

Ministère de l'Éducation Nationale

République du MALI
Un Peuple - Un But - Une Foi

Direction Nationale de
l'Enseignement Supérieur

Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie

Année 1991

No.....

**EVALUATION A LONG TERME DU TRAITEMENT
PAR DOSE UNIQUE DE 1500 mg DE RIFAMPICINE
CHEZ 218 LEPREUX MULTIBACILLAIRES
PRECEDEMMENT TRAITES PAR DDS**

T H E S E

*Présentée et soutenue publiquement le 14 Mars 1992
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie*

Par Monsieur Ousmane Cheick FAYE

*Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)*

J U R Y

Président : *Professeur Souleymane SANGARE*

Membres : *Docteur Pierre BOBIN*

Docteur Somita KEITA

Docteur Pierre JAMET (Directeur de Thèse)

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSITAIRE 1991-1992

LISTE DES PROFESSEURS

Professeur ISSA TRAORE	Doyen
Professeur BOUBACAR S.CISSE	Premier Assesseur
Professeur Amadou DOLO	Deuxième Assesseur
Docteur Bernard CHANFREAU	Conseiller technique
Professeur Bakary M.CISSE	Secrétaire Général

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGRGES

Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chef D E R de Chirurgie
Professeur Mamadou Lamine TRAORE	Chirurgie Générale
Professeur Aloiu BA	Ophtalmologie
Professeur Bocar SALL	Ortho.Traumat.Sécourisme
Professeur Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Professeur Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumato
Professeur Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Madame SY Aida SOW	Gynéco-Obstétrique
Docteur Kalilou OUATTARA	Urologie
Docteur Mamadou L. DIOMBANA	Odonto-Stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Docteur Salif Diakitè	Gynéco-Obstétrique
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Docteur Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L.
Docteur Mme DIANE F.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Docteur Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Docteur Sidi Yaya TOURE	Anesth.-Réanimation
Docteur Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale
Docteur Sékou SIDIBE	Ortho.Traumatologie
Docteur A.K.TRAORE DIT DIOP	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE	Microbiologie
Professeur Siné BAYO	Anatomie-Path.
Professeur Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Professeur Yaya FOFANA	Hématologie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE	Biologie
Professeur Amadou DIALLO	Chef D E R Sciences Fond.

3. DOCTEURS 3° CYCLE

Professeur Moussa HARAMA	Chimie organique
Professeur Massa SANOGO	Chimie analytique

Professeur Bakary M. CISSE	Biochimie
Professeur Mahamadou CISSE	Biologie
Professeur Sekou F.M.TRAORE	Entomologie médicale
Professeur Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Professeur N'yenigue S.KOITA	Chimie organique

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Docteur Abderhamane S. MAIGA	Parasitologie
Docteur Anatole TOUNKARA	Immunologie
Docteur Amadou TOURE	Histo-Embryologie

5. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Docteur Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Abdoulaye Ag RHALY	Chef D E R MEDECINE
Professeur Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Professeur Aly GUINDO	Gastro-Enterologie
Professeur Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Professeur Mahamane MAIGA	Néphrologie
Professeur Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Professeur Baba KOUMARE	Psychiatrie
Professeur Moussa TRAORE	Neurologie
Professeur Issa TRAORE	Radiologie
Professeur Mamamdou M. KEITA	Pédiatrie
Professeur Eric PICHARD	Médecine Interne
Professeur Toumani SIDIBE	Pédiatrie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Abdel Kader TRAORE	Med. Interne
Docteur Moussa Y. MAIGA	Gastroenterologie
Docteur Balla COULIBAMY	Pédiatrie
Docteur Boubacar DIALLO	Cardiologie
Docteur Dapa Ali DIALLO	Hémato-Médec. Interne
Docteur Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Docteur Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie
Docteur Hamar A. TRAORE	Medecine Interne

D E R de SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE	Toxicologie
---------------------------	-------------

2. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boukassoum HAIDARA	Législ. Gest. Pharm.
Docteur Elimane MARIKO	Pharmacodynamie
Docteur Arouna KEITA	Matieres Médicales
Docteur Ousmane DOUMBIA	Chef D E R SCES PHARM.

Docteur Drissa DIALLO

Matières Médicales

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Sidi Yaya SIMAGA
Docteur Hubert BALIQUE

Santé Publique (chef D.E.R.)
Maitre de conf. Santé Pub.

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Moussa A..MAIGA Santé Publique
Docteur Bernard CHANFREAU Santé Publique
Docteur Pascal FABRE Santé Publique
Docteur Bocar G.TOURE Santé Publique

CHARGES DE COURS

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

ASSISTANTS

Docteur Nouhoum ONGOIBA Chirurgie
Docteur Saharé FONGORO Néphrologie
Docteur Bakoroba COULIBALY Psychiatrie
Docteur Benoît KOUMARE Chimie Analytique
Docteur Ababacar I.MAIGA Toxicologie
Docteur Mamadou DEMBELE Médecine Interne

C E S

Docteur Daba SOGODOGO Chirurgie Générale
Docteur Georges YAYA (Centrafrique) Ophtalmologie
Docteur Abdou ISSA (NIGER) Ophtalmologie
Docteur Amadou DIALLO (Sénégal) Ophtalmologie
Docteur Askia Mohamed (NIGER) Ophtalmologie
Docteur Oumar BORE Ophtalmologie
Docteur N'DJIKAM Jonas (CAMEROUN) Ophtalmologie
Docteur DEZOUNBE Djoro (TCHAD) Ophtalmologie
Docteur Aboubacrine A.MAIGA Santé publique
Docteur Dababou SIMPARA Chirurgie Générale
Docteur Mahamane TRAORE Chirurgie Générale
Docteur Mohamed Ag BENDECH Santé Publique
Docteur Mamadou MAIGA Dermatologie

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur J.P.BISSET

Biophysique

Professeur F.ROUX	Biophysique
Professeur G.FARNARIER	Physiologie
Professeur G.GRAS	Hydrologie
Professeur E.A.YAPO	Biochimie
Professeur Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Professeur Mamadou BADIANE	Pharmacie Chimique
Professeur Issa LO	Législation

PERSONNELS RESSOURCES

Docteur Madani TOURE	H.G.T.
Docteur Tahirou BA	H.G.T.
Docteur Amadou MARIKO	H.G.T.
Docteur Badi KEITA	H.G.T.
Docteur Antoine NIANTAO	H.G.T.
Docteur Kassim SANOGO	H.G.T.
Docteur Yéya I.MAIGA	I.N.R.S.P.
Docteur Chompere KONE	I.N.R.S.P.
Docteur Adama SANOGO	I.N.R.S.P.
Docteur BA Marie P.DIALLO	I.N.R.S.P.
Docteur Almahdy DICKO	P.M.I.SOGONINKO
Docteur Mohamed TRAORE	KATI
Docteur Arkia DIALLO	P.M.I.CENTRALE
Docteur Reznikoff	IOTA
Docteur TRAORE J.THOMAS	IOTA
Docteur P.BOBIN	I.MARCHOUX
Docteur A.DELAYE	H.P.G.

D E D I C A C E S

Je dédie ce travail :

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS Mamadou FAYE, Mamadou KONE,
Khaddy N'DIAYE, Korotoumou KONE.
Molobaly COULIBALY "KORO"

A MON PERE CHEICK AMADOU FAYE

Ton courage, ta discrétion, ton amour pour tes enfants et ton comportement envers tes parents me serviront de modèle.

Je voudrais t'exprimer toute ma reconnaissance et tout mon amour. Puisse le tout puissant vous accorder longue vie.

A MA MERE OUMOU KONE

Tu as toujours été à mes côtés. Grâce à toi je soutiens cette thèse aujourd'hui. Du fond du coeur, je t'exprime toute ma reconnaissance. Puisse le tout puissant te laisser sous mes yeux aussi longtemps que je voudrais.

A LA MEMOIRE DE FEU SAMBA T. KONE ET A SES FEMMES HAWA CISSE,
BINTOU TOURE

Vous qui avez su supporter toutes mes caprices et achever mon éducation. Trouvez ici l'expression de toute ma reconnaissance. Puisse le tout puissant me donner la force, la patience d'en faire autant pour vos enfants.

A MON ONCLE OUMAR KONE

Tes conseils, ton expérience et ta bravoure me serviront de modèle toute la vie.

A MONSIEUR BREHIMA ET MADAME AMINATA mille pensées.

A MON HOMONYME OUSMANE FAYE

A KOUDEDIA SAMOURA, DJELIKA SIDIBE, ZEINAB FOMBA

A TOUS MES ONCLES, TANTES, FRERES, SOEURS, COUSINS, COUSINES.

R E M E R C I E M E N T S

Nos remerciements vont à l'endroit de :

NOS MAITRES ET JUGES :

Monsieur le Professeur Souleymane SANGARE,

Votre devouement, votre courage pour la défense des intérêts de nous étudiants suscite l'admiration de tous. En acceptant de présider cette thèse, vous nous faites un honneur auquel nous sommes très sensibles. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de toute notre considération.

Monsieur le Docteur Pierre BOBIN,

Nous sommes épatés par votre disponibilité, votre courage, votre excellente compréhension et votre attachement si profond à la formation des jeunes cadres. Malgré vos occupations multiples vous avez toujours suivi cette thèse. Nous sommes plus que jamais heureux aujourd'hui de vous voir siéger parmi nos juges. Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.

Monsieur le Docteur Somita KEITA,

Nous sommes séduits par la simplicité, l'amabilité avec laquelle vous nous avez toujours reçu. Veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

Monsieur le Docteur Pierre JAMET,

pour sa générosité, son sens humain exceptionnel. Occasion m'est offerte de vous remercier pour tous vos bienfaits et les appris au cours de mon stage.

Veillez croire en l'expression de mes sentiments respectueux et dévoués. Très haute considération.

Nos remerciements vont également à :

Monsieur le Professeur Stefan PATTYN,
pour nous avoir si aimablement fourni les images
histologiques et effectué les premières inoculations.

Monsieur le Professeur Guy DISCAMPS,
pour la lecture des coupes histologiques

Monsieur le Professeur Eric PICHARD,
pour la voie qu'il m'a tracée. Je vous rend mille
hommages

Monsieur les Docteurs TRAORE Modibo, DIAKITE Sayon et tout le
personnel de Santé de FANA.

Monsieur le Docteur Issa TRAORE et tout le personnel de
l'Animalerie Expérimentale.

Monsieur le Docteur Léopold BLANC et tout le personnel de
l'Epi-Formation de l'Institut Marchoux.
pour votre patience et le concours apporté en ce qui concerne les
analyses statistiques et la confection de ce document.

Monsieur le Professeur Abdramane TOUNKARA et tout le personnel de
l'unité Biologie.

Monsieur le Docteur Abdoulaye DIALLO et tout le personnel de
l'unité Chirurgie réhabilitation.

Monsieur le Docteur Ibrahim COULIBALY et tout le personnel de la
pharmacie Centrale et Annexe

Monsieur le Docteur Papa Malick SYLLA,

Monsieur le Docteur Jean Michel HALNA

Monsieur le Docteur Antoine MAHE et tout le personnel de l'Unité
Dermatolo-léprologie.

Monsieur Hamet Cissé et tout le personnel de l'administration.

Mon ami le Docteur Samba O. SOW et Madame pour l'accueil très
chaleureux dont j'ai toujours fait l'objet dans leur foyer. Puisse
le Maître des Cieux resserrer nos liens d'amitié afin qu'ensemble
un jour nous fassions revivre nos ambitions.

Tout le personnel de la Léprologie : Fanto TRAORE, Abdoulaye
Touré, Soeur Ruffine charmand, Soeur Honorine, G Doumbia, Mme
DIAKITE Rokia, Fanta BORE, Hamadoun TRAORE, Madou DIALLO, Adama
COULIBALY, Karamoko DEBA, Bréhima DJIRE, Ousmane SANGARE sans
lesquels cette thèse n'aurait pas lieu. Du fond du coeur toute
ma reconnaissance...

