

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

Année 1979

N°

79-17-5

PREMIER BILAN DE SULFONO-RESISTANCE AU MALI

THESE

Présentée et soutenue publiquement le Novembre 1979
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par: Ismaïla DIALLO
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)

Examinateurs:

Professeur Alfred QUENUM

Président

Docteur Claude FERRACCI

Professeur Souleymane SANGARE

Juges

Proesseur Mamadou KOUMARE

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE 1978-1979

Directeur Général : Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint : Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général : Monsieur Godefroy COULIBALY
Econome : Monsieur Dionkounda SISSOKO
Conseiller Technique : Professeur Philippe RANQUE.

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Bernard BLANC : Gynécologie-Obstétrique
- Sadio SYLLA : Anatomie - Dissection
- André MAZER : Physiologie
- Jean-Pierre BISSET Biophysique
- Francis MIRANDA : Biochimie
- Michel QUILICI : Immunologie
- Humbert GIONO-BARBER Pharmacodynamie
- Jacques JOSSELIN Biochimie
- Oumar SYLLA : Pharmacie chimique - Chimie organique
- Georges GRAS : Toxicologie-Hydrologie
Docteur Alain DURAND : Toxicologie
- Bernard LANDRIEU: Biochimie
- J.P. REYNIER : Pharmacie galénique
- Mme P.GIONO-BARBER Anatomie-Physiologies Humaines
- Mme Thérèse FARES Anatomie-Physiologie Humaines
- Enile LOREAL : O.R.L.
- Jean DELMONT : Santé Publique
- Boubacar CISSE : Toxicologie-Hydrologie.

PROFESSEURS TITULAIRES RESIDANT A BAMAKO

Professeur Aliou BA : Ophtalmologie
- Bocar SALL : Orthopédie-Traumatologie-Anatomie-Secourisme
- Mamadou DEMBELE : Chirurgie générale
- Mohamed TOURE : Pédiatrie
- Souleymane SANGARE Pneumo-Phtisiologie
- Mamadou KOUMARE : Pharmacologie-Matières médicales-Phyto & Zoopharmacie
- Pierre SAINT ANDRE Dermatologie-Vénérologie-Lèprologie
- Philippe RANQUE : Parasitologie -
- Bernard DUFLO : Pathologie médicale-Thérapeutique
- Oumar COULIBALY : Chimie organique
- Adama SISSOKO : Zoologie

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Aly GUIINDO	: Sémiologie digestive
-	Abdoulaye AG-RHALY	: Sémiologie Rénale
-	Sory KEITA	: Microbiologie
-	Yaya FOFANA	: Microbiologie
-	Moctar DIOP	: Sémiologie chirurgicale
-	Balla COULIBALY	: Pédiatrie - Médecine du Travail
-	Bénitiéni FOFANA	: Obstétrique
-	Mamadou-Lamine TRAORE	: Gynécologie-Obstétrique-Médecine Légale
-	Boubacar CISSE	: Dermatologie
-	Yacouba COULIBALY	: Stomatologie
-	Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
-	Sanoussi KONATE	: Santé Publique
-	Issa TRAORE	: Radiologie
-	Mamadou Kouréissi TOURE	: Sémiologie Cardio-Vasculaire
-	Siné BAYO	: Histologie-Embryologie - Anapath.
Mme	KEITA (Oulématou) BA	: Biologie animale
Mr.	Cheick Tidiani TANDIA	: Hygiène du Milieu.

CHARGES DE COURS

Docteurs	L. AVRAMOV	: Psychiatrie
-	Christian DUMAT	: Microbiologie
-	Mme SY (Assitan) SY	: Gynécologie
-	Isack Mamby TOURE	: Microbiologie
-	Gérard TRUSCHEL	: Anatomie-Traumatologie-Sémiol.chirurgicale
-	Henri DUCAM	: Pathologie Cardio-Vasculaire
-	Boukassoum HAIDARA	: Galénique - Chimie organique - Diététique et Nutrition
-	Philippe JONCHERES	: Urologie
-	Hamadi Modi DIALL	: Chimie ANalytique
-	Mme Brigitte DUFLO	: Sémiologie digestive
Mr.	MARTIN	: Chimie Analytique
Professeur	Tiénoko MALLET	: Mathématiques
-	Amadou Baba DIALLO	: Physique
-	N'Golo DIARRA	: Botanique-Cryptogamie-Biologie Végétale
-	Lassana KEITA	: Physique
-	Souleymane TRAORE	: Physiologie générale
-	Daouda DIALLO	: Chimie générale - Minérale.

A TOUS LES LEPREUX A TRAVERS LE MONDE

Singulièrement à ceux de l'Ins-
titut MARCHOUX et du Village
de Samanko

A MON PERE ET A MA MERE

En témoignage de mon plus profond respect et en hommage à l'amour filial dont j'ai toujours été l'objet.

A MES SOEURS AINEES

Leurs efforts, leur sacrifice, leur sens de la famille m'ont toujours impressionné. Puisse ce travail être l'expression de ma fraternelle gratitude.

A MES FRERES ET SOEURS CADETS

Pour l'oeil et l'oreille attentifs qu'ils m'ont toujours prêtés, toute mon affection; et les encourage à mieux faire et suivre les traces de leurs aînés.

A TOUS MES AMIS

Que je ne puis nommer, de peur d'en oublier; mais je sais qu'ils sauront se reconnaître. Toute ma sympathie.

A MES COLLEGUES DE PROMOTION

Les durs moments que nous avons passé ensemble au sein de cette Ecole ont été fort utiles pour nous tous. Nous avons envisagé ensemble l'avenir que nous souhaitons meilleur par l'enseignement reçu de nos Maîtres dont nous restons marqués par le souvenir.

AUX FAMILLES CAMARA, BAH ET TOURE

Pour tous les conseils que vous m'avez prodigués
et vos soutiens moral et matériel. Retrouvez
ici ma sincère gratitude.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE A
L'ELABORATION DE CE TRAVAIL

- Monsieur Fanto TRAORE et les Infirmiers
Spécialistes Lèpre de l'Institut MARCHOUX
- Monsieur SARAKE et tous ses collaborateurs
de la Section Lèpre des Grandes Endémies de
Bamako.
- Madame VIAU et Monsieur OUOLOGUEME du
Laboratoire de l'Institut MARCHOUX.
- A la Soeur PYERETTE et Madame DONNEL.
- Monsieur LANDAO TRAORE qui a très gentil-
lement accepté de dactylographier ce travail.

Toute ma reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE

Avec tout notre profond respect et notre
reconnaissance.

A NOTRE MAITRE LE PROFESSEUR SAINT-ANDRE
DIRECTEUR DE L'INSTITUT MARCHOUX

Pionnier de la croisade contre la lèpre,
il se consacre, depuis de nombreuses années,
à la lutte contre cette maladie de HANSEN;
et nul n'ignore sa renommée d'éminent lépro-
logue.

Il a été notre initiateur à la dermatologie,
et il nous a donc inspiré confiance par son
expérience. Il a bien voulu nous confier ce
travail et nous a guidé d'un bout à l'autre
dans sa réalisation.

Nous avons toujours trouvé auprès de lui une
disponibilité des plus enthousiastes et des
plus fructueuses.

Nous sommes très heureux de pouvoir lui
exprimer notre gratitude et notre profond
respect.

AU DOCTEUR BAQUILLON
INSTITUT MARCHOUX

Pour sa collaboration soutenue tout au long
de la réalisation de ce travail.
Qu'il trouve ici notre sincère gratitude.

AU PROFESSEUR PATTYN
ET TOUS SES COLLABORATEURS
DE L'INSTITUT DE MEDECINE
TROPICALE D'ANVERS

Pour sa collaboration à la réalisation de
ce travail.
Nos sincères remerciements.

A NOS JUGES

A Notre Président du JURY

Monsieur le Professeur Comlan A.A. QUENUM
Directeur Régional de l'O M S pour
l'Afrique

Qui nous fit le plaisir et le grand
honneur d'accepter la présidence de
notre Jury. Qu'il retrouve ici notre
sincère gratitude et notre profond
respect.

Au Docteur Claude FERRACCI
Dermatologue des Hôpitaux
Institut MARCHOUX

Il a su par son enseignement dynamique
et pratique nous initier à la derma-
tologie. De plus, il a su nous guider
tout au long de ce travail.
Qu'il retrouve ici notre sincère
gratitude.

A Notre Maître le Professeur Souleymane SANGARE
Agregé de Pneumophtisiologie
H.P.G.

Après nous avoir prodigué au cours
de nos études, un enseignement de
qualité, nous fit l'honneur de sa
présence parmi notre Jury.
Qu'il retrouve ici l'expression de
toute notre gratitude.

A Notre Maître le Professeur Mamadou KOUHANE
Agrége de Pharmacologie
I.N.R.P.M.T. BALAKO

Qui a été notre initiateur à la
Pharmacologie. De plus qui nous fit
le grand honneur de juger notre travail.
Nous l'assurons de notre grande recon-
naissance.

INTRODUCTION:

La lèpre occupe une place importante parmi les grandes endémies en Afrique. Au Mali en particulier, on comptait en 1977 près de 58.500 lépreux traités repartis comme suit : 27.700 de formes indéterminées soit 47 %, 23.500 de formes tuberculoïdes soit 41 % et 7.300 lépromateux soit 12 %. L'endémie lépreuse au Mali a les mêmes caractéristiques que l'endémie africaine dans laquelle on compte 10 % de lépromateux pour 90 % des autres formes.

Cette endémie lépreuse est depuis plus de 20 ans presque exclusivement traitée par les sulfones en monothérapie. En Afrique Occidentale, les sulfones ont été introduites sur le terrain en 1957, date de la première grande campagne lancée par le Médecin général RICHET avec l'appui massif de l'UNICEF. En 1975, SAINT-ANDRE P. et LOUVET M. (71) font un bilan positif de cette campagne au Mali, au Sénégal, en Côte-d'Ivoire, en Haute-Volta, au Bénin et au Niger. Ceci parce que la DDS et ses dérivés constituent une médication anti-lépreuse efficace, peu toxique, de maniement facile et bon marché, donc se prêtant bien à de grandes campagnes de masses dans des pays à ressources limitées.

Or à la lumière des observations faites dans les maladies infectieuses et dans la tuberculose en particulier (KLEIS B. (29), STYBLO K. (79)), la monothérapie expose au risque d'apparition rapide de souches bacillaires résistantes. La lèpre étant une maladie infectieuse chronique, demandant un traitement de longue haleine, la survenue de résistance médicamenteuse était presque attendue.

Mais bien que les sulfones aient été utilisées pour la première fois en 1941 par FAGET et al (16), la première suspicion de sulfonoresistance secondaire ne fut rapportée qu'en 1953 par WOLCOTT et ROSS (36) et la première preuve clinique et expérimentale par PETTIT et REES en 1964 (60) en Malaisie où le nombre de lépromateux l'emporte sur les autres formes.

Au début, la survenue de sulfono-résistance acquise a été considérée comme un événement relativement rare. Cependant, actuellement de nombreux cas ont été rapportés dans des centres de traitement géographiquement dispersés, indiquant que la sulfono-résistance est devenu un phénomène mondial. Des enquêtes de prévalence ont révélé: 2,5 % en Malaisie (MEADE et al 1973 (40)), 6,8 % à Costa Rica (PETERS et al (59)), 3,7 % en Israël (LEVY et al 1977 (38)). Dans une enquête d'incidence, PEARSON et al 1976 (55) ont trouvé 3% en Ethiopie. Ces enquêtes ont été réalisées sur l'ensemble du pays à Costa Rica et en Israël, tandis qu'elles ne concernent que les centres de traitement de la lèpre en Malaisie et en Ethiopie. Un cas a été décrit au Nigeria par BROWNE en 1969 (7) et quatre au Maroc par PATTYN, ROLLIER et al en 1975 (50).

La sulfono-résistance est d'une grande importance tant pour le malade que pour les contacts et les services de santé.

Nous rapportons ici les premiers cas de résistance secondaire au traitement sulfoné décrits en Afrique Occidentale de langue française. Nos observations démontrent que notre région est bien concernée par le problème et qu'elle va devoir :

- à la lumière de ces observations, attirer l'attention du Corps Médical et Paramédical sur la recherche de cette résistance ;

- traiter les malades avec des médicaments spécifiques divers: Lamprène, Rifampicine tout en évitant la monothérapie. Ceci posera le problème coût-efficacité, enseignement du personnel (déjà entrepris à l'Institut Marchoux).

- Mesurer l'impact de cette résistance dans les programmes de Contrôle de la lèpre.

Nos cas ont été diagnostiqués dans un cadre particulier, celui d'un Institut où il y a une grosse concentration de malades contagieux avec risque d'autant plus grand de sélection des souches résistantes et de contamination. -

~~HAPIRES~~ - I
-oOo-

Mycobacterium leprae.

L'agent pathogène de la lèpre a été découvert en 1873 dans des lésions lépreuses par le Norvégien Armauer HANSEN à' où le nom de bacille de HANSEN donné au germe (BH).

1-1. Classification.

Le bacille de HANSEN est un Schisomycète qui se classe dans:

- la classe des actinomycétales
- l'ordre des mycobactériales
- la famille des mycobactéries
- genre mycobacterium.

1-2. Morphologie.

Elle varie selon :

- la forme clinique de la maladie
- la résistance du sujet
- la réponse du malade à la thérapeutique

Le BH montre dans l'organisme humain 4 formes bacillaires que nous désignons sous le nom de :

- bacille normal: bâtonnet immobile, rectiligne, aux extrémités généralement arrondies de 3 à 6 microns de long et de 0,3 à 0,5 microns de large. Les BH longs se rencontrent surtout dans les formes actives et se colorent uniformément en rouge vif sur un fond bleu par la méthode de ZIEHL-NEELSEN ou de LAPEYSSONIE.

- bacille en division: composé de deux segments identiques placés bout à bout, bien colorés et représentant un bacille en reproduction par scissiparité.

- bacille en involution: assez volumineux, incurvé, terminé par un renflement en massue, moins uniformément coloré et qui doit être considéré comme une forme de souffrance du bacille. Ce type de bacille est l'apanage de la lèpre tuberculoïde ou de la lèpre en traitement.

- bacille en dégénérescence: se voit chez des malades traités. Divers aspects possibles ont été observés. La désintégration du bacille disperse les granulations qui se transforment en poussières et disparaissent.

- Dans les lésions bacillifères, les BH se groupent en amas arrondis de 5 à 100 microns de diamètre que l'on appelle "globi" résultant de l'agglutination des bacilles par une substance amorphe non acido-résistante appelée glée.

1-3. Essai de Culture et d'inoculation.

Toutes les tentatives de culture de Mycobacterium leprae in vitro ont échoué malgré d'innombrables milieux de culture. Par contre, les essais d'inoculation du BH aux animaux de laboratoire ont donné des résultats satisfaisants.

SHEPARD en 1960 (73, 74, 75) réussit la multiplication de M. leprae dans le coussinet ou sole plantaire de la souris. Il partit de l'hypothèse que le bacille de HANSEN ne se divisait qu'à des températures inférieures à 37° d'où le choix du coussinet plantaire. Il constata que la multiplication des germes restait localisée et ne survenait que lorsqu'un nombre restreint de bacilles était inoculé et que la multiplication dans la zone plantaire atteint un maximum aux environs de 10^6 germes.

