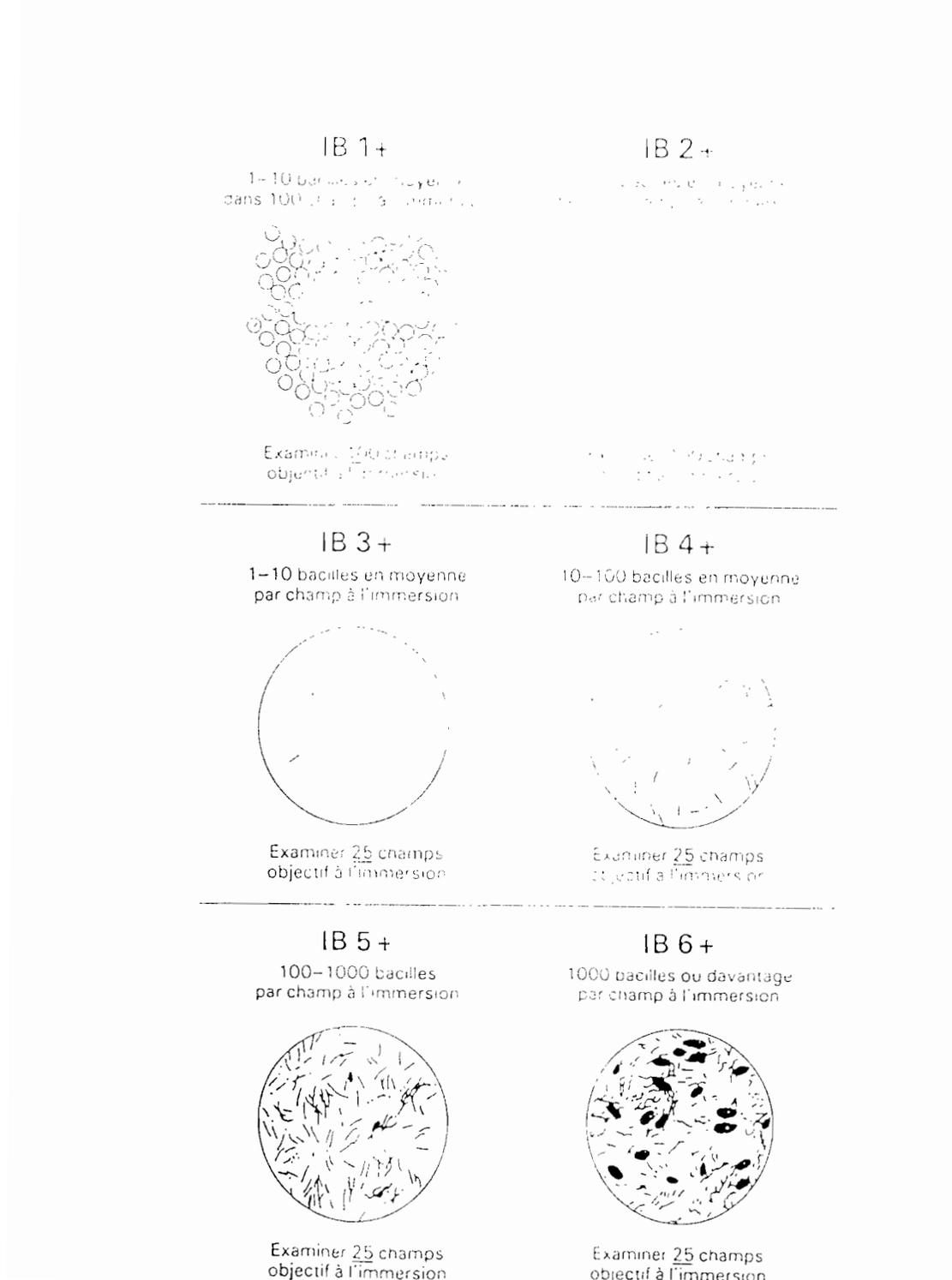
N.B. Toujours filtrer les colorants au moment de leur emploi. Les lames doivent être neuves, lavées, dégraissées sans rayures.