Tous mes amis et à tous ceux qui d'une manière ou d'une autre ont
contribué à la réalisation de ce travail.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES DANS LE TEXTE

AM : années/malades

DDS : diamino-diphényl-sulfone ou Dapsone ou Disulone

EOST : en observation sans traitement

ENL : érythème noueux lépreux

IB : indice bactériologique

IB max : indice bactériologique maximum

IB1 : indice bactériologique maximum au moment du traitement par la dose unique de 1500 mg de rifampicine

IM : indice morphologique

lèpre:

I : indéterminée

TT : lèpre tuberculoïde polaire

BT : lèpre borderline tuberculoïde

BB : lèpre borderline borderline ou borderline proprement dite

BL : lèpre borderline lépromateuse

LL : lèpre lépromateuse polaire

MB : multibacillaire

M.leprae : Mycobactérium leprae

MN : mucus nasal

OMS : organisation mondiale de la santé

PB : paucibacillaire

PCT OMS : polychimiothérapie recommandée par l'OMS

RD: réaction de dégradation

RDC : rayer des contrôles

RMP : rifampicine

RR : réaction reverse

TTL : test de transformation lymphoblastique

S O M M A I R E

	Pages
I. INTRODUCTION.....	1
II. GENERALITES SUR LA LEPRE.....	4
A/ Epidémiologie.....	5
1. Aperçu historique.....	5
2. Prévalence de la maladie et répartition géographique...	5
3. L'agent pathogène.....	6
3.1. Technique de mise en évidence (bacilloscopie).....	6
3.1.1. Principe de la bacilloscopie.....	6
3.1.2. Morphologie de <u>M. leprae</u>	7
3.2. Intérêt de la bacilloscopie	8
3.3. Croissance de <u>M. leprae</u>	8
3.4. Persistance de <u>M. leprae</u>	9
4. Sources d'infection et transmission.....	9
B/ Physiopathologie de l'infection par <u>M. leprae</u>	10
C/ Etude clinique.....	12
1. Lésions dermatologiques.....	12
2. Lésions nerveuses.....	13
3. Mutilations et autres déformations.....	13
4. Formes cliniques et classification.....	13
5. Etats réactionnels.....	14
D/ Diagnostic.....	18
1. Diagnostic positif.....	18
2. Diagnostic différentiel.....	18
2.1. Diagnostic différentiel avec les lésions dermatologiques.....	18
2.1.1. Discussion avec une macule indéterminée....	19
2.1.2. Discussion avec les lésions tuberculoides..	19
2.1.3. Discussion avec les lésions nodulaires la lèpre lépromateuse.....	19
2.1.4. Diagnostic différentiel des états réactionnels.....	19
2.2. Diagnostic différentiel des lésions nerveuses.....	20
2.3. Diagnostic différentiel des mutilations et autres déformations.....	20
E/ Traitement.....	21
1. La diamino-diphényl-sulfone (DDS).....	21
2. La rifampicine.....	22
3. La clofazimine	23
4. La Polychimiothérapie.....	24

III. MATERIELS ET METHODES.....	26
1. Matériels.....	27
1.1 Justification et objectifs du traitement 1500 RMP..	27
1.2 Patients traités par 1500 RMP.....	28
1.2.1 Caractéristiques des patients.....	28
1.2.2 Nombre de malades	29
1.2.3 Traitement des patients avant la dose unique de 1500 RMP.....	29
1.2.4 Traitement des patients par la dose unique	30
1.2.4.1 Bilan de prétraitement.....	30
1.2.4.2 Le traitement par la dose unique.....	30
1.2.4.3 Recherche d'effets secondaires.....	30
1.3 La surveillance post-thérapeutique.....	30
2. Méthode d'évaluation du traitement 1500 RMP.....	31
2.1 Sélection des dossiers	31
2.2 Révision des listes et sélection des patients.....	31
2.3 Convocation des malades.....	32
2.4 Examen des malades sélectionnés.....	32
2.4.1 Examen clinique.....	32
2.4.2 Examens paracliniques.....	33
2.4.2.1 Bacilloscopie.....	33
2.4.2.2 Intradermoréaction de Mitsuda.....	33
2.4.2.3 Histologie.....	33
2.4.2.4 Inoculation à la souris.....	34
2.5 Critères de diagnostic des rechutes.....	35
2.6 Traitement des patients après la rechute.....	36
2.7 Analyse des données.....	37
2.7.1 Logiciel informatique "EPI5"	37
2.7.2 Méthode actuarielle des tables de survie	38
2.7.3 Taux bruts de rechute	38
2.7.4 Taux de rechute pour 100 années/malades.....	38
2.7.5 Médiane du délai d'apparition de la rechute.....	38
IV. RESULTATS	40
1. Caractéristiques générales des patients traités par 1500 RMP retenus pour l'étude.....	41
2. Les malades revus.....	42
3. Les rechutes.....	42
3.1 Rappel des critères de rechute.....	42
3.2 Nombre de rechutes.....	42
3.3 Caractéristiques générales des patients qui ont rechuté	43
3.3.1 Traitement avant 1500 RMP.....	43
3.3.2 L'indice bactériologique maximum au moment du traitement par la dose unique de 1500 mg de RMP..	45
3.3.3 Le délai d'apparition de la rechute.....	45
3.3.4 Le bilan de rechute.....	47
3.3.4.1 Clinique.....	47
3.3.4.2 Bacilloscopie.....	47
3.3.4.3 Histologie.....	48
3.3.4.4 Viabilité des bacilles et antibiogramme...	48

4. Analyse statistique des données	51
4.1 Taux bruts de rechute.....	51
4.2 Taux de rechute pour 100 années/malades.....	52
4.3 Probabilités de rechute ou risques de rechute.....	52
4.4 Facteurs de risque de rechute.....	54
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	56
1. Difficultés rencontrées	57
1.1 Difficultés liées au traitement 1500 RMP.....	57
1.2. Difficultés liées à l'exploitation des dossiers....	57
1.3. Autres difficultés	58
2. Validité des 21 cas de rechute	58
3. Delai d'apparition des rechutes	64
3.1. Delai d'apparition de la première rechute.....	64
3.2. Médiane du délai d'apparition de la rechute.....	64
4. Taux de rechute	65
4.1. Taux brut de rechute.....	65
4.2. Taux de rechute pour 100 années/malades.....	66
4.3. Probabilités de rechute ou risque de rechute.....	68
5. Facteurs de risque de rechute	70
5.1. Indice bactériologique au moment du traitement 1500 RMP.....	70
5.2. Autres facteurs de risque de rechute recherchés....	70
6. Etude de la sensibilité à la RMP et la DDS des souches de bacilles inoculées	72
6.1. Sensibilité à la RMP.....	72
6.2. Sensibilité à la DDS.....	72
VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATION	73
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	
VIII. ANNEXES	

FICHE SIGNALÉTIQUE

TITRE DE LA THESE : Evaluation à long terme du traitement par dose unique de 1500 mg de rifampicine chez 218 lépreux multibacillaires précédemment traités par DDS.

AUTEUR : Monsieur Ousmane Cheick FAYE.

ANNEE : 1991

PAYS D'ORIGINE : MALI

LIEUX DE DEPOT : Bibliothèque de l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie. BP. 1805. Bamako -MALI-

Institut MARCHOUX. BP. 251 Bamako -MALI-

SECTEUR D'INTERET : lèpre

RESUME

En 1982, il a été décidé à l'Institut Marchoux de rayer des contrôles tous les patients multibacillaires sous monothérapie par DDS au long cours après leur avoir donné une dose unique de 1500 mg de rifampicine en espérant prévenir les rechutes.

Parmi les 266 patients traités avec ce schéma, notre travail a porté sur 218 malades.

L'étude a commencé en novembre 1989 et a pris fin en mai 1991.

Sur les 218 patients retenus pour l'étude, 188 ont été revus au moins une fois après la fin du traitement.

21 cas de rechute ont été dépistés.

La première rechute a été observée 18 mois après le traitement et la dernière 94 mois après le traitement.

Le taux brut de rechute a été de 9,6 % (21/218) et le taux de rechute pour 100 années/malades de 2 %.

Le risque cumulé de rechute pour les sept premières années qui ont suivi la fin du traitement est de 11,35 %.

L'inoculation à la souris a été effectuée pour 18 patients. 13 ont eu un test de viabilité positif.

Aucune résistance à la RMP n'a été notée. Par contre nous avons observé un cas de résistance intermédiaire à la DDS.

Pour de multiples raisons de méthodologie qui sont discutées dans la thèse nous n'avons pas pu faire une vraie comparaison (au sens statistique du terme) entre nos résultats et ceux observés par les équipes qui ont simplement arrêté la monothérapie des patients négatifs.

Les résultats actuels ne nous permettent pas de dire si la prescription des 1500 mg de RMP à nos patients multibacillaires a diminué le risque de rechute à long terme.

MOTS CLES : Lèpre Multibacillaire - DDS - Dose unique de 1500 mg de rifampicine.



I. INTRODUCTION

L'une des préoccupations majeures de l'Institut Marchoux est la recherche appliquée dans le domaine de la lutte antilépreuse. De nombreux essais de médicaments antilépreux y ont été réalisés en collaboration avec d'autres structures de recherche (22). Outre ces essais, des schémas thérapeutiques ont également été utilisés sans qu'il s'agisse d'essais thérapeutiques au sens strict du terme (22).

Notre travail porte sur l'un de ces schémas thérapeutiques appelé "1500 RMP". Les patients ayant reçu ce traitement étaient pour la plupart des multibacillaires "inactivés"(*) qui recevaient encore la Diamino-diphényl-sulfone (DDS) en monothérapie à l'Institut Marchoux. Pour des raisons que nous reverrons plus loin, il avait été décidé d'arrêter tout traitement spécifique chez de tels patients après leur avoir administré une dose unique de 1500 mg de rifampicine (RMP) comme dans certains pays où la même attitude thérapeutique avait été adoptée (32).

Après cette prise unique, bien que ces patients aient été rayés des contrôles cliniques (RDC), certains d'entre eux consultaient de temps à autre pour des affections intercurrentes. C'est à l'occasion de telles consultations que les premières rechutes ont été diagnostiquées (plus d'une dizaine).

(*) tout lépreux ne présentant aucun signe d'activité clinique et dont les examens bactériologiques sont négatifs (Comité OMS d'Experts de la lèpre) (30).

Devant le nombre croissant des rechutes, il nous a paru intéressant de faire une étude retrospective avec 8 ans de recul de ce traitement qui semblait séduisant sur le plan opérationnel, puisque généralement les patients inactivés par la DDS sont directement mis en observation sans traitement (EOST) (4, 16)

L'objectif principal de ce travail est :

- **évaluer le traitement "1500 RMP" en termes de taux de rechute par le calcul :**
 - * des taux bruts de rechute,
 - * des taux de rechute pour 100 années/malades (ou person-years).
 - * de la probabilité cumulée de rechute (risque de rechute) par année de recul à l'aide de la méthode des tables de survie.

Secondairement, nous allons :

- déterminer la médiane du délai d'apparition des rechutes ;
- rechercher les éventuels facteurs de risque de rechute ;
- étudier la sensibilité à la RMP et la DDS des bacilles isolés des patients qui rechutent.

II. GENERALITES SUR LA LEPRE

La lèpre est une maladie infectieuse, contagieuse et chronique. Elle est causée par un bacille : le Mycobactérium leprae qui a une affinité particulière pour la peau et nerfs périphériques (40).

A/ Epidémiologie

1. Aperçu historique

La lèpre est l'un des plus vieux fléaux de l'humanité.

Connue depuis l'antiquité en Inde (40) , Chine (20) , Japon (2), Egypte (40), elle a sévi en Europe pour décliner vers le XVème siècle.

Elle n'est apparue semble t-il en Amérique (40), qu'après la conquête du continent, au XVIème siècle, importée par les émigrants originaires de pays endémiques (Europe, Afrique).

En Afrique la lèpre se serait propagée depuis le Moyen Orient le long des grandes voies de communication.

2. Prévalence de la maladie et répartition géographique

La distribution de la lèpre à travers le monde est loin d'être uniforme. Les pays en voie de développement sont les plus touchés (26). Les fortes prévalences sont observées en Afrique Centrale et au Sud-Est de l'Asie (fig.1) (26).