Ces travaux ont été confirmés par REES en 1964 (66) et par PATTYN et al en 1968 (45). Récemment REES (67) a essayé différentes méthodes pour intensifier l'infection en supposant que le facteur limitant avait une base immunologique. Cette supposition s'est révélée correcte puisqu'une infection progressive reproduisant les caractéristiques de la lèpre lépromateuse a été obtenue chez la souris thymectomisée et irradiée.

La technique d'inoculation au coussinet plantaire de la souris mise au point par SHEPARD a permis des expériences de chimiothérapie qui jusqu'à n'avaient pas été possibles pour *Mycobacterium leprae*. Elle permet également d'avoir une preuve expérimentale de la chimiorésistance du BH et de déterminer la concentration minimale inhibitrice de DDS pour *Mycobacterium leprae*.

1-4. Recherche du BH.

La recherche du bacille de HANSEN chez un lépreux permet de:

- Classer le malade
- Apprécier le degré de contagiosité
- Evaluer les résultats de la thérapeutique

Trois examens sont classiquement utilisés :

- Examen de la muqueuse nasale
- Examen des lésions cutanées
- Examen du lobe de l'oreille.

D'autres procédés sont plus délicats à pratiquer. Ce sont:

- La ponction des ganglions lymphatiques
- Le grattage des troncs nerveux
- Les examens histopathologiques de biopsie.

1-5. Coloration et mise en évidence.

Deux techniques de coloration sont utilisées :

- La technique de LAPEYSSONIE: fait appel successivement à une solution A constituée de Fuchsine + Teepol et à une solution B faite d'alcool plus acide nitrique plus bleu de méthylène. C'est la méthode utilisée à l'Institut MARCHOUX.

- La technique de ZIEHL-NEELSEN: qui fait appel successivement à la fuchsine puis décoloration par l'acide nitrique et l'alcool à 90°, enfin application de bleu de méthylène.

Les frottis sont alors examinés au microscope avec l'objectif à immersion. Le BH est un bacille acido-alcool - résistant, c'est-à-dire qu'une fois coloré par la fuchsine, il n'est pas décoloré après rinçage par l'alcool puis l'acide nitrique. Les bacilles apparaissent rouges sur fond bleu.

L'indice bacillaire (IB) est le nombre de bacilles par champ microscopique. Une longueur de lame correspond à 100 champs environ. Actuellement l'échelle utilisée est celle de RIDLEY-JOPLING (70) :

0 - bacilles par 100 champs microscopiques :	0
1-10 bacilles par 100 champs	" 1+
1-10 bacilles par 10 champs	" 2+
1-10 bacilles par champs microscopique	3+
10-100 bacilles par champs	" 4+
100-1000 bacilles par champs	" 5+
plus de 1 000 bacilles par champs	" 6+
nombre incomptable par champs	" 6 1/2+

L'index morphologique (IM) exprime le pourcentage de bacilles totalement colorés donc virulents (c'est la solid form de RIDLEY (70)). Il est intéressant de rechercher cet index. Un traitement valable entraîne une chute significative en 6 mois de l'IM qui se situe alors entre 0 et 5% (LANGUILLON 1969 (30)). En Afrique, chez les lépromateux non traités, cet index varie de 50 à 100 %.

.....
...
.

CHAPITRE - II
-oOo-

Etude de la DDS :

La sulfone-mère ou DDS est encore appelée Disulone dans les pays francophones et Dapsone chez les anglophones.

2-1. Historique.

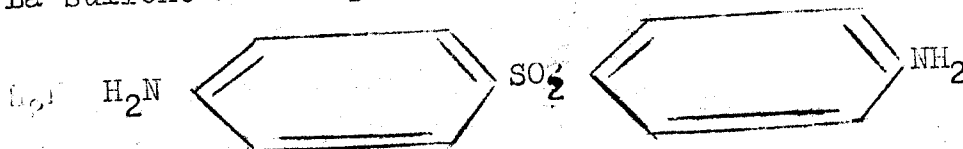
La 4-4' diamino-diphenyl-sulfone ou DDS ou sulfone mère, synthétisée en 1908 par les allemands FROMM et WILTMANN, fut considérée comme trop toxique pour être employée en thérapeutique humaine et animale. Ce n'est qu'en 1937 que FOURNEAU et al (20) ont synthétisé à nouveau ce produit et ont démontré son efficacité dans la streptococcie et la pneumococcie expérimentales de la souris.

Ensuite en 1939 RIST, BLOCH et HAMON de l'Institut PASTEUR ont étudié l'action de la sulfone-mère contre le bacille de KOCH. Mais ce médicament étant jugé trop toxique, divers dérivés mono-substitués et disubstitués de la sulfone-mère ont été proposés. Ces dérivés, d'abord employés dans la tuberculose, ont été ensuite expérimentés dans la lèpre. C'est ainsi qu'en 1941 FAGET et al (16) utilisent pour la première fois la promine 'dérivé (disubstitué) dans le traitement de la lèpre.

Les dérivés de la sulfone-mère se sont révélés remarquablement actifs dans la thérapeutique antilépreuse et ont été rapidement adoptés par tous les léprologues. Cependant, le traitement de la lèpre par ces dérivés (Promine, Diasone, sulphétrone) présentait l'inconvénient majeur d'être coûteux. Et comme la plupart des lépreux sont originaires des régions les plus défavorisées, ce traitement n'était pas applicable sur une grande échelle. De plus l'expérimentation dans la lèpre a démontré que ces produits n'agissaient en réalité que par la sulfone-mère libérée dans l'organisme.

2-2. Constitution Chimique:

La sulfone-mère a pour formule :



La DDS et ses dérivés appartiennent à la catégorie de médicaments possédant une activité sulfonamidique, c'est-à-dire sensible à l'inhibition par l'acide para-amino-benzoïque.

De nombreuses tentatives ont été faites pour remplacer le groupement SO₂ par d'autres groupements contenant ou non du soufre. Une réduction d'activité s'en suit chaque fois et aucun des produits n'a dépassé le stade de laboratoire.

Les dérivés mono et disubstitués sont obtenus en remplaçant par différents radicaux organiques un seul ou les deux atomes d'hydrogène d'une ou des deux amines de la diamino diphenyl sulfone (DDS) qui sont libres en position 4 et 4'. Parmi les dérivés monosubstitués, ont été expérimentés pendant un laps de temps: le Cilag et l'Exosulfonyl ou 1 500 F.

Les dérivés disubstitués qui ont été soumis à une expérimentation large et de longue durée sont les suivants:

- la promine synthétisée aux Etats-Unis en 1941. C'est avec ce produit que FAGET et al (16) ont effectué leurs premiers essais de thérapeutique sulfonée dans la lèpre. Elle présentait l'inconvénient de ne pas pouvoir être administrée que par voie veineuse (1 à 5 g/j);
- la Diasone préparée aux U.S.A. depuis 1938, a été utilisée à la dose de 300 à 900 mg par jour ;
- la Sulphétrone synthétisée en Grande-Bretagne en 1938 et connue en France sous le nom de Cimédone. Elle a connu une grande vogue dans la thérapeutique antilépreuse.

2-3. Mode d'Action:

La sulfone-mère administrée par voie buccale est absorbée au niveau de l'intestin grêle dans la proportion de 95 %. Elle est retrouvée dans la peau, le foie, le rein et est deux fois plus élevée dans le tissu lépreux que dans le tissu sain. Elle s'élimine par les urines et, chez la nourrice, le lait en contient.

La DDS possède des propriétés proches de celles des sulfamides. L'étude de son action in vitro sur le bacille tuberculeux, entreprise par RIST à l'Institut PASTEUR en 1939, a démontré qu'elle n'était pas bactéricide mais bactériostatique et que l'action bactériostatique n'apparaissait qu'après un certain nombre de divisions microbiennes. Ce temps de latence est d'autant plus court que la concentration de DDS est plus forte. L'expérimentation sur le cobaye et la souris montre que ce médicament peut arrêter l'évolution de la tuberculose, mais l'infection reprend son cours dès l'arrêt du traitement.

CHAUSSINAUD et VIERRE (10) remarquaient déjà en 1959 que les améliorations cliniques dues au traitement étaient plus précoces et plus spectaculaires chez les lépromateux dont l'organisme subit un envahissement bacillaire rapide et massif que chez les lépreux paucibacillaires où la multiplication de l'agent pathogène se montre extrêmement lente et faible. Pour eux, le caractère bactériostatique de la DDS était également démontré, en ce qui concerne le BH, par l'observation de rechutes après l'arrêt du traitement chez le vieux lépromateux "blanchi" cliniquement et bactériologiquement après des soins réguliers de longue durée.

En 1976 PATTYN et al (51) et WATERS et al en 1974 (82) considèrent ces rechutes comme le fait de bacilles qui persistent ("persisters") en dépit d'un traitement adéquat de la lèpre lépromateuse, que ce traitement soit bactéricide (Rifampicine) ou bactériostatique (DDS). D'où la règle générale de traiter indéfiniment les malades de cette forme.

2-4. Présentations:

Il existe actuellement deux présentations de DDS:

- DDS orale: comprimé sécable dosé à 100 mg et contenant 200 mg de protoxalate de fer.
- DDS parentérale: suspension huileuse contenant 1250 mg de DDS dissouts dans 5 cc de chaulmoograte d'éthyle. Cette suspension a été expérimentée avec succès à l'Institut MARCHOUX en 1950 par SCHNEIDER J. et Melle RAYROU J. (72). Cette forme thérapeutique n'a pas tardé à gagner toute l'Afrique Occidentale. En 1953 LAVIRON et al (33) soulignent l'efficacité et le côté pratique de cette forme retard.

Actuellement, il existe une forme long-retard qui a été soumise à l'expérimentation dans le traitement de la lèpre. C'est la DADDS connue sous le nom de Hansolar. Les travaux effectués à l'Institut MARCHOUX et en Malaisie par l'OMS montrent qu'elle a une activité égale à la DDS 100 mg par jour et ceci après quatre ans d'études. Elle est utilisée à la dose d'une injection de 225 mg in tous les deux mois et demi.

2-5. Posologie:

Au début de l'expérimentation de la DDS dans la thérapeutique antilépreuse, la plupart des auteurs et notamment LOWE- en 1950 (39) administrait par voie buccale des doses beaucoup trop fortes, ce qui provoquait des accidents toxiques. Les complications produites par cette posologie excessive ont d'ailleurs contribué à retarder l'usage généralisé de ce médicament.

Nous insisterons beaucoup sur ce paragraphe car si, depuis, tous les léprologues ne doutent point de l'efficacité de la DDS dans le traitement de la lèpre, beaucoup ne sont pas d'accord quant aux doses à prescrire. Plusieurs schémas ont été proposés, ces posologies au début tenaient compte des complications. De plus, beaucoup d'auteurs impliquent les posologies dans l'apparition de la sulfono-résistance.

En 1959, CHAUSSINAND et VIETTE (10) proposent une dose maximum de 1 mg/kg/jour progressivement atteinte.

En 1965, RAMU et al (65) insistent sur les effets secondaires enregistrés avec différentes doses de DDS. Ils concluent que même pour 200 mg par semaine, il y a des poussées d'ENI.

La même année BROWNE (6) insistait sur le fait que des études devaient être entreprises pour s'assurer que des doses moindres de DDS (50 ou 100 mg deux fois par semaine) s'avéraient aussi efficaces à la fois sur le plan de la négativation rapide de la maladie et de la prévention des complications (E.N.L., iritis, anémie).

LEIKER et CARLING (35) en 1966 s'aperçurent fortuitement que des malades qui venaient tous les jours à la consultation et recevaient 500 mg de DDS par semaine, comparés à ceux moins assidus qui ne recevaient que 200 mg à 400 mg par semaine, n'avaient pas au bout de plusieurs semaines de traitement d'indices bacillaires différents. Ils ont pensé à la possibilité qu'une dose basse de DDS soit aussi efficace qu'une dose élevée. Une étude expérimentale a été alors tentée: un lot de lépromateux avec indice bacillaire élevé furent sélectionnés et divisés en 3 groupes:

- le premier groupe reçut 200 mg par semaine
- le second 400 mg
- le troisième 600 mg.

Ils suivirent l'évolution sur l'indice bacillaire, l'index morphologique et le nombre d'ENL. Les résultats furent:

- dans le 1er et 3ème groupe même pourcentage d'ENL
- aucune différence entre les 3 groupes pour l'indice bacillaire
- une diminution marquée dans le deuxième groupe pour l'index morphologique.

A la suite de cette étude limitée, il semble que la dose de 200 mg par semaine n'est pas moins efficace que des doses plus fortes et même peut être plus efficace.

S'appuyant sur ces travaux, un an plus tard PETTIT et REES (63) présentent une étude où ils démontrent que 100 mg de DDS donnés par os deux fois par semaine, représentaient une dose aussi efficace que la dose standard préconisée empiriquement par LOWE en 1950 (39) et qu'à cette dose l'incidence des ENL serait moindre.

Dans les travaux effectués en Malaisie, ils ont testé l'activité de 50 mg de DDS deux fois par semaine par os chez 20 lépromateux non encore traités. Les résultats au bout de 4 mois et demi furent:

- Chute de l'index morphologique en moyenne sur 6 cas de 34 % à 0,75 %.
- Sur le plan histologique chute de 30 % comparable avec les résultats obtenus avec les doses standards.

Pour soutenir leur hypothèse, ils s'appuyèrent sur le dosage de la sulfonémie et l'action de la DDS sur l'infection expérimentale du coussinet plantaire de la souris mise au point par SHEPARD (73, 74, 75) qui a montré que la multiplication locale de *Mycobacterium leprae* peut être inhibée par de faibles doses de DDS.

En 1969, LANGUILLON (30) propose des doses progressives selon l'âge:

- adulte de 60 kg et plus; 25 mg de DDS par jour le premier mois, 50 mg le deuxième mois, 75 mg par jour le 3ème mois et à partir du 4ème mois 100 mg par jour.
- Enfant: 25 mg par jour jusqu'à 15 kg, 50 mg par jour jusqu'à 30 kg et 75 mg par jour jusqu'à 50 kg.

MERKLEN en 1973 (42) propose une dose de 150 à 200 mg par jour 6 jours sur 7 si le poids corporel le permet. Selon lui, ces doses permettent une prévention de la survenue des sulfono-résistances acquises.

WATERS en 1976 (83) à la Conférence des Experts de lèpre de l'OMS propose 100 mg par jour 6 jours sur 7.

A l'Institut MARCHOUX, nous utilisons des posologies de 400 mg par semaine soit quatre comprimés.