- Lecture

Pour la lecture, choisir la région où les macrophages sont bien répartis. Pour cela on examine pour une première fois à faible grossissement (l'objectif n°10). On passe ensuite au fort grossissement avec l'objectif n°100).

Examiner à l'immersion chaque champ microscopique jusqu'à 100 champs pour les frottis pauvres en bacilles et 25 champs pour les frottis riches comme l'indique la figure n°2. Compter les bacilles vus dans chaque champ microscopique et noter leur nombre. Faire le total des nombres notés et diviser celui-ci par le nombre de champs examinés. Ce nombre moyen de bacilles de Hansen par champ microscopique est l'index bactériologique du frottis, en abrégé IB. Chiffrer chaque frottis selon l'échelle de Ridley illustré sur la figure n°5

Figure 5 Représentation schématique de l'indice bactériologique (IB) de frottis-
 incision cutanés ou de frottis de sécrétions nasales selon l'échelle
 logarithmique de Ridley



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BECX-BLEUMINK M.
Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy : experience in the leprosy control program of the all Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia ; practical difficulties with diagnosing relapses ; Operational procedures and criteria for diagnosing relapses.
Int. J. Lepr. 1992 ; **60**: 421-435
2. BECX-BLEUMINK M.
Relapses in leprosy patients after release from Dapsone monotherapy : experience in the leprosy control program of the all Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia.
Int. J. Lepr. 1992 ; **60** : 161-172
3. BECX-BLEUMINK M. and BERHE D.
Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy ; experience in the leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia.
Int. J. Lepr. 1992 ; **60** : 173-184
4. CARTEL J.L., BOUTIN J.P., SPIEGEL A., PLICHART R. and ROUX J.F.
Longitudinal study on relapses of leprosy in Polynesian multibacillary patients on Dapsone monotherapy between 1946 and 1970.
Lepr.Rev.,1991, **62** : 186-192
5. CARTEL J.L., NAUDILLON Y., ARTUS J.C., and GROSSET J.H.
Hepatotoxicity of the daily combinaison of 5mg/kg prothionamide + 10mg/kg rifampin.
Int. J. Lepr. 1985 ; **53** : 15-18
6. COMITE OMS D'EXPERTS DE LA LEPRE
Sixième rapport. Série de rapports techniques N°768.
Organisation Mondiale de la Santé. Genève, 1988
7. CONSTANT-DESORTES M., GUELPA-LAURAS C.C., CAROLINA J.C., LEOTURE A., GROSSET J.H. and SANSARRICK H.
A case of relapse with drug-susceptible *M.leprae* after multidrug therapy.
Int. J. Lepr. 1991 ; **59** : 242-247
8. DOUSSET-FAURE I., MILLAN J., DECAZES J.M., LANGUILLON J.
Bilan clinique et bactériologique huit ans après tri-chimiothérapie pour lèpre multibacillaire au Sénégal.
Acta Leprologica, 1986 ; **IV** : 445-472

9. ELLARD G.A.
The chemotherapy of leprosy. Part 2
Int. J. Lepr. 1991 ; **59** (1) : 82–94
10. ELLARD G.A., GAMMON P.T., HELNY H.S. and REES R.J.W.
Urine tests to monitor the self administration of dapsone by leprosy patients
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1974 ; **23** : 464–470
11. FAYE O.C.
Evaluation à long terme du traitement par dose unique de 1500mg de rifampicine chez 218 lépreux multibacillaires précédemment traités par DDS.
Thèse de Médecine, 1991, 73 pages
12. FIELDSTEEL H.A., LEVY L.
Combined rifampin and dapsone chemotherapy of *Mycobacterium leprae* infection of the neonatly thymotomized lewis rat.
Int. J. Lepr., 1980 ; **48** (3) : 267–276
13. FLAGEUL B.
Maladie de Hansen. Editions techniques
Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25–038–E–10, 1992, 8p
14. FOMBA A.
Bilan clinique, paraclinique du programme "PHG" à propos de 172 lépreux multibacillaires investigués à l'Institut Marchoux de Bamako (Mali).
Thèse de Médecine, 1988, 49 pages
15. GELBERT R.H., HUMPHRES C. and FIELDSTEET A.H.
Superiority of the Neonatalythy mectomized lewis rat (NTLR) to Monitor a clinical trial in lepromatous leprosy of the two regimens of rifampin and dapsone
Int. J. Lepr. 1986 ; **54** : 273–282
16. GENTILINI M., DUFLO B.
Médecine tropicale.
4ème ed., 1986 ; Flammarion Médecine Sciences : 275
17. GROSSET J.H.
La polychimiothérapie de la lèpre.
Conférence inter-régionale (OMS) sur la lutte antilépreuse en Afrique.
Brazzaville, 6–10 Novembre, 1989 ; 10 pages
18. GROSSET J., GUELPA-LAURAS C.C. et LECOEUR H.
Données actuelles sur la bactériologie de la lèpre.
Acta Leprol., 1982, **86–87** : 35–45

