

MINISTERE DES ENSEIGNEMENTS SECONDAIRE,
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

UNIVERSITE DU MALI

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
BAMAKO**

ANNEE : 1998

Thèse N°: 681

**ETUDE DES RECHUTES LEPREUSES
APRES LES ESSAIS THERAPEUTIQUES
CONTENANT LA RIFAMPICINE**

THESE

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE AOÛT 1998
DEVANT LA FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**

Par : Mr Amadou Bakary DIARRA

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

JURY

Président : Professeur Souleymane SANGARE
Membres : Professeur Amadou DIALLO
Docteur Alexandre TIENDREBEOGO
Directeur de Thèse: Docteur Samba SOW

Mr N'yenigue Simon KOITA
Mr Abdrahamane TOUNKARA
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amadou TOURE
Mr Ibrahim I.MAIGA
Mr Benoît KOUMARE
Mr Moussa Issa DIARRA
Mr Amagana DOLO
Mr Kaourou DOUCOURE

Chimie organique
Biochimie
Bactériologie
Histoembryologie
Bactériologie
Chimie Analytique
Biophysique
Parasitologie
Physiologie

5. ASSISTANTS

Mr Mounirou BABY
Mr Mahamadou A.THERA

Hématologie
Parasitologie

D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Mamadou K. TOURE
Mr Mahamane MAIGA
Mr Baba KOUMARE
Mr Moussa TRAORE
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou M. KEITA

Méd.Int.
Cardiologie
Néphrologie
Psychiatrie, Chef de DER
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE
Mr Bah KEITA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Dapa Aly DIALLO
Mr Somita KEITA
Mr Hamar A. TRAORE

Pédiatrie
Pneumo-Phtysiologie
Cardiologie
Hématologie
Dermato-Leprologie
Médecine Interne

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE
Mr Moussa Y.MAIGA
Mr Bou DIAKITE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Mamady KANE
Mr Saharé FONGORO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Mamadou DEMBELE
Mme Tatiana KEITA
Mr Kassoum SANOGO
Mr Séydou DIAKITE
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Diankiné KAYENTAO
Mme TRAORE Mariam SYLLA
Mr Mamadou B.CISSE
Mr Arouna TOGORA
Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Siaka SIDIBE

Med.Interne
Gastroenterologie
Psychiatrie
Gastroenterologie
Radiologie
Néphrologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pédiatrie
Cardiologie
Cardiologie
Dermatologie
Pneumologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Psychiatrie
Endocrinologie
Radiologie

3. ASSISTANTS

Mr Adama D.KEITA	Radiologie
Mr Cheick Oumar GUINDO	Neurologie

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1.PROFESSEURS

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

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGÉ

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale (Chef de D.E.R.)
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharm.Chim.

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie
-------------------	---------------

3. MAITRE ASSISTANT

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I.MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique (chef D.E.R.)
---------------------	------------------------------

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGÉ

Mr Moussa A.MAIGA	Santé Publique
-------------------	----------------

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE	Anthropologie
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G.TOURE	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Bakary I.SACKO	Biochimie
Mr Sidiki DIABATE	Bibliographie
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souléymanne GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Nyamanto DIARRA	Mathématiques
Mr Moussa I.DIARRA	Biophysique
Mr Mamadou Bocary DIARRA	Cardiologie
Mme SIDIBE Aissata TRAORE	Endocrinologie
Mr Siaka SIDIBE	Médecine Nucléaire

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr A.E.YAPO	BIOCHIMIE
Pr M.L.SOW	MED.LEGALE
Pr D. BA	BROMATOLOGIE
Pr M.BADIANE	PHARMACIE CHIMIQUE
Pr B.FAYE	PHARMACODYNAMIE
Pr Eric PICHARD	PATHOLOGIE INFECTIEUSE
Dr G.FARNARIER	PHYSIOLOGIE

DEDICACE

Je dédie ce travail à:

Ma mère : Feue Fatoumata Traoré

Je ne saurais trouver les qualificatifs exacts pour toi. Toi que la mort a cruellement arraché à notre affection au moment où nous avons plus besoin de toi. Tu as été une mère adorable, sympathique et dévouée. Tu t'es beaucoup sacrifiée pour notre éducation pour faire de nous ce que nous sommes. Tu as tant souhaité voir ce jour et être toujours à côté de tes enfants, mais hélas le Tout Puissant en a décidé autrement : « Que ton âme repose en paix ».

Mon père : Bakary DIARRA

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. Courageux, infatigable, tu as toujours été moralement à mes côtés, tes conseils resteront pour moi une grande ligne à suivre. Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude. Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.

Mes soeurs : Assa et Sirantou

Pour l'amour et le respect qu'elles me portent. Que ce travail soit l'expression de ma gratitude et de l'affection que je leur porte.

Mon frère : Beydi

Ton courage, ta générosité et surtout ta haute compréhension de la vie et ton amour pour le prochain font de toi un homme modèle et admirable. Mes sincères remerciements.

Mes petits frères : Mamadou B. Diarra
Souleymane Diarra
Youssouf Diarra

Je vous dédie ce travail en espérant que vous allez grandir sous la protection et dans la chaleur d'une famille unie et prospère et que vous ferez mieux que moi.

Toute ma famille :

Cher(e) père, mère, tantes, oncles

Que notre famille se maintienne et demeure plus que hier toujours unie. Votre soutien et votre assistance tout au long de ce difficile parcours m'ont été d'un réconfort inoubliable. Que ce travail qui est aussi le votre témoigne de toute mon affection et mon amour.

Aux Docteurs Abdoulaye Fomba, Chef d'Unité Adjoint, Léprologie ;
Ina Touré, Cheick B. Traoré, Mamadou Diop, Sory Diawara, Cheick A.T. Traoré,
Moussa Kéïta et sa femme Habetou
Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance. Vous m'avez tous marqué.
Amitié et sympathie.

A tous les malades de la lèpre.

A tous mes maîtres et professeurs

A tous mes camarades de promotion

A tous ceux auxquels je pense et que je ne peux citer nommément

*

A NOS MAITRES ET JUGES

Nos remerciements vont à l'endroit de nos membres du Jury :

Monsieur le Professeur Souleymane Sangaré

Agrégé en Pneumo-phtisiologie
Chargé de cours à la Faculté de Médecine,
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako
Consultant de la Tuberculose à l'OMS au Mali

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Nous avons apprécié votre simplicité, votre esprit de tolérance et de compréhension. Vos cours, d'une grande clarté, nous ont séduits. Votre rigueur scientifique, votre esprit d'ouverture et votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à envier et à suivre.

Veillez accepter, Cher Maître, toute notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur Amadou DIALLO

Agrégé en Biologie
Chargé de cours à la Faculté de Médecine,
de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako
Chef de DER des Sciences Fondamentales

C'est avec un grand plaisir que vous avez accepté de siéger dans ce jury. Soyez en remercié. Vos qualités intellectuelles, votre disponibilité, votre sens élevé de la personnalité humaine et votre rigueur nous ont marqué et font de vous un Maître exemplaire.

Cher Maître, soyez assuré de notre admiration et de notre profond respect.

Monsieur le Docteur Alexandre TIENDREBEOGO

Epidémiologiste
Chef d'Unité Epidémiologie-Formation
de l'Observatoire de la lèpre en Afrique

Nous avons pu apprécier l'étendue de votre savoir, vos qualités humaines et professionnelles et votre disponibilité. Malgré vos multiples occupations, vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury.

Permettez-nous de vous en remercier et de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre Directeur de thèse :

Docteur Samba O. SOW
Chef de l'Unité Léprologie
à l'Institut Marchoux

Nous sommes très honorés de la confiance que vous nous faites en nous confiant ce travail. Vous nous avez toujours manifesté un attachement et une sympathie auxquels nous n'avons jamais su répondre en totalité. Votre dynamisme, votre respect et votre amour pour le travail bien fait ont forgé en vous l'estime et l'admiration de tous. A présent, vous constituez pour nous un modèle de courtoisie, de simplicité et de cordialité. Nous avons trouvé en vous certes un Maître, mais surtout un grand frère soucieux de notre encadrement. Nous resterons toujours admiratifs devant de telles attitudes.

Cher Maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect.