2-6. Effets toxiques - Tolérance

La DDS avait été utilisée dans la streptococie aux doses quotidiennes de 1 g, ce surdosage entraînait une cyanose de la face et des extrémités, cyanose due à une production de méthémoglobine. Aux doses thérapeutiques actuelles, la DDS est généralement bien tolérée. Mais des complications toxi-allergiques peuvent survenir à côté de troubles mineurs comme céphalées, vomissements, insomnie:

- anémie hémolytique: souvent sévère surtout chez les déficitaires en Glucose - 6 - Phosphate déshydrogénase. Les laboratoires pharmaceutiques ont voulu pallier à l'anémie en associant à la DDS du protoxalate de fer.
- Dermite exfoliatrice: due à une sensibilisation de l'organisme à la DDS. Elle représente une complication grave: des démangeaisons précèdent une desquamation épidermique ou un pemphigus plus ou moins généralisé.
- Hépatite: peut survenir isolément ou compliquer la dermite.
- ENL: pendant longtemps on a toujours rattaché ce phénomène au traitement sulfoné surtout à la dose standard. Mais actuellement, on pense de plus en plus que l'ENL est un événement normal dans l'évolution de la lèpre lépromateuse sans rapport direct avec la thérapeutique.

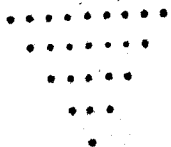
2-7. Sensibilité de M. leprae à la DDS. Concentration minimale Inhibitrice (C M I):

La concentration minimale inhibitrice (CMI) marque en microbiologie générale le seuil de sensibilité d'une souche microbienne. La grande majorité des bacilles de la souche est affectée par cette concentration.

Elle définit la quantité minima de l'antibacillaire qui empêche la multiplication de la plupart des bacilles de la souche.

Pour *M. leprae*, la C.M.I. a été déterminée grâce à l'infection expérimentale du coussinet plantaire de la souris vu l'impossibilité de culture du BH. Du fait que toutes les souches sauvages de *M. leprae* soient inhibées par 0,0001 % de DDS dans la ration alimentaire de la souris (ELLIARD et al 1971 (14) LEVY et PETERS 1976 (37) correspondant à 0,03 ug/ml dans le plasma, la C M I de DDS pour *M. leprae* se situerait entre 1 et 10 ng/ml.

Des études pharmacologiques ont démontré que le métabolisme de la DDS chez l'homme et la souris est comparable, donc même avec 1 mg de DDS par jour chez l'homme, la C M I est atteinte et d'administration journalière de 100 mg donne lieu à une concentration plasmatique de 3 ug/ml dépassant 100 fois la C M I. Ceci explique l'extrême sensibilité du BH à la DDS.



CHAPITRE - III

La Résistance aux Sulfones

Avant de définir le terme même de résistance, il convient de faire un bref rappel historique de l'étude du phénomène.

Dès 1887 KOSSIAKOFF, un jeune chercheur à la Sorbonne, s'efforce de "comprendre comment certaines médications antiseptiques, très actives à l'origine sur un individu ou un ensemble d'individus, peuvent devenir peu à peu moins actives ou même rester inertes". Il parle alors de la "propriété que possèdent les microbes de s'accommoder aux milieux antiseptiques, permettant à leurs descendants de supporter des doses d'antiseptiques plus considérables". Ainsi en 1887 était connue la faculté d'adaptation des populations d'organismes unicellulaires à des agents initialement nocifs pour elles. Et ainsi était défini ce phénomène de résistance qui domine aujourd'hui toute la thérapeutique anti-infectieuse.

D'autres auteurs ont constaté des faits semblables à ceux de KOSSIAKOFF. Cependant c'est à EHRLICH, le fondateur de la chimiothérapie, qu'on attribue le mérite d'avoir présenté 20 ans plus tard l'importance de la résistance en thérapeutique. La confirmation clinique et expérimentale en sera apportée lors de l'avènement des sulfamides et des antibiotiques.

Les premiers cas de sulfono-résistance acquise ont été décrits en Malaisie par PETTIT et al 1964 et 1966 (60) (61). Auparavant, la suspicion avait été faite dans beaucoup de centres de traitement de la lèpre, mais faute de preuves expérimentales vu l'impossibilité de culture du BH in vitro, il a fallu attendre l'avènement du procédé du coussinet plantaire de la souris mis au point par SHEPARD (73, 74, 75).

3-1. Définition:

En microbiologie générale, une souche microbienne est dite, de façon absolue, résistante à un médicament, quand elle se développe en présence de la C M I de ce médicament. De cette définition découlent deux éventualités :

- soit on trouve autant de colonies sur le milieu contenant la C M I du médicament antibacillaire que sur le milieu sans médicament; c'est que tous les bacilles de la souche sont résistants. La résistance est alors dite totale;
- soit il y a moins de colonies que sur le milieu sans médicament; c'est que certains bacilles de la souche sont résistants. La résistance est alors dite partielle.

En matière de lèpre, le terme "résistance" est défini par la résistance mise en évidence par le procédé du coussinet plantaire de la souris.

Par résistance secondaire ou acquise, on entend la situation des malades dont, en début de traitement, la plupart des M. leprae sont sensibles au médicament employé. Après une première réponse au traitement qui peut durer de nombreuses années, de nouvelles lésions apparaissent dont la plupart des M. leprae sont résistants au médicament.

La résistance primaire est la situation des malades chez qui la plupart des M. leprae sont déjà résistants au médicament avant que tout traitement ait été entrepris.

En général, la résistance secondaire (ou acquise) s'acquiert de deux manières :

- résistance par mutation chromosomique ;
- résistance extrachromosomique.

La première forme survient lors de mutations au niveau du chromosome bactérien. Ces mutations sont des phénomènes génétiques spontanés, rares, stables, héréditaires et dûs au hasard, donc indépendants de l'emploi de l'antibacillaire. Celui-ci ne fait que révéler l'existence des souches résistantes en détruisant les souches sensibles. La résistance par mutation chromosomique ne se produit qu'à l'encontre d'un seul type de médicament.

Le second type de résistance acquise est liée soit à l'existence de plasmides (gènes) en liberté dans le cytoplasme de la bactérie, soit à l'apport du facteur de Résistance par un bactériophage d'une bactérie à l'autre. Le transfert des caractères de résistance s'opère sous l'influence d'un facteur de transfert: R T F (resistance transfert factor).

3-2. Mécanisme d'apparition de la résistance:

Au cours d'un traitement antibacillaire, deux types de bacilles persistent après le traitement: les persistants normaux ("persisters") ayant les caractéristiques de la souche sensible et les persistants ayant une forme anormale héréditairement stables appelés mutants. Les premiers restent sensibles au traitement mais par plusieurs facteurs lui échappent. Les seconds sont à la base de la résistance médicamenteuse.

Le mécanisme d'apparition de la résistance de *M. leprae* répond à des lois de microbiologie générale qui ont été particulièrement bien illustrée par l'étude du phénomène dans la tuberculose. Dans toute population bacillaire importante, ayant une sensibilité donnée pour un produit donné, apparaissent par mutation lors de la multiplication bacillaire des germes ayant une sensibilité différente pour le produit. Ces mutants ont acquis en même temps que le caractère "résistance" d'autres caractères qui les rendent moins adaptés à l'environnement dans lequel ils se trouvent. De ce fait, en l'absence de traitement, ils disparaissent assez rapidement et la souche reste sensible. Tout change quand un traitement est instauré. Pendant que la souche sensible est éliminée par celui-ci, les germes résistants continuent à se multiplier pour constituer une population nouvelle formée uniquement d'éléments résistants. On dit alors que la population résistante s'est substituée à l'ancienne souche sensible.

Si l'apparition de bacilles résistants est spontanée, l'apparition de souche résistante est toujours consécutive au contact de l'antibacillaire. En effet celui-ci sélectionne les mutants résistants en empêchant la multiplication des autres bacilles sensibles. La vitesse avec laquelle apparaît la résistance d'une souche est fonction de la rapidité de multiplication des mutants résistants qu'elle contient. Les facteurs qui commandent le degré de résistance sont :

- l'abondance de la population microbienne
- la nature du médicament envisagé.
- la concentration du produit dans le milieu.

Pour *M. tuberculosis* la fréquence de mutation a été évalué à 10^{-6} à 10^{-7} dans les résistances faibles et à 10^{-8} à 10^{-9} pour les fortes résistances. On estime que sur chaque 10^6 bacilles tuberculeux, on pourrait s'attendre à trouver 500 bacilles mutants faiblement résistants, 50 modérément résistants et un hautement résistant. ELLARD 1975 (15) et PEARSON et al 1975 (54) pensent que la situation est probablement similaire pour *M. leprae*. Un lépromateux pouvant héberger 10^9 à 10^{12} bacilles (ce chiffre ne dépassant pas 10^5 chez les non lépromateux), il s'en suit que seuls les malades lépromateux (BL et LL selon la classification de RIDLEY JOPLING (70)) courent le risque de voir apparaître une résistance médicamenteuse qui résultera de la sélection des mutants résistants par le traitement.

A cause de l'extrême sensibilité de *M. leprae* à la DDS, un traitement initial à forte dose pourrait être raisonnablement efficace. Seule une petite proportion de malades est supposée héberger un petit nombre de mutants hautement résistants qui pourraient survivre dans le sang et les tissus à des doses journalières de 100 mg de DDS (bien que la majorité posséderait des mutants faiblement résistants). A cause de la multiplication lente de *M. leprae* (12 - 13 jours) les signes cliniques de résistance prendraient plusieurs années à se développer. Par ailleurs, on pense que les doses initialement faibles aideraient à "produire" des mutants résistants et pourraient permettre aux mutants faiblement résistants de se multiplier suffisamment et de produire un petit nombre de mutants hautement résistants même si ces...

derniers n'existaient pas au départ. Aussi la situation ne serait-elle pas pire avec un traitement irrégulier ou l'entretien de faibles doses.

Cependant certaines différences sont à faire entre M. tuberculosis et M. leprae:

- le bacille de la lèpre se multiplie beaucoup plus lentement (une fois tous les 12 - 13 jours) alors que le bacille de la tuberculose se divise toutes les 24 heures. L'apparition de résistance dans la lèpre ne se manifeste en général qu'après 5 à 10 ans de traitement, souvent même plus;
- la DDS à dose classique (100 mg par jour) donne lieu à des concentrations plasmatiques 100 fois supérieures à la C M I. Il s'agit là d'une circonstance exceptionnelle.

3-3. Diagnostic et mise en évidence de la résistance à la DDS.

La démonstration de la survenue de la sulfono-résistance acquise se découle en 3 phases :

- phase de suspicion de résistance
- phase de preuve clinique de résistance
- phase de preuve expérimentale de résistance

Ces méthodes clinique et expérimentale ont été bien décrites par PETTIT et al 1964 (60) 1966 (61) et par WATERS en 1977 (84).

3-3-1. Suspicion de résistance :

La sulfono-résistance secondaire devrait être suspectée chez tout malade multibacillaire LL ou BL qui récidive. Sur 100 cas diagnostiqués en Malaisie (PEARSON et al 1975 (4)), 87 étaient LL et 13 BL.

Ici récédive veut dire nouvelle multiplication du bacille lépreux, se traduisant par l'apparition de nouvelles lésions chez un malade qui a normalement réagi au traitement. Il s'agit toujours de malades traités depuis 5 ans au moins à la DDS. Les premiers cas de sulfono-résistance acquise décrits en Malaisie par PETTIT et al (60) (61) avaient une durée de traitement variant de 3 à 24 ans avec une moyenne de 13 - 15 ans. PEARSON et al (55) trouvent une durée moyenne de traitement de 6 - 7 ans en Ethiopie. Aux Indes, TAYLOR et al en 1976 (80) ont trouvé une durée de chimiothérapie variant de 4 - 30 ans.

L'anamnèse révélera souvent un traitement irrégulier ou des doses initialement faibles et lentement croissantes ou un traitement continu à faibles doses: JACOBSON 1973 (26). MEADE et al 1973 (40), PEARSON et al 1976 (55). Ceux-ci impliquent ces facteurs dans l'étiologie de la sulfono-résistance. PEARSON (55) d'ailleurs, explique la forte incidence du phénomène en Ethiopie par le fait que le traitement à faibles doses a été longtemps en vogue dans ce pays.

Le médecin ou le malade lui-même remarque que la guérison ne progresse plus et que de nouvelles lésions apparaissent à côté d'anciennes lésions lépromateuses affaissées. Très souvent, les lésions actives se situent dans des endroits inhabituels pour la lèpre: creux poplité, fosse cubitale, peau de l'abdomen, oeil. Les examens bactériologiques jusqu'à là négatifs, deviennent positifs avec un indice bacillaire supérieur ou égal à 3+ et un index morphologique élevé.

Devant ce tableau, on est amené à faire la preuve de cette suspicion de résistance.

3-3-2. Preuve de la résistance :

La preuve scientifique de la résistance est indispensable, car une fois qu'un patient développe une sulfono-résistance, il n'est plus possible de le remettre à la DDS. WATERS et al 1977 (84) ont isolé des *M. leprae* résistants chez deux malades respectivement 5 et 7 ans après le changement de leur traitement par la clofazimine.

Cette preuve a été possible grâce aux progrès réalisés dans l'étude du changement de morphologie du BH au cours du traitement et la technique de l'inoculation au coussinet plantaire de la souris.

a) Preuve Clinique: Elle est à la fois importante et pratique. En effet, la grande majorité des léproseries et des circuits de traitement de la lèpre n'ont pas accès à l'épreuve d'inoculation à la souris. Ceux-ci doivent entièrement compter sur cette preuve clinique. De plus un essai thérapeutique dans le cadre de l'épreuve clinique permet de convaincre un malade que la DDS n'est plus valable dans son cas et qu'il lui faudra changer de thérapeutique.

Cette preuve clinique comprendra :

- tout d'abord expliquer au malade la situation pour qu'il se prête bien aux différentes investigations ;
- un bilan clinique complet avec à l'appui des schémas des lésions et si possible des photos au début et à la fin de la période d'essai thérapeutique ;
- un bilan bactériologique au niveau des lobes des oreilles, des lésions évolutives et de la muqueuse nasale. Ce bilan doit être fait avant tout dosage régulier dans le cadre de l'essai thérapeutique. On suivra l'évolution par des bilans répétés. L'index morphologique reste un élément essentiel de surveillance, car, en cas de résistance, cet index ne chute pas. PETTIT et al 1966 (61) ont trouvé qu'il constitue l'épreuve d'évaluation la plus sensible pour déterminer la réponse des malades sélectionnés à un traitement prolongé à la DDS.
- un essai thérapeutique: il s'agit d'un traitement supervisé à la DDS à la dose de 100 mg par jour (6 jours sur 7) par voie orale ou de 400 mg 2 fois par semaine par voie parentérale. Notre pratique a été 100 mg par jour par voie orale. Cet essai dure 6 mois.

Si le malade est traité en externe, on peut être amené à faire des recherches fréquentes de DDS dans les urines pour s'assurer que le malade prend bien son médicament. Pendant toute la période d'épreuve clinique, les malades doivent être régulièrement examinés et des prélèvements seront faits tous les mois si possible. A la fin de cette période, on évaluera l'amélioration clinique et bactériologique. On établira une corrélation entre les résultats obtenus et ceux de la preuve expérimentale.

b) Preuve expérimentale: Elle est possible depuis la mise au point du procédé du coussinet plantaire de la souris. Le tissu frais, source de *M. leprae* destinés à l'inoculation à la patte de souris, est obtenu par biopsie de lésions cutanées évolutives ayant un indice bacillaire et un index morphologique élevés. Il est recommandé de faire cette biopsie au moment de la suspicion, avant toute prise régulière du traitement sulfoné dans le cadre de l'essai thérapeutique.