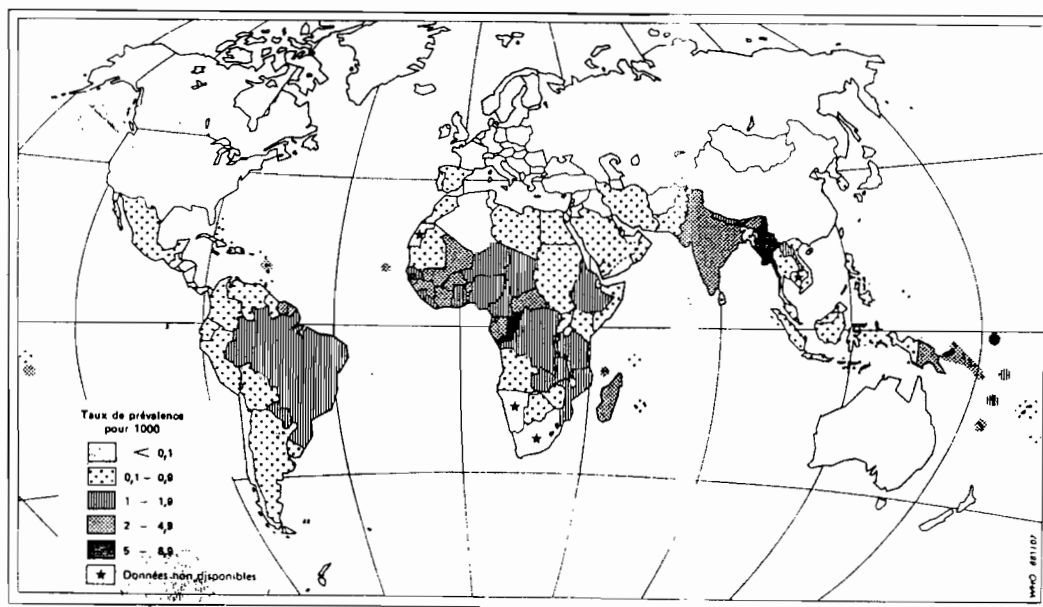


Fig.1 : Prévalence des cas de lèpre enregistrés dans le monde en 1987 d'après l'OMS .

L'OMS estime (37) que la prévalence de la lèpre clinique dans le monde (1985) est de l'ordre de 11,5 millions (alors qu'il n'y en a que 5,3 millions d'enregistrés effectivement). L'Inde serait le pays le plus touché avec 4 millions de lépreux soit le tiers du total mondial.

"Aujourd'hui plus d'1,6 milliard de personnes sont soumis au risque d'infection par M. leprae" (26).

3. L'agent pathogène

3.1 Technique de mise en évidence (bacilloscopie)

3.1.1 Principe de la bacilloscopie

La bacilloscopie repose sur la recherche du bacille dans les frottis faits à partir de "pulpe dermique" et du mucus nasal (MN), selon une technique bien standardisée (19).

L'interprétation se fait suivant l'échelle de RIDLEY (30) qui donne l'indice bactériologique (IB) du frottis :

- 0 : pas de bacille dans 100 champs examinés
- 1+ : 1 à 10 bacilles en moyenne dans 100 champs examinés
- 2+ : 1 à 10 bacilles en moyenne dans 10 champs examinés
- 3+ : 1 à 10 bacilles en moyenne par champ examiné
- 4+ : 10 à 100 bacilles en moyenne par champ examiné
- 5+ : 100 à 1000 bacilles en moyenne par champ examiné
- 6+ : plus de 1000 bacilles par champ examiné

3.1.2 Morphologie de *M. leprae*

En microscopie optique, après coloration par la méthode de Ziehl Nielsen (19), le bacille apparaît rouge vif sur le fond bleu de la préparation (40). Il peut se voir isolé ou associé à d'autres bacilles formant de petits amas arrondis de 50 à 100 microns (μ) appelés **globi** (17). On pourrait distinguer :

- le bacille "**bien coloré**" de façon uniforme en batonnet immobile, rectiligne ou légèrement incurvé, aux extrémités arrondies et mesurant 2 à 8 μ de long sur 0,2 à 0,5 μ de large (19).
- le bacille "**granuleux**".

On pense que les bacilles bien colorés seraient des germes "vivants" capables de se multiplier chez la souris. Par contre les bacilles granuleux (généralement rencontrés chez les patients traités ou en traitement) seraient des germes "**dégénérés**" (30).

L'**indice morphologique** (IM), employé pour décrire l'aspect des bacilles, est le rapport du nombre de bacilles bien colorés sur le nombre total de bacilles comptés dans le frottis examiné (40).

3.2 Intérêt de la bacilloscopie

-8-

Si l'examen clinique du malade est une étape essentielle dans la lèpre, l'examen bacilloscopique est un complément indispensable. Dans le cadre de la polychimiothérapie (PCT), il permet de catégoriser les malades en paucibacillaire (PB) et multibacillaire (MB) et de poser l'indication thérapeutique.

En matière de recherche, la bacilloscopie permet également de suivre l'évolution de l'IB chez le malade en traitement et le malade sous surveillance après traitement, de dépister une rechute et souvent de la différencier d'une réaction reverse.

3.3 Croissance de M. leprae

M. leprae est un parasite intracellulaire obligatoire (17), incultivable sur milieu artificiel. En outre, il ne se multiplie (5) en dehors de l'homme que chez un nombre très limité d'espèces animales : le tatou, la souris normale, la souris Nude. Le temps de multiplication de M. leprae est en moyenne de 14 jours (17). Chez la souris normale, M. leprae se multiplie dans le coussinet plantaire à condition toutefois de ne pas injecter plus de 1000 à 10.000 germes (30). Si l'on injecte d'emblée 10^6 germes ou plus, la multiplication ne se produirait pas. On admet que la dose minimale infectante de bacilles pour la souris serait de l'ordre de 1 à 3 germes (30).

A propos de la période d'incubation de la lèpre, la plupart des léprologues admettent généralement qu'elle dure entre deux à cinq ans (17). Mais théoriquement un seul bacille avec un temps de génération de 14 jours peut en un an (52 semaines) donner $6.7 \cdot 10^7$ bacilles (32).

Nous avons obtenu ce chiffre en appliquant la formule mathématique (**suites numériques**) ci-dessous et en considérant que la multiplication des bacilles est uniforme dans le temps :

$$Nt = (2)^n$$

Nt = nombre de bacilles au temps **t**

n = nombre de temps de génération de M. leprae contenu dans le temps "t".

3.4 Persistance de M. leprae

"Les M. leprae viables parfaitement sensibles aux médicaments et pourtant capables de survivre de nombreuses années, chez les lépromateux en dépit de la présence du même médicament à une concentration bactéricide sont qualifiés de **persistants**" (5).

Ces bacilles persistants se trouveraient dans un état de faible activité métabolique (26) sans multiplication. Mais parfois certains d'entre eux peuvent se multiplier à nouveau, occasionnant ainsi une rechute dans les cas où le traitement avait été arrêté. Les bacilles persistants ont été mis en évidence par plusieurs auteurs (12, 28, 42).

Malheureusement jusqu'ici aucun médicament même la RMP ne semble capable ni isolément, ni en association, d'éliminer les M. leprae persistants (26).

4. Sources d'infection et transmission

L'homme malade reste le principal réservoir de germes. Le pouvoir infectieux des malades multibacillaires (MB) est 4 à 11 fois plus grand (25) que celui des paucibacillaires (PB) .

Le mode exact de contamination reste meconnu. Mais il est vraisemblable que M. leprae est le plus souvent transmis par le jetage nasal qui constitue une importante porte de sortie du bacille (40).

La porte d'entrée du bacille semble être respiratoire et cutanée (40, 17).

B/ Physiopathologie de l'infection par M. leprae

Elle permet de comprendre le mécanisme d'action de M. leprae et les différentes formes cliniques de la maladie.

On ne sait pas exactement comment M. leprae pénètre dans l'organisme (30). Mais une fois le bacille installé, l'évolution ultérieure de la maladie dépend de la résistance que lui oppose l'organisme contaminé (immunité à médiation cellulaire qui dépend des lymphocytes T).

Dans le cas le plus favorable, la résistance du sujet est bonne :

- l'introduction du bacille entraîne une activation des défenses immunitaires qui aboutit à sa destruction et à la regression de la maladie. L'infection passe alors inaperçue.
- Dans un certain nombre de cas, il se développe une lèpre indéterminée qui peut guérir spontanément ou évoluer vers la **forme tuberculoïde** (forme allergique de la maladie). L'immunité du patient reste stable. La multiplication du bacille est limitée (30) et le nombre ne dépasse guère 10^4 . La bacilloscopie ne detecte pas ou detecte peu de bacilles (30).

Dans le cas défavorable, l'organisme n'oppose aucune résistance. Après la phase indéterminée, les bacilles se multiplient et envahissent tous les tissus. On retrouve le germe dans le sang, la peau, les nerfs périphériques, les muscles et les muqueuses respiratoires (nasale et laryngée). Le malade peut héberger jusqu'à 10^{12} bacilles (30). Les ganglions lymphatiques sont envahis : **C'est la forme lépromateuse.**

Les formes tuberculoïde et lépromateuse constituent les formes **polaires** de la maladie. Entre ces deux formes, se trouvent les formes **interpolaires** appelées **Borderline**. Dans ce cas, l'immunité du patient est instable, et peut varier au cours de l'évolution de la maladie. La progression peut se faire soit vers le pôle lépromateux (**réaction de dégradation immunitaire**), soit vers le pôle tuberculoïde (**réaction reverse**). Ces deux réactions ont des caractères cliniques et histopathologiques bien définis (36).

L'atteinte du nerf par le bacille et les réactions inflammatoires qui en découlent conduisent à la **névrite lépreuse** (17).

Dans la lèpre lépromateuse (LL) ou borderline lépromateuse (BL), la tolérance relative de la présence du bacille s'expliquerait par une déficience en immunité cellulaire tandis que l'immunité humorale serait tout à fait normale (fig.2)(9).

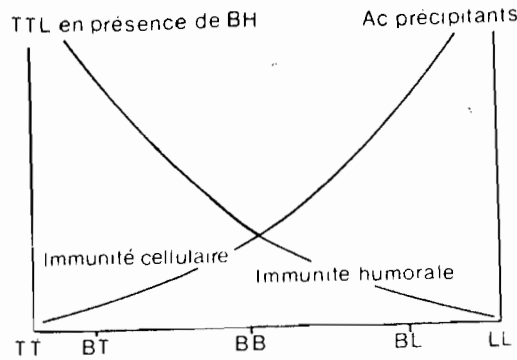


Fig.2 Valeur de l'immunité à médiation cellulaire (TTL) et de l'immunité humorale (anticorps précipitants) dans les différentes formes de lèpre.

Les anticorps ainsi sécrétés n'auraient aucun rôle protecteur mais ils interviendraient dans la survenue de certains états réactionnels comme l'érythème noueux lépreux (ENL).

L'immunité cellulaire reste difficile à mesurer. La moins mauvaise méthode reste l'intradermoréaction de Mitsuda qui utilise la lépromine. Elle est positive dans les formes allergiques de la maladie et négative dans les formes anergiques (17).

C/ Etude clinique

1. Lésions dermatologiques

Les lésions dermatologiques observées au cours de la lèpre peuvent être classées en lésions **planes** ou macules et en lésions **surélevées** (**papules, plaques, nodules**)(17).

Ces lésions élémentaires dermatologiques peuvent se voir isolées ou associées. Elles varient constamment dans leur forme, leur aspect, suivant les sujets et le type de lèpre .

2. Lésions nerveuses

L'atteinte nerveuse et ses conséquences font toute la gravité de la maladie. Les troncs nerveux périphériques les plus souvent atteints dans la lèpre sont : le facial, le cubital, le médian, le radial, le sciatique poplité externe et le tibial postérieur. Le nerf atteint est très souvent hypertrophié surtout dans les formes allergiques de la maladie (17).

Cliniquement, la névrite hansénienne se traduit essentiellement par trois types de troubles (17) :

- des troubles sensitifs (douleurs, hypoesthésie, anesthésie)
- des troubles moteurs (paralyse, parésie)
- des troubles trophiques (sécheresse cutanée, amyotrophie).

Ces différents troubles peuvent se voir isolément ou en association.

3. Mutilation et autres déformations

Les mutilations des extrémités (surtout les mains, pieds, yeux), font que la lèpre est une maladie particulièrement invalidante.

Elles sont la conséquence des atteintes nerveuses observées au cours de l'évolution chronique de la maladie (17).

Le dépistage et le traitement précoces avec une réhabilitation adéquate suivie par le malade permettraient d'éviter au maximum la survenue des mutilations.

4. Formes cliniques et classification

Plusieurs classifications ont été proposées dans la lèpre (17). La plus utilisée reste celle de Ridley et Jopling qui repose sur des considérations cliniques, bactériologiques, anatomopathologiques et immunologiques (tableaux I et II).

Elle comprend (26) les formes indéterminée (I), tuberculoïde polaire (TT), borderline tuberculoïde (BT), borderline borderline (BB), borderline lépromateuse (BL) et lépromateuse polaire (LL).