*

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Justification	1
Objectifs	2
1ère Partie: GENERALITES SUR LA LEPRE ET LA LUTTE ANTILEPREUSE	4
1. Définition	5
2. Historique	5
3. Epidémiologie	5
4. Physiopathologie et immunologie	7
5. Clinique	9
6. Classifications	12
7. Diagnostic	15
8. Traitement	17
9. Prévention et lutte antilépreuse	20
2ème Partie : RECHUTES LEPREUSES APRES LES ESSAIS THERAPEUTIQUES CONTENANT LA RIFAMPICINE	21
A. MATERIELS ET METHODE	22
1. Présentation du cadre de l'étude	22
1.1. Le Mali	22
1.2. L'Institut Marchoux	22
2. Régimes thérapeutiques	23
3. Patients	24
4. Critères de rechute	25
5. Méthode	25
6. Analyse des données	25
7. Quelques définitions	26
B. RESULTATS	27
1. Répartition des cas retenus pour l'analyse par groupe	27
2. Détermination des durées de suivi en personne-année (p.a) de suivi	27
3. Détermination des taux de rechute	29
4. Détermination des périodes d'incubation des rechutes	31
5. Description des IB au début et à la fin du traitement	32
6. Description des résultats des tests de viabilité et antibiogramme au moment de la rechute	32
7. Répartition des patients selon le statut monothérapie DDS	33

8. Comparaison des résultats selon les différents paramètres	33
8.1. Les durées de suivi selon les intervalles de rechute (durées de suivi et incubation)	33
8.2. Comparaison des taux de rechute selon le groupe (durée ou le nombre de dose de RMP contenu dans le traitement spécifique)	33
8.3. Comparaison du nombre de rechute selon la charge bacillaire du patient avant et après le traitement spécifique	33
8.4. Comparaison des périodes d'incubation des rechutes	34
 C. DISCUSSIONS	36
1. Sur la répartition des régimes en groupes	35
2. Sur les durées moyennes de suivi	35
3. Sur les durées moyennes de l'incubation de la rechute	35
4. Sur les taux de rechute	35
5. Sur l'IB moyen et les tests de viabilité des rechutes au début et à la fin du traitement	36
6. Sur le statut de la monothérapie DDS avant l'essai	37
 CONCLUSION	38
 RECOMMANDATIONS	39
 BIBLIOGRAPHIE	40
 ANNEXES	44
 RESUME	45

ERRATUM

P8 1er paragraphe lire : le sujet fera la forme mineure de la maladie

P9 1er paragraphe 2è ligne : lire hypochromie

P25 Lire l'ensemble des données a été collecté,

.....
Le test de Chi² et l'analyse de variance (ANOVA) de proportion et de moyenne ont été utilisés pour les comparaisons

P32 1er paragraphe 4ème ligne (lire test statistique F=49,7 au lieu de Fisher)

P33 1ère ligne : lire un leprocide, 833 patients leur inclusion.

P35 2è paragraphe (5±2ans)^{10,11,12,21,25} Bibliographie : au lieu de 50 lire 25, 10 au lieu de 8

P36 1er paragraphe, 10è ligne lire 7 ans au lieu de 6± ans

P37 3è ligne Bien que plus de la moitié des rechutes (55%) avaient été traités par la DDS, nous avons observé que 73% des malades non rechutes avaient reçu la monothérapie DDS antérieurement.

au lieu de : Ce résultat, tant

P.38 Conclusion :

Les groupes à risque de rechute les patients fortement bacillifères avant PCT ou après la fin de celle-ci.

P39 Récommandations :

3è Paragraphe : lire

– D'assurer, dans la mesure du possible, une surveillance clinique et bactériologique au moins 7 ans pour les patients fortement bacillifères notamment dans le cadre des essais cliniques thérapeutiques

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

Ac :	Anticorps.
Ag :	Antigène
BAAR :	Bacille acido-alcool-résistant
BB.:	Lèpre borderline-borderline
B.H.:	Bacille de Hansen
BL.:	Lèpre borderline lépromateuse
BT.:	Lèpre borderline tuberculoïde
D.D.S.:	Diamino Diphényl Sulfone
ddl.	degré de liberté
E.N.L.:	Erythème noueux lépreux
I.B.:	Indice bacillaire
IC :	Intervalle de confiance
IM.:	Indice morphologique
IMC.:	Immunité à médiation cellulaire
I.Mx.:	Institut Marchoux
I.S.L.:	Infirmier Superviseur Lèpre
LL:	Lèpre lépromateuse
MB:	Multibacillaire
<i>M.leprae</i> :	<i>Mycobacterium leprae</i>
O.M.S.:	Organisation Mondiale de la Santé
PB:	Paucibacillaire
P.C.T.:	Polychimiothérapie
P.N.L.L.	Programme National de Lutte contre la Lèpre
RMP:	Rifampicine
TT :	Lèpre tuberculoïde
RR :	Réaction reverse

INTRODUCTION

Justification

La mise en oeuvre de la polychimiothérapie (PCT) recommandée par le Groupe d'Etude de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1981³⁰ dans les programmes Nationaux de lutte antilépreuse (PNLL) est l'un des développements les plus importants de l'histoire de la lutte antilépreuse.

En 1993, plus de 4 millions de patients de la lèpre avaient terminé leur traitement PCT³⁴. Ce nombre est passé à 8,4 millions à la fin de l'année 1996 dans les 6 régions OMS³⁶. La prévalence de la lèpre dans le monde a été réduite de 28% entre 1995 et 1996 grâce à la conjonction de plusieurs facteurs, à savoir une PCT plus étendue, un traitement de durée limitée et la mise à jour des registres de la lèpre³⁵.

Au début de 1997, le nombre de cas de lèpre dans le monde est estimé à environ 1.150.000 dont 888 340 (1,54 pour 10 000 habitants) sont enregistrés pour le traitement spécifique³⁷. Cependant, des rechutes peuvent apparaître après cette PCT, même prise régulièrement et de manière adéquate. Les données de routine des Programmes Nationaux de Lutte antilépreuse (PNLL) indiquent qu'après une PCT, adéquate, les taux de rechute sont bien au dessous de 1% personnes-années (PA)¹.

Des études menées par l'OMS confirment ces résultats avec des taux de rechute de 0,51% (0,23 p. 100 PA) ; et un taux annuel de rechute entre 0,10% – 0,14% et un risque cumulé de rechute de 0,77% à la fin d'une période de suivi de 9 ans après PCT⁴⁹. Cependant, ces faibles taux de rechute doivent être interprétés avec prudence car la durée de suivi de la majorité des patients est relativement courte; alors que les rechutes, après PCT contenant de la Rifampicine (RMP), surviennent tardivement (au moins 5 ± 2ans) après l'arrêt du traitement antilèpre²⁵.

Van Brakel W. et col. ont rapporté, en 1989 au Népal, 22 cas de rechutes sur 927 patients suivis 4-5 ans après la fin de la PCT/OMS standard⁴⁸.

Boerrigter G. et col. ont rapporté en 1991, au Malawi, sur une période de 48 mois après l'arrêt de la PCT/OMS standard, un taux global de rechute de 6,5 p. 1000 personnes-années (intervalle de confiance à 95% : 3,4 – 11,4)³.

En Chine, Huan-Ying Li et col. ont récemment rapporté des taux moyens de rechute, après PCT de durée fixe, de 0,15/1000 personnes-années chez les multibacillaires (MB) survenues entre 4 et 7 ans après PCT ; et 0,55/1000 personnes-années chez les paucibacillaires (PB) survenues entre 4-5 ans après PCT²¹. Les taux de rechute sont variables notamment au niveau de la période séparant la fin de la PCT et le début de la rechute.

Des études ont montré, également que les taux de rechute sont fortement corrélés avec la charge bacillaire du patient avant ou après PCT : 38,9% et 41,7% de rechute respectivement chez les patients avec IB moyen $\geq 4,0$ avant PCT ou $\geq 3,0$ à la fin de la PCT ; alors que le taux de rechute était respectivement 0% et 8,7% chez les patients qui avaient un IB moyen $< 4,0$ avant PCT ou $< 3,0$ après PCT¹².

A l'Institut Marchoux, différents protocoles thérapeutiques dont la PCT ont été testés depuis les années 1970. Nous nous proposons dans cette étude d'évaluer, à moyen ou long terme, les taux de rechute ; d'analyser la période d'incubation des cas de rechute et la durée du suivi des patients. D'autres paramètres tels l'indice bacillaire (IB), la monothérapie antérieure à la dapsoné (DDS) et la séroprévalence VIH seront étudiés. Cette étude nous permettra ainsi, de formuler des recommandations en vue de contribuer à « l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique d'ici l'an 2000 »²⁹.

Objectifs

Objectif général:

Analyser les rechutes lépreuses, après PCT contenant de la RMP chez les multibacillaires (MB), observées à l'Institut Marchoux.

Objectifs spécifiques:

Calculer les différents taux de rechutes observées selon les schémas thérapeutiques spécifiques.

Mesurer les intervalles de temps entre l'arrêt de régimes de PCT contenant de la RMP et la survenue de rechute clinique parmi un grand nombre de patients MB.

Définir une période moyenne d'incubation de la rechute clinique.

Définir une durée optimale de suivi des patients MB après PCT contenant de la RMP.

Evaluer l'association rechute clinique et l'indice bacillaire initial des patients.

Pour atteindre nos objectifs, nous résumons dans une première partie un aperçu général sur la lèpre et la lutte antilépreuse.

PREMIERE PARTIE :

**GENERALITES SUR LA LEPRE
ET LA LUTTE ANTILEPREUSE**

1. Définitions

La lèpre est une maladie infectieuse, chronique, causée par un bacille acido-alcoolo-résistant en forme de bâtonnet : *Mycobacterium leprae* découvert en 1873 par un norvégien Gerhard Armauer Hansen d'où son nom de bacille de Hansen ³¹.

La maladie attaque principalement la peau, les nerfs périphériques, la muqueuse des voies respiratoires supérieures, les yeux ainsi que d'autres structures.

La définition opérationnelle d'un cas de lèpre selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la suivante: « malade présentant des signes cliniques de la lèpre avec ou sans confirmation bactériologique du diagnostic et qui a besoin de recevoir une polychimiothérapie » ³¹.

2. Historique

La lèpre est un des plus vieux fléaux de l'humanité. Elle a été longtemps considérée comme une malédiction divine, du fait de son caractère incurable d'une part et d'autre part des mutilations qu'elle occasionne. De nombreux anciens traités de médecine font bonne mention de cette maladie ⁴ comme le papyrus d'Ebers (Egypte), le sushoruta samhita (Inde), le Su Wen (Chine), Gallien (Grèce). En Afrique le plus ancien foyer connu serait l'Egypte. L'Europe connut une épidémie entre le VI et XIII^e siècle ²⁰. Depuis, l'église soucieuse de porter assistance à ses fidèles construisit la première léproserie en 460 ans après Jésus Christ ⁴⁰ puis celui du Saint Lazaret. Ce n'est qu'au XX^e siècle, grâce au progrès de la science dans le domaine de la thérapeutique, que les lépreux seront considérés comme des malades méritant respect et assistance.