Pour les centres n'ayant pas accès au test d'inoculation, la biopsie sera envoyée dans la glace vers un centre spécialisé mieux équipé. La suspension de *M. leprae* obtenue sera inoculée 24 à 36 heures après l'envoi. Ce test demande 6 à 8 mois avant de fournir une réponse.

Les souris sont habituellement divisés en 4 groupes: Un groupe de contrôle ne recevant aucun médicament et trois autres recevant respectivement dans leur alimentation: 0,01 %; 0,001 %; 0,0001 % de DDS. Ces concentrations de DDS dans la ration alimentaire de la souris produiraient des concentrations sériques de DDS de même ordre que celles obtenues chez l'homme avec des doses de 100 mg, 10 mg et 1 mg respectivement. Chez la souris, elles produisent des sulfonémies de 3; 0,3 et 0,03 ug/ml. On sait que toutes les souches provenant de malades préalablement non traités sont sensibles à des concentrations de 0,0001 % de DDS dans l'alimentation de la souris: (BILLARD et al 1971 (14) LEVY et PETERS 1976 (37)).

L'examen de ces animaux inoculés et traités après 6 à 8 mois révèle un des résultats suivants :

- pas de multiplication dans aucun des groupes de souris: les germes sont soit sensibles, soit morts au moment de l'inoculation, soit n'ont pas survécus à un éventuel transport ;

- multiplication chez les souris non traitées (contrôles), absence de multiplication chez les souris traitées: germes DDS sensibles, diagnostic clinique erroné de résistance;

- multiplication chez toutes les souris: germes DDS résistants.

Il arrive que la multiplication, inhibée par une concentration donnée; survienne à une autre plus basse. Ceci pose le problème des résistances partielles. Celles-ci évolueront tôt ou tard vers une résistance totale.

Remarque: A côté du test d'inoculation à la souris, le microscope électronique, par l'étude des changements de la morphologie du BH au cours du traitement, servira aussi dans un proche avenir à faire la preuve de résistance médicamenteuse.

3-4. Diagnostic différentiel de la sulfono-résistance secondaire :

Bien que les aspects cliniques de la récurrence due à une résistance aux sulfones soient bien précis, il faudra éliminer:

- une récurrence survenant en l'absence de traitement ;
- une réaction d'inversion tuberculoïde ou "reversal reaction" ;
- un erythème noueux lépreux (E. N. L.)

3-4-1. Récurrence en l'absence de traitement:

Elle résulte en général de la multiplication de ce petit nombre de bacilles appelés persistants ou "persisters" qui persistent pendant des années en dépit d'un traitement adéquat de la lèpre lépromateuse. (WATERS 1974 (82), PATTYN 1976 (51).

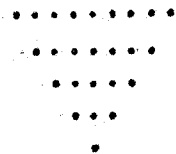
Ces germes restant sensibles aux sulfones, une amélioration clinique nette se manifeste chez de tels malades durant les 6 mois d'essai thérapeutique. Car très souvent le malade ne dit pas s'il prend réellement son médicament.

3-4-2. Reversal reaction:

C'est une réaction survenant chez le lépromateux subpolaire bien traité. Elle traduit l'apparition d'une certaine immunité. Cliniquement, on note l'apparition de placards à bordure nette associés à des plaques et lépromes. La réaction de Mitsuda ou intradermoréaction à la lépromine peut se positiver. Les BH deviennent granuleux. Cette réaction survient généralement au cours du premier semestre de traitement alors que la résistance apparaît beaucoup plus tard: 5 - 20 ans. De plus les bilans immunologique et bactériologique orientent le diagnostic.

3-4-3. E.N.L. :

Le terme érythème noueux lépreux désigne une hypodermite nodulaire vascularitique, allergique, aiguë ou subaiguë survenant chez le lépromateux et qui s'améliore rapidement sous traitement approprié. Les nouvelles lésions de la sulfono-résistance acquise peuvent aussi faire penser à un E N L. Mais elles ne sont pas douloureuses et ne disparaissent après quelques jours. De plus des phénomènes généraux: fièvre, arthralgies, accompagnent l'E.N.L.



CHAPITRE - IV
-oOo-

Nos observations personnelles :

La lèpre tuberculoïde est guérie en 3 ans par les sulfones. Il n'existe pas dans ces délais de chimiorésistance secondaire. Ces chimiorésistances ne peuvent que concerner des lépromateux.

On compte actuellement à l'Institut MARCHOUX 1050 malades régulièrement traités dont 403 lépromateux (67 BL et 336 LL). Les lépromateux sont en général soumis à des essais thérapeutiques divers. Mais la DDS, parfois après 2 à 3 ans, constitue la base du traitement d'entretien qui comme on le sait doit être un traitement à vie. Certains de ces malades LL et BL sont suivis depuis des années au dispensaire de l'Institut.

Une étude a été faite dans cette communauté pour voir si aucun des malades multibacillaires (LL ou BL) ne présentait de sulfono-résistance secondaire au bout de plusieurs années de traitement par DDS. Nos malades ont été sélectionnés sur les critères suivants:

- tout d'abord être en traitement par DDS depuis 5 ans au moins ;
- avoir un indice bacillaire supérieur ou égal à 3+ ;
- avoir des lésions cutanées actives.

Nous avons examiné 109 lépromateux traités depuis 5 ans au moins. La répartition de ces malades selon l'âge et la durée de traitement est respectivement indiquée dans les tableaux 1 et 2. Les tableaux 3 et 4 donnent les résultats de la bacilloscopie au niveau de la peau et des lobes des oreilles, bacilloscopie faite au laboratoire de l'Institut MARCHOUX en décembre 1978.

Tableau 1

Répartition des lépromateux traités depuis 5 ans au moins selon l'âge.

Age	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-et +	Total
Hommes			7	30	32	8	2		79
Femmes		1	3	12	12	1	1		30
Total		1	10	42	44	9	3		109

Tableau 2

Répartition des lépromateux traités depuis plus de 5 ans
en fonction de la durée de traitement

Durée traité Malade	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 & +	Total
Hommes	1	3	1	4	3	2	3	2	1	2	3		1	53	79
Femmes	1	1	3	1	1	1	1			1			1	18	30
Total	2	4	4	5	4	3	4	3	1	3	3		2	71	109

Neuf malades ont été ainsi sélectionnés sur les 109 lépromateux. Le premier, après une biopsie cutanée destinée à l'inoculation du coussinet plantaire de la souris, fut directement mis à l'association Rifampicine - Clofazimine. Les huit autres, après la biopsie, furent soumis à une surveillance clinique et thérapeutique. Un examen clinique détaillé des malades fut effectué au début et à la fin des 6 mois d'essai thérapeutique à la DDS. Cet essai a constitué en l'administration de 600 mg de DDS par semaine soit 100 mg 6 jours sur 7.

La suspicion clinique de sulfono-résistance acquise fut confirmée expérimentalement (sur l'animal) chez cinq malades. Trois furent trouvés hautement résistants et les deux autres partiellement résistants.

4.1. Observations des malades sélectionnés:

Ci-dessous vont suivre les détails des 9 malades sélectionnés:

N°1 - CAMA...L: Malien, âgé de 48 ans, ethnie bambara

Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 27 Février 1956, il présentait:

- une hypochromie du visage ;
- de nombreuses macules hypochromiques disséminées sur le tronc et les membres inférieurs ;
- des nerfs cubitiaux légèrement douloureux et hypertrophiés ;
- une rhinite avec épistaxis.

Le malade est régulièrement traité par les sulfones injectables à la dose de 1 250 mg par injections bimensuelles.

De 1956 à 1966, il reçut annuellement entre 20 et 25 grammes de DDS suspension sauf en 1962 17,5 grammes et en 1963 15 grammes.

A partir de 1968, il passe à la DDS per OS à la dose de 5 mg/Kg/semaine, soit 10 à 12 grammes par an. Le malade abandonne le traitement en 1976, le reprend en 1977. Il absorbe alors par voie orale 17,50 grammes de sulfone.

Stabilisé jusque là (état cicatriciel avec repigmentation) l'état clinique se détériore progressivement en 1974 malgré la poursuite du traitement DDS:

- le 6 Novembre 1974: on note l'apparition d'une macule hypochromique au niveau du front ;
- le 12 Novembre 1975: de nouvelles lésions maculeuses envahissent le visage puis les lobes des oreilles, le menton, le thorax ;
- le 13 Janvier 1978: des lépromes parsèment les régions précitées.

L'examen bactériologique pratiqué à plusieurs reprises au début de 1978, montre au niveau des lobes des oreilles, de la muqueuse nasale et de la peau, un indice bacillaire variant de 3 à 4+ avec un index morphologique atteignant 40 %.

L'intradermoréaction à la lépromine lue le 12 Février 1978 est toujours négative.

Devant ce tableau clinique, on suspecte une sulfono-résistance secondaire. En Mars 1978, pour confirmer ce diagnostic clinique, d'une part une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au cousinet plantaire de la souris, d'autre part le malade est soumis à une surveillance clinique, paraclinique et thérapeutique.

Au moment de la biopsie, le malade présentait cliniquement:

- une alopécie totale des sourcils ;
- une infiltration des lobes des oreilles qui sont criblés de nombreux petits lépromes ;
- de nombreux lépromes de taille et de formes diverses formant des nappes lépromateuses surtout accentuées au niveau du front, des joues et du menton ;

- certains éléments groupés en décharge de coup de fusil au niveau de la poitrine ;
- des plaques rouges cuivrées saillantes disséminées sur l'ensemble du tronc et des membres supérieurs d'une manière symétrique.

En résumé, le malade présentait tout l'aspect d'un lépromateux non préalablement traité. Le bilan bactériologique pratiqué est fortement positif: 5+ au niveau de la peau et des lobes des oreilles. L'index morphologique atteint 40 %.

Sans attendre les résultats de l'inoculation au cousinnet plantaire de la souris, le malade est immédiatement mis à l'association Rifampicine (900 mg/semaine pendant 10 semaines). Clofazimine 1 gélule par jour. Des bilans bactériologiques répétés montrent une chute rapide de l'index morphologique. Dès le troisième mois de traitement, il est évalué à 0 %. Cette chute concorde avec une amélioration clinique évidente.

Six mois après la biopsie cutanée destinée à inoculer les souris, l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers répond: souche hautement résistante à la DDS car les *M. leprae* provenant de la pièce de biopsie s'étaient multipliés au même degré chez toutes les souris: témoins, souris traitées ayant 0,01 %, 0,001 %, 0,0001 % de DDS dans leur alimentation.

N° 2 - TOUR... D : Malien, âgé de 59 ans, ethnie bamabara. Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 31 Mars 1953, il présentait :

- une alopécie de la queue des sourcils ;
- une infiltration du visage accentuée au niveau du nez et des joues ;
- une dyschromie à limites floues au niveau de la poitrine, du creux épigastrique et du dos.
- des macules hypochromiques soit de petite taille disséminées sur les bras, soit larges couvrant les fesses, s'étendant sur les faces antérieures des cuisses ;

- une amyotrophie importante des muscles interosseux, des éminences thénar et hypothénar ;
- au niveau de la main gauche: une griffe cubitale réductible ;
- des nerfs cubitaux nettement hypertrophiés et douloureux;
- une rhinite avec épistaxis.

Le bilan bactériologique est positif à 2+ au niveau de la peau et 3+ au niveau de la muqueuse nasale.

L'intradermoréaction à la lépromine lue le 18 Mars 1953 est négative.

A l'examen anatomopathologique de la peau: l'épiderme est atrophié et le derme fibreux disséqué par un infiltrat lépromateux dont la particularité réside dans la forte participation des fibroblastes parmi les éléments inflammatoires: lèpre lépromateuse. BH 5+ longs, non granuleux, globi nombreux.

De Mars à Septembre 1953, le malade entre dans l'expérimentation associant la DDS à la dose de 1 250 mg en injections bimensuelles et le TB1 à 600 mg par semaine. L'amélioration clinique apparaît: le visage se désinfiltre, les lépromes du menton s'affaissent.

De 1956 à 1977, le malade est traité uniquement par DDS suspension. Il reçoit en moyenne 18 grammes par an: 1971 20 grammes, 1972 15 grammes, 1973 17,15 grammes, 1974 23,75 grammes, 1975 23 grammes, 1976 18,50 grammes.

A partir de 1977, il passe au traitement oral à la dose de 5 mg/Kg/semaine: 1977 10,80 grammes, 1978 10,75 grammes.

Le 13 Mars 1977, on note l'apparition de lépromes sail-lants au niveau du thorax et de l'abdomen avec une infiltration des lobes des oreilles, une hypochromie généralisée du tégument.

Un bilan bactériologique est pratiqué le 19 Décembre 1977: l'indice bacillaire est de 5+ pour la peau, de 4+ au niveau des lobes des oreilles et de la muqueuse nasale. L'index morphologique est évalué à 30 %.

Le 31 Octobre 1978, à l'examen clinique, on remarque l'affaïssement des lépromes en concordance avec une diminution de l'index morphologique à 5 %. L'indice bacillaire reste stationnaire à 4+ au niveau de la peau et à 5+ au niveau des lobes des oreilles.

Toutefois, une sulfono-résistance secondaire est suspectée. Le Février 1979, pour confirmer ce diagnostic, d'une part une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris et d'autre part le malade est soumis à une surveillance clinique, paraclinique et thérapeutique (DDS 600 mg/semaine).

Examiné le 26 Février, il présentait :

- un visage légèrement infiltré avec alopécie de la queue des sourcils ;
- des taches dyschromiques disséminées sur la région thoracique ;
- des lépromes saillants rouges cuivrés au niveau de la région lombaire, de l'abdomen et tout particulièrement autour de l'ombilic ;
- des troubles neuro-trophiques: au niveau de la main gauche ostéolyse des phalanges distales des 2^e et 3^e doigts, une griffe fixée des 3^e et 4^e doigts.

Au niveau de la main droite: griffe fixée du pouce et du 3^e doigt avec ostéolyse des phalanges distales des 2^e, 4^e, 5^e doigts.

- à la palpation, les nerfs cubitiaux sont hypertrophiés et indolores.

Des épistaxis fréquentes et une laryngite intermittente sont signalées par le malade.

Le 6 Juillet 1979: l'examen clinique note:

- un placard ovalaire de 1 sur 1,5 cm apparu il y a 3 mois au niveau de la région pectorale gauche, érythémateux, violacé. On rencontre des lésions similaires au niveau des lombes.
- les nerfs cubitiaux sont palpables, douloureux à la pression.

L'indice bacillaire est évaluée à 4+ au niveau des lobes des oreilles et de la peau, à 1+ au niveau de la muqueuse nasale, l'index morphologique à 10 %.

Le 8 Août 1979: persistance des lésions cutanées préexistantes. On note l'apparition d'une petite élevation ronde, dure, rouge cuivrée au niveau de la face antérieure de l'épaule gauche. Le malade en refuse la biopsie.

Résultats de l'inoculation au coussinet plantaire de la souris: multiplication des *M. leprae* chez toutes les souris au même degré: souche hautement résistante.