Dans le cadre de la polychimiothérapie (26) l'OMS distingue la forme PB (IB = 0) et la forme MB (IB \geq 1+).

5. Etats réactionnels

Une réaction lépreuse pourrait se définir (36) habituellement comme un épisode aigu observé au cours de l'évolution chronique de l'infection et qui semblerait avoir une base immunologique. Elles peuvent être fréquentes et parfois sévères faisant croire au patient à un échec thérapeutique.

On pourrait diviser ces états réactionnels en deux groupes (17) :

- les réactions de type I dans laquelle on distingue la réaction reverse (RR) et la réaction de dégradation (RD) ;
- les réactions de type II comprenant essentiellement l'érythème noueux lépreux (ENL), les équivalents réactionnels et le phénomène de Lucio.

L'érythème noueux lépreux et la réaction reverse sont les plus fréquemment rencontrés en pratique médicale. Cette dernière peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une rechute (tableau III)(27).

Tableau I
Caractères cliniques de la lèpre paucibacillaire
d'après l'OMS.

Caractère	Lèpre tuberculoïde polaire (TT)	Lèpre bordeline tuberculoïde (BT)	Lèpre indéterminée (I)
Lésions			
type	plaques infiltrées	plaques infiltrées	macules
Nombre	une ou quelques lésions	une ou quelques lésions satellites	une ou quelques lésions
Distribution	localisée et asymétrique	peu étendue, asymétrique	variable
Surface	sèche et squameuse	sèche et squameuse	parfois lisse
Délimitation	bords bien définis, découpés à l'emporte-pièce	bords bien définis, découpés à l'emporte-pièce	parfois contours mal délimités
Sensibilité	nulle	nulle	altérée
Bacilles acido-alcoolorésistants dans les frottis cutanés	densité nulle	densité nulle ou seulement de 1+ en un point quelconque	densité généralement nulle
Réaction à la lépromine	fortement positive (3+)	légèrement positive (2+)	parfois douteuse (1+)

Tableau II
Caractères cliniques de la lépre multibacillaire
d'après l'OMS

Caractère	Lèpre lépromateuse polaire (LL)	Lèpre bordeline lépromateuse (BL)	Lèpre bordeline proprement dite (BB)
Lésions type	macules, infiltration diffuse, papules, nodules	macules, plaques, papules, infiltration	plaques, bandes et lésions bombées avec un centre en cuvette
Nombre	nombreuses, largement distribuées, pratiquement aucun territoire cutané indemne	nombreuses mais il existe des territoires cutanés indemnes	plusieurs territoires cutanés indemnes
Distribution	symétrique	tendances à la symétrie	forte asymétrie
Surface	lisse et luisante	lisse et luisante	légèrement luisante, certaines lésions pouvant être sèches
Délimitation	contours mal définis, fusionnant insensiblement avec les zones voisines	contours mal définis, s'inclinant à partir centre	contours mal définis, s'inclinant à partir centre
Sensibilité	non altérée	légèrement altérée	modérément altérée
Présence de bacilles acido-alcoolorésistants dans les lésions cutanées	nombreux (plus globi)	plusieurs	nombreux
dans le jetage nasal	nombreux (plus globi)	généralement aucun	nombreux
Réaction à la lépromine	négative	négative	généralement négative mais parfois douteuse (±)

Tableau III
Quelques points de différenciation entre rechute et réaction
reverse d'après PANNIKAR et al (27)
Traduit de l'anglais en français et simplifié.

Réaction reverse	Rechute
1. Installation brutale	Installation insidieuse
2. Pas de multiplication de <u>M. leprae</u>	Multiplication de <u>M. leprae</u>
3. Apparition de quelques nouvelles lésions et aggravation des anciennes lésions	Prédominance de l'apparition de lésions sur les sites non auparavant atteints
4. Amélioration au bout de 4 semaines sous corticothérapie	Pas d'amélioration avec les corticoïdes
5. Caractères histo-pathologiques de la réaction reverse	Caractères histo-pathologiques du type de lèpre
6. Présence de manifestations systémiques telles que fièvre, douleurs articulaires, oedème	Absence de manifestations systémiques

D/ Diagnostic

1. Diagnostic positif

L'examen clinique d'un patient suspect de lèpre doit être méthodique et minutieux. Les signes cliniques en faveur de la lèpre sont (40) :

- lésion dermatologique plane ou surélevée,
- avec ou sans troubles sensitifs,
- hypertrophie nerveuse.

La confirmation diagnostique pourrait être apportée par la bacilloscopie (forme MB). Mais celle-ci reste évidemment négative dans la lèpre PB.

L'histologie est un examen indispensable tant dans la lèpre PB que MB. Mais elle n'est généralement pas réalisable sur le terrain.

Ainsi, l'OMS (5) définit comme cas de lèpre "tout malade présentant des signes cliniques de lèpre avec ou sans confirmation bactériologique du diagnostic, et qui a besoin de recevoir une chimiothérapie".

2. Diagnostic différentiel

2.1. Diagnostic différentiel avec les lésions dermatologiques

De nombreuses dermatoses de prime abord peuvent faire discuter une lèpre.

L'anesthésie et l'hypertrophie nerveuse très souvent recherchées ne sont pas constantes. Elles restent d'interprétation difficile chez le jeune enfant et le sujet à peau sèche et épaisse.

C'est pourquoi, les dermatoses suivantes méritent d'être connues et les différents types de lèpre avec lesquels elles peuvent prêter à confusion:

2.1.1. Discussion avec une macule indéterminée

On pourrait discuter devant une macule de lèpre I (40) :

- une eczématide achromiante ou "dartres"
- un vitiligo
- un pityriasis versicolor.

2.1.2 Discussion avec les lésions tuberculoïdes

Sont fréquemment discutés devant une lésion tuberculoïde (17) :

- les trichophyties
- le granulome annulaire
- la sarcoïdose
- le psoriasis.

2.1.3. Discussion avec les lésions nodulaires de la lèpre lépromateuse

Devant une lésion nodulaire de lèpre lépromateuse on pourrait évoquer (17, 40) :

- une acné
- un sarcome de Kaposi
- un molluscum contagiosum
- une sarcoïdose
- la neurofibromatose de von Recklinghausen.

2.1.4 Diagnostic différentiel des états réactionnels

L'érythème noueux n'est pas spécifique à la lèpre. Il peut se voir dans beaucoup d'autres affections parmi lesquelles nous pouvons citer (17) :

- la tuberculose
- les streptococcies
- les allergies médicamenteuses.

L'érythème noueux lépreux (17) est remarquable par son caractère contusiforme, douloureux.

2.2. Diagnostic différentiel des lésions nerveuses

On pourrait citer entre autre (17,40) :

- les neuropathies diabétiques (tableau de polynévrite avec anesthésie en gants et en chaussettes)
- le zona (paralysie post-zostérienne)
- les paralysies du nerf sciatique après injection de sels de quinine
- la syringomyélie (abolition de la sensibilité à la douleur, mais le tact est conservé)
- la maladie de Dejerine-Sottas (hypertrophie nerveuse due à la prolifération de la gaine de Schwann).

2.3. Diagnostic différentiel des mutilations et autres déformations

Nous citerons essentiellement (17,40) :

- l'aïnhum
- les traumatismes
- la camptodactylie
- les acropathies ulcéro-mutilantes au cours du diabète.

Remarque :

Nous n'avons pas évoqué dans ce chapitre les lésions dermatologiques à envisager en face d'une RR et d'une lèpre BB. Les tableaux cliniques sont extrêmement complexes.

E/ Traitement

Le traitement de la lèpre a pendant longtemps reposé sur de nombreux médicaments dont l'efficacité est actuellement discutée (30). Vers les années 1950 l'utilisation de la DDS en monothérapie a révolutionné la thérapeutique antilépreuse. Compte tenu de l'observance thérapeutique médiocre, des taux d'abandon fréquemment élevés et de l'apparition des résistances à la DDS conséquences de monothérapie au long cours, il était devenu évident qu'il fallait trouver des schémas thérapeutiques plus courts (26). D'où la recommandation en 1981 par l'OMS (46) d'une polychimiothérapie (PCT) associant la DDS, la RMP et la clofazimine dans le traitement de la lèpre.

1. La diamino-diphényl-sulfone (DDS)

Commercialisée sous les noms de Disulone*, Dapsone*, la 4,4' diamino-diphényl-sulfone ou DDS est un produit bactériostatique inhibiteur de la synthèse des folates chez M. leprae (10).

Administrée par voie orale elle est rapidement et presque complètement absorbée au niveau du tube digestif et diffuse bien dans tous les compartiments de l'organisme (26). Après ingestion d'une dose unique de 100 mg par jour, le taux sérique maximum (atteint 3 à 6 heures après) dépasse 500 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) de M. leprae (3 nanogrammes par millilitre). Et 10 jours après des taux résiduels supérieurs à la CMI de M. leprae peuvent encore être détectés dans le sang (10).

L'excrétion est essentiellement urinaire .

Outre l'hépatite toxique, les psychoses, la DDS peut être responsable d'érythrodermie exfoliatrice (17).

Elle doit être contre-indiquée chez les malades porteurs de tares hépatiques ou renales (17) et en cas d'allergie prouvée.

2. La rifampicine

Utilisée semble t-il pour la première fois dans le traitement de la lèpre en 1968 (33), la rifampicine est un antibiotique bactéricide sémi-synthétique à large spectre. Elle agit par inhibition de l'ARN-polymérase ADN-dépendante des micro-organismes, et interfère de ce fait avec la synthèse de l'ARN microbien (10).

Administrée par voie orale, elle est rapidement absorbée dans le tube digestif et a une large distribution tissulaire (26). La capacité du médicament à franchir les membranes lipidiques tout en conservant son activité antimicrobienne en milieu acide, fait qu'il est particulièrement utile dans les infections où les bactéries survivent à l'intérieur des cellules, comme c'est le cas dans la tuberculose et la lèpre (26). Vis-à-vis de *M. leprae* la RMP a une CMI de 0,3 mg/litre. A la dose de 600 mg la concentration sérique maximale est 30 fois supérieure à la CMI.

Après administration d'une dose unique de 600 à 1500 mg les bacilles lépreux extraits des biopsies sont incapables de se multiplier (10) chez la souris. Ce qui indique qu'au moins 99 % des bacilles ont été tués par l'antibiotique. Et l'on n'a pas pu mettre en évidence de différence d'activité bactéricide entre la RMP administrée tous les jours et la RMP administrée une fois par mois (26).

En dehors des troubles gastro-intestinaux habituels, l'anémie hémolytique aiguë, la RMP peut être à l'origine de troubles hépatiques surtout lorsqu'elle est associée à certains produits comme l'isoniazide ou l'éthionamide (17).

L'insuffisance hépatique en est une contre-indication majeure.

3. La clofazimine

C'est un colorant imminophénazinique substitué qui exerce une faible action bactéricide sur M. leprae (26). On a avancé l'hypothèse d'une interaction entre la clofazimine et l'ADN mycobactérien. La clofazimine en plus de son action sur M. leprae, aurait une action anti-inflammatoire lorsqu'elle est administrée à des doses de 200 à 300 mg/jour (26).

Administrée par voie orale, elle se dépose dans les tissus adipeux et dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Il est impossible de déterminer la CMI de la clofazimine sur M. leprae chez les animaux car le produit ne se répartit pas de façon homogène dans les tissus.

Le mode exact de métabolisation de la clofazimine dans l'organisme des mammifères est encore imparfaitement connu. Elle ne s'élimine de l'organisme que très lentement.

L'excrétion fécale est plus importante que l'excrétion urinaire.

Bien que la clofazimine soit responsable de coloration brune de la peau, d'ichtyoses et de diarrhées, elle est généralement bien tolérée aux doses thérapeutiques habituelles.

4. La Polychimiothérapie (PCT)

La polychimiothérapie telle qu'elle est recommandée par l'OMS constitue à l'heure actuelle l'un des meilleurs progrès de la lutte antilépreuse. Le traitement est très efficace. Cependant elle comporte certaines contraintes notamment la durée du traitement et l'acceptabilité de la clofazimine.

Les objectifs de la PCT sont (10) :

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

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

Dans la lèpre MB , la posologie recommandée pour l'adulte est (26) :

rifampicine : 600 mg une fois par mois en prise supervisée

**clofazimine : 300 mg une fois par mois en prise supervisée,
50 mg par jour en auto-médication**

diamino-diphényl-sulfone : 100 mg par jour en auto-médication

Ce traitement est renouvelable tous les mois et dure au total 24 mois. Il est dit **adéquat** si le malade a eu ses **24 prises en 36 mois** au plus.