3. Epidémiologie

3.1. Répartition des cas de lèpre dans le monde

Les estimations pour 1996 par régions OMS sont de 1,3 millions de cas de lèpre dans le monde avec un taux de prévalence de 2,3 pour 10.000 habitants. Le nombre de cas enregistrés en 1996 est de 926.529 avec une prévalence de 1,7 pour 10.000 habitants. Pour la première fois, le nombre de cas de lèpre enregistrés dans le monde est descendu au-dessous d'un million de cas ⁴. En 1997, le nombre de cas enregistrés,

par région OMS est de 888.340 avec une prévalence de 1,5 pour 10.000 habitants. Le nombre de cas estimés est de 1,1 avec une prévalence de 2 pour 10.000 habitants.

A la fin de l'année 1996, il y avait au Mali 3.278 cas de lèpre enregistrés, tous traités par PCT antilépreuse soit un taux de prévalence de 3,57 pour 10.000 habitants^{27,39}. Le nombre de nouveaux cas dépistés en 1996 au Mali a atteint 1.557 soit un taux de détection de 1,69 cas pour 10.000 habitants.

Tableau 1. Cas de lèpre enregistrés et couverture par la PCT par région O.M.S. en 1997⁵

Régions OMS	Cas enregistrés	Cas sous PCT	Couverture PCT signalée (%)	Couverture PCT estimée (%)	Guérison par PCT Total cumulé
Afrique	82.758	81.764	98,8	58	507.123
Amérique	127.866	121.866	94,7	75	235.116
Asie Sud Est	637.413	620.728	97,4	77	7.377.199
Méditerranée orientale	13.038	12.166	93,3	45	58.455
Pacifique Occidental	26.533	26.400	99,5	71	236.483
Europe	732	726	99,2	-	1.945
Total	888.340	862.998	97,1	76	8.416.321

3.2. Répartition des cas de lèpre selon l'âge et le sexe

La lèpre survient à tout âge. L'incidence atteint en général son maximum vers l'âge de 10-20 ans. Dans la plupart des régions du monde l'incidence et la prévalence de la lèpre sont plus élevées chez l'homme que chez la femme⁴³.

3.3. Agent pathogène et réservoir de virus

L'agent pathogène est *Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen. C'est un bacille acido-alcool-résistant. Il vit un à deux jours dans le milieu extérieur, mais peut vivre jusqu'à sept jours dans certaines conditions selon Davey et Rees²⁸.

Il était admis jusqu'ici que la lèpre est une maladie strictement humaine, dont le seul réservoir était l'homme atteint d'une forme bacillifère c'est à dire le lépromateux non traité. Cependant depuis quelques années des cas d'infection naturelle ont été observés chez le tatou et des primates (chimpanzés et cercocébès)¹⁴.

3.4. Transmission de la maladie

*Portes de sortie*⁴²

La muqueuse nasale et bucco-pharyngée représentent les principales voies d'émission du bacille par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge, du mouchage et des crachats. Il a été démontré chez les malades bacillifères la présence de bacilles dans le sperme, la sueur, le lait de femme²⁸ et les squames de la peau⁶.

Portes d'entrée^{7,24,42}

Les voies aériennes supérieures sont les principales portes d'entrée par inhalation de gouttelettes de Pflügge (parole, toux). La voie cutanée par une effraction du revêtement constitue une porte secondaire.

Modes de transmission^{5,28,42}

La transmission est probablement directe. Il faut généralement un contact intime et répété avec un bacillifère (lépromateux non traité), mais un bref contact peut suffire.

Il a été montré que les insectes hématophages pouvaient être porteurs transitoires de bacilles, mais leur importance relative est discutée.

La lèpre n'est pas héréditaire, les nouveau-nés de mère lépromateuse sont indemnes.

La transmission expérimentale et accidentelle de la lèpre (blessure, tatouage) est possible.

Facteurs favorisant la transmission^{28,42}

Seul un petit nombre de sujets exposés devient lépreux. On admet que la rareté de la maladie provient de la résistance de la plupart des sujets à l'égard du bacille. Et un certain nombre de facteurs interviennent :

- facteurs immunologiques : par déficit de l'immunité à médiation cellulaire
- facteurs génétiques
- facteurs favorisants : la malnutrition, la mauvaise hygiène, la promiscuité et la pauvreté sembleraient jouer un rôle dans la transmission.

4. Physiopathologie et immunologie dans la lèpre

La lèpre se présente sous plusieurs formes suivant des critères cliniques, histologiques et immunologiques. Lorsqu'un sujet entre en contact avec *M. leprae* ; quatre figures peuvent se présenter²³ :

- si l'organisme est très résistant sur le plan immunité à médiation cellulaire, il n'y aura pas de maladie, c'est le cas le plus fréquent ;
- si la résistance est faible : le sujet fera la forme mineure de la dite tuberculoïde ;
- si la résistance est nulle : le sujet présentera la forme majeure dite lépromateuse ;
- enfin si la résistance est instable : c'est une forme intermédiaire dite dimorphe ou borderline qui évoluera.

C'est la présence ou l'absence de cette immunité cellulaire vis à vis du bacille qui va conditionner la forme clinique et histologique de la maladie, la présence ou l'absence de bacille acido-alcool-résistant (BAAR) dans les tissus.

L'immunité humorale existe dans la lèpre, elle est normale ou même augmentée (mais inefficace) dans la forme lépromateuse²³ ; ainsi on a pu détecter des anticorps (AC) spécifiques de *M. leprae* dans le sérum des lépreux.⁴¹ Par contre il existe au cours de la lèpre lépromateuse une diminution du nombre de lymphocytes T circulant particulièrement chez les sujets non traités. Ces lymphocytes T présentent un déficit spécifique vis à vis de *M. leprae* au cours des tests in vivo : Test de Transformation Lymphoblastique (TTL) mais sont capables de répondre à d'autres antigènes²³.

Le mécanisme physiopathologique de ce déficit de l'immunité à médiation cellulaire (IMC) est inconnu. Certains travaux suggèrent l'existence chez le lépreux d'un trouble au niveau du macrophage, d'autre une augmentation de l'activité suppressive des lymphocytes T²⁶. L'existence de déficit de l'immunité cellulaire pourrait expliquer le problème d'élimination des bacilles après le traitement. La capacité d'élimination varie d'un sujet à l'autre. La résistance du sujet vis à vis du bacille est mise en évidence par l'épreuve cutanée à la lépromine. Ce test n'a pas de valeur diagnostique, mais aide à établir le pronostic de la maladie. Il existe plusieurs préparations de lépromine, parmi lesquelles, celle de Tatou ou lépromine A qui est préconisée par l'OMS et standardisée à 10^6 bacilles par ml (5), 0,1 ml de cette suspension est injecté en intradermique : 2 types de réaction peuvent se présenter¹⁸ :

- la réaction précoce de Fernandez : survient 24 - 48 h, analogue à une réaction d'hypersensibilité retardée ;
- réaction tardive de Mitsuda : la lecture s'effectue au 21è-28è jours par la mesure de la taille exacte de la papule en millimètres.

La réaction de Mitsuda est positive dans les formes tuberculoïdes et négative dans les formes lépromateuses. Il peut exister une cicatrice post-léprominique (inesthétique) après le test de Mitsuda.

5. Etude clinique

5.1. Les lésions cutané- muqueuses

Les lésions cutanées de la lèpre sont polymorphes : les formes indéterminées et tuberculoïdes se traduisent par des macules hypochromiques ou infiltrées accompagnées d'un déficit sensoriel. La lèpre lépromateuse se traduit par : une infiltration diffuse, macules, papules et nodules ³² avec une atteinte des muqueuses : rhinite, épistaxis et laryngite ²³.

5.2. Les atteintes nerveuses ^{23,5,25}

Il y a d'abord une atteinte des terminaisons nerveuses du derme avec des troubles de la sensibilité au niveau des lésions ou du territoire innervé par ce nerf périphérique (anesthésie ou hypoesthésie). On peut noter une anesthésie des extrémités (anesthésie en gant ou en chaussette). Ailleurs, une hypertrophie des troncs nerveux peut être observé Les nerfs les plus fréquemment touchés sont: le cubital, le médian, la branche superficielle du radial, le tibial postérieur, le sciatique poplité externe (SPE), le facial et la branche auriculaire du plexus cervical superficiel.

5.3. Les troubles moteurs et trophiques

Elles sont consécutives à l'atteinte nerveuse, se manifestent par des parésies puis des paralysies, sécheresse de la peau, atrophie et rétraction des muscles, déformation des articulations (extrémités surtout). Avec la surinfection on assiste à une aggravation des lésions aboutissant aux mutilations et maux perforants plantaires (MPP) ²³.

5.4. Les lésions viscérales

Elles sont fréquentes dans les lèpres lépromateuses et intéressent les organes suivants: foie, rate, ganglions lymphatiques, testicules et surrénales ².

5.5. Autres lésions dans la lèpre

On peut rencontrer une gynécomastie (dans la forme LL), des atteintes oculaires (conjonctivites, kératite voire cécité) et rhino-pharyngées (effondrement de la cloison nasale, atteinte laryngée donnant une voix nasonnée) ²³.

5.6. Les complications lépreuses

On décrit deux types de complications dans la lèpre: les états réactionnels et les infirmités lépreuses.

Les états réactionnels

Ils sont individualisés en deux groupes: les réactions lépreuses de type I et II.