N°3 - DIAR...B : Malien, âgé de 49 ans, ethnie bambara

Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 21 Mars 1953, il présentait:

- une infiltration en masque du visage avec alopécie de la queue des sourcils ;
- des lépromes de petite taille au niveau du bord libre des oreilles ;
- une infiltration dyschromique diffuse du tégument ;
- pas de lésions neurotrophiques ;

- le malade était sujet à des épistaxis fréquentes.

Le bilan bactériologique pratiqué le 12 Mars 1953 est positif à 4+ au niveau de la peau et de la muqueuse nasale.

L'intradermoréaction à la lépromine lue le 21 Mars 1953 est négative.

L'énoncé de l'examen anatomopathologique décrit: sous un épiderme atrophié, un infiltrat lépromateux assez récent dissociant le derme: lèpre lépromateuse. BH 4+ moyens, non granuleux, très nombreux globi. Envahissement bacillaire dense des glandes sébacées.

De Mai 1953 à Septembre 1954, traité par salicylidène, l'état du malade est amélioré cliniquement.

De Septembre 1954 à 1958, il reçoit de la Cinédone, puis il est mis en observation sans traitement le 10 Mai 1958.

Le 2 Juin 1959, il présente une éruption érythémateuse en relief, confluyente sur le visage et le tégument. Il reprend alors le traitement par DDS suspension injectable à la dose bimensuelle de 1 250 mg jusqu'en 1978, recevant une dose annuelle moyenne de 15 grammes: 1972: 17 grammes; 1973, 1974, 1975: 15 grammes; 1976: 16 grammes; 1977: 17 grammes; 1978: 16 grammes.

En 1976, on note l'apparition de lépromes, l'indice bacillaire augmente à 2+ au niveau de la muqueuse nasale, à 3+ au niveau de la peau et des lobes des oreilles.

En 1977, quelques lépromes font saillie au niveau du front et de l'abdomen. Le bilan bactériologique est positif à 4+ au niveau des lobes des oreilles et à 2+ à la peau.

En 1978, malgré le traitement sulfoné régulièrement suivi les lésions du front et de l'abdomen persistent. L'indice bacillaire passe à 5+ au niveau de la peau et des lobes des oreilles. L'index morphologique est évalué à 20 %.

Devant ce tableau, une sulfono-résistance acquise est suspectée. Le 5 Mars 1979, pour confirmer ce diagnostic, une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris, par ailleurs le malade est soumis à une surveillance clinique et thérapeutique.

A l'examen clinique, on constate le 5 Mars 1979:

- l'infiltration en masque du visage, des lobes des oreilles;
- une alopecie de la queue des sourcils ;
- des petits lépromes groupés en décharge de coup de fusil au niveau de la nuque. Ils atteignent en haut le cuir chevelu, en bas la région interscapulaire et sur les côtés les épaules;
- des placards rouges cuivrés à bordure nette s'étendant sur les régions pectorales, les faces antérieures et postérieures des bras ;
- sur l'abdomen des plaques avec en saillie des petits lépromes arrondis, rouge cuivrés, se concentrant autour de l'ombilic ;
- l'hypertrophie modérée des nerfs cubitiaux légèrement douloureux à la pression ;
- au niveau des mains: résorption des phalanges distales des auriculaires avec à gauche celle du majeur ;
- une griffe cubitale bilatérale réductible ;
- au niveau des membres inférieurs: la face dorsale des pieds est infiltré d'un oedème dur, les sciatiques poplités externes sont palpables, indolores.

Le bilan bactériologique est positif: l'indice bacillaire est de 3+ au niveau de la peau, de la muqueuse nasale et des lobes des oreilles. L'index morphologique est évalué à 10 %.

Le 27 Juin 1979, l'examen clinique découvre:

- la persistance de l'infiltration des lobes des oreilles et des lépromes de la nuque ;

- les plaques de l'abdomen et du dos semblent se désinfiltrer ;
- arrêt des épistaxis, la voix est redevenue normale.

Le bilan bactériologique est positif à 5+ au niveau des trois endroits classiques de prélèvement. L'index morphologique varie: il est de 30 % au niveau de la muqueuse nasale et à 10 % au niveau de la peau et des lobes des oreilles.

Le 13 Août 1979: on constate à l'examen clinique:

- la persistance de lépromes saillants rouges cuivrés de la taille d'un grain de mil ou de riz au niveau des régions pectorales, des épaules, de la nuque; de l'abdomen, des lombes et des faces postérieures des bras ;
- des plaques infiltrées rouges cuivrées au niveau des fesses ;
- la peau des jambes est vernissée.
- un perforant plantaire au niveau du gros orteil.

Le bilan bactériologique reste toujours positif à 5+ au niveau de la peau et à 3+ au niveau des lobes des oreilles et de la muqueuse nasale. On note une élévation de l'index morphologique à 40 %.

Résultats de l'inoculation au coussinet plantaire de la souris: inhibition de la multiplication des *M. leprae* chez les souris recevant 0,01 % de DDS dans leur alimentation et multiplication chez celles ayant 0,001 % et 0,0001 % de DDS: souche partiellement résistante.

N°4 - MAGAS...M : Malien, âgé de 44 ans, ethnie marca.

Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 8 Janvier 1954, il présentait :

- une infiltration en masque du visage, accentuée au niveau des paupières inférieures, des lèvres et du menton ;
- de nombreux petits lépromes au niveau des lobes des oreilles du front et des joues ;
- des macules hypochromiques de taille et de formes variées sans bordure nette, disséminées sur la face antérieure du cou, le thorax, l'abdomen et les fesses.

A ce niveau, elles étaient ichtyosiformes à limite nette, infiltrées par endroits,

- des nerfs cubitiaux légèrement hypertrophiés surtout le droit, douloureux à la pression ;
- anesthésie presque complète des téguments.

Le bilan bactériologique fait le 10 Février 1954 est positif à 4+ au niveau de la muqueuse nasale et à 5+ au niveau de la peau.

L'intradermoréaction à la lépromine lue le 2 Septembre 1954 est négative.

L'énoncé de l'examen anatomopathologique décrit: un léprome histologiquement typique. Nombreux BH courts non granuleux. Globi peu nombreux.

Le malade est mis en traitement de Janvier à Novembre 1954 par l'huile de Chaulmoogra.

De Décembre 1954 à Décembre 1957, il est traité par la Cimédone à la dose de 15 grammes par semaine. On note alors la disparition des lépromes du front, des joues et du menton. Le malade est mis en observation sans traitement.

En Février 1958, il revient ayant remarqué une infiltration diffuse de son visage et de ses oreilles. Le traitement est repris par la DDS suspension à la dose bimensuelle de 1 250 mg. Il reçoit: 1971 et 1975 17 grammes; 18 grammes en 1972, 1973, 1975, 1976; en 1978 16,75 grammes, sauf en 1977 année pendant laquelle il est traité à la dose de 5 mg/Kg/semaine et il absorbe 10,80 grammes.

Le 13 Décembre 1978, apparaissent des lépromes de la grosseur d'un grain de sorgho au niveau du visage, du tronc et des membres. Les lobes des oreilles deviennent turgescents.

Le bilan bactériologique pratiqué est positif à 4+ au niveau de la peau et des lobes des oreilles. L'index morphologique est évalué à 10 %.

Devant ce tableau, on suspecte une sulfono-résistance secondaire. Le 5 Mars 1979, pour confirmer ce diagnostic, d'une part une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris et d'autre part le malade est soumis à une surveillance clinique et thérapeutique.

Ce 5 Mars 1979, on remarque à l'examen :

- une légère raucité de la voix ;
- une dyschromie généralisée du tégument avec de nombreux petits lépromes rouges, cuivrés, de la taille d'un grain de mil disséminés sur les faces antérieures des bras, les omoplates, les lombes et autour de l'ombilic.

Le bilan bactériologique pratiqué est positif. L'indice bacillaire est de 3+. L'index morphologique est évalué à 5 %.

Le 13 Août 1979: l'amélioration clinique est notable. Toutes les lésions préexistantes sont affaissées. Aucune nouvelle lésion n'est apparue au cours de ces six mois d'essai thérapeutique. Mais le bilan bactériologique est toujours positif au niveau de la peau et des lobes des oreilles respectivement à 5+ et 3+. Il est négatif au niveau de la muqueuse nasale. L'index morphologique est évalué à 5 %.

Résultats de l'inoculation au coussinet plantaire de la souris: multiplication presque inhibée à 0,01 %, non inhibée à 0,001 % et à 0,0001 %. Donc souche partiellement résistante.

N° 5 - TRAOR...Y: Malien, âgé de 40 ans, ethnie bambara.

Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 16 Avril 1969, il présentait :

- une infiltration en masque du visage avec alopécie de la queue des sourcils ;
- des lésions dyschromiques diffuses, cuivrées, infiltrées au niveau du thorax, de l'abdomen, des lombes et au tiers inférieur des cuisses;
- des macules hypochromiques au niveau des membres inférieurs ;
- pas d'atteinte neurotrophique.

De 1969 à 1979, le malade est traité uniquement par les sulfones. Pendant toute cette période, la DDS est administrée à la dose de 10 mg/Kg/semaine soit une dose annuelle moyenne de 18 grammes sauf en 1977 année pendant laquelle il ne reçut que 4,35 grammes.

L'amélioration clinique est progressive jusqu'en 1974.

Le 4 Novembre 1974, on note à l'examen de fin d'année une légère infiltration de lésions. Le bilan bactériologique indique un indice bacillaire à 1+ au niveau de la peau et négatif au niveau de la muqueuse nasale.

Le 17 Novembre 1975: apparition de macules lépromateuses sur l'abdomen.

De 1976 à 1978: des lépromes font saillie au niveau du visage, du tronc, des fesses. Les macules lépromateuses s'infiltrèrent légèrement. Le bilan bactériologique pratiqué le 27 Avril 1978 est positif à 2+ au niveau de la muqueuse nasale, à 5+ au niveau de la peau et à 4+ au niveau des lobes des oreilles. L'index morphologique est évalué à 30 %.

Devant cette aggravation clinique s'accompagnant d'une élévation de l'indice bacillaire et de l'index morphologique, une sulfono-résistance secondaire est suspectée. Le 12 Mars 1979, pour confirmer ce diagnostic, d'une part une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris, d'autre part le malade est soumis à une surveillance clinique et thérapeutique.

On découvre à l'examen clinique ce 12 Mars 1979 :

- sur les plaques infiltrées des lépromes: nombreux, petits, durs, ronds dont la taille varie de la grosseur d'un grain de maïs à celle d'un grain de mil au niveau de la région pectorale gauche, en particulier autour de l'aréole du sein.
- des lésions similaires en trainées sur les flancs, au niveau du creux épigastriques, sur les faces antérieures des bras et au niveau des omoplates.

Quelques plaques rouges violettes couvrent la face antérieure des cuisses.

L'indice bacillaire est de 3+ au niveau des trois endroits classiques de prélèvement et l'index morphologique évalué à 10 %.

Le 13 Juillet 1979: pas de nouvelles lésions:

- persistance des petits lépromes, durs, ronds au niveau de l'aréole du sein gauche, des régions pectorales et épigastrique, et sur la face externe du bras droit ;
- Le bilan bactériologique est positif: lobe de l'oreille 5+, muqueuse nasale 0 et peau 4+. L'index morphologique est évalué à 0 %.
- l'intradermoréaction à la lépromine lue le 31 Juillet est toujours négative.

Le 13 Août 1979: état clinique stationnaire. L'indice bacillaire est évalué à 4+ au niveau des lobes des oreilles, à 2+ au niveau de la muqueuse nasale et à 5+ au niveau de la peau. L'index morphologique atteint 5 %.

Résultats de l'inoculation au coussinet plantaire de la souris: inhibition de la multiplication des *M. leprae* chez toutes les souris traitées à ce jour: souche sensible.

N° 6 - DIARR...D: Malien, âgé de 40 ans, ethnie bambara.

Dépisté à l'Institut MARCHOUX en Janvier 1959, il présentait :

.../...

- une infiltration lépromateuse en masque du visage, particulièrement accentuée au front, au nez et au menton;
- des petites plaques infiltrées, cuivrées au niveau du thorax et des membres.

Jusqu'en 1961, le malade était traité par le sultirène. Il est alors mis en observation sans traitement.

Il reprend le traitement dans son village, le continue à l'Institut. De 1973 à 1977, il est traité par les sulfones injectables à la dose bimensuelle de 1 250 mg. Les quantités reçues sont variables: 10 grammes en 1974; 13 en 1975; 16 en 1977; 9 grammes en 1978.

L'amélioration clinique obtenue reste stationnaire jusqu'en 1978. Survient alors une infiltration diffuse en masque du visage et de l'ensemble du tégument. L'indice bacillaire est positif à 3+ au niveau de la peau et à 4+ au lobe de l'oreille. L'index morphologique est évalué à 10 %.

Devant ce tableau clinique et paraclinique, on évoque une sulfono-résistance secondaire. Le 12 Mars 1979, pour confirmer ce diagnostic, d'une part une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris, d'autre part est soumis à une surveillance clinique et thérapeutique.

Lors de la biopsie, on note à l'examen clinique:

- une alopécie totale des sourcils, lobes des oreilles frippés ;
- une infiltration diffuse du visage ;
- des lésions en cocarde au niveau des lombes ;
- une dyschromie généralisée du tégument ;
- l'hypertrophie du nerf cubital gauche, douloureux à la pression ;
- le malade se plaint de laryngite et d'épistaxis fréquentes.

Le bilan bactériologique est positif à 2+ au niveau de la peau et à 3+ au niveau de la muqueuse nasale et des lobes des oreilles.

L'intradermoréaction à la lépromine, lue le 31 Avril 1979 est toujours négative.

Le 6 Juillet 1979: sous traitement sulfoné supervisé; affaïssement des lésions au niveau des lombes. Amélioration clinique évidente.

Le 13 Août 1979; disparition totale des lésions. La peau est frippée et luisante dans son ensemble. L'indice bacillaire est de 3+ au niveau des lobes des oreilles. Il est négatif aux deux autres endroits de prélèvement. L'index morphologique est évalué à 0 %.

Souche non inoculée à cause du nombre restreint de bacilles dans la suspension obtenue de la pièce de biopsie. Donc fausse suspicion de chimiorésistance.

N° 7 - DOUM...Z: Malien, âgé de 48 ans, ethnie bambara.

Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 12 Juin 1964, il présentait :

- des plaques érythémateuses infiltrées à bordure nette sur la région pectorale gauche apparues depuis un an ;
- des macules nuageuses au niveau du tronc, des cuisses ;
- des lésions squameuses, écailleuses et lichenifiées au niveau des mains ;
- aucune atteinte muqueuse, nerveuse, trophique.

L'indice bacillaire est positif à 6+ au niveau de la muqueuse nasale et à 4+ au niveau de la peau.

L'intradermoréaction à la lépromine est négative.

L'énoncé de l'examen anatomopathologique décrit sous un épiderme aplani, un infiltrat nodulaire confluent à cellules de VIRCHOW. Certaines zones sont en voie d'évolution vers la fibrose. BH 4+.

De Juin 1964 à Décembre 1969, il est traité uniquement par Ciba 1906. Après six mois de traitement, désinfiltration notable des lésions surtout au niveau de la région pectorale gauche.

En 1967: affaïssement de toutes les lésions.