Dans la lèpre PB, la posologie recommandée pour l'adulte est la suivante (26) :

Rifampicine : 600 mg une fois par mois en prise supervisée

Diamino-diphényl-sulfone : 100 mg par jour en auto-médication

La durée du traitement est de 6 mois. Le traitement est dit **adéquat** si le malade a eu ses **6 prises** en 9 mois au plus.

Un fait important mérite d'être signalé. C'est que depuis 1988 et pour la première fois dans l'histoire récente de la lèpre et grâce à la mise en oeuvre de la PCT, le nombre de cas de lèpre enregistrés **a diminué dans le monde**, et dans certaines régions le nombre de nouveaux cas commencerait à décliner (10).

III. MATERIELS ET METHODES

1. Matériels

1.1 Justification et objectifs du traitement 1500 RMP

Les premières heures de l'utilisation de la DDS dans le traitement de la lèpre laissaient percevoir des résultats remarquables. Les malades étaient inactivés au bout de quelques années. On avait constaté que ceux qui arrêtaient leur traitement rechutaient fréquemment. Mais la réinstitution du traitement ramenait l'inactivation auparavant acquise (16).

C'est pourquoi, certains auteurs avaient recommandé le traitement à vie des patients surtout les lépromateux avec diminution des doses une fois la négativation bactériologique obtenue (7).

Mais en 1966, il avait été rapporté (34) des cas de répositivation (rechute ?) chez des patients lépromateux sous traitement DDS irrégulier. Compte tenu de ces résultats l'OMS en 1970 dans son quatrième rapport technique (45) a recommandé l'arrêt du traitement au moins 10 ans après négativation bactériologique.

Même dans ces conditions il a été constaté des abandons fréquents de traitement (26). L'on s'était finalement rendu compte qu'une telle chimiothérapie régulière était très difficile maintenir.

Pendant ce temps et progressivement la résistance à la DDS avait fait son apparition. Elle a été retrouvée partout où on l'a cherchée (31) avec la monothérapie comme principale cause.

Il fallait donc trouver de nouveaux schémas de traitement combinés et courts pour résoudre à la fois le problème de la résistance médicamenteuse mais aussi de l'irrégularité thérapeutique conséquences de la longueur du traitement (26).

C'est ainsi qu'en 1982 à l'Institut Marchoux pendant que plusieurs schémas de traitement combiné étaient en cours d'expérimentation chez des patients MB actifs, plus d'une centaine d'autres patients MB **inactivés pour la plupart** recevaient la DDS en monothérapie.

Comme partout ailleurs (16) on se posait la question de savoir si ces patients n'étaient pas désormais guéris, et s'ils tiraient un quelconque avantage de ce traitement au long cours. En outre ils étaient de plus en plus irréguliers aux prises thérapeutiques.

Ce qui amena alors l'idée d'arrêter tout traitement DDS chez de tels patients après leur avoir administré la dose unique de 1500 mg de RMP dont l'efficacité avait été rapporté par plusieurs auteurs (17,30).

Les objectifs de ce travail étaient de :

- supprimer pour ces patients l'astreinte d'un traitement au long cours avec toutes ses conséquences ;
- réduire au maximum le risque de rechute après monothérapie DDS.

1.2 Patients traités par 1500 RMP

1.2.1 Caractéristiques des patients

Rappelons que 1500 RMP n'était pas un essai thérapeutique proprement dit. Il n'avait donc pas été écrit de protocole de travail.

Mais l'étude des dossiers nous a permis de noter que les patients qui ont reçu le traitement 1500 RMP étaient pour la plupart des multibacillaires inactivés avec en plus quelques patients actifs (IB positif) après monothérapie DDS et chez lesquels on avait décidé d'arrêter tout traitement.

1.2.2 Nombre de malades

Nous avons disposé de trois listes sur lesquelles figuraient les noms de 266 patients, repartis en trois groupes :

1^{er} Groupe : "PAT 1500"

Compte au total 110 malades traités de 1982 à 1983.

2^{ème} Groupe : "MB 1500"

Compte au total 131 patients traités de 1984 à 1985.

3^{ème} Groupe : "BAQ"

Compte au total 25 patients traités de 1982 à 1983.

1.2.3 Traitement avant la dose unique de "1500 RMP"

Tous les patients de notre étude avaient reçu la DDS (sulfone, Dapsone*...) pendant plus ou moins longtemps. Les doses administrées variaient fréquemment de même que le rythme d'administration puisqu'ils étaient fonction de l'évolution de la maladie.

La forme d'administration était jusqu'à une date récente la DDS injectable en suspension dans du chaulmoograte d'éthyle. Un fait important mérite notre attention : **le traitement était très souvent irrégulier.**

Certains malades avaient reçu en plus de la DDS divers autres médicaments.

Parmi ceux qui ont pu être repertoriés dans les dossiers on peut citer : l'Huile de Chaulmoogra (dérivé de *Hydnocarpus wightiana*), le sulfaméthoxy-pyridazine, la clofazimine, la kanamycine, rifampicine, le prothionamide, l'ethionamide. La liste est loin d'être exhaustive.

Ces différents produits étaient généralement associés à la DDS et quelquefois la remplaçaient momentanément.

1.2.4 Traitement des patients par la dose unique

1.2.4.1 Bilan de prétraitement

Ce bilan comportait :

- un examen clinique
- une bacilloscopie portant sur 3 sites (1 lobe de l'oreille et 2 sites cutanées)
- un test de Mitsuda (côté en mm)

1.2.4.2 Le traitement par la dose unique

Tous les patients ont reçu la dose unique de 1500 mg de rifampicine quelque soit le poids du malade.

Les prises ont été supervisées par le médecin traitant lui-même, qui établissait et remettait ensuite au malade une carte de traitement.

1.2.4.3 Recherche d'effets secondaires

Nous avons recherché à postériori dans les dossiers les éventuels effets secondaires. Il semble qu'il y a en eu aucun.

1.3 La surveillance post-thérapeutique

Aucune mesure n'avait été prise pour assurer la surveillance des patients après le traitement (puisque'il ne s'agissait pas d'un vrai essai thérapeutique).

Seulement certains malades consultaient spontanément pour un contrôle de routine ou pour des affections intercurrentes.

2. Méthode d'évaluation du traitement 1500 RMP

Rappelons que notre étude est une évaluation retrospective d'un traitement et non pas d'un "véritable essai thérapeutique".

2.1 Sélection des dossiers

Pour la sélection des dossiers, un certain nombre de critères ont été retenus :

Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'analyse le malade doit :

- être multibacillaire :

est considéré comme MB tout malade ayant été bactériologiquement positif même avec un IB à 1+ (suivant en cela la classification MB actuelle de l'OMS).

- avoir eu un examen de bacilloscopie au moment de la prise des 1500 mg de RMP

- avoir pris la dose unique de 1500 mg de RMP

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les paucibacillaires (malades dont l'IB a toujours été négatif tout au long de la prise en charge, du dépistage jusqu'à la prise de la dose unique).

2.2 Révision des listes et sélection des patients

Les listes de traitement ont été examinées conformément aux critères de sélection afin de mettre à jour le groupe de patients à revoir dans le cadre de l'étude.

Sur les 266 patients inscrits sur les listes, nous n'avons retrouvé que 244 dossiers cliniques parmi lesquels nous avons retenu les 218 dossiers suivants :

1^{er} Groupe : "PAT 1500" : 100 dossiers.

2^{ème} Groupe : "MB 1500" : 93 dossiers.

3^{ème} Groupe : "BAQ" : 25 dossiers.

NB : il faut signaler que les patients dont les dossiers n'ont pas été retenus pour l'étude ont bien entendu été examinés et éventuellement traités en cas de rechute.

2.3 Convocation des malades

Après la mise à jour des dossiers cliniques (résumé du dossier) et des listes de traitement, un système de recherche des malades a été mis en place avec le concours d'un agent de l'Institut Marchoux qui a été mobilisé à cette occasion. Les patients venaient consulter sur convocation munis de leur carte de traitement.

2.4 Examens des malades sélectionnés

Avant l'examen clinique, pour vérifier l'identité du patient, on l'interroge sur sa filiation en comparaison avec celle qui figure dans le dossier. L'adresse actuelle du malade est notée. Au cours de cette entrevue on explique au patient l'importance et la nécessité de la visite actuelle.

2.4.1 Examen clinique

Tous les malades revus ont été examinés avec le plus grand soin à la recherche de lésions cutanées de lèpre active.

2.4.2 Examens paracliniques

2.4.2.1 Bacilloscopie

Elle a systématiquement été effectuée pour tous les malades examinés et a porté sur 6 sites cutanés et un frottis pour le mucus nasal (MN).

Parmi ces 6 sites cutanés, nous avons toujours pris soin de reprélever les 3 anciens sites sur lesquels la bacilloscopie a été faite au moment de la prise de la dose unique de 1500 mg RMP.

2.4.2.2 Intradermoréaction de Mitsuda

Elle a été effectuée pour tous les malades revus. Nous avons disposé de la **lépromine A** :

30/40 million bac./ml

lot N° LV-9

Prep. date 10-7-86

NHDC Carville, La. 70721

Les lectures ont été faites 4 semaines après l'injection. L'induration obtenue a été mesurée à l'aide d'une règle millimétrée.

2.4.2.3 Histologie

En cas de suspicion de rechute clinique et ou bactériologique une biopsie est faite sur le site cutané où l'IB est le plus élevé (IB maximum ou IBmax) pour étude histologique.

Le fragment cutané est fixé au formol et expédié pour lecture soit à BORDEAUX (Professeur DISCAMPS), soit à ANVERS (Professeur PATTYN).

2.4.2.4 Inoculation à la souris

Une seconde biopsie est effectuée en cas de suspicion de rechute pour l'inoculation à la souris afin d'étudier la viabilité des bacilles et mesurer leur sensibilité à la RMP et à la DDS: c'est l'antibiogramme. Les 2 biopsies (histologie et inoculation) sont prises sur le même site cutané.

Les premières biopsies destinées à l'inoculation ont été adressées au au PROFESSEUR PATTYN à ANVERS Institut de Médecine Tropicale PRINCE LEOPOLD (BELIGIQUE) et les dernières au DOCTEUR ISSA TRAORE à l'Institut Marchoux.

*** Méthode d'inoculation aux coussinets plantaires de la souris adoptée à l'Institut Marchoux**

Le fragment cutané est pesé et coupé en petits morceaux puis homogénéisé dans un liquide d'albumine bovine à 0,1 % dans l'eau distillée stérile . Les bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) sont comptés par mg de tissu par la méthode de Shepard (38,39). Après dilution, suivant le nombre d'antibiotiques à tester, 60 à 80 souris femelles âgées de 3 à 4 semaines sont inoculées avec 10^4 BAAR par patte aux coussinets plantaires. Dans notre cas, on a disposé de 50 souris réparties comme suit :

- Un lot dit témoin de 10 souris ne recevant aucun médicament. C'est dans ce lot que la viabilité est évaluée.

- Trois lots de 10 souris recevant de la DDS incorporée dans leur nourriture à des pourcentages différents.

10 souris reçoivent 0,0001 % de DDS ;

10 souris reçoivent 0,001 % de DDS

10 souris reçoivent 0,01 % de DDS.

- Un lot de 10 souris recevant la RMP, une fois par semaine par gavage à la dose de 10 mg/kg.

Les prises médicamenteuses débutent le jour de l'inoculation et durent jusqu'au moment du sacrifice des souris pour la récolte de M. leprae dans les pattes.

Les récoltes sont faites d'abord chez les souris témoins 8 mois après l'inoculation puis répétées si nécessaire aux dixième et douzième mois.

La patte de souris est mise à nue, le coussinet grattée, les tissus récupérés, broyés et dilués. Les bacilles sont ensuite énumérés par la méthode de Shepard citée plus haut.

Une multiplication se révèle par la présence d'un nombre de Bacilles $\geq 10^5$ par patte (15). La viabilité est dite positive s'il y a multiplication chez au moins une souris du lot témoin.

La résistance à la DDS ou à la RMP se définit comme une multiplication de bacilles chez au moins une souris sur l'ensemble des souris du lot traité.

Lorsque cette résistance concerne la RMP, les bacilles résistant récoltés sont à nouveau inoculés à d'autres souris pour confirmation: c'est le passage.