La Réaction reverse: réaction lépreuse de type I

Dans ce cas la réaction est un phénomène de l'immunité à médiation cellulaire (IMC) et s'observe principalement dans la lèpre borderline dans laquelle l'immunité est instable. 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 augmentation 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 rarement l'évolution est favorable sous traitement et dure rarement plus de quelques mois.

L'érythème noueux lépreux (ENL): réaction lépreuse de type II

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 I. Il s'associe souvent à d'autres atteintes : irrités, irido-cyclite, épistaxis, douleurs musculaires et osseuses (généralement au tibia), arthralgie, adénopathie, orchio-épididymite, protéinurie.

L'évolution est généralement favorable sous traitement.

Les invalidités ou infirmités lépreuses

Elles sont la résultante des troubles sensitivo-moteurs et trophiques survenant par atteinte des nerfs. Dans son rapport sur la lèpre ¹⁴, le comité d'experts OMS de la lèpre a proposé une nouvelle classification des invalidités du fait que l'ancienne de 1970 était difficile à assimiler par des agents de santé du niveau périphérique. Cette nouvelle classification propose un système simple comportant 3 degrés (cotés 0, 1 et 2) principalement destinés à la collecte des données générales sur les invalidités et handicaps.

Mains et pieds :

Degré 0 : absence d'anesthésie, aucune déformation ou lésion visible.

Degré 1 : anesthésie, mais pas de déformation ni de lésion visible.

Degré 2 : présence d'une déformation ou d'une lésion visible.

Par « lésion », on entend dans le présent contexte une ulcération, un raccourcissement, une désorganisation, une raideur ou la résorption totale ou partielle de la main et du pied.

Yeux

Degré 0 : absence de problèmes oculaires imputables à la lèpre, aucun signe de perte d'acuité visuelle.

Degré 1 : présence de problèmes oculaires imputables à la lèpre, mais aucune baisse corrélative d'acuité (acuité au moins égale à 0,1 soit 6/60, le sujet peut compter les doigts à six mètres).

Degré 2 : forte baisse d'acuité visuelle (inférieure à six mètres, soit 6/60, le sujet ne peut pas compter les doigts à six mètres).

Par problèmes oculaires imputables à la lèpre, on entend l'anesthésie cornéenne, la lagophtalmie et l'iridocyclite.

L'examen et la cotation doivent se faire séparément pour chacun des deux yeux.

Si l'on observe une invalidité ayant une autre cause que la lèpre, on l'indiquera.

6. Les classifications dans la lèpre

La classification dans la lèpre est à la fois clinique, bactériologique, immunologique, et histologique.

6.1. Les éléments de classification

Les signes cliniques

La principale base de la classification est clinique: aspect et nombre des lésions cutanées et signes neurologiques. L'OMS dans le guide de l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique³² propose pour le traitement deux formes de lèpre en fonction du nombre de lésions cutanées :

	Lèpre paucibacillaire	Lèpre multibacillaire
Lésions cutanées : macules (non saillantes) papules (saillantes) et nodules	– de 1 à 5 lésions hypopigmentées ou érythémateuses – distribution asymétrique – déficit sensoriel	– plus de 5 lésions – distribution plus symétrique – déficit sensoriel
Atteinte nerveuse (caractérisée par un déficit sensoriel ou un affaiblissement des muscles innervés par le nerf atteint.	un seul tronc nerveux	nombreux troncs nerveux

L'examen bactériologique

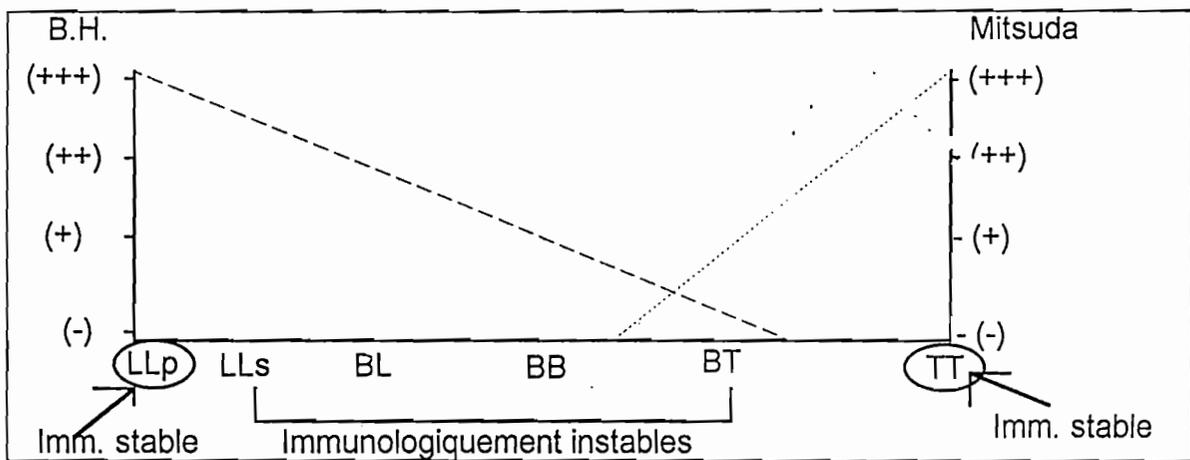
Il a un but essentiellement thérapeutique. L'OMS recommande de faire le prélèvement en au moins 3 sites dont un au niveau du lobe de l'oreille et deux au niveau des lésions cutanées actives. On distingue 2 principales formes :

- lèpre multibacillaire (MB) : les frottis bacilloscopiques montrent au moins 1+
- lèpre paucibacillaire (PB) : les frottis sont négatifs (aucun bacille).

L'état immunologique

Il est basé sur la réaction immunitaire du sujet : à partir de la forme indéterminée, on a trois cas :

- IMC stable, le sujet fera la forme tuberculoïde polaire (TTP),
- déficience totale et définitive de l'IMC; l'évolution se fera vers la forme lépromateuse,
- IMC instable : forme dimorphe = borderline.



D'après Jopling W.H., Mc Dougall AC modifié

Figure 1 : Spectre immunologique dans la lèpre

L'examen histologique

Elle correspond à la classification de Ridley et Jopling : voir Tableau 2.

TABLEAU 2. CLASSIFICATION DE RIDLEY ET JOPLING (selon Godal, 1981)

	TT	BT	BB	BL	LLs	LLp
Cellule épithélioïdes	++	++	++	<u>±</u> /-	-	-
Cellules géantes sans vacuoles	++/-	+/-	-	-	-	-
Histiocytes et macrophages spumeux	-	-	-	+	++	+
Lymphocytes	+ <u>±</u> / +	+ <u>±</u> / <u>±</u>	<u>±</u>	++ / +	+ / <u>±</u>	<u>±</u> / +
Nerfs dermiques : diamètre maximum en microns	1000	400	250	200	200	80
Bacilles acido-alcoolo-résistants dans la peau	- / <u>±</u>	- / +	++	+++	+++	+++ +
Bacilles acido-alcoolo-résistants dans la nez	-	-	-	<u>±</u>	++	++
Réaction de Fernandez	+++	++/-	+/-	-	-	-
Réaction de Mitsuda	+++	++ / +	-	-	-	-
Test de transformation lymphoblastique (BH+) = % transformation	15	5,7	2,0	0,4	0,3	0,2
Index de migration des leucocytes	0,76	0,84	0,89	0,92	0,92	0,96
Anticorps anti-mycobactérie précipitants	-	-	- / +	- / +++	++	+++
Anticorps anti-B.H.	- / +	- / +++	++	+++	+++	+++
Stabilité immunologique	++	<u>±</u>	-	<u>±</u>	+	++
Réactions borderlines	-	+	++	+	<u>±</u>	-
Erythème noueux lépreux	-	-	-	++	++	++
Distribution approximative des cas en %	9	24	8	10	31	18

6.2. Les différentes classifications

La classification de Madrid

La classification de Madrid⁹ proposée en 1953 repose sur les quatre critères classiques:

- clinique : aspect des lésions ;
- immunologique : résultat à la léprominoréaction ;
- bactériologique : présence ou non de *M. leprae* ;
- histologique : aspect anatomopathologique des lésions.

Elle individualise quatre formes de lèpre: indéterminée (I), tuberculoïde (T), borderline (B) et lépromateuse (L).

La classification de Ridley et Jopling

La classification de Ridley et Jopling en 1962 est basée essentiellement sur l'aspect histopathologique des lésions cutanées et nerveuses divise la lèpre en six groupes : I, TT, BT, BB, BL et LL.

Le tableau 3 décrit le rapport entre les différentes classifications de la lèpre^{8,29}.

Classification de Madrid	I	T	B			L
Classification de Ridley – Jopling	I	TT	BT	BB	BL	LL
Classification clinique	PB		MB			
Classification bactériologique	PB		MB			

7. Diagnostic de la lèpre

7.1. Moyens de diagnostic

Examen clinique

Il repose sur :

- l'examen de la peau : à la recherche de lésions planes (macules), de papules, de nodules, de plaques de placards, et en testant la diminution ou l'abolition de la sensibilité et de la sudation au niveau des lésions cutanées planes;

- l'examen des nerfs : recherche de douleur et hypertrophie ;
- l'examen des extrémités à la recherche d'infirmités :
 - pied : paralysie des muscles releveurs du pied provoquant un steppage
anesthésie de la sole plantaire
 - main : paralysie de l'abduction du 5^e doigt (paralysie cubitale)
ou de l'antépulsion du 1^{er} doigt (atteinte du nerf médian)
anesthésie palmaire
 - Oeil : anesthésie cornéenne (oeil rouge) et lagophtalmie

Examen bactériologique

Il constitue un appoint à l'examen clinique mais n'est pas indispensable au diagnostic. Le prélèvement se fait sur la lésion cutanée (pulpe dermique) ou sur le mucus nasal. On procède ensuite à la fixation, à la coloration et à la lecture. L'indice bacillaire ou bactériologique (IB) indique le nombre de gram bacilles (uniformément colorés, fragmentés ou granuleux) présent dans un frottis. Selon l'échelle logarithmique de Ridley, il va de 0 à 6+ et est basé sur le nombre moyen de bacilles vus par champ microscopique du frottis.