19. GROSSET J.H., GUELPA-LAURAS C.C., BOBIN P., BRUCKER G., CARTEL J.L., CONSTANT-DESSPORTES M., FLAGEUL B., FREDERIC M., GUILLAUME J.C. and MILLAN J.
Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with rifampin.
Int. J. Lepr. 1989 ; **57** (3) : 607-614
20. GROSSET J. H., JI B.
Controlled clinical trial for evaluation of antimicrobial drug activity against *M. leprae*.
Int. J. Lepr., 1989 ; **57** (2) : 529-531
21. GROSSET J.H., JI B., GUELPA-LAURAS C.C., PERRANI E.G., and N'DELI L.N.
Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy.
Int. J. Lepr. 1990 ; **58** : 281-295
22. GUELPA-LAURAS, GROSSET J. H., CONSTANT-DESSPORTES M., BRUCKER G
Nine cases of rifampin-resistant leprosy.
Int. J. Lepr. 1984 ; **52** : 101-102
23. GUELPA-LAURAS C.C., CONSTANT-DESSPORTES M., MILLAN J., GROSSET J.H.
avec la collaboration technique de GIROIR A.M. et PERRANI E.
Résistance de *Mycobacterium leprae* aux sulfones (DDS) et à la Rifampicine au cours des recidives de lèpre lépromateuse à la Martinique et à la Guadeloupe depuis février 1980.
Acta Leprologica., 1982 ; **86-87** : 77-80
24. HUANG C.L.H.
The transmission of Leprosy in Man.
Int. J. Lepr. 1980; **48** (Editorials): 309-318
25. JENICEK M., CLEROUX R
Epidémiologie : Principes, Techniques, Applications
Edisem Inc. QUEBEC., 1982 : 353-362
26. JI B.
Drug resistance in leprosy : a review.
Lepr. Rev., 1985 ; **56** : 265-7
27. KIRCHHEIMER W.F., STORRS E.E.
Attempts ot establish the armadillo as a model for the study of leprosy.
Int. J. Lepr., 1971 ; **63** : 693
28. KURZ X.M., DECLERCQ E.E., VELLUT C.M.
Rate and time distribution of relapse in multibacillary leprosy.
Int. J. Lepr., 1989 ; **57** (3) : 599-606