2.5 Critères de diagnostic des rechutes

A notre sens, il n'existe pas dans la littérature de critères objectifs incontestables pour le diagnostic des rechutes. Nous proposons d'étudier les quatre critères suivants:

*** la clinique :**

Apparition de nouvelles lésions cutanées et ou aggravation des lésions déjà existantes.

*** La bacilloscopie :**

Augmentation de l'IB de 2+ ou plus (sur l'échelle de Ridley) à au moins un site cutané.

*** L'histologie :**

Image histologique de lèpre MB active (cf annexe I). Nous avons considéré comme :

- lèpre active toutes les fois où l'histologiste répond : lèpre active, rechute, présence de germes bien colorés.
- lèpre régressive au cas il répond : germes granuleux, ou lèpre régressive.
- lèpre peu active quand cette mention est spécifiée.
- les résultats non commentés ont été notés " non commenté (NC)"

*** La viabilité :**

Multiplication des bacilles ($\geq 10^5$) chez au moins une souris du lot témoin.

Aucun de ces 4 critères pris isolément ne peut suffire au diagnostic. Dans notre étude, nous proposons d'en retenir au minimum 2 sur 4 mais avec au moins obligatoirement l'augmentation de 2+ ou plus de l'IB.

2.6 Traitement des patients après la rechute

Une fois le bilan de rechute terminé, le patient est systématiquement mis en traitement par la PCT OMS (pour les MB) à l'Institut Marchoux (schéma déjà défini au passage "traitement").

2.7 Analyse des données

Pour l'analyse des données nous avons utilisé :

- le logiciel informatique "EPI5"
- la méthode actuarielle des tables de survie.

Nous avons calculé :

- les taux bruts de rechute
- les taux de rechute pour 100 années/malades
- la médiane du délai d'apparition de la rechute

2.7.1 Le logiciel informatique "EPI5"

"EPI5" est un logiciel de calcul épidémiologique simple et facile à manier (6). Il suffit, d'établir et d'y introduire les différentes variables à étudier (questionnaire). L'annexe II résume le questionnaire d'évaluation établi dans le cadre de notre étude.

Pour l'analyse, il existe plusieurs commandes à l'aide desquelles on peut facilement obtenir les fréquences, les tableaux, les moyennes, les taux bruts, les Chi 2 de PEARSON et les valeurs des différentes probabilités correspondantes (FISCHER, YATES...). Le Chi 2 est une méthode de comparaison de proportions.

La commande "select" permet de sélectionner la(les) variable(s) à analyser.

EPI5 peut également faire des analyse stratifiées lorsqu'on fait intervenir plus de 2 variables. Les valeurs des Chi 2 et des probabilités correspondantes sont lues en bas des tableaux.

2.7.2 Méthode actuarielle des tables de survie

Nous avons consigné en **annexe III** les documents relatifs à cette méthode d'analyse (14,18).

2.7.3 Taux bruts de rechute

Il s'agit d'un simple rapport avec un numérateur (nombre de rechutes) et un dénominateur (effectif de la population soumise au risque): le numérateur étant compris dans le dénominateur. Le résultat obtenu est ensuite converti en pourcentage.

2.7.4 Taux de rechute pour 100 années/malades (AM)

C'est le rapport entre le nombre de malades ayant rechuté et la somme totale des années de suivi pour chaque malade de la population soumise au risque (16). Le résultat est évalué en AM.

Exemple: 5 malades lépreux ont rechuté sur une population de 100 malades tous traités il y a 2 ans. Tous les malades ont été revus dans la deuxième année. Ils ont tous 2 ans de suivi.

Le taux de rechute est: $5 / 100 \times 2 = 2,5 \% \text{ AM}$.

2.7.5 Médiane du délai d'apparition de la rechute :

Le délai d'apparition de la rechute est défini comme étant la période comprise entre la date de fin du traitement et la date la suspicion de rechute.

Après avoir ordonné les variables (ici les différents délais d'apparition de rechute) suivant un ordre croissant ou décroissant, pour obtenir le rang de la médiane (M) il suffit d'appliquer l'une des formules suivantes:

$$M = \frac{N}{2} + 1 \quad \text{si l'effectif } N \text{ est impair.}$$

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



IV. RESULTATS

1. Caractéristiques générales des patients traités par 1500 RMP retenus pour l'étude :

Parmi les 218 patients retenus pour l'étude, il y avait 138 hommes (63,3 %) et 80 femmes (36,7 %). Le sexe ratio (hommes/femmes) est de 1,72.

125 patients (57,3 %) ont reçu un autre médicament à visée anti-bacillaire en plus de la DDS contre 93 (42,7 %) n'ayant reçu que la DDS.

La somme des années de traitement par DDS par malade varie de 1 à 32 ans avec une moyenne de 12,75/malade, et une "standard deviation" (SD) de 8,84.

Au moment de la prise de la dose unique, 177 patients avaient un IB maximum à 0 (81,2 %) , 23 avaient un IB à 1+ et les 18 autres avaient un IB \geq 2+ (tableau IV).

Le délai de suivi (recul) après la prise des 1500 mg de RMP varie de 0 à 98 mois avec une moyenne de 57,78 mois/malade et une SD de 34,71.

Tableau IV
Répartition des patients en fonction de leur indice
bactériologique maximum
au moment du traitement par 1500 RMP (ou IB1).

	IB au moment du traitement 1500 RMP (IB1)						Total	
	0	1+	2+	3+	4+	5+		6+
Nombre de malades	177	23	12	3	1	2	0	218

2. Les malades revus

Au début de notre travail, seulement 69 patients avaient été revus depuis la fin du traitement. Parmi les 149 autres (jamais revus) nous en avons revu personnellement 119. Au total 188 patients (soit 86,2 % des 218) ont été revus au moins une fois après le traitement.

3. Les rechutes

3.1 Rappel des critères de rechute

Nous rappelons que les critères de rechute proposées dans notre étude sont notées au paragraphe "Méthode d'évaluation de 1500 RMP".

3.2 Nombre de rechutes

Au total 21 cas de rechute ont été retenus pour l'étude dont 14 hommes et 7 femmes. Pour le diagnostic de ces 21 cas, la présence des quatre critères définis n'a pas été exigée. Ceci fera l'objet d'une discussion ultérieure.

Sur les 21 rechutes nous en avons dépisté personnellement 6.
Les 15 autres ont été dépistées par nos prédécesseurs.

3.3 Caractéristiques générales des patients qui ont rechuté

3.3.1 Traitement avant "1500 RMP"

Les traitements des patients sont résumés dans le tableau V et les détails sont fournis en annexe IV dans les résumés de dossier clinique.

Parmi les 21 cas de rechute dépistés, 9 patients ont reçu la DDS en monothérapie. La somme des années de traitement par DDS par malade varie de 1 à 27 ans avec une moyenne de 11,10 ans par malade ayant rechuté et une SD de 8,86. Les 12 autres patients ont reçu d'autres médicaments en plus de la DDS.

Il s'agit des patients suivants dont les numéros d'identification sont mis entre parenthèses :

1 a reçu sulfaméthoxypyridazine (P 63)

4 ont reçu sulforthomidine (M 71, M 97, M 120, P 42) dont 1 triméthoprime en plus (M 120)

1 ribosomes bactériens protéoglycanes membranaires ou Ribomunyl* (B 27)

1 thiambutosine (P 69)

1 chaulmoogra (P 80)

2 clofazimine (M 24, M 103)

2 RMP et clofazimine en même temps (B 19, B 28).

Tableau V
Caractéristiques des 21 cas de rechute
au moment du traitement par 1500 RMP

N° Patient	Sexe	Année de Naissance	Ancienneté de la maladie (années)	Avant 1500 RMP		
				Traitement D(durée)	Clinique	IB max
P 2	M	1940	10	D(9)	-	0
P 10	F	1936	22	D(17)	-	0
P 14	F	1959	5	D(2)	?	4+
P 24	F	1939	20	D(21)	+	3+
P 36	M	1936	22	D(21)	-	0
P 42	F	1943	15	D(12)+ F	-	0
P 52	M	1943	13	D(12)	-	0
P 63	M	1921	27	D(26)+ S	-	1+
P 69	F	1929	29	D(27)+ Th	-	0
P 80	M	1930	30	D(26)+ Ch	-	0
M 24	F	1943	6	D(4)+ C	+	2+
M 42	M	1934	5	D(4)	-	1+
M 71	M	1936	17	D(12)+ F	-	0
M 97	M	1946	11	D(1)+ F	-	0
M 103	M	1949	15	D(7)+ C	-	1+
M 105	F	1953	6	D(5)	-	0
M 120	M	1944	18	D(1)+ F + Tr	?	0
B 19	M	1954	10	D(6)+ R + C	-	1+
B 22	M	1943	16	D(16)	-	0
B 27	M	1934	4	D(3)+ Ri	-	0
B 28	M	1932	6	D(3)+ C + R	-	0

Sexe : F = féminin, M = masculin

Clinique : (-) = Absence de lésion clinique - lésions cicatricielles - lésions régressives, (?) = Difficile à préciser, (+) = Présence de lésions cliniques

Traitement : R = rifampicine, Tr = triméthoprime, Ri = ribosomes bactériens protéoglycane, Ch = chaulmoogra, D = DDS en année, S = sulfaméthoxypyridazine, F = sulforthomidine, C = Clofazimine, Th = thiambutosine

IBmax = Indice bactériologique maximum

3.3.2 L'indice bactériologique maximum au moment du traitement par 1500 mg de RMP (IB1)

Parmi les 21 cas de rechute, 14 patients avaient un IB1 à 0. 4 patients avaient un IB1 à 1+, 1 avait 2+, 1 à 3+ et 1 autre avait 4+. Ces données sont résumées dans le tableau V et les détails sont fournis en **annexe IV** dans les résumés dossier clinique de rechute.

3.3.3 Le délai d'apparition de la rechute

Le délai d'apparition de la rechute le plus court observé est de 18 mois. Le plus long est de 94 mois. La médiane étant de 47 mois. Ces données sont résumées dans le tableau VI et les résumés de dossier clinique en **annexe IV**.

Tableau VI
Caractéristiques des 21 patients
au moment de leur rechute

N° Patient	delai d'apparition de la rechute	lésions Cliniques	Indice bactériologique		MN	IM %	Résultats d'Histologie		
			maximum	moyenne			P	D	Concl
P 2	18	M + Pl	4+	3,60	0	0	LL 5+		A
P 10	25	L+I+M	5+	4,20	3+	5	LL 5+	LLs 5+	A
P 14*	94	M + L	4+	3,10	0	0,5	BL 4+	-	A
P 24	47	L+I	5+	5	3+	5	LL 5+	LLs 5+	A
P 36	31	L	5+	4,80	4+	5	BL 5+	LLs 5+	A
P 42	36	I	3+	3	0	5	-	BB 0	?
P 52	64	L	5+	3,60	4+	22	-	-	NF
P 63	42	L + Pl	5+	3,80	3+	1	BL 5+	LLs 6+	A
P 69	85	L	4+	3,60	0	0	-	LL 3+	PA
P 80	85	-	5+	2,80	0	7		LLp 4+	R
M 24	54	L	4+	2,10	0	28		LLs 4+	R
M 42	69	L + I	6+	5,30	3+	9		LLs 5+	A
M 71	20	I + M	5+	3,10	0	10	BL 5+	BL 5+	NC
M 97	24	I	4+	3,20	0	5	BL 4+	BL 4+	A
M 103	22	M + I	5+	2,30	0	10	BL 4+	BL 5+	A
M 105	18	L+I+M	5+	4,20	1+	10	LL 5+	BL 4+	A
M 120	80	Pl + I	4+	3	0	0,6		BL 4+	R
B 19	87	L + Pl	5+	3,50	0	20	NF	NF	NF
B 22	63	I	5+	3,10	3+	27		LLs 3+	NC
B 27	45	L + Pl	5+	3,60	3+	10		BL 4+	A
B 28	82	L + M	5+	5	0	7		LLs 6+	A

Lésions cliniques : M = macules ; Pl = plaques ; L = lépromes ; I = infiltration.

(-) = Pas de lésion

Indice bactériologique: maximum = IB le plus élevé parmi les sites prélevés, moyenne = moyenne de tous les sites sans le mucus nasal

Histologie : P = Pr PATTYN ; D = Pr DISCAMPS

Concl = conclusion des 2 résultats : A = active ; (?) = difficile à conclure ;

PA = peu active ; R = régressive ; NC = non commenté

NF : non faite , EC : en cours

P 14* : seul patient n'ayant pas eu un IB augmenté de 2+.