Tableau 4. Echelle logarithmique de positivité de Ridley

Nombre de bacilles	Indice bactériologique
0/100 champs	0
1-10/100 champs	1+
1-10/10 champs	2+
1-10 /champ	3+
10-100/champ	4+
100-1000/champ	5+
> 1000 /champ	6+

L'indice bactériologique (IB) moyen du malade est obtenu en additionnant l'indice de chaque site et en divisant le total par le nombre de sites examinés.

L'indice morphologique (IM) est le pourcentage de bacilles présumés vivants uniformément colorés par rapport au nombre total de bacilles dans le frottis.

Examen histopathologique

L'histologie constitue une discipline fondamentale pour établir avec certitude un diagnostic positif de la lèpre et pour permettre la classification des différentes formes de la maladie.

7.2. Diagnostic positif

On retiendra pour le diagnostic positif les 4 signes cardinaux qui sont :

- lésions cutanées hypopigmentées ou érythémateuses
- insensibilité au niveau des lésions cutanées
- hypertrophie de tronc nerveux superficiels
- recherche de BH positive dans les prélèvements cutanés

En zone d'endémie lépreuse, la présence de deux des trois premiers signes cardinaux cités ci-dessus ou la seule positivité de la recherche de BH dans le prélèvement cutané suffit pour affirmer le diagnostic de lèpre.

7.3. Diagnostic différentiel ^{19,23,40}

- le diagnostic des lésions maculaires se fera avec : un vitiligo, un eczéma séborrhéique, des eczématides, un naevus achromique
- le diagnostic différentiel des lésions papuleuses se fera avec : les dermatophyties, un lupus, un psoriasis, une leishmaniose
- le diagnostic différentiel des lésions nodulaires se fera avec : la syphilis dans sa phase tardive, le lichen plan, l'acné, l'onchocercose et la maladie de Recklinghausen.

8 Traitement de la lèpre

Il n'existait pas de médicament antilépreux réellement efficace jusqu'en 1941, date à laquelle Faget a utilisé pour la première fois un dérivé disubstitué de la dapsonne (Promin) dans le traitement de la lèpre aux Etats Unis ⁴⁶. Aujourd'hui rifampicine, clofazimine et dapsonne constituent les principaux antilépreux.

8.1 Médicaments spécifiques de la lèpre^{32,46}

La 4 : 4' diaminodiphénylsulfone (DDS): Dapsone

Longtemps utilisé dans le traitement de la lèpre, c'est un médicament essentiellement bactériostatique.

Son absorption est digestive, l'élimination est rénale. Elle est utilisée à la posologie de 1-2 mg/kg.

Les effets secondaires : anémie hémolytique, dermite exfoliatrice, hépatite, leucopenie.

La Clofazimine (CLO) : Lamprène

C'est un colorant iminophénazinique qui exerce une action antimicrobienne sur *M. leprae*. Elle est surtout bactériostatique et faiblement bactéricide, son action est plus lente que la Dapsone.

Elle se dépose de façon élective dans les tissus adipeux et les cellules du système réticulo endothelial. L'élimination est urinaire et fécale.

Par son action anti-inflammatoire la clofazimine est utilisée dans le traitement des ENL particulièrement chez la femme en âge de procréer.

Les effets secondaires : l'inconvénient majeur de la clofazimine est la coloration de la peau en brun-noir et une coloration plus foncée des zones exposées au soleil mais réversible à l'arrêt du traitement.

La Rifampicine (RMP)

Elle a une action bactéricide. Le métabolisme est hépatique, avec une large distribution tissulaire. L'élimination est essentiellement biliaire et fécale. La posologie est de 4 -8 mg / kg. Les effets secondaires sont: réactions cutanées (érythème), troubles hépatiques, gastro-intestinaux, syndrome grippal.

Les nouveaux médicaments

L'ofloxacin, la péfloxacin et la minocycline¹⁴ sont douées d'activité bactéricide à dose élevée. Ce sont les médicaments d'avenir dans le traitement de la lèpre.

8.2. Les schémas de polychimiothérapie (PCT)

Elle a été proposée par le groupe d'expert de l'OMS en 1981¹. Les schémas de traitement recommandés sont :

- Lèpre multibacillaire :

RMP = 600 mg 1 fois/mois	sous supervision
CLO = 300 mg 1 fois/mois	
et	
DDS = 100 mg/jour	auto-administrés
CLO = 50 mg/jour	
Durée du traitement = douze (12) mois.	

- Lèpre paucibacillaire :

RMP = 600 mg 1 fois/mois	sous supervision
DDS = 100 mg/jour	auto-administré.
Durée du traitement = six (6) mois.	

8.3. Traitement des réactions

Qu'il s'agisse de l'ENL ou la réaction d'inversion, le traitement repose essentiellement sur les anti-inflammatoires et la thalidomide qui donne de bons résultats dans l'ENL. La thalidomide est dangereuse chez la femme en activité génitale à cause des risques de malformations congénitales¹⁹. La clofazimine est utilisée dans les ENL récidivants.

8.4. Traitement des névrites³².

L'inflammation aiguë ou chronique des nerfs périphériques aboutit à la névrite hansenienne. Le traitement est à la fois médical et chirurgical. La névrite aiguë associée à une réaction d'inversion est une urgence. Le traitement repose sur les corticoïdes, le traitement chirurgical en cas d'échec du traitement médical.

9. Prévention et lutte antilépreuse⁴

La stratégie de la lutte antilépreuse continue de reposer sur le principe de la prévention secondaire. Elle implique le dépistage précoce de tous les cas de lèpre et la mise en route sans retard d'une chimiothérapie pour interrompre la transmission de la maladie dans la communauté et prévenir les infirmités. Une classification correcte des sujets, la régularité du traitement et une meilleure prise en charge des cas conditionnent le succès de la polychimiothérapie.

La lutte antilépreuse comprend quatre éléments essentiels :

- l'identification précoce du plus grand nombre possible de cas et leur classification en deux catégories : multibacillaires (MB) et paucibacillaires (PB)
- la délivrance à tous les malades d'une PCT standardisée adéquate
- l'information et l'éducation afin d'obtenir que les malades se fassent connaître du service de santé dès le début de la maladie et qu'une fois enregistrés, ils suivent régulièrement le traitement PCT.
- la prévention des invalidités et la réadaptation physique.

Le Programme National de Lutte contre la Lèpre (PNLL) est intégré à la Direction Nationale de la Santé (DNS) et il est chargé de coordonner toutes les activités de la lutte antilépreuse.

Au niveau de chaque cercle du Mali, il y a un médecin et un infirmier superviseur lèpre (ISL) qui sont chargés de superviser les activités de la lutte antilépreuse.

Au niveau de chaque arrondissement, l'infirmier chef de poste médical (ICPM) est chargé des activités de la lutte antilépreuse.

DEUXIEME PARTIE :

ETUDE DES RECHUTES LEPREUSES

APRES LES ESSAIS THERAPEUTIQUES

CONTENANT LA RIFAMPICINE

A-/ MATERIEL & METHODE

1. Présentation du cadre de l'étude

1.1. Le Mali

Situé entre 10° et 20° de latitude nord au coeur de l'Afrique de l'ouest, le Mali couvre une superficie de 1.240.192 km². Il fait frontière avec 7 pays : Mauritanie, Guinée, Côte d'Ivoire, Niger, Sénégal, Algérie et Burkina Faso. Le Mali est traversé par deux grands fleuves: le Niger et le Sénégal. Il se situe dans la zone de climat tropical sec, et ne connaît qu'une saison des pluies de mai à octobre. La population de 10.800.000 habitants en 1995 , se concentre essentiellement au sud du pays et est majoritairement rurale (agriculteurs, éleveurs, pêcheurs). Le taux d'accroissement global est de 3,1%, le taux de mortalité infantile est de 159 pour 1.000 naissances. L'espérance de vie à la naissance est de 46 ans (1992). Les principales ethnies du pays sont : bambara, malinké, sarakolé, peulh, sénoufo, bozo, sonrhäï, dogon, maure, touareg, bobo. Administrativement, le Mali est découpé en 1 district, 8 régions, 55 cercles, 280 arrondissements et 11.241 villages.

Le Mali est un Pays enclavé et reste tributaire des Etats ayant un débouché maritime portuaire. L'économie nationale est organisée autour de trois secteurs: secteur d'état, secteur privé et secteur mixte. Elle est largement dominée par les activités rurales (78 % de la population). Le revenu annuel moyen par habitant est de 250 \$ US soit un revenu mensuel d'environ 11 500 F CFA.

1.2. L'Institut Marchoux

Inauguré en 1935, l'Institut Marchoux (IMx) est le centre de référence en Léprologie.

Les missions de l'IMx se répartissent en quatre volets :

- la recherche appliquée dans le domaine de la lèpre et la dermatologie tropicale
- l'appui aux Etats membres de l'OCCGE pour la mise en oeuvre de programme lèpre
- la formation du personnel de santé en Léprologie et Dermatologie
- les activités hospitalières.