29. LANGUILLON J.
Précis de léprologie.
Masson., 1986 ; 2ème édition. 389 pages
30. LAPLANCHE A., COM-NOUGUE C et FLAMANT R.
Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique.
Flammarion Médecine-Sciences., 1987 ; 97-100
31. LEIKER D.L., Mc DOUGALL A.C.
Les examens microscopiques dans la lèpre
Association Française Raoul Follereau, 1986, 35 pages
32. LI H.Y.
Problems of leprosy relapse in China
Int. J. Lepr., 1993 ; **61 (1)** : 1-7
33. LI H.Y., YU X.L., ZHANG M.S., DUAN C.X., HUANG W.B., ZHANG S.B., ZHU K.
and MA J.F.
Short term multidrug therapy in multibacillary leprosy. Review of 80 cases of two
provinces of China (1983-1988)
Int. J. Lepr., 1989 ; **57 (3)** : 622-627
34. MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE, MALI
Programme National de Lutte contre la Lèpre, 1993
35. MARCHOUX CHEMOTHERAPY STUDY GROUP
Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with
rifampin- containing combined regimens.
Int. J. Lepr., 1992 ; **60 (4)** : 525-535
36. NEBOUT G.M.
Institut Marchoux ou 50 ans de lutte contre la lèpre en Afrique Noire.
Thèse de Médecine. Université Paris VII. Faculté de Médecine Lariboisière
Saint-Louis, 1984 ; 185 pages
37. NOORDEEN S.K., LOPEZ BRAVO L. and SUNDARESAN T.K.
Estimated number of leprosy cases in the world.
Lepr. Rev., 1992, **63 (3)** : 282-287
38. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Epidémiologie de la lèpre
Guide de la lutte antilépreuse. 2ème éd., 1989.
39. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Risque de rechute dans la lèpre.
WHO/CTD/LEP/94.1

40. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE
Situation de la lèpre dans le monde et couverture polychimiothérapeutique
Relevé épidémiologique hebdomadaire. 22 mai 1992 N°21 : 153–160.
41. PANNIKAR V., JESUDAN K., VIJAYA KUMARAN P., CHRISTIAN M.M.
Relapse or late reversal reaction ?
Int. J. Lepr., 1989 ; **57** (2) : 526–528
42. PATTYN S.R., DOCKX P., CAP J.A.
La lèpre : Microbiologie. Diagnostic. Traitement et lutte
Edition Masson. PARIS, 1981 ; 112 pages
43. PATTYN S.R., GROENEN B., BOURLAND J., DEMUYMCK A., GRILLOME S.,
GROSSETTE G., HUSSER J.A., JANSSENS L.
The incubation time of relapses after treatment of multibacillary leprosy with
rifampicin containing regimens.
Eur. J. Epidemiol., 1988 ; **4** (2) : 231–234
44. PATTYN S.R., GROENEN B., JANSSENS L., DEVERCHIN, J. and GHYS P.
Combined regimens of one year duration in the treatment of multibacillary
leprosy. II Combined regimens with rifampicin administered during 6 months.
Lepr. Rev., 1989, **60** : 118–123
45. PATTYN S.R., SAINT ANDRE P., FERRACI, C. and BAQUILLON, G.
Comparative study of two regimens of combined chemotherapy of one year
duration in multibacillary leprosy. Results after four and five years'follow-up.
Int. J. Lepr., 1984 ; **52** (3) : 297–303
46. PATTYN S.R., GROENEN G., JANSSENS L., LUYKENS L. et MPUTU L.B.
Treatment of multibacillary leprosy with regimens of 13 weeks duration.
Lep. Rev., 1992 ; **63** : 41–46
47. PATTYN S.R., BAQUILLON G., FERRACCI C. et SAINT-ANDRE P.
Premier cas de lèpre à résistance secondaire à la Dapsone en Afrique Occidentale.
Méd. Afr. Noire., 1979 ; **26** (8–9) : 687–691
48. PETTIT J.H.S., REES R.J. and RIDLEY D.S.
Studies on sulfone resistance in leprosy.
Int. J. Lepr., 1966 ; **34** : 375–390
49. QUAGLIATO R., BECHELLI L.M., and MARQUES R.M.
Bacterial negativity and reactivation (relapse) of lepromatous outpatients under
sulfone treatment.
Int. J. Lepr. 1970, **38** : 250–263