De Décembre 1969 à Novembre 1978, le malade continue son traitement par DDS suspension injectable et reçoit: en 1972: 22,50 grammes, en 1973: 25 grammes, en 1974: 17,50 grammes en 1975: 26,50 grammes; en 1976: 18,50 grammes puis en 1977: 10,75 grammes et en 1978: 6,75 grammes.

Pendant toute cette période, l'amélioration clinique obtenue, persiste. L'indice bacillaire est négatif au niveau de la peau et positif à 2+ aux lobes des oreilles.

En Novembre 1978: de nombreuses macules de petite taille, rouges cuivrées apparaissent au niveau du tronc. L'indice bacillaire est évalué à 5+ au niveau de la peau et à 4+ au niveau des lobes des oreilles. L'index morphologique varie: peau 10 %, lobes des oreilles 30 %.

Devant ce tableau, une sulfono-résistance acquise est suspectée. Le 19 Mars 1979, pour confirmer ce diagnostic, une biopsie est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris et par ailleurs, le malade est soumis à une surveillance clinique et thérapeutique.

Ce 19 Mars 1979, l'examen clinique note :

- l'infiltration des lobes des oreilles ;
- l'alopécie de la queue des sourcils ;
- de nombreuses plaques rondes, petites, rouges cuivrées, à limites floues, disséminées sur le thorax, apparus depuis 1978 ;
- des placards rouges cuivrés au niveau des épaules, de la face postérieure des bras et de la face externe des cuisses ;
- une légère hypertrophie du nerf cubital droit indolore spontanément et à la pression.

L'indice bacillaire est positif à 5+ au niveau de la peau, à 4+ au niveau des lobes des oreilles. L'index morphologique est évalué à 30 %.

Le 16 Juillet 1979: légère désinfiltration des lobes des oreilles. Visage hypochromique. On note une efflorescence de macules rondes rouges cuivrées mais affaissées, réparties systématiquement au niveau des régions pectorales et intercapulaires, de l'abdomen et de la face antérieure des cuisses.

L'intradermoréaction à la lépromine, lue le 31 Juillet 1979 est négative.

Le 14 Août 1979: les lésions préexistantes se désinfiltrèrent progressivement sous traitement sulfoné par OS à la 100 mg/jour 6 jours sur 7 dans le cadre de l'essai thérapeutique. Aucune lésion nouvelle.

Le bilan bactériologique reste élevé: l'indice bacillaire est de 5+ au niveau de la peau et des lobes des oreilles, de 3+ au niveau de la muqueuse nasale. L'index morphologique est évalué à 20 %.

Résultats de l'inoculation au coussinet plantaire de la souris: souche **hautement résistante** car multiplication des bacilles chez toutes les souris traitées.

N° 8 - MALI...M: Malien, âgé de 34 ans, ethnie bambara.

Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 22 Avril 1969, il présentait :

- une alopécie de la queue des sourcils ;
- une infiltration des lobes des oreilles ;
- une hypochromie diffuse du tégument plus marquée sur les membres.

D'Avril 1969 à Novembre 1971, le traitement associait DDS comprimé 600 mg par semaine et l'ampène 1 gélule par jour. Le malade est déclaré inactivé le 5 Novembre 1971. Il rejoint son village et y vit jusqu'au 20 Mars 1973 date à laquelle il revient à l'Institut.

Il est alors traité par DDS suspension injectable et reçoit: en 1973: 25 grammes; en 1974: 17,50 grammes; 1975: 25 ; 1976: 20 et en 1977: 10,75 grammes.

A partir de 1978, il passe à la DDS orale et absorbe 18,80 grammes au cours de cette année. Progressivement son état clinique s'est amélioré. Le contrôle bactériologique annuel de Décembre 1978 est positif à 3+ dans la peau et le lobe de l'oreille. L'index morphologique est évalué à 20 %.

Devant cet indice bacillaire élevé, on évoque une sulfono-résistance acquise. Le 2 Avril 1979, pour confirmer cette suspicion, d'une part une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris, d'autre part le malade est soumis à une surveillance clinique et thérapeutique.

A l'examen clinique ce 2 Avril 1979, on note:

- l'alopécie de la queue des sourcils ;
- une légère infiltration en masque du visage ;
- de petites macules anciennes, affaissées, disséminées sur les régions pectorales et épigastrique ;
- une large plaque infiltrée, rouge cuivrée, ovalaire de 1,5 sur 2 cm, apparue depuis 6 mois au niveau de la région paraombilicale droite.

Le 6 juillet 1979: désinfiltration des macules des régions paraombilicale droite et pectorale gauche. Aucune nouvelle lésion.

Le 31 Juillet 1979: disparition de toutes les lésions. Amélioration clinique nette sous l'effet du traitement sulfoné supervisé.

Le bilan bacillaire est négatif au niveau de la peau, des lobes des oreilles et de la muqueuse nasale. L'intradermo-réaction à la lépromine lue le 31 Juillet est toujours négative.

Le 14 Août 1979: état stationnaire. La peau est normalement colorée et luisante. Mais le bilan bactériologique est positif: l'indice bacillaire est de 3+ au niveau de la peau, de la muqueuse nasale et des lobes des oreilles. L'index morphologique est de 5 %.

Résultats de l'inoculation au coussinet plantaire de la souris: inhibition de la multiplication des *M. leprae* chez toutes les souris traitées; souche sensible.

N° 9 - COULI...T: Malien, âgé de 51 ans, ethnie bambara.

Dépisté à l'Institut MARCHOUX le 2 Mars 1957, il présentait:

- des lépromes saillants au niveau du visage et des lobes infiltrés des oreilles ;
- des nappes lépromateuses ponctuées de microlépromes sur le tronc et les membres inférieurs.

De 1957 à 1968, le malade est traité par l'association sulfone-TB₁. Le TB₁ était administré à raison de 600 mg par semaine, la DDS par injection intramusculaire bimensuelle de 1 250 mg.

De 1968 à 1974, il abandonne le traitement.

De 1975 à 1977, il le suit irrégulièrement. Il reçoit 15 grammes en 1975, 20 grammes en 1976 et 10 grammes en 1977.

En 1978, il arrête tout traitement. Un bilan bactériologique est pratiqué en Décembre 1978. L'indice bacillaire est de 4+ au niveau de la peau et des lobes des oreilles. L'index morphologique atteint 10 %.

Devant cette élévation de l'indice bacillaire et de l'index morphologique, on suspecte une sulfono-résistance secondaire. Le 9 Avril 1979, pour confirmer ce diagnostic, d'une part une biopsie cutanée est envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour examen et inoculation au coussinet plantaire de la souris, d'autre part le malade est soumis à une surveillance clinique et thérapeutique.

Ce 9 Avril 1979, l'examen clinique note:

- l'alopécie totale des sourcils ;
- une dyschromie généralisée du tégument avec des placards rouges cuivrés dispersés sur la face antérieure du thorax, concentrés dans la région inter-scapulaire et au niveau du haut du dos ; placards apparus depuis un an ;
- des lépromes peu saillants au niveau des cuisses ;
- une peau vernissée et lisse au niveau des jambes.

Le 28 Juillet 1979, le malade est réexaminé. On constate:

- l'apparition de deux gros lépromes de la taille d'un grain de maïs au niveau de l'arcade sourcillière droite et de la lèvre inférieure ;
- aucune modification des lésions au niveau de la poitrine et du dos.

L'indice bacillaire est positif à 4+ au niveau des trois endroits classiques de prélèvement. L'index morphologique varie: 5 % pour la peau et les lobes des oreilles, 10 % pour la muqueuse nasale.

Le 14 Août 1979: les lésions sont stationnaires:

- lépromes hypochromiques au niveau du visage ;
- lépromes rouges cuivrées sur une nappe érythémateuse au niveau des régions pectorales ;
- plaques infiltrées au niveau de l'abdomen ;
- légère hypertrophie des sciatiques poplités externes peu douloureux.

L'indice bacillaire est évalué à 4+ au niveau des lobes des oreilles à 3+ au niveau de la muqueuse et à 5+ au niveau de la peau. L'index morphologique atteint 5 %.

Résultats de l'inoculation à la souris: inhibition de la multiplication des bacilles chez toutes les souris traitées: souche sensible.

4-2. Résultats:

Après 6 mois de traitement supervisé à la DDS à la dose de 100 mg par jour 6 jours sur 7, nous avons tenté d'évaluer l'amélioration aussi bien clinique que bactériologique de nos malades. Nous apportons ensuite les résultats expérimentaux.

4-2-1. Cliniques: Après les investigations et le traitement ci-dessus décrit, l'amélioration des malades fut évaluée sur la base des résultats cliniques et bactériologiques (IB, IM). Nous avons essayé d'estimer cliniquement si l'état d'un malade s'est amélioré. L'amélioration clinique fut évaluée sur les données des différents examens cliniques comparés pendant les six mois d'essai thérapeutique à la DDS. Nous avons utilisé l'échelle suivante:

- 2+ amélioration marquée ;
- 1+ légère amélioration ;
- 0 aucun changement ;
- 1 légère détérioration ;
- 2 détérioration marquée.

Le tableau 5: indique l'amélioration clinique des 8 malades après les six mois de traitement supervisé à la DDS. Nous avons exclu de ce tableau le malade n°1 qui a été traité par l'association Rifampicine-Clofazimine. (Il est exclu également des tableaux 6 et 7).

Le tableau 6: fait état de la situation bactériologique au moment de la sélection et l'évaluation de la réponse 6 mois après. Les changements dans les frottis furent entièrement évalués par l'index morphologique (IM), car les changements de l'indice bacillaire (IB) n'étaient pas suffisamment marqués pour l'évaluation dans une période de six mois seulement. Pour cette évaluation bactériologique, les points suivants ont été utilisés:

- 2+ chute marquée de l'IM
- 1+ chute modérée de l'IM
- 0 aucun changement
- 1 légère élévation de l'IM
- 2 élévation marquée de l'IM.

Le tableau 7: fait la corrélation entre les résultats cliniques et bactériologiques. Sont évocateurs les cas des malades 2, 3 et 7. Le premier, malgré le traitement supervisé à la dose de 100 mg par jour 6 jours sur 7, ne manifeste aucune amélioration clinique. Mieux, de nouvelles lésions cutanées apparurent concordant avec une élévation de l'index morphologique. Le malade n°3 fait état d'une élévation de l'index morphologique et sur le plan clinique, aucune amélioration n'est observée. Le dernier (7) conserve un index morphologique toujours élevé en dépit du traitement sulfoné à la dose de 600 mg par semaine.

Seul le malade n°8 associe améliorations clinique et bactériologique. Les résultats sont discordants pour les malades n°5 et 6: le premier présente une chute marquée de l'index morphologique avec une légère amélioration clinique; le second manifeste une amélioration clinique nette avec une chute modérée de l'index morphologique. Ces décalages se constatent souvent lorsqu'on suit des lépromateux en traitement. Quant aux malades 4 et 9 les améliorations clinique et bactériologique sont de même ordre.

Tableau 5 :

Malades	Évaluation clinique	Réponse clinique
2	aucun changement	0
3	aucun changement	0
4	quelque amélioration	1+
5	légère amélioration	1+
6	amélioration	2+
7	lésions légèrement affaissées	1+
8	amélioration	2+
9	légère amélioration	1+

Tableau 6 :

Mal.	au moment de la sélection				6 mois après				Évaluat.
	Peau	MN	L.O	IM	Peau	MN	L.O	IM	
2	4+		5+	5 %	4+	1+	4+	10 %	-1
3	5+		5+	20 %	5+	3+	3+	40 %	-2
4	4+		4+	10 %	5+	0	3+	5 %	1+
5	5+	2+	4+	30 %	5+	2+	4+	5 %	2+
6	3+		4+	10 %	3+	0	3+	5 %	1+
7	5+		4+	30 %	5+	3+	5+	20 %	1+
8	3+		3+	20 %	5+	2+	3+	5 %	2+
9	4+		4+	10 %	5+	3+	4+	5 %	1+

Tableau 7:

Mal.	Évaluation clinique	Évaluation bactériologique
2	0	-1
3	0	-2
4	1+	1+
5	1+	2+
6	2+	1+
7	1+	1+
8	2+	2+
9	1+	1+

4-2-2. Expérimentaux: Toutes les souches de *M. leprae* provenant de nos 9 malades ont été inoculées à quatre groupes de souris: témoins sans traitement, souris traitées recevant respectivement 0,01 %, 0,001 % et 0,0001 % de DDS dans leur ration alimentaire. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 8. Seule la souche provenant du malade n°6 n'a pas été inoculée à cause du nombre restreint des bacilles obtenus de la pièce de biopsie.

Les bacilles des souches provenant des malades 1, 2 et 7 se sont multipliés au même degré chez toutes les souris: souches hautement résistantes. La multiplication des bacilles des souches provenant des malades 3 et 4 est inhibée chez les souris ayant 0,01 % de DDS dans leur alimentation. Mais elle est survenue chez les autres groupes: 0,001 % et 0,0001 %: souches partiellement résistantes. Les trois souches restant sont trouvées sensibles à toutes les concentrations de DDS jusqu'à ce jour.

Tableau 8 :

Multiplication de <i>M. leprae</i> dans le coussinet plantaire de la souris					
Malad.	Témoins non tr.	Souris traitées à la DDS. Pourcentage de DDS dans l'alimentation			Résultats
		0,01 %	0,001 %	0,0001 %	
1	+	+	+	+	Résistante
2	+	+	+	+	Résistante
3	+	±	+	+	Part. Rés.
4	+	±	+	+	Part. Rés.
5	+	-	-	-	Sensible
6	non	inoculée			
7	+	+	+	+	Résistante
8	+	-	-	-	Sensible
9	+	-	-	-	Sensible

PHOTO DE NOTRE PREMIER CAS PROUVE
DE SULFONO-RESISTANCE : CA MA...L

4-3. Commentaires:

Sur 109 lépromateux traités depuis 5 ans au moins, neuf malades furent sélectionnés pour une recherche de sulfono-résistance secondaire. Les critères de sélections furent cliniques, basés sur l'absence d'amélioration clinique chez des malades en traitement sulfoné depuis plusieurs années, associée à une positivité des frottis cutanés s'accompagnant d'une élévation de l'indice bacillaire et de l'index morphologique.

Dès la suspicion, avant tout essai thérapeutique dans le cadre de la preuve clinique de résistance, une biopsie cutanée de chaque malade (portant sur une lésion active) fut envoyée à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers pour test de sensibilité à la DDS utilisant la technique du coussinet plantaire de la souris.

Tous les malades sélectionnés présentaient cliniquement soit des lépromes rouges cuivrés de forme et de taille variées, soit des plaques ou des placards rouges cuivrés, soit un mélange des différents types de lésions. Seul un malade (malade n°1) présentait une tendance à la lépromatose diffuse avec de nombreux petits lépromes associés à des plaques rouges cuivrées, repartis symétriquement sur l'ensemble du corps. La particularité majeure de ces malades réside dans la forte répartition des lésions lépromateuses au niveau de la peau de l'abdomen chez la majorité d'entre eux.