Ainsi, l'IMx comprend six unités fonctionnelles : la Léprologie, l'Epidémiologie-Formation, la Dermatologie, la Chirurgie-Rehabilitation, la Biologie, l'Animalerie Expérimentale et un Bureau de tri des malades.

Notre étude a été réalisée dans l'Unité de léprologie de l'Institut Marchoux.

2. Régimes thérapeutiques

Entre 1977 et 1991, 19 régimes thérapeutiques combinés contenant de la rifampicine (RMP) ont été testés à l'Unité Léprologie de l'Institut Marchoux. La durée du traitement variait de la dose unique à 24 mois. Les prises de la RMP étaient journalières, hebdomadaires ou mensuelles. Toutes les prises médicamenteuses étaient supervisées et, aucun autre médicaments anti-lèpre n'a été prescrit aux malades après l'essai. Ces différents régimes ont été constitués en 5 groupes en fonction de la durée en mois du traitement spécifique et du nombre de prise de RMP (Tableau 5).

Tableau 5 : Les différents régimes thérapeutiques administrés et leurs compositions.

N° Groupe	N° Régime	Code du régime	Composition du régime	Nombre total de doses de RMP
I				
1 dose de RMP	1	RMP 1500 mg	Dose unique de RMP 1500 mg	1
	2	THELEP C	Dose unique de RMP 1500 mg + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 24 mois	1
II				
4 semaines de RMP	3	J24	RMP 600 mg, CLO 300 mg + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 4 semaines	24
	4	MB/A	RMP 600 mg, CLO 300 mg + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 4 semaines, puis CLO 50 mg + DDS 100 mg 7/7 jours pendant 11 mois	24
	5	MB/B	RMP 600 mg, CLO 300 mg + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 4 semaines, puis CLO 50 mg + DDS 100 mg 7/7 jours pendant 23 mois	24
	6	PHG S4	RMP 600 mg, ETH/PTH 500 mg, CLO 100 mg + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 4 semaines	24
	7	RO	RMP 600 mg + OFLO 400 mg 7/7 jours pendant 4 semaines	28
III				
1 - 3 mois de RMP	8	S6	RMP 600 mg, ETH/PTH 500 mg, CLO 100 mg + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 6 semaines	36
	9	10 RMP	RMP 900 mg 1/7 jours + DDS 100 mg 7/7 jours pendant 10 semaines	10
	10	THELEP E2	RMP 900 mg 1/7 jours + ETH/PTH 500 mg + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 3 mois, puis DDS 100 mg 6/7 jours pendant 21 mois. semaines	13
	11	PHG RPC	RMP 600 mg 2/7 jours + ETH/PTH 500 mg et CLO 100 mg 6/7 jours pendant 3 mois	26
	12	PHG RPD	RMP 600 mg 2/7 jours + ETH/PTH 500 mg et DDS 100 mg 6/7 jours pendant 3 mois.	26
	13	REC	RMP 600 mg 2/7 jours + ETH/PTH 500 mg et CLO 100 mg 6/7 jours pendant 3 mois, puis CLO 100 mg 6/7 jours pendant 6 mois	

IV 6 – 9 mois de RMP	14	PATTYN /A	RMP 600 mg 2/7 jours + DDS 100 mg 6/7 jours pendant 6 mois, puis DDS 100 mg 6/7 jours pendant 6 mois.	52
	15	PATTYN /B	RMP 600 mg 2/7 jours + ETH/PTH 500 mg et DDS 100 mg 6/7 jours pendant 6 mois, puis DDS 100 mg 6/7 jours pendant 6 mois.	52
	16	RED	RMP 600 mg 2/7 jours + ETH/PTH 500 mg et DDS 100 mg 6/7 jours pendant 3 mois, puis RMP 600 mg 2 x /semaine pendant 6 mois.	78
V 24 mois de RMP	17	PHG OMS- MB	RMP 600 mg et CLO 300 mg 1/30 jours + DDS 100 mg et CLO 50 mg 7/7 pendant 24 mois.	24
	18	THELEP A2	RMP 600 mg PTH 500 mg et DDS 100 mg 6/7 jours pendant 24 mois.	24
	19	GROSSET A	RMP 600 mg + PTH 500 mg + DDS 100 mg ou CLO 50 mg 1/30 jours, et DDS 100 mg ou CLO 50 mg for 24 mois.	24

* RMP : Rifampicine; CLO : Clofazimine; ETH : Ethionamide; PTH : Prothionamide, DDS : Dapsone et OFLO : Ofloxacine.

3. Patients

Les patients répondant aux critères suivants ont été concernés par notre analyse :

- . patient multibacillaire ayant des lésions cutanées actives avec un index bactériologique (IB) $\geq 2+$ au moment de l'inclusion dans l'essai.

- . patient ayant été inclu et correctement traité dans le cadre des essais thérapeutiques mis en oeuvre depuis les années 1970 à l'Institut Marchoux sur la base des supports existant (listes des malades inclus dans les essais, registres, dossiers cliniques individuels complets et cahiers de traitement) et des fichiers informatisés de l'Unité Léprologie;

- . patient n'ayant reçu aucun autre traitement anti-lèpre entre la fin de l'essai clinique et la survenue de la rechute certifié en partie par un test de DDS négatif dans les urines au cours du suivi ^{8,12} ;

- . patient ayant été vu pour le suivi clinique, bactériologique et anatomo-pathologique au moins une fois après la fin de son traitement spécifique ^{8,12}.

Il faut signaler qu'une amélioration clinique et bactériologique a été observée chez l'ensemble des patients au cours du suivi dont la plus part avait un IB $\leq 1+$ 8,11,17,44,47

4. Critères de rechute

La rechute était suspectée devant les critères suivants ^{8,12} :

– Cliniques : l'apparition de nouvelles lésions cutanées avec ou sans atteinte neurologique et/ou réactivation des lésions préexistantes.

– Bactériologiques : l'augmentation de l'IB de plus de 2+ à au moins un des anciens sites et/ou à au moins un des nouveaux sites, confirmée par un deuxième examen bactériologique.

– Biopsiques :

. Numération de *M. Leprae* par milligramme de tissu,

. Inoculation de 10^3 à 10^4 *M. Leprae* au coussinet plantaire de la souris en vue d'étudier la viabilité des germes ($\geq 10^5$ organismes par patte de souris après inoculation) et tester la sensibilité aux anti-biotiques déjà utilisés notamment la RMP et la DDS ^{13,45}.

. Etude histo-pathologique des lésions cutanées à la recherche de d'un granulome histiocytaire contenant des germes morphologiquement bien colorés isolés ou en globi.

5. Méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective qui consistait dans un premier temps, en une exploitation des données disponibles dans les supports ci-dessus indiqués. Puis secondairement, un questionnaire (copie en annexe) permettra de collecter l'ensemble des informations antérieures sur chaque patient inclus par essai et par régime thérapeutique.

6. Analyse des données

L'ensemble des données ont été collectées, centralisées dans des fichiers informatisés et l'analyse a été faite à l'aide des logiciels Exel et Epi-Info. Le test du Chi2 et le test exact de probabilité de Fisher ont été utilisés pour les comparaisons.

7. Quelques définitions

- **La durée du suivi** : correspond à la période écoulée entre la date de la fin du traitement et la date du dernier suivi sans rechute.

- **La date théorique de la rechute** : correspond au milieu entre la date du dernier suivi sans rechute et la date de l'examen de la rechute.

- **La période d'incubation** : correspond à la période écoulée entre la fin du traitement spécifique et l'apparition de la rechute (date théorique).

B/ RESULTATS

1. Répartition des cas retenus pour l'analyse par groupe

L'exploitation des supports a permis d'identifier au total 833 patients qui ont terminé leur traitement et qui ont été suivi au moins une fois après le traitement. La répartition, selon le régime, de ces 833 cas retenus pour l'analyse était très variable, 117 cas (14%) étaient soumis au régime J24, 114 cas (13.7%) au régime 1500 RMP et seulement 11 cas (1,3%) au régime REC et 7 cas (0,8%) au régime THELEP A2. Selon les groupes, le maximum de patients était dans les groupes II, III et I avec respectivement 346 cas (41,5%), 219 cas (26,3%) et 149 cas (17,9%) (Tableau 5 et 6).

Tableau 6 : Répartition des malades par groupe de régime.

Groupes	Nombre de régime par groupe	Nombre de malade ayant terminé le traitement et suivi au moins 1 fois	Pourcentage
I	2	149	18,0
II	5	346	41,5
III	6	219	26,3
IV	3	52	6,2
V	3	67	8,0
TOTAL	19	833	100

2. Détermination des durées de suivi en personne-année (p.a) de suivi

Le tableau 7 montre des durées de suivi variable de 56 p.a avec une durée moyenne de $8,0 \pm 3,8$ p.a dans le groupe V (régime A2) à 775 p.a avec une moyenne de $6,6 \pm 3,1$ p.a dans le groupe II (régime J24). La durée moyenne varie de $5 \pm 2,3$ p.a chez les patients du régime OMS-MB à $3 \pm 1,0$ p.a chez les patients du régime RO et $6,3 \pm 3,4$ p.a chez les patients ayant reçu la dose unique de 1500 mg de RMP. La durée moyenne de suivi la plus élevée a été observée chez les patients du groupe IV, régimes PATTYN /A et B environ 9 p.a de suivi. La durée moyenne de l'ensemble des 833 patients retenus pour l'analyse a été de $6,4 \pm 5,3$ p.a.

Tableau 7 : Les durées de suivi en personne-année de suivi.