50. RIDLEY D.S. and HILSON G.R.F.
A logarithmic index of bacilli in biopsies. 1 Method.
Int. J. Lepr., 1967, **35** (2) : 184–186
51. RIDLEY D.S. and JOPLING W.H.
Classification of leprosy according to immunity. A five group system
Int. J. Lepr., 1966 ; **34** : 255–273
52. SHEPARD C.C.
Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse.
Int. J. Lepr., 1962, **30** (3) : 291–306
53. SHEPARD C.C.
The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into
foot-pads of mice.
J. Exp. Med., 1960 ; **112** : 445–54
54. SHEPARD, C.C. and McRAE, D.H.
A method for counting acid-fast bacteria.
Int. J. Lepr., 1968 ; **57** (3) : 78–82
55. SUBCOMMITTEE ON CLINICAL TRIALS OF THE CHEMOTHERAPY (THELEP)
Scientific Working Group of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme
for Research and Training in Tropical Diseases.
Persisting *Mycobacterium leprae* among THELEP trial patients in Bamako and
Chingleput.
Lepr. Rev., 1987, **58** (4) : 325–337
56. THANGARAJ R.H., YAWALKAR S.J.
La lèpre pour les médecins et le personnel paramédical.
3e ed. CIBA GEIGY, Bâle, Suisse, 1988; 115 pages.
57. TOMAN K.
Bacterial persistence in leprosy.
Int. J. Lepr., 1981, **49** (2) : 205–217
58. VAN BRAKEL W., KIST P., NOBLE S. and O'TOOLE L.
Relapses after multidrug therapy for leprosy : a preliminary report of 21 cases in
West Nepal
Lepr. Rev., 1989, **60** : 45–50
59. WALKER L.L., VAN LANDINGHAN M. and SHIMICK T.M.
Clarithromycin is bactericidal against strains of *Mycobacterium leprae* resistant
and susceptible to dapsone and rifampin.
Int. J. Lepr., 1993 ; **61** (1) : 59–65

60. WALLACH D., FLAGÈUL B., PENNEC J., COTTENOT F.
Premiers résultats d'une triple chimiothérapie des formes de la lèpre.
Acta Leprologica, 1982 ; **86-87** : 179-180
61. WARNDORFF-VAN DIEPEN T
Clofazimine-resistant leprosy.
Int. J. Lepr., 1982 ; **50** : 139
62. WATERS M.F.R., RIDLEY D.S. and RIDLEY M.J.
Clinical problems in the initiation of multidrug therapy
Lepr. Rev., 1986 ; **57** Suppl. : 92-100
63. WHO STUDY GROUP
Chemotherapy of leprosy for control programmes technical
Report series., 1982 ; N°675
64. WORLD HEALTH ORGANISATION
Report of the consultation on technical and operational aspects of leprosy, Male,
Maldives. WHO/CTD/LEP/90.3
65. WORLD HEALTH ORGANISATION
Standard protocole for trial of combined drug regimens among lepromatous
patients. Report of the first meeting of the THELEP Scientific Working Group
TDR/SWG-THELEP (1) 77-3 ; Geneva, 25-29 April 1977
66. XIV INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS
Rapport of the work of committees
Int. J. Lepr., 1993 ; **61** Suppl. : 722-724 ; 729-730 ; 733-736

*

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
GENERALITES SUR LA LEPRE.....	2-20
1. DEFINITION.....	2
2. HISTORIQUE.....	2
3. EPIDEMIOLOGIE.....	2
3.1. Répartition géographique – Prévalence.....	2
3.2. Agent Pathogène.....	4
3.2.1. Morphologie.....	4
3.2.2. Intérêt de la bacilloscopie.....	5
3.2.3. Croissance de <i>Mycobacterium leprae</i> chez l'animal.....	5
3.3. Sources d'infection et transmission.....	5
4 Pathogénèse de l'infection lépreuse.....	6
5. Aspect clinique de la lèpre.....	8
5.1. Définition d'un cas de lèpre.....	8
5.2. Signes cardinaux.....	8
5.3. Etats réactionnels.....	9
6 Diagnostic et classification.....	10
6.1. Diagnostic.....	10
6.2. Diagnostic différentiel.....	10
6.2.1. Macule indéterminée.....	10
6.2.2. Lésions tuberculoïdes.....	10
6.2.3. Lésions nodulaires de la lèpre lépromateuse.....	10
6.2.4. Diagnostic différentiel de l'érythème noueux lépreux (ENL).....	11
6.2.5. Diagnostic différentiel des lésions nerveuses.....	11
6.2.6. Diagnostic différentiel des mutilations et autres déformations.....	11
6.3. Classification.....	12
6.3.1. Classification histologique de Ridley et Jopling.....	12
6.3.2. Classification en vue des programmes de lutte.....	12
7. Traitement.....	12
7.1. Les médicaments existants.....	12
7.1.1. Dapsone.....	13
7.1.2. Rifampicine.....	13
7.1.3. Clofazimine (Lamprène ou B 663).....	14