En fait, il n'y avait au départ aucune différence clinique entre les malades prouvés résistants et ceux améliorés par le traitement supervisé. Il est intéressant de noter que les malades trouvés sulfono-résistants ont reçu au moins 15 ans de la DDS. Il est actuellement impossible d'évaluer cliniquement si un malade est vraiment résistant ou simplement rechuté. Ce dernier type de malades s'améliorent durant la période d'essai thérapeutique. En dépit des nombreuses questions, la plupart de ces malades n'avaient d'avoir été irréguliers à leur traitement.

Tout au long de notre étude, une grande importance a été mise sur la valeur de l'index morphologique pour évaluer l'amélioration bactériologique.

Ceci parce qu'on sait que des malades lépromateux non préalablement traités manifestent une diminution marquée de leur index morphologique au bout de six mois de traitement à la DDS. Les malades manifestant une réponse anormale, ont probablement une infection sulfono-résistante.

Dans l'infection du coussinet plantaire de la souris cinq malades furent prouvés résistants. Ces résultats expérimentaux concordent bien avec les résultats cliniques et bactériologiques chez trois malades: les malades 2, 3 et 7. Chez le malade n°4 partiellement résistant, la preuve clinique de résistance fut établie avec doute. En effet, il a manifesté au bout des six mois d'épreuve thérapeutique une légère amélioration clinique en rapport avec une chute modérée de l'index morphologique.

Les trois malades prouvés partiellement résistants, sont supposés héberger un nombre restreint de *M. leprae* hautement résistants ou un grand nombre de *M. leprae* faiblement résistants. Ceux-ci sont appelés à changer de traitement, car dans un délai plus ou moins long, ils évolueront vers une résistance totale.

Sur la base d'une évidence clinique, PETTIT et al 1964 (60) suspectèrent une sulfono-résistance secondaire chez neuf lépromateux. Huit malades présentaient de nombreux lépromes jaunâtres, brillants. Le dernier manifestait un lépromatose diffuse avec de multiples petits lépromes. Cinq malades furent trouvés résistants par le test de sensibilité à la DDS utilisant le procédé du coussinet plantaire de la souris. Comme chez nos malades aucune différence clinique majeure ne fut établie entre ces cas suspects et les autres lépromateux.

Toutefois, il faut noter que si les malades de PETTIT et al avaient les lobes des oreilles fréquemment frippés avec à leur niveau un indice bacillaire et un index morphologique bas, les nôtres présentaient une infiltration des lobes des oreilles criblés d'un nombre variable de lépromes. Le bilan bactériologique à ce niveau était fortement positif avec un index morphologique élevé.

Des facteurs comme la durée, la posologie et la régularité du traitement sulfoné antérieur ont été incrimés dans l'apparition de souches bacillaires résistantes. Les cas prouvés de PETTIT et al (61) avaient une durée moyenne de traitement de 13-15 ans; ceux de PEARISON (55) 6-7 ans. Aux Indes, TAYLOR et al (80) ont rapporté une durée de chimiothérapie variant de 4-30 ans. Nos malades prouvés résistants ont une durée de sulfonothérapie variant de 15-26 ans. Mais ces observations ne permettent point de déterminer le nombre d'années pris par un malade traité aux sulfones pour devenir résistant.

Quant à la dose et à la régularité, BROWNE (7) suggère un rapport probable entre les faibles doses et l'émergence rapide de souches sulfono-résistances. Les posologies chez nos malades pendant plusieurs années, varient de 1 250 mg bimensuels à 400 mg par semaine. Les doses totales annuelles reçues varient d'un malade à l'autre.

Ces cinq cas prouvés de résistance secondaire au traitement sulfoné sont survenus parmi 109 lépromateux traités depuis cinq ans au moins soit 4,58 % et sur 403 lépromateux régulièrement traités. Toutefois, il faut rappeler que l'Institut MARCHOUX a une épidémiologie particulière: celle d'une grosse concentration de malades multibacillaires avec risque d'autant plus grand de sélection des souches résistantes et de contamination. -

.....
.....
.....
.....
.....

Importance de la sulfono-résistance secondaire en Afrique et au Mali en particulier

La prévalence de la sulfono-résistance acquise n'a pas été étudiée sur une grande échelle en Afrique, entre autres parce que les techniques indispensables sont malgré tout assez complexes et onéreuses. Néanmoins, LANGUILLON en 1969, dans une communication verbale, a mentionné avoir observé des malades cliniquement suspects de résistance. Mais faute de moyens, il n'a pas pu obtenir de confirmation de laboratoire. BROWNE en 1969 (7) a rapporté un cas prouvé au Nigéria. PATTYN, ROLLIER et al 1975 (44) ont décrit 4 cas prouvés au Maroc. Par contre, en Ethiopie, la situation semble plus dramatique avec une incidence annuelle de 3 %. Nous rapportons nous aussi cinq cas prouvés au Mali. Mais malheureusement, tout en montrant que le phénomène existe également en Afrique Occidentale Française, ces résultats ne permettent pas d'établir un chiffre de prévalence.

Le problème mérite néanmoins toute l'attention. En effet, si dans les régions les plus défavorisées du globe, la lutte contre la lèpre à l'aide de la DDS en monothérapie a connu des succès, celles-ci pourraient se voir ruinés si des souches DDS résistantes apparaissaient. En fait, un malade qui développe une sulfono-résistance secondaire ne constitue plus un problème thérapeutique, mais il devient un problème de santé publique. Ceci souligne toute l'importance de la résistance acquise aux sulfonés tant pour le malade lui-même que pour les contacts et les services de santé publique.

5-1. Pour le malade:

Celui-ci observera que sa guérison ne progresse plus. De la récurrence due à l'apparition de souche sulfono-résistante, résultera une nouvelle période de fléchissement de l'état général et l'addition de nouvelles lésions cutanées.

Le malade sera surtout animé par l'idée tant générale dans nos régions que la "lèpre est une maladie incurable". De plus, les nouveaux médicaments appelés à remplacer la DDS dans son traitement présentent une toxicité et des effets secondaires plus marqués que la DDS.

5-2. Pour les contacts:

PETTIT et al 1966 (61) en rapportant les premiers cas prouvés de résistance acquise à la DDS en Malaisie, prédirent que tôt ou tard des cas de sulfono-résistance primaire surviendront. En effet, WATERS et al 1978 (84) font la preuve du premier cas de résistance primaire à la DDS en Malaisie, cas décrit chez le fils d'un malade originel de PETTIT et al 1966. En Ethiopie, où, PEARSON et al (56) ont rapporté déjà 5 malades résistants primaires, la situation semble réellement préoccupante.

La résistance primaire étant fille de la résistance secondaire, si le nombre de lépromateux avec résistance acquise augmente, la probabilité que ceux-ci constituent des sources de *M. leprae* résistants primaires, augmente aussi. Une telle situation écarterait toute possibilité de continuer la lutte antilépreuse avec le médicament peu onéreux, peu toxique et de maniement aisé qu'est la DDS.

5-3. Pour les services de santé publique:

Le bon marché, la faible toxicité et la grande marge de sécurité de la DDS font indiscutablement d'elle le médicament le plus convenable pour le traitement de la lèpre sur une grande échelle par un personnel non qualifié.

Les principes de prévention et de traitement des chimio-résistances sont bien connus et ont été prouvés dans la chimiothérapie de la tuberculose. Ces principes reposent sur une polychimiothérapie initiale. Si deux médicaments ayant des modes d'action différents sont employés, les bacilles résistants à l'un, seront atteints par l'autre.

Mais les premières implications d'une polychimiothérapie sont tout d'abord financières. En effet, les médicaments de "seconde ligne" utilisés dans la lèpre à côté de la DDS (Rifampicine, clofazimine, thiacétazone, éthionamide) sont généralement 100 fois plus chers qu'elle. Nous livrons quelques prix:

- DDS 1 FM le comprimé ;
- Rifampicine 200 FM la capsule de 300 mg ;
- clofazimine 40 FM la gélule.

La nécessité de leur utilisation présentera un défi budgétaire pour les programmes de contrôle de la lèpre. On a calculé qu'il faut, pour traiter un malade sulfono-résistant autant d'argent que pour traiter 1 000 lépreux tuberculoïdes par la DDS.

Toutefois, en Afrique et au Mali en particulier où il n'y a que 10 % de lépromateux, cette polychimiothérapie initiale peut représenter une dépense raisonnable si l'on envisage l'avenir. En effet des doses limitées de Rifampicine données au départ se sont révélées aussi actives que des doses quotidiennes prolongées. Cette rifampicine a l'avantage de nettoyer le réservoir bacillaire et l'on peut ainsi espérer voir les nouveaux cas de maladie régresser notablement dans les années à venir. A l'Institut MARCHOUX, le schéma utilisé pour cette chimiothérapie combinée est le suivant: association Rifampicine et DDS chez tout nouveau lépromateux dépisté. La Rifampicine est administrée soit en dose unique de 1 500 mg (5 capsules de 300 mg) au début du traitement, soit à la dose de 900 mg pendant 8 semaines (900 mg par semaine).

Une autre posologie a été préconisée: 1 200 mg par mois pendant 6 mois. On obtient grâce à ces posologies réduites donc peu onéreuses, tout ce qu'on peut obtenir de la Rifampicine chez un lépromateux, et donc autant qu'en donnant la Rifampicine tous les jours pendant des années, à condition d'enchaîner avec la DDS ou autre bactériostatique sitôt après le coup de balai bactéricide initial de la Rifampicine.

Il faudra envisager de doter le personnel de ce nouvel arsenal thérapeutique rendu accessible par ces nouvelles méthodes. Mais il faut toujours en éviter la monothérapie: un cas de résistance secondaire à la Rifampicine a été déjà rapporté par JACOBSON et al (27) chez un malade sulfono-résistant traité uniquement par ce médicament.

Il faut combattre partout l'affirmation que la Rifampicine est trop chère, affirmation, basée sur la méconnaissance des travaux récents et qui vient parfois bien désastreusement de personnalités médicales appelées à conseiller des organismes dont la vocation est de financer la lutte contre la lèpre. L'avantage des doses initiales de Rifampicine est pourtant évident: coup de balai épidémiologique évitant de nombreuses contaminations, confiance des malades devant les effets spectaculaires, amélioration de l'immunité à médiation cellulaire contrôlée par le test d'inhibition de la migration des macrophages. (Et il est curieux d'entendre soutenir le raisonnement qui suit: "de toute façon, ces lépromateux ont déjà contaminé beaucoup de gens quand on les dépiste". Est-ce donc une raison pour les laisser continuer?

L'enseignement du personnel médical et paramédical sur la recherche de sulfono-résistance d'une part et d'autre part sur la détection des signes de toxicité de ces nouveaux médicaments, doit être poussé. Tous ces facteurs supposent des ressources financières importantes, mais rentables à long terme. L'Afrique ne comptant que 10 % de malades multibacillaires (exigeant un traitement combiné initial), le phénomène de résistance aux sulfones avec toutes ces implications semble un problème d'avenir. Mais si de telles souches de *M. leprae* sulfono-résistantes devenaient fréquentes, tout l'avenir de nos programmes de lutte contre la lèpre s'assombrirait: car nous manquons déjà de personnel qualifié et nos ressources financières sont limitées. Donc: "mieux vaut prévenir que guérir".

.....
.....
.....
.....
.....
.....

CONCLUSION:

La DDS suspension a été expérimentée avec succès à l'Institut MARCHOUX en 1950 par SCHNEIDER et Melle RAYROU (72). En 1953, LAVIRON et al (33) soulignent au 6ème Congrès International sur la lèpre de Madrid, l'efficacité et le côté pratique de cette suspension dans les campagnes de masse. Avec l'appui de L'UNICEF, le Médecin Général RICHEL lance en 1957 à l'aide des sulfones la première grande campagne de lutte contre la lèpre en Afrique Occidentale Française. Depuis lors, le traitement de la maladie de HANSEN par les sulfones n'a cessé de faire tâche d'huile dans la lutte contre cette endémie. Mais cette monothérapie portait en elle un inconvénient: la survenue d'une chimiorésistance secondaire. Ainsi en 1964 PETTIT et al (60) rapportaient les premiers cas prouvés de sulfono-résistance acquise.

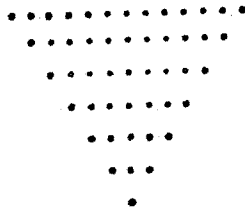
Depuis, de nombreux cas ont été décrits de par le monde. Nous rapportons les cinq premiers cas de résistance secondaire aux sulfones 22 ans après l'introduction de ces médicaments sur une grande échelle en Afrique Occidentale Française. La suspicion de résistance basée sur le manque d'amélioration clinique plusieurs années après le début du traitement sulfoné, a été confirmée par le test de sensibilité de M. leprae à la DDS utilisant la technique d'inoculation au coussinet plantaire de la souris. Trois malades furent trouvés hautement résistants, les deux autres partiellement résistants.

Ces observations démontrent bien que notre région est aussi concernée par le phénomène de chimiorésistance en lèpre et qu'elle va devoir:

- à la lumière de ces observations, attirée l'attention du corps médical et paramédical sur la recherche de cette résistance ;
- instituer chez tous les nouveaux malades multibacillaires (BL et LL) dépistés une polychimiothérapie initiale ;
- mesurer l'impact de l'apparition de souches de M. leprae résistantes à la DDS dans nos programmes de lutte contre la lèpre: problèmes budgétaires, enseignement du personnel médical et paramédical.

Il faut souligner cependant que nos cas ont été diagnostiqués dans un cadre particulier: celui d'un Institut de Recherches où il y a une forte concentration de malades multibacillaires. Ainsi, il n'est pas possible de donner des chiffres de prévalence.

Le problème de chimiorésistance est un problème aigu dans les pays d'Afrique Orientale et préoccupe l'OMS à juste titre. En Afrique de l'Ouest Francophone, nous sommes les premiers à nous être attachés à cette étude. Des études ultérieures entreprises dans d'autres centres et si possible à l'échelon de pays tout entiers permettront de savoir si ce problème se pose avec la même acuité. -



B I B L I O G R A P H I E :

1. ADAMS A.R.D., WATERS M.F.R.
Dapsone-resistant lepromatous leprosy in England
Brit. Med. J., 1966 , 2 (5518) : 872.

2. ADELE (C.P.) Née COIS
Action favorable des doses élevées de sulfone-mère et des associations médicamenteuses sur le délai de blanchissement clinique et bactériologique des lépreux lépromateux.
Thèse Med. Paris 1962, N° 958.

3. BALAKRISHNAN S. and RAMU G.
Blood DDS levels and acetylation rates of sulphadimidine in leprosy patients.
Lepr. India, 1977, 49 (1) : 59-64.

4. BARRET D.F.
Lepromatous leprosy : dapsone resistance.
Proc. R. Soc. Med., 1976, 69 (6) : 391-392.

5. BOULAHBAL M.E.M.
La résistance acquise du bacille tuberculeux aux drogues anti-bacillaires dans la région d'Alger de 1963 à 1967.
Thèse Med. Alger N° 37.

6. BROWNE S.G. et al
Low-dosage oral dapsone - Interim Report
Lepr. India, 1965, 37 (3A) : 299-302.

7. BROWNE S.G.
Dapsone-resistant Mycobacterium leprae in a patient receiving dapsone in low doses.
Int. J. Lepr. 1969, 37 (3) : 291-301.