Groupe	Code du régime	Durée totale de suivi en p.a	Durée moyenne de suivi \pm l'écart type
I	1500 RMP	723	5,8 \pm 3,4
	THELEP C	235	6,7 \pm 3,3
Sous-total	2	958	6,4 \pm 3,3
II	J24	775	6,6 \pm 3,1
	MB/A	144	4,2 \pm 2,3
	MB/B	163	4,2 \pm 2,0
	PHG S4	368	4,3 \pm 2,4
	RO	219	3,1 \pm 1,3
Sous-total	5	1669	4,8 \pm 2,8
III	S6	125	6,6 \pm 3,6
	10 RMP	404	8,6 \pm 4,5
	THELEP E2	220	6,1 \pm 3,0
	PHG RPC	229	5,9 \pm 3,3
	PHG RPD	404	6,0 \pm 3,3
	REC	92,5	5,4 \pm 2,0
Sous-total	6	1474,5	6,6 \pm 3,7
IV	PATTYN /A	167	8,9 \pm 4,1
	PATTYN /B	157	9,2 \pm 3,8
	RED	86,1	4,7 \pm 2,9
Sous-total	3	410,1	9,0 \pm 3,9
V	PHG OMS-MB	186	4,9 \pm 2,3
	THELEP A2	56	8,0 \pm 3,8
	GROSSET A	135	6,1 \pm 3,2
Sous-total	3	377	5,6 \pm 2,6
TOTAL		4888,6	6,4 \pm 5,3

3. Détermination des taux de rechute

Au total 186 des 833 patients ayant été correctement traités et suivis au moins une fois ont rechuté soit un taux brut de rechute de 22,3 % et un taux de 3,8 par 100 p.a avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de [3,3 – 4,4]. Ces taux bruts varient entre 2,9 % chez les patients du régime MB /A à 45,3 % chez les patients du régime S4. Des taux bruts de rechute ≥ 25 % ont été observés dans 10 des 19 régimes administrés. C'était surtout dans les régimes des groupes III (5/6) et IV (3/3). Dans le groupe V, seul le régime OMS–MB avait un taux brut de rechute élevé 28,9 % pendant que les taux des deux autres régimes (THELEP A2 et GROSSET A) étaient < 15 %. (Tableau 8).

A l'exception du régime 10 RMP (groupe III), dans tous les autres régimes nous avons observé des taux de rechute par 100 p.a ≥ 1 . Les taux de rechute par 100 p.a les plus élevés ont été observés chez les patients des régimes S4 (groupe II) avec 10,6 p.a, IC à 95 [7,7 – 14,3]; PHG RPD et RPC (groupe III) avec respectivement 6,2 p.a, IC [4,1 – 9,13] et 5,7 p.a, IC à 95 % [3,2 – 9,7]; et ceux du régime OMS–MB (groupe V) avec 5,9 p.a, IC à 95 % [3,1 – 10, 6]. Par groupe, les taux les plus élevés ont été observés dans les groupes III, IV et V. (Tableau 8).

Tableau 8 : Les différents taux de rechute par régime.

Groupe	Code du régime	Nombre de cas de rechute	Taux bruts de rechute (%)	Taux de rechute par 100 p.a	Intervalle de confiance à 95% des taux de rechute par 100 p.a
I	1500 RMP	24	21,1	3,3	[2,2 - 4,9]
	THELEP C	8	22,9	3,4	[1,6 - 6,8]
Sous-total	2	32	21,5	3,3	[2,3 - 4,7]
II	J24	18	15,4	2,3	[1,4 - 3,7]
	MB/A	1	2,9	0,7	[0,03 - 3,4]
	MB/B	2	5,1	1,2	[0,2 - 4,8]
	PHG S4	39	45,3	10,6	[7,7 - 14,3]
	RO	6	8,6	2,7	[1,1 - 6,1]
Sous-total	5	66	19,1	3,9	[3,1 - 5,0]
III	S6	5	26,3	4,0	[1,5 - 9,5]
	10 RMP	3	6,4	0,7	[0,2 - 2,3]
	THELEP E2	10	27,8	4,5	[2,3 - 8,4]
	PHG RPC	13	33,3	5,7	[3,2 - 9,7]
	PHG RPD	25	37,3	6,2	[4,1 - 9,1]
	REC	3	27,3	3,2	[0,4 - 6,8]
Sous-total	6	59	26,9	4,0	[3,1 - 5,2]
IV	PATTYN /A	5	26,3	2,9	[1,1 - 7,2]
	PATTYN /B	5	29,4	3,2	[1,2 - 7,6]
	RED	4	25,0	4,7	[0,2 - 9,1]
Sous-total	3	14	26,9	3,4	[1,9 - 5,8]
V	PHG OMS-MB	11	28,9	5,9	[3,1 - 10,6]
	THELEP A2	1	14,3	1,7	[0,1 - 10,8]
	GROSSET A	3	13,6	2,2	[0,5 - 6,8]
Sous-total	3	15	22,4	4,0	[2,3 - 6,6]
TOTAL	19	186	22,3	3,8	[3,3 - 4,4]

4. Détermination des périodes d'incubation des rechutes

La période d'incubation moyenne pour l'ensemble des rechutes a été de $5,8 \pm 2,5$ ans. Elle a varié d'environ 9 ans dans le groupe IV à environ 5 ans dans le groupe II. La période d'incubation la plus courte a été observée chez les patients du régime RO (groupe II) avec 2 ans et la plus longue chez les patients du régime PATTYN /B (groupe IV) avec 10 ans. (Tableau 9)

Tableau 9 : Les périodes d'incubation des rechutes par régimes et par groupes.

Groupe	Code du régime	Durée totale d'incubation des rechutes en p.a	Durée moyenne d'incubation \pm l'écart type
I	1500 RMP	134	$5,6 \pm 2,2$
	THELEP C	53	$6,6 \pm 1,8$
Sous-total	2	186	$5,8 \pm 2,1$
II	J24	96	$5,3 \pm 2,0$
	MB/A	3	$3,1 \pm 0,0$
	MB/B	9	$4,4 \pm 2,0$
	PHG S4	180	$4,6 \pm 1,6$
	RO	13	$2,1 \pm 3,1$
Sous-total	5	301	$4,6 \pm 1,8$
III	S6	35	$6,9 \pm 3,4$
	10 RMP	32	$10,5 \pm 3,3$
	THELEP E2	71	$7,1 \pm 2,7$
	PHG RPC	90	$6,9 \pm 2,6$
	PHG RPD	150	$6,0 \pm 1,9$
	REC	26	$7,0 \pm 1,9$
Sous-total	6	404	$6,7 \pm 2,5$
IV	PATTYN /A	41	$8,1 \pm 1,0$
	PATTYN /B	50	$10,0 \pm 2,8$
	RED	32	$6,5 \pm 1,3$
Sous-total	3	123	$9,1 \pm 2,2$
V	PHG OMS-MB	56	$5,1 \pm 2,3$
	THELEP A2	6	$5,9 \pm 0,0$
	GROSSET A	19	$6,2 \pm 1,5$
Sous-total	3	81	$5,4 \pm 2,0$
TOTAL	19	1094	$5,8 \pm 2,5$

5. Description des IB au début et à la fin du traitement :

L'IB moyen initial avant le début des traitements spécifiques (IBm J0), pour l'ensemble des malades retenus pour l'analyse, a significativement régressé de $3,4 \pm 1,7$ + (selon l'échelle logarithmique de Ridley et Joppling) à $2,8 \pm 1,8$ + (IB moyen à la fin du traitement (IBm fin trt)), (Fisher test=49.7 et $p < 0.001$). De même, pour les rechutes l'IBm J0 a diminué significativement de $3,7 \pm 1,7$ + à $3,1 \pm 1,9$ + (IBm fin trt) avec $F = 9,3$ et $p = 0,002$.

6. Description des résultats des tests de viabilité et antibiogramme au moment de la rechute :

Au total 171 inoculations au coussinet plantaire de la souris ont été réalisées au laboratoire d'Animalerie Expérimentale de l'Institut Marchoux sous l'étroite supervision des experts du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris. Parmi ces tests, 152/171 (88,8%) ont présenté une viabilité positive chez la souris soit 82% des rechutes. L'antibiogramme a démontré que 22 des 152 tests (14,5%) étaient résistants à la DDS et seulement 1 cas de résistance à la RMP a été observé (0,7%).

Tableau 10 : Récapitulatif des tests de viabilité et antibiogramme après inoculation à la souris de *M.leprae*

Groupes	isolés avec les tests de viabilité		Résultats des anti-biogrammes				
	Nombre Total de test	Pas de multiplication ^a	En attente	multiplication ^a	Nombre de test	Nombre (%) test DDS résistant	Nombre (%) RMP résistant
I	28	4	0	24	24	2 (8.3)	0
II	63	5	1	57	57	8 (14.0)	1 (1.7)
III	54	8	0	46	46	5 (10.9)	0
IV	13	0	0	13	13	4 (30.8)	0
V	13	1	0	12	12	3 (25.0)	0
TOTAL	171 (100.0%)	18 (10.5%)	1 (0.6%)	152 (88.8%)	152 (100.0%)	22 (14.5%)	1 (0.7%)

^a: $\geq 10^5$ BH récoltés après inoculation de 5×10^3 organismes par coussinet plantaire.

7. Répartition des patients selon le statut monothérapie DDS

N'ont jamais reçu une léprocide quelconque avant l'essai, les patients des régimes suivants : PATTYN A/B; THELEP A2, E2, C; S6; PHG OMS-MB et S4 soit un total de 257 patients sur les 833 retenus dans notre étude (31%). Par contre, 576 des 833 patients ont été initialement traité par la monothérapie à la DDS avant leurs inclusions dans les essais (69%). Ces patients étaient des régimes REC, RPC, 1500RMP, 10RMP, RO, GA, RPD, RED, J24 et MB A/B.