3.3.4.3 Histologie

Les résultats d'histologie des cas de rechute sont résumés dans le tableau VI et les détails sont fournis dans les dossiers cliniques de rechute en annexe 4.

Sur les 21 cas de rechute dépistés les résultats d'histologie sont disponibles pour 19 patients, les 2 autres n'ayant pas été reçus. Ces résultats ont révélé :

une lèpre active pour 12 patients,

une lèpre peu active pour 1 patient (P 69),

une lèpre régressive pour 3 patients (P 80, M 24, M 120)

2 résultats n'ont pas été commentés (M 71, B 22),

1 résultat difficile à interpréter (P 42)

3.3.4.4 Viabilité des bacilles et antibiogramme

Le tableau VII résume les résultats de la viabilité et de mesure de la sensibilité à la RMP et à la DDS des 21 cas de rechute.

Viabilité des bacilles

Sur les 21 rechutes dépistées, une inoculation à la souris a été effectuée pour 18 patients dont 16 résultats disponibles et 2 en cours (P 14, M 120).

Parmi les 16 résultats d'inoculation disponibles, 13 souches se sont multipliées chez la souris (soit 81,2 % des souches récoltées), 3 souches n'ont pas donné lieu à multiplication (P 42, P 69, M 97).

Sensibilité des bacilles

- La sensibilité à la RMP a été mesurée pour 9 souches, dont une seule "résistance au test direct" (patient P 63) notée 6 souris positives sur 8 inoculées. Un passage avec mesure de la sensibilité a été effectué pour cette souche. Il n'a pas été observé de multiplication chez les souris traitées par la RMP. Par contre on a noté chez les témoins 1 souris positive sur 6 inoculées après passage.

- La sensibilité à la DDS a été mesurée pour 4 souches (P 80, M 42, B 19, B 28). Une seule souche (patient M 42) a montré une résistance intermédiaire c'est à dire que les bacilles inoculés se sont multipliés chez les souris traitées par la DDS à une concentration de 0,0001 % dans la nourriture (4 souris positives sur 7 inoculées) et également chez les souris traitées par la DDS à une concentration de 0,001 % dans leur nourriture (6 souris positives sur 10 inoculées).

Tableau VII
Résultats de l'inoculation des 21 cas de rechute

N° du Malade	Inoculation					
	Viabilité Résultat	Sensibilité R M P		Sensibilité DDS		
		Test-direct	Passage	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²
P 2	NF					
P 10	4/5					
P 14	EC					
P 24	5/5	S				
P 36	NF					
P 42	0/5					
P 52	4/5	S				
P 63	4/6	R* (6/8)	S			
P 69	0/10					
P 80	4/8	S		S		
M 24	6/6	S				
M 42	8/8	S		R (4/7)	R (6/10)	S
M 71	5/5					
M 97	0/5					
M 103	5/5					
M 105	6/6					
M 120	EC					
B 19	8/10	S		S		
B 22	6/6	S				
B 27	NF					
B 28	6/9	S		S		

S : Sensible

R : résistance (souris positives/souris inoculées)

R* : suspicion de résistance

EC : en cours d'étude

NF : non faite

4. Analyse statistique des données

4.1 Taux bruts de rechute

Il est à rappeler que tous les critères de rechute n'ont pas été exigés à la fois pour la sélection de nos 21 cas.

- Si tous les 4 critères de rechute avaient été exigés on n'aurait que 7 rechutes sur les 21 cas. Notons $N1 = 7$.

- Si nous avions exigé que les 3 premiers critères (la clinique, la bacilloscopie et histologie) on n'aurait retenu que 11 rechutes. Notons $N2 = 11$.

- En exigeant à la fois les 2 premiers critères (la clinique, la bacilloscopie) comme sur le terrain, on aurait sélectionné 19 rechutes. Soit $N3 = 19$.

- Au cas où on prendrait la viabilité comme seul critère de rechute (en ne tenant pas des autres critères), on ne retiendrait que 13 cas de rechute. $N4 = 13$.

Finalement, en considérant ces différents nombres de rechute ci-hauts notés, et les différents nombres de patients indiqués au tableau VIII, on peut calculer plusieurs taux bruts de rechute. Il suffit de rapporter à chaque fois un des numérateurs ($21, N1, N2, N3, N4$) à un des dénominateurs ($D1, D2$).

Tableau VIII
Les différents dénominateurs

Nombre total de patients traités par 1500 RMP (D1) $D1 = 218$
Nombre total de patients revus au moins une fois (D2) $D2 = 188$

Calculons ceux qui nous semblent pertinents :

- taux brut de rechute pour les 218 patients traités.

Il est de : 9,6 % (21/218).

- taux brut de rechute pour les 188 patients revus au moins une fois (qui exclue les perdus de vue).

Il est de : 11,17 % (21/188).

4.2 Taux de rechute pour 100 années/malades

La somme totale des délais de suivi pour les 218 patients retenus pour l'étude donne un total de 1049,5 années d'observation. Ce nombre d'années est le même pour les 188 patients revus au moins une fois. La différence entre 218 et 188 représente le nombre de patients jamais revus dont la somme des délais de suivi est bien entendu égal à zéro.

Ainsi 21 rechutes dépistées pour un total de 1049,5 années d'observation donne un taux de 2 % années/malades (AM) pour les 218 patients.

4.3 Probabilités de rechute ou risques de rechute

Nous préférons le terme de risque de rechute à celui de probabilité de rechute.

Le tableau IX résume les valeurs des différentes probabilités de rechute suivant les années (table de survie des 218 patients).

Le risque de rechute au cours de la troisième année est de 0,0198 (soit 1,9 %), et de 0,0215 (2,1 %) au cours de la sixième année.

Le risque de rechute pendant les trois premières années (probabilité cumulée) est de 0,0490 (4,9 %) : autrement dit de la première année à la fin de la troisième année. Il est de 0,0951 (9,5 %) les six premières années.

Tableau IX
Table de survie des 218 patients

Année	Ri	Ci	Di	Ni	q	pi	Si	Qx	Intervalle de confiance à 95%
1	218	40	0	198	0	1	1	0	0 - 0
2	178	20	5	168	0,0298	0,9702	0,9702	0,0298	0,004 - 0,05
3	153	3	3	151,5	0,0198	0,9802	0,9510	0,0490	0,017 - 0,081
4	147	3	3	145,5	0,0206	0,9794	0,9314	0,0686	0,029 - 0,107
5	141	0	1	141	0,0071	0,9929	0,9248	0,0752	0,03 - 0,11
6	140	1	3	139,5	0,0215	0,9785	0,9049	0,0951	0,05 - 0,14
7	136	75	2	98,5	0,0203	0,9797	0,8865	0,1135	0,06 - 0,16

Ri : Nombre de patients au début de l'intervalle

Ci : Nombre de patients ayant des observations incomplètes

Di : Nombre de cas de Rechute dans l'intervalle

Ni : Nombre ajusté de patients à risque dans l'intervalle

q : Risque de Rechute au cours de l'intervalle

Pi : Risque de non rechute au cours de l'intervalle

Si : Risque de non rechute à la fin de l'intervalle

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

4.4 Facteurs de risque de rechute

A la recherche d'éventuels facteurs de risque de rechute, nous avons procédé au calcul de plusieurs taux bruts de rechute pour les variables suivantes (Indice bactériologique au moment du traitement, durée de la monothérapie DDS, test à la lépromine, traitement associé ou non à la DDS,...).

Des analyses stratifiées ont également été effectuées après combinaison des variables entre elles.

Pour des raisons que nous exposerons au chapitre "COMMENTAIRES ET DISCUSSION", nous ne rapportons que les résultats à propos de la variable IB.

Indice bactériologique au moment du traitement 1500 RMP (IB1)

Les résultats sont résumés dans le tableau X.

Le taux brut de rechute pour les patients qui avaient un IB1 à 0 est de 7,9 % . Il est de 17,3 % pour ceux qui avaient un IB1 à 1+, et de 16,3 % pour ceux qui avaient un IB1 supérieur ou égal à 2+.

Les taux de rechute pour 100 AM sont respectivement de 1,6 % ; 4,5 % et 3,3 % .

Une comparaison entre les trois taux bruts de rechute ne montre pas de différence statistique significative (P Fisher > 0,05).

Autrement dit, les patients qui avaient un IB positif au moment du traitement 1500 RMP n'ont pas rechuté plus que ceux qui étaient déjà négatifs.

Tableau X
Taux de Rechute (sur les 218 patients en fonction de l'indice
bactériologique du patient au moment du traitement
par 1500 mg RMP (IB1)

	I B 1		
	0	1 +	2 +
Nombre de Patients	177	39	14
Nombre de Rechutes	14	4	3
Taux brut de Rechute %	7,9	17,3	16,6
Total cumulé des Années de Suivi/malade	869,91	89,58	89,83
Taux de Rechute Pour 100 AM	1,6	4,5	3,3

P Fisher > 0.05

V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

1. Difficultés rencontrées

1.1. Difficultés liées au traitement "1500 RMP"

Comme précédemment évoqué, dans le traitement "1500 RMP" il n'avait pas été prévu de surveillance post-thérapeutique "stricto sensu", puisqu'il ne s'agissait pas en fait d'essai thérapeutique mais plutôt d'une décision thérapeutique.

Un nombre important de malades avaient été perdus de vue.

1.2. Difficultés liées à l'exploitation des dossiers

Nous avons pu noter au paragraphe "caractéristiques de patients traités par 1500 RMP" que les formes cliniques de patients au dépistage n'ont pas été mentionnées. L'explication est simple. Il n'a pas été possible de faire un parallèle entre le système de classification utilisé autrefois dans le cas de malades très anciens (avant l'adoption de celle de Ridley et Jopling) et celui actuellement admis (Ridley et Jopling). En plus les dossiers incomplets étaient assez nombreux.

Finalement, pour l'identification des MB nous avons sélectionné tous les malades ayant été bacilloscopiquement positifs n'importe quel moment de leur prise en charge en vue de la sélection du maximum de patients pour l'étude, compte tenu du fait que notre travail devait porter sur des MB.

Par ailleurs, les dossiers non retrouvés ont posé d'énormes problèmes en ce qui concerne particulièrement les malades suspectés de rechute. Dans de telles circonstances, le nouveau dossier du malade ne peut être validé pour l'analyse.

1.3 Autres difficultés

En matière d'essai thérapeutique, il est nécessaire de faire une randomisation et de disposer de cas témoins. Ceci a pour but de juger le traitement et conclure à une causalité.

Les cas témoins de notre étude devraient théoriquement être les patients traités par DDS et n'ayant pas reçu 1500 mg de RMP. Au MALI il n'a pas été effectué d'études sur les taux et délai d'apparition des rechutes après monothérapie DDS.

Il faudrait théoriquement comparer nos résultats à ce qui a déjà été observé ailleurs (1,3,4,7,11,16,21,23,24,32,41).

2. Validité des 21 cas de rechute

Les statuts des patients au moment du traitement et au moment de la rechute sont indiqués dans le tableau XI qui résume les raisons de la sélection de nos 21 cas.

Devant un malade suspect de rechute, l'examen clinique seul ne permet pas toujours de différencier les lésions observées des lésions de réaction reverse en particulier tardive (8,27).

La réaction reverse ne s'accompagne pas d'augmentation de l'IE ou de l'IM (36) comme on le verrait dans une rechute. A moins qu'il ne s'agisse d'une RR survenant sur une rechute déjà amorcée (27,30).

Un patient qui présenterait un IB stationnaire depuis plusieurs années après traitement pourrait bien rechuter s'il se reinfecte (apport bacillaire exogène), ou si un persistant se remettait brutalement à se multiplier dans son organisme (26).

Tableau XI
Caractéristiques des patients en fonction de leur statut
au moment du traitement et au moment de la rechute
(raisons de la sélection)

N° Patient	D.A Rech	Clinique 1500 RMP	Clinique Rechute	IBmax 1500 RMP	IBmax Rechute	Histologie	Viabilité
P 2	18	-	+	0	4+	A	NF
P 10	25	-	+	0	5+	A	+
P 14	94	?	+	4+	4+	A	EC
P 24	47	+	+	3+	5+	A	+
P 36	31	-	+	0	5+	A	NF
P 42	36	-	+	0	3+	?	-
P 52	64	-	+	0	5+	NF	+
P 63	42	-	+	1+	5+	A	+
P 69	85	-	+	0	4+	PA	-
P 80	85	-	-	0	5+	R	+
M 24	54	+	+	2+	4+	R	+
M 42	69	-	+	1+	6+	A	+
M 71	20	-	+	0	5+	NC	+
M 97	24	-	+	0	4+	A	-
M 103	22	-	+	1+	5+	A	+
M 105	18	-	+	0	5+	A	+
M 120	80	?	+	0	4+	R	EC
B 19	87	-	+	1+	5+	NF	+
B 22	63	-	+	0	5+	NC	+
B 27	45	-	+	0	5+	A	NF
B 28	82	-	+	0	5+	A	+

D.A. Rech = Délai d'apparition de la rechute.