8. CHATTERJEE K.R., MUKHERJEE K.L., RAY H.N. and JOYTSNA C.
An investigation of the factors concerned in the development of intolerance and resistance in patients with lepromatous leprosy under sulfone therapy.
Int. J. Lepr., 1968, 36 (4) : 667.
9. CHAUDURY S.B.R. and DESIKAN K.V.
Sulfone-resistance in leprosy - A report of three cases.
Lepr. India., 1975, 47 (4) : 283-293.
10. CHAUSSINAND R., VIETTE M.
Prophylaxie et thérapeutique de la lèpre.
Paris, DOIN, 1958, In. 8è, 98 pages.
11. CHOUDHURY S.B.
Clinical recognition and therapeutic confirmation of sulfone resistant leprosy patients.
Lepr. India, 1976, 48 (4 sup) : 784-786.
12. COMMITTEE ON EXPERIMENTAL CHEMOTHERAPY
Experimental chemotherapy in leprosy
Bull. Wld. Hlth. Org., 1976, 53, 425-433.
13. DESSAI A.C., APTE S.N. and BHIDE M.B.
The infectivity of drug resistant cases.
Lepr. India, 1977, 49 (1) : 54-58.
14. ELLARD G.A., GARMON P.T., REES R.J.W. and WATERS M.F.R.
Studies on the determination of the minimal inhibitory concentration of 4-4' diaminodiphenyl-sulfone against *M. leprae*.
Lepr. Rev. 1971, 42, 101.
15. ELLARD G.A.
Pharmacological aspects of the chemotherapy of leprosy
Lepr. Rev., 1975, 46 (suppl.), 41.

16. FAGET G.H., POGGE R.C., JOHANSEN F.A. et al
The promin treatment of leprosy - A progress report.
Publ. Hlth. Rep., 1943, 58, 1729 - 1741.
17. FALL A.
Contribution au traitement de la lèpre par la Rifampicine
Thèse Med. Dakar, 1976, N° 40.
18. FASQUELLE R.
Elements de bactériologie médicale
Paris, 9è éd. Flammarion, 1974, 269 p. tabl. 24 cm.
19. FLOCH H.
La sulfono-résistance du bacille de Hansen.
Archives de l'Institut Pasteur de la GUYANE Française
et de l'Inini, 1957, publ. N° 429.
20. FOURNEAU E., TREFOUEL J., NITTI F., BOVET D.
Rapports entre constitution chimique et activité
thérapeutique dans les séries des phenyl-sulfamide,
diphenyl sulfure, diphenyl sulfoxyde et diphenyl sulfone.
Bull. Acad. Med. 1937, 118, 210-217.
21. GELBER R.H., GOLL H.C., WATERS M.F.R., REES R.J.W.
The pharmacology of sulphetron and its implications
in sulphone resistance.
Lepr. Rev., 1974, 45 (4) : 308-312.
22. GELBER R.H., REES R.J.W.
Dapsone metabolism in patients with dapsone resistant
leprosy.
Am. J. Trop. Med. and Hyg., 1975, 24 (2) : 963-967.
23. HASTINGS R.C.
Growth of sulfone resistant M. leprae in the footpads
of mice fed dapsone.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1977, 156 (3) : 544-545.

24. HOGERZEIL L.A.
Sulfone resistance and its implications
Lepr. Rev., 1977, 48 (2) : 123-125.
25. JACOBSON R.R. and TRAUTMAN J.R.
The treatment of leprosy with sulfones. Faget's original
twenty-two patients. A thirty years follow-up on sulfone
therapy for leprosy.
Int. J. Lepr., 1971, 39 (3) : 726-737.
26. JACOBSON R.R.
Sulphone resistant leprosy : ethiology, incidence and
treatment in the United States.
Int. J. Lepr., 1973, 41 , 684.
27. JACOBSON R.R., HASTINGS R.C.
Rifampin-resistant leprosy
Lancet; 1976, 2 (79-98) : 1304-1305.
28. JOPLING W.H.
Management of sulphone-resistant lepromatous leprosy
Lepr. Rev., 1977, 48 (2) : 127-128.
29. KREIS B.
Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux
médications antibacillaires. Préface du Pr. Etienne Bernard.
Paris, Masson, 1966, 24 em, VIII, 735 p, ill.
30. LANGUILLON J.
La lèpre. 2 fasc. 125 p.
Etudes médicales, 1969, N° 1 et 2.
31. LANGUILLON J., RUSH H., SARRAT H.
La lèpre lépromateuse nodulaire à cellules fusiformes
chez l'Africain. Aspects "histoid" de Wade.
Med. Trop., 1973, 33 (6) : 594-604.

32. LANGUILLON J.
Lèpre.
E.M.C. Mal. inf., 1. 1974, 8038 - F. 10.
33. LAVIRON P., LAURET L., JARDIN C.L.
Contribution à l'étude de la chimiothérapie-retard dans
la lutte antilépreuse en A.C.F. Les suspensions de DDS en
injections bimensuelles
Mem. VIè Cong. Int. lepr. (Madrid), 1953, 230-241.
34. LECHAT M.F.
Sulfone resistance and leprosy control
Int. J. Lepr., 1970, 46 (1) : 65-67.
35. LEIKER D.L. and CARLING D.
Low dosage of DDS
Lepr. Rev., 1966, 37, 27-29.
36. LEWY I., SHEPARD C.C. and FASAL P.
Clofazimine therapy of lepromatous leprosy caused by
dapson-resistant Mycobacterium leprae.
An.J. Trop. Med. Hyg.; 1972, 21 (3) : 315-321.
37. LEVY L. and PETERS J.H.
Susceptibility of Mycobacterium leprae to DDS as a deter-
minant of patient response to acedapsone.
Antimicrob. Agent. Chemoth., 1976, 9, 102.
38. LEVY L., RUBIN G.S., SHESKIN J.
The prevalence of dapson-resistant leprosy in Israel.
Lepr. Rev., 1977, 48 (2) : 107-112.
39. LOWE J.
Treatment of leprosy with diamino diphenyl sulfone by month
Lancet, 1950, 1, 154-160.
40. MEADE T.W. PEARSON J.I.H., REES R.J.W., NORTH W.R.S.
The epidemiology of sulphone-resistant leprosy.
Int. J. Lepr., 1973, 45, 218.

41. MERAD B.K.E.
La résistance primaire du bacille tuberculeux de 1963
à 1967 à Alger
Thèse. Med. Alger, N° 42.
42. MERKLEN F.P.
Données acquises sur les médicaments antihanséniens au
Pavillon de Malte
Acta Leprologica, 1973, 2 (51-52) : 61-72.
43. MORRISSON N. E.
Sulfone resistant states
Int. J. Lepr. 1968, 36 (4) : 652.
44. PATTYN S.R. and JANSSENS P.G.
Experience with mouse foot-pad inoculation of leprosy
bacilli originating from the Congo.
Ann. Soc. Belge. Med. Trop., 1965, 45, 9-16.
45. PATTYN S.R.
Transmission expérimentale de Mycobacterium leprae.
Bull. Ass. Lepr. Lang. française, 1968, 1 (1) : 66-84.
46. PATTYN S.R., ROLLIER R., ROLLIER M.R. et al.
Correlation of laboratory and clinical data during
treatment of leprosy.
Ann. Soc. Bel. Med. Trop., 1972, 52 (6) : 537-548.
47. PATTYN S.R. and SAERENS E.J.
Results of intermittent treatment with dapsone and
rifampicin of mice inoculated with Mycobacterium leprae.
Ann. Soc. Bel. Med. Trop., 1974, 54, (1) : 35-41.
48. PATTYN S.R., ROLLIER R., SAERENS E.J. and ROLLIER M.T.
Initial three months continuous and intermittent therapy
in lepromatous leprosy. A controlled clinical trial.
Preliminary data.
Ann. Soc. Bel. Med. Trop., 1974, 54 (1) : 43-49.

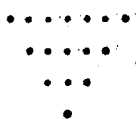
49. PATTYN S.R. ROLLIER M.T. ROLLIER R et al.
A controlled clinical trial of continuous and intermittent rifampicin therapy during an initial three months period in lepromatous leprosy : final analysis.
Lepr. Rev., 1975, 46, 129-139.
50. PATTYN S.R., ROLLIER M.T. ROLLIER R et al.
Sensibilité envers la dapsone, la sulfaméthoxy-pyridazine et l'éthionamide de Mycobacterium leprae provenant de malades traités par ces substances.
Int. J. Lepr., 1975, 43, (4) : 356-363.
51. PATTYN S.R., DOCKX P, ROLLIER M.T. et al.
Mycobacterium leprae persists after treatment with dapsone and rifampicin.
Int. J. Lepr., 1976, 44 (1 et 2) : 154-158.
52. PATTYN S.R.
The effect on the multiplication of Mycobacterium leprae of irregular administration of dapsone to mice - Results of the total minimal inhibitory test.
Ann. Soc. Bel. Med. Trop., 1977, 57 (3) : 175-179.
53. PEARSON J. M. H., PETTIT J.H.S. and REES R. J. W.
Studies on sulfone resistance in leprosy. A case of "partial" resistance.
Int. J. Lepr., 1968, 36 (1) : 171-178.
54. PEARSON J. M. H., REES R.J.W., WATERS M.F.R.
Sulfone resistance in leprosy. A review of one hundred proven clinical cases.
Lancet., 1975, 2 (7924) : 69-72.
55. PEARSON J.M.H., ROSS W.F., REES R.J.W.
DDS resistance in Ethiopia. A progress report
Int. J. Lepr., 1976, 44 (2) : 140.

56. PEARSON J.M.H., CAP J.A., HAILE G.S. and REES R.J.W.
Dapsone-resistant leprosy and its implications
for leprosy control programmes.
Lepr. Rev., 1977, 48 (2) : 83-94.
57. PEARSON J.M.H., HAILE G.S. and REES R.J.W.
Primary dapsone-resistant leprosy
Lepr. Rev., 1977, 48 (2) : 125-132.
58. PETERS J.H. GORDON G.R., LEVY L. et al.
Metabolic disposition of dapsone in patients with
dapsone-resistant leprosy.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1974, 23 (2) : 222-230.
59. PETERS J.G., SHEPARD C.C., GORDON G.R. et al.
The incidence of DDS resistance in lepromatous patients
in Costa Rica : their metabolic disposition of DDS.
Int. J. Lepr., 1976, 44 (1 et 2) : 140.
60. PETTIT J.H.S. and REES R.J.W.
Sulphone resistance in leprosy. An experimental and
clinical study
Lancet, 1964, 2 (7361) : 673-674.
61. PETTIT J.H.S., REES R.J.W. and RIDLEY D.S.
Studies on sulfone resistance in leprosy. Detection of
cases.
Int. J. Lepr., 1966, 34 (4) : 375-390.
62. PETTIT J. H. S., and REES R.J.W.
Studies on sulfone resistance in leprosy. Treatment with a
Riminophenazine derivative (D663).
Int. J. Lepr., 1966, 34 (4) : 391-397.
63. PETTIT J. H. S., REES R. J. W.
Chemotherapeutic trials in leprosy (DDS in low dosage in
the treatment of lepromatous leprosy). A demonstration
pilot study.
Int. J. Lepr. 1967, 35 140 - 148.

64. PFLATZGRAAF R.E.
Letter : Dapsone dosage and drug resistance
Lepr. Rev., 1975, 46 (3) : 235-238.
65. RAMU G. and RAMANUJAM K.
Lower dosage sulphone regimen in leprosy
Lepr. India, 1965, 37 (4) : 293-299.
66. REES R.J.W.
Limited multiplication of acid-fast bacilli in the
footpads of mice inoculated with Mycobacterium leprae.
Brit. J. Exp. Path., 1964, 45 207-218.
67. REES R.J.W.
Enhanced susceptibility of thymectomized and irradiated
mice to injection with Mycobacterium leprae.
Nature, 1966, 657-658.
68. REES R.J.W.
Studies on drug resistance in leprosy using the mouse
foot-pad infection.
Int. J. Lepr., 1968, 36 (4) : 650.
69. REES R. J. W.
Combined therapy in principle and practice for the control
of dapsone resistance.
Lepr. Rev., 1978, 49 (2) : 97-100.
70. RIDLEY D.S. and JOPLING W. H.
Classification of leprosy according to immunity. A five
group system.
Int. J. Lepr., 1966, 34 255 - 273.
71. SAINT-ANDRE P. et LOUVET M.
Bilan de la lutte contre la lèpre en Afrique de l'Ouest
Médecine et Armées, 1975, 3 (10) : 829-834.

72. SCHNEIDER J. et MME RAYROU J.
Traitement de la lèpre par les sulfones. Concentration sanguine et élimination urinaire de la diamino-diphenyl sulfone et d'un de ses dérivés après injections espacées de suspensions huileuses.
Bull. Soc. Path. Ex., 1950, 43 (7-8) : 1 - 11.
73. SHEPARD C.C.
Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy and results of inoculation of mice.
Am. J. Hyg., 1960, 71 , 147-157.
74. SHEPARD C.C.
The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into footpads of mice.
J. Exp. Med. , 1960, 112 , 445-454.
75. SHEPARD C.C.
Multiplication of Mycobacterium leprae in the footpads of the mouse.
Int. J. Lepr. , 1960 , 30 , 291-306.
76. SHEPARD C.C. and CHANG Y. T.
Effect of several antileprosy drugs on multiplication of human leprosy bacilli in footpads of mice.
Proc. Soc. Exp. Biol.Med. , 1962, 109, 636-638.
77. SHEPARD C.C., DOROTHY H and HABAS J.A.
Sensitivity of Mycobacterium leprae to low levels of 4-4' diaminodiphenyl sulfone.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. , 1966, 122 , 893-896.
78. SHEPARD C.C.
Activity of repository sulfones against Mycobacterium leprae in mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 124, 430-433.

79. STYBLO K.
Coordination of the tuberculosis and leprosy control
concept of the development of coordinated methods
Int. Un. Against Tuberculosis - 1978.
80. TAYLOR P. M., CHACKO C. J. G. and JOB C. K.
Study of sulphone resistance in leprosy patients in India.
Lepr. Rev. , 1976, 47 (1) : 5 - 11.
81. WARREN G.
Clinical assessment and management of dapsone-resistant
leprosy for the field worker.
Lepr. Rev. , 1977, 48 (2) : 113 - 121.
82. WATERS M. F. R. , REES R. J. W. Mc., DOUGALL A. C. et al
Ten years of dapsone in lepromatous leprosy : clinical,
bacteriological and histological assessment and the
findings of viable leprosy bacilli.
Lepr. Rev. , 1974 , 45 , 289-298.
83. WATERS M. F. R.
Chemotherapeutic problems in leprosy control programmes.
W. H. O. Experts Committee on leprosy. Geneva 1976.
84. WATERS M. F. R.
The diagnosis and Management of Dapsone-resistant leprosy
Lepr. Rev. , 1977 , 48 (2) : 95-105.
85. WATERS M. F. R. LAING A. B. G. and REES R. J. W.
Proven primary dapsone resistance in leprosy - A case report.
Lepr. Rev. , 1978 , 49 (2) : 127 - 130.
86. WOLCOTT R. R. and ROSS S. R. H.
Exacerbation of leprosy during present day treatment.
Int. J. Lepr. 1953 , 21 , 437-440. -



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, 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 s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les 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.