7.1.4. Thionamides (Ethionamide et Prothionamide).....	14
7.1.5. Médicaments du futur.....	14
7.1.5.1. Quinolones.....	14
7.1.5.2. Ansamycines.....	15
7.1.5.3. Minocycline et Clarithromycine.....	15
7.2. Polychimiothérapie et lutte anti-lépreuse.....	15
7.2.1. Résultats de la polychimiothérapie.....	15
7.2.2. Rechutes après PCT OMS.....	16
7.2.3. Schémas thérapeutiques recommandés.....	16
7.2.4. Suivi per et post thérapeutique.....	17
8. Pharmaco-résistance dans la lutte antilépreuse.....	18
8.1. Définition – Diagnostic.....	18
8.2. Différentes Résistances médicamenteuses.....	18
8.2.1. Résistance à la dapsonc.....	18
8.2.2. Résistance à la rifampicine.....	19
8.2.2.1. Résistance secondaire à la rifampicine après mono ou bithérapie.....	19
8.2.2.2. Résistance secondaire à la rifampicine après PCT.....	19
8.2.2.3. Résistance primaire à la rifampicine.....	19
8.2.3. Résistance secondaire à la clofazimine.....	19
8.2.4. Résistance aux thionamides.....	19
9. Persistance.....	20
TRAVAUX PERSONNELS.....	21–57
1. MATERIEL.....	21–24
1.1. Justification du traitement complémentaire J ₂₄	21
1.2. Les patients traités par J ₂₄	23
1.2.1. Les Caractéristiques des patients traités.....	23
1.2.2. Traitement avant protocole J ₂₄	23
1.2.3. Traitement proprement dit des malades par J ₂₄	24
1.2.3.1. Bilan initial.....	24
1.2.3.2. Protocole J ₂₄ original.....	24
1.2.3.3. Modification du protocole J ₂₄	24
1.3. Suivi des patients après traitement.....	25
2. METHODES D'EVALUATION DU PROTOCOLE J ₂₄	25–34
2.1. Sélection des dossiers.....	25
2.1.1. Critères d'inclusion.....	25
2.1.2. Critères d'exclusion.....	25
2.2. Recherche et convocation des patients.....	26
2.3. Examen des malades sélectionnés.....	26
2.3.1. Examen clinique.....	26
2.3.2. Examens para-cliniques.....	26
2.3.2.1. La bacilloscopie.....	26

2.3.2.2. Recherche de DDS dans les urines.....	27
2.3.2.3. Intradermo-réaction de Mitsuda.....	27
2.3.2.4. Histologie.....	27
2.3.2.5. Inoculation à la souris.....	28
2.4. Critères de diagnostic des rechutes.....	29
2.5. Traitement des patients après la rechute.....	30
2.6. Analyse des données.....	30
2.6.1. Taux brut de rechute.....	30
2.6.2. Taux annuel de rechute.....	31
2.6.3. Taux de rechute pour 100 années/malades (AM).....	31
2.6.4. Médiane du délai d'apparition de la rechute.....	31
2.6.5. Méthode actuarielle des tables de survie.....	31
2.6.6. Risque de rechute ou probabilité cumulée de rechute.....	33
3. RESULTATS.....	35-42
3.1. Caractéristiques générales des patients traités par J ₂₄	35
3.2. Malades revus.....	35
3.3. Rechutes.....	35
3.3.1. Nombre de rechutes.....	35
3.3.2. Caractéristiques générales des 17 cas de rechute au moment du traitement J ₂₄	36
3.3.2.1. Traitement antérieur.....	36
3.3.2.2. Indice bactériologique maximum au moment du traitement.....	36
3.3.2.3. Délai d'apparition de rechute.....	37
3.3.3. Bilan de rechute.....	38
3.3.3.1. Clinique.....	38
3.3.3.2. Bactériologique.....	38
3.3.3.3. Histologique.....	39
3.3.3.4. Viabilité et Antibiogramme.....	40
4. ANALYSES DES DONNEES.....	43-46
4.1. Taux brut de rechute.....	43
4.2. Taux de rechute pour 100 années-malades (AM).....	43
4.3. Taux annuel de rechute.....	43
4.4. Probabilité ou Risque de rechute.....	44
4.5. Facteurs de risque de rechute.....	45
5. COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....	47-57
5.1. Difficultés rencontrées.....	47
5.1.1. Difficultés liées au traitement par J ₂₄	47
5.1.2. Difficultés liées à l'exploitation des dossiers.....	47
5.1.3. Autres difficultés.....	47
5.2. Validité des 17 cas de rechute.....	48
5.3. Délai d'apparition de rechute.....	50
5.3.1. Délai d'apparition de la première rechute.....	50
5.3.2. Médiane du délai d'apparition de rechute.....	51