Plus de la moitié des rechutes, soit 102/186 (55%), avait été traitée par la monothérapie à la DDS avant les essais cliniques.

8. Comparaison des résultats selon les différents paramètres

8.1 Les durées de suivi selon les Intervalles de rechute (durées de suivi et incubation) :

En considérant les durées moyennes de suivi observées dans les cinq groupes thérapeutiques, nous avons trouvé une différence statistique hautement significative (test F= 524,7 et $p < 0,001$) avec la moyenne la plus élevée dans le groupe IV ($9,0 \pm 3,9$ ans) et la plus faible dans le groupe II ($4,8 \pm 2,8$ ans).

8.2 Comparaison des taux de rechute selon le groupe (la durée ou le nombre de dose de RMP contenu dans le traitement spécifique) :

Aucune différence significative n'a été observée entre les taux bruts de rechute des cinq groupes; de même que entre les taux en p.a de rechute ($\chi^2 = 5,5$ à 4ddl, $p > 0,05$ dans les cas).

8.3 Comparaison du nombre de rechute selon la charge bacillaire du patient avant et après le traitement spécifique :

En regroupant les malades en IBm J0 $\geq 4+$ et en IBm fin trt $\geq 3+$, nous avons observé une proportion élevée des patients qui avaient un IBm J0 $\geq 4+$ parmi les rechutes (65%) avec une différence statistique significative (Chi2 (χ^2) à 1 ddl = 13,8 et $p < 0,001$). Le risque RR de rechute est d'environ 1,7 ($1,26 < RR < 2,15$). De même, un peu plus de la moitié (51%) des patients qui avaient un IBm fin trt $\geq 3+$ étaient des rechutes avec une différence statistiquement significative ($\chi^2 = 8,7$ à 1ddl, $p = 0,003$). Le risque RR = 1,5 ($1,14 < RR < 1,88$) (voir tableau 10).

Tableau 11: Comparaison des IB au début et à la fin pour les rechutes et les non-rechutes.

IBm	Rechute		Total
	Oui	Non	
IBm J0 ≥ 4+	121	321	442
IBm J0 < 4+	65	326	391
Total	186	647	833
<i>$\chi^2 = 13,8$; $ddl=1$; $p < 0,001$; $RR=1,65$ ($1,26 < RR < 2,15$)</i>			
IBm fin trt ≥ 3+	95	252	347
IBm fin trt < 3+	91	395	486
Total	186	647	833
<i>$\chi^2 = 8,7$; $ddl=1$; $p=0,003$; $RR=1,46$ ($1,14 < RR < 1,88$)</i>			

8.4 Comparaison des périodes d'incubation des rechutes

Nous avons observé une différence statistique significative entre les durées moyennes d'incubation des groupes de régimes thérapeutiques (test Fisher= 228,8; $p < 0,001$).

Tableau 11: Comparaison des IB au début et à la fin du traitement pour les rechutes et les non-rechutes.

IBm	Rechute		Total
	Oui	Non	
IBm J0 ≥ 4+	121	321	442
IBm J0 < 4+	65	326	391
Total	186	647	833
<i>$\chi^2 = 13,8; ddl=1; p < 0,001; RR = 1,65 (1,26 < RR < 2,15)$</i>			
IBm fin trt ≥ 3+	95	252	347
IBm fin trt < 3+	91	395	486
Total	186	647	833
<i>$\chi^2 = 8,7; ddl=1; p = 0,003; RR = 1,46 (1,14 < RR < 1,88)$</i>			

8.4 Comparaison des périodes d'incubation des rechutes

Nous avons observé une différence statistique significative entre les durées moyennes d'incubation des groupes de régimes thérapeutiques (test Fisher= 228,8; $p < 0,001$).

C/ DISCUSSION

1. Sur la répartition des régimes en groupes :

Les régimes ont été regroupé en cinq en fonction de la durée du traitement spécifique et par conséquent du nombre de dose de RMP contenu dans le régime. Ce ci a facilité l'analyse des données et leur interprétation plus rationnelle.

2. Sur les durées moyennes de suivi :

Nous avons observé une durée moyenne de surveillance clinique et bactériologique plus longue (6 ± 5 ans) que celle rapportée par les auteurs précédents (5 ± 2 ans)^{8,11,12,21,50}. La durée moyenne de 7 ans de surveillance après la fin du traitement codé recommandée par l'OMS³³ est voisine de notre résultat.

3. Sur les durées moyennes de l'incubation de la rechute :

Toutes les périodes d'incubation observées ont été \geq à environ 5 ans et la moyenne pour l'ensemble des cas de rechute a été d'environ 6 ± 3 ans. Ce résultat indique ainsi, la survenue tardive des rechutes lépreuses quelque soit la durée du traitement spécifique. Les incubations par groupe de régime différait significativement ($p < 0,001$) et étaient supérieures aux résultats rapportés par les études précédentes^{8,11,12,50}.

4. Sur les taux de rechute :

Nos résultats ont été similaires à ceux rapportés par les études antérieures^{8,11,12,50} avec des taux bruts de rechute variables entre 19% et 27% et des taux en p.a allant de 3,3 à 4,0 p.a. Cette variabilité a été parfois notoire au sein d'un même groupe de régime (groupes I, II, III et V). Dans tous les cas, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre les différents taux de rechutes par groupe de régimes ($\chi^2 = 5,5$ à 4 ddl, $p = 0,24$). Ce résultat nous indique ainsi que les taux de rechute ne seraient pas fonction de la durée du traitement RMP et des doses de RMP contenues dans un régime de PCT et pourrait être l'une des explications de la dernière recommandation de l'OMS en 1997 (réduire la durée de PCT/OMS standard à 12 mois au lieu de 24 mois)³⁸. Ceci pourrait justifier les différents essais thérapeutiques de l'OMS en cours à travers le monde incluant plusieurs régimes de plus en plus courts de 24 mois, 12 mois, 1 mois ou même la dose unique. Ces régimes associent plusieurs antibiotiques dont la RMP^{15,17,33,50}.

Etude des rechutes lépreuses après les essais thérapeutiques contenant la rifampicine

RESUME

Entre 1977 et 1991, 833 malades de la lèpre répartis entre 19 régimes thérapeutiques ont terminé une polychimiothérapie de durée variable (dose unique à vingt et quatre mois) et ont été suivis au moins une fois après l'essai à la recherche de rechute éventuelle.

Parmi les 833 patients retenus dans notre étude 186 ont rechuté soit un taux brut de rechute de 22,3% et un taux de 3,8 pour 100 p.a. avec un intervalle de confiance (IC) à 95% [3,3-4,4]. Les taux les plus élevés ont été observés dans les groupes II et III. PHG S₄ (45,3) et PHG RPD (37,3) et chez les patients avec IB_m à J₀ ≥ 4 et IB fin de traitement ≥ 3, mais aussi chez les patients ayant été préalablement traités par DDS.

Concernant la viabilité, 171 inoculations au coussinet plantaire de la souris ont été réalisées, parmi lesquelles 152 (88,8%) avaient une viabilité positive chez la souris soit 82% des rechutes.

L'antibiogramme a démontré que 22 des 152 tests (14,5%) étaient résistants à la DDS et seulement 1 cas de résistance à la RMP (0,7%) non encore confirmé.

Malgré une PCT bien conduite, les malades de la lèpre ne sont pas à l'abri d'une rechute. C'est pourquoi une surveillance clinique et bactériologique d'au moins 7 ans doit être effectuée chez les malades du groupe cible surtout dans le cadre des essais thérapeutiques.

Mots clés : Lèpre – rechute – surveillance clinique et bactériologique – résistance

NOM : DIARRA

PRENOM : Amadou Bakary

TITRE DE LA THESE : Etude des rechutes lépreuses après les essais thérapeutiques contenant la rifampicine

ANNEE : 1998

VILLE DE SOUTENANCE: BAMAKO

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de Bamako

SECTEUR D'INTERET : SANTE PUBLIQUE

RESUME :

Entre 1977 et 1991, 833 malades de la lèpre répartis entre 19 régimes thérapeutiques ont terminé une polychimiothérapie de durée variable (dose unique à vingt et quatre mois) et ont été suivis au moins une fois après l'essai à la recherche de rechute éventuelle.

Parmi les 833 patients retenus dans notre étude 186 ont rechuté soit un taux brut de rechute de 22,3% et un taux de 3,8 pour 100 p.a. avec un intervalle de confiance (IC) à 95% [3,3-4,4]. Les taux les plus élevés ont été observés dans les groupes II et III. PHG S₄ (45,3) et PHG RPD (37,3) et chez les patients avec IB_m à J₀ ≥ 4 et IB fin de traitement ≥ 3, mais aussi chez les patients ayant été préalablement traités par DDS.

Concernant la viabilité, 171 inoculations au coussinet plantaire de la souris ont été réalisées, parmi lesquelles 152 (88,8%) avaient une viabilité positive chez la souris soit 82% des rechutes.

L'antibiogramme a démontré que 22 des 152 tests (14,5%) étaient résistants à la DDS et seulement 1 cas de résistance à la RMP (0,7%) non encore confirmé.

Malgré une PCT bien conduite, les malades de la lèpre ne sont pas à l'abri d'une rechute. C'est pourquoi une surveillance clinique et bactériologique d'au moins 7 ans doit être effectuée chez les malades du groupe cible surtout dans le cadre des essais thérapeutiques.

Mots clés : Lèpre - rechute - RMP- surveillance clinique et bactériologique - résistance

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'Etre 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 moeurs, 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.

*