Clinique : (-) = absence de lésion, (+) = présence de lésions.

Histologie : A = lèpre active, PA = peu active, NC = non commenté, R = régressive.

Viabilité : (+) = positive, (-) = négative.

(?) = difficile à préciser.

NF = non faite.

EC = en cours.

L'histologie et surtout l'inoculation apporterait de bons arguments dans de telles circonstances. Donc, le diagnostic d'une rechute ne pourrait se baser sur un seul critère.

En fait, dans notre travail on pourrait distinguer deux groupes de malades ayant rechuté :

- un groupe de malades inactivés au moment du traitement 1500 RMP
- un groupe de malades "**actifs**" (bacilloscopiquement)

Dans le premier groupe, le diagnostic de rechute est facile à poser. En ce qui concerne le second, il faudrait disposer d'autres critères en dehors de l'augmentation de l'IB. Quelque soit le cas, nous avons admis la **positivité de la viabilité** comme un critère indiscutable. Mais sa négativité ne nous a pas amené à exclure certains cas de rechute.

Parmi nos 21 cas de rechute, on pourrait considérer les 13 **patients** qui ont eu un test de viabilité positif comme des **rechutes indiscutables**. Seulement 7 d'entre eux avaient en plus de la viabilité tous les autres critères de rechute. On pourrait noter ceci à propos des **8 autres patients** qui n'ont pas eu d'inoculation à la souris ou que celle-ci s'est révélée négative :

- les 3 patients (P 2, B 27, P 36) ont été sélectionnés parce qu'ils avaient tous les critères de rechute, sauf le test de viabilité (non effectué) .

- les 3 patients (P 42, P 69, M 97) ont eu un test de viabilité négatif. Ils ont été sélectionnés pour les raisons suivantes :

* M 97 avait tous les critères de rechute à part la viabilité.

* P 69 était négativé au moment du traitement 1500 RMP.

Au moment de la rechute, il avait des signes cliniques discrets de rechute (dossier n°9), son IB maximum était passé de 0 à 4+ à plusieurs sites. L'histologie a révélé une lèpre peu active avec des germes granuleux. Nous avons pensé qu'il s'agissait soit d'une rechute traitée (puisque l'IM était négatif à la bacilloscopie et à l'inoculation), ou d'une rechute au tout début.

* P 42 était déjà négativé au moment du traitement 1500 RMP.

Il avait au moment de la rechute des signes cliniques, un IB augmenté à 3+, un IM positif ; mais l'histologie a révélé un granulome BB (sans bacille) avec présence d'assez **nombreux bacilles bien colorés** dans les nerfs. IL a reçu le traitement pour sa rechute et un an plus tard, une autre histologie effectuée a révélé une lèpre LL 2+ régressive.

Le diagnostic a reposé sur le critère clinique, bacilloscopique et la présence de bacilles bien colorés dans les nerfs. Il s'agissait peut-être d'un problème de choix du site d'histologie.

- 2 patients (P 14 et M 120) ont leur inoculation en cours :

* P 14 avait un IB à 4+, un IM à 0 % au moment du traitement 1500 RMP. L'observation clinique n'a pas été détaillée. Deux ans après le traitement on ne notait aucune lésion clinique active bien que la bacilloscopie n'ait pas été effectuée.

Au moment de la rechute (94 mois) après traitement, on notait des lépromes, un IB à 4+ sur plusieurs sites, un IM positif.

L'histologie a confirmé la rechute. Donc dans le cas présent, le critère d'augmentation de l'IB n'est pas justifié. Ceci tient au fait qu'on n'a pas de notion de négativation antérieure. Dans tous les cas, il avait le critère clinique et histologique avec en plus un IM positif.

* M 120 était négativé au moment du traitement 1500 RMP. Au moment de l'évaluation, le premier examen clinique ne montrait aucune lésion spécifique. Mais l'IB était à 1+ à plusieurs sites (les 2 lobes et l'abdomen). Il a été revu 4 mois plus tard sur rendez-vous : nous avons alors constaté des lésions cliniques et l'IB est passé de 1+ à 4+ et aux lobes et à l'abdomen. L'histologie effectuée à ce moment précis concluait à une lèpre BL 4+ **regressive**. Il est évident que ce patient venait de rechuter.

En résumé, on peut noter que :

- 95 % (20/21) de nos patients avaient des lésions cliniques,
- 95 % avaient également un IB augmenté de 2+ au plus,
- 90 % (19/21) avaient un IM positif,
- 63 % (12/19 disponibles) avait une lèpre active à l'histologie
- 81 % (13/16) ont eu un test de viabilité positif à l'inoculation contre 18 % (3/16) qui ont eu un test de viabilité négatif.

Il convient de noter qu'une viabilité négative, ne doit pas faire exclure le diagnostic lorsqu'il existe une forte suspicion clinique, bacilloscopique et ou histologique.

L'échec de l'inoculation peut reconnaître plusieurs causes (30,31). Mais de tels phénomènes dans quelques uns de nos cas pourraient trouver leur explication dans le fait qu'au MALI, en

particulier à Djikoroni (Quartier où est situé l'Institut Marchoux), les malades n'admettent pas que la lèpre peut être guérie et certains poursuivent un auto-traitement à vie par DDS. Ils attribuent à la DDS en plus de son action anti-bacillaire des vertus "aphrodisiaques" et "psycho-stimulantes". A tel point qu'ils continuent à s'en procurer au "marché noir".

Parmi les patients de l'étude pour lesquels la DDS a pu être recherchée dans les urines (29 patients), 3 ont eu un test positif. La concentration urinaire de DDS a triplé pour un patient entre deux contrôles cliniques en l'espace de huit jours.

D'autre part il semble aussi que l'ofloxacine et la minocycline (deux médicaments prouvés actifs sur M.leprae et expérimentés à l'Institut Marchoux) sont utilisés au MALI dans le traitement de certaines infections uro-génitales.

A notre sens le coût élevé de ces deux derniers limitent leur usage et nous ne disposons pas de tests pour la recherche de ces médicaments dans le sang ou les urines. Nous ne sommes donc pas étonnés de voir des patients qui présentent une rechute évidente mais dont les investigations révèlent l'existence de lèpre regressive ou traitée.

En résumé le diagnostic des rechutes doit être basé sur la conjonction de plusieurs critères et l'augmentation de l'IB de 2+ ou plus doit être retenue comme critère "réflexe" de rechute.

3. Délai d'apparition des rechutes

3.1 Délai d'apparition de la première rechute

L'apparition d'une rechute au cours de la deuxième année qui a suivi le traitement 1500 RMP telle que nous avons observée chez un patient inactivé avant traitement 1500 RMP, avait également été observée par PATTYN et al. (32) au cours de la surveillance de 1100 MB traités par une dose unique de 1500 mg de RMP après négativation bactériologique par monothérapie DDS (BURUNDI et ZAIRE).

- Waters et al (44) ont trouvé 2 rechutes 1 an après l'arrêt du traitement sur 362 patients ayant reçu une monothérapie sulfonée pendant 20 ans (MALAISIE).

- Cartel et al. (4) trouvent leur première rechute 4 ans après l'arrêt de la monothérapie DDS (POLYNESIE).

L'observation de rechutes précoces n'est pas aussi surprenant que ça, si l'on sait qu'un seul bacille peut se multiplier et donner en un an $6.7 \cdot 10^7$ bacilles.

3.2 La médiane du délai d'apparition de la rechute

La médiane du temps d'incubation de rechute 47 mois ici observée est plus longue que les 25 mois (100 semaines) rapportées par d'autres auteurs (32) qui ont disposé des mêmes types de malades que nous. Mais ils avaient un recul de 4 ans tandis que le nôtre est de 8 ans. Ce qui expliquerait apparemment la différence observée entre ces deux médianes.

On admet par ailleurs (24) que 50 % des rechutes (dans la lèpre MB traitée par DDS) s'observent au bout de 2 ans avec un intervalle de confiance à 95 % de 20 à 37 mois. Notre travail montre que cette constatation serait d'autant moins vraie que le recul serait de plus en plus long.

4. Taux de rechute

4.1 Taux bruts de rechute

Nous allons considérer les taux qui nous ont semblé pertinents :
11,17 % exprimé en prenant comme numérateur les 21 rechutes et comme dénominateur les 188 patients revus au moins une fois.

9,6 % exprimé en prenant comme numérateur les 21 rechutes et comme dénominateur les 218 patients sélectionnés pour l'étude.

Pour évaluer l'intérêt de 1500 RMP il faudrait comparer ces pourcentages à ceux qui ont été observés après arrêt de la monothérapie par la DDS.

Ne disposant de groupe témoin à l'Institut Marchoux, nous prendrons donc comme base de discussion les publications suivantes

- CARTEL et al. (4) ont observé un taux brut de rechute de 27,5 % sur 131 patients en POLYNESIE après 26 ans de recul.

- WATERS et al. (44) ont observé un taux brut de rechute de 8,6 % sur 362 patients en MALAISIE après 8 à 9 ans.

- MUGNIER et al. (21) ont observé un taux brut de 17,5 % pour un recul de 20 ans.

- TORSUEV et al. (41) ont observé un taux brut de rechute de 24,1 % pour un recul de 18 ans.

Nos résultats devraient être comparés à ceux rapportés par ces auteurs à l'aide de la méthode statistique de comparaison de pourcentage : le Chi 2. A notre sens, même si le calcul statistique est possible, il n'est pas logique de procéder à cette comparaison. Les reculs sont radicalement différents (8ans pour nous, 18 ans pour TORSUEV, 26 ans pour CARTEL, 20 ans pour MUGNIER, 9 ans pour WATERS). Les critères de diagnostic des rechutes ou de sélection des patients seraient aussi différents. Il faudrait également s'assurer que ces malades sont comparables à tout point de vue aux nôtres. Ce qui n'est pas d'emblée vérifiable. Donc on ne peut que rapprocher ces taux.

Quoi qu'il en soit, les taux bruts de rechute n'expriment que de simples pourcentages ne tenant pas compte des patients perdus de vue, ni de la durée du suivi post-thérapeutique. Nous les avons calculé dans notre étude parce qu'ils sont simples à calculer et compréhensibles par tous. Mais nous sommes conscients qu'ils ont une valeur très limitée.

4.2. Taux de rechute pour 100 années/malades (AM)

Le taux de rechute de 2 % AM a été calculé en rapportant le nombre de 21 rechutes au nombre total d'années d'observation pour tous les patients.

Comme pour le taux brut il faudrait comparer ce taux à ceux observés par les équipes qui ont simplement arrêté la monothérapie des patients MB négatifs. Nous ne pouvons pas faire ici non plus de comparaison statistique pour les mêmes raisons précédemment évoquées.

En plus, les AM ne sont pas de véritables proportions. Le numérateur indique un nombre de malades et le dénominateur un nombre d'années de suivi et non pas un nombre de malades.

Donc on ne pourra que rapprocher notre taux de 2 % AM à ceux observés par les auteurs suivants à propos des rechutes après monothérapie DDS :

- ALMEIDA et al.(1) ont rapporté un taux de rechute de 2,2 % AM sur une population de 1008 patients suivis pendant 9 ans.
- NEELAN (23) a également observé un taux de 2,2 % AM sur 454 patients MB suivis durant 1 à 9 ans, avec 1,5 % pour les patients ayant une régularité >50 % pendant la période de négativation bactériologique; et 3,5 % pour ceux ayant une régularité <50 % .
- ERICKSON (7) trouve 1,7 % AM sur 22 patients ayant continué le traitement après négativation, et 24,4 % AM sur 11 patients ayant arrêté le traitement.
- CARTEL et al. ont observé 1,2 % AM en Guadeloupe (3), et 1,39 % AM en Polynésie (4). La dernière ayant porté sur 131 patients suivis pendant 36 ans après 20 ans de traitement par DDS.
- WATERS