5.4. Taux de rechute.....	51
5.4.1. Taux brut de rechute.....	51
5.4.2. Taux de rechute pour 100 années-malades.....	53
5.4.3. Taux annuel de rechute	54
5.4.4. Probabilité ou Risque de rechute	55
5.5. Facteurs de risque de rechute.....	55
5.5.1. Indice bactériologique au moment du traitement.....	55
5.5.2. Négatation ou non de l'IB au cours du suivi post-thérapeutique....	56
5. 6. Etude de la sensibilité.....	56
5.6.1. Sensibilité à la rifampicine.....	56
5.6.2. Sensibilité à la dapsoné.....	56
5.6.3. Sensibilité à la clofazimine.....	57
CONCLUSION	58

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

RESUME

RESUME

**EVALUATION A LONG TERME DU SCHEMA THERAPEUTIQUE J₂₄
CHEZ 182 LEPREUX MULTIBACILLAIRES AYANT REÇU
PRECEDEMMENT LA DDS**

RESUME

De 1984 à 1986, il a été décidé à l'Institut MARCHOUX de libérer du traitement un groupe de patients multibacillaires sous monothérapie par la DDS depuis très longtemps après leur avoir administré une dose quotidienne de 4 médicaments antibacillaires en association pendant 24 jours. Ceci dans l'espoir de prévenir les rechutes.

Parmi les 209 patients traités par ce schéma, notre travail a porté sur 182 malades revus au moins une fois après la fin du traitement.

L'étude a commencé en octobre 1992 et a pris fin en janvier 1994.

17 cas de rechutes ont été dépistés. La première rechute a été observée 25 mois après la fin du traitement et la dernière 110 mois après.

Le taux brut de rechute a été de 9,2% (17/182) et le taux de rechute pour 100 années-malades a été de 2,5%. Le taux annuel de rechute varie de 7% à la 3^e année, à 2,7% à la 9^e année ; le plus élevé a été de 14,3% à la 4^e année.

Le risque cumulé de rechute pour les 9 premières années qui ont suivi la fin du traitement est de 24,03%.

L'inoculation à la souris a été effectuée pour 14 patients. 11 ont eu un test de viabilité positif. Aucune résistance à la rifampicine n'a été notée. Par contre, nous avons observé 2 cas de résistance de moyen degré à la DDS.

Pour de multiples raisons de méthodologie qui sont discutées dans la thèse, nous n'avons pas pu faire de comparaison statistique entre nos résultats et ceux observés soit après arrêt de la PCT OMS, soit après arrêt du traitement par une dose unique de 1500mg de RMP ou encore après arrêt d'un quelconque traitement par un schéma différent de celui de l'OMS.

Les résultats ne nous permettent pas de dire si la prescription des 4 médicaments antibacillaires à nos patients multibacillaires a diminué le risque de rechute à long terme.

Mots clés : Lèpre multibacillaire – rifampicine – dapsonne – clofazimine – ethionamide – dose quotidienne 24 jours – rechute.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre des mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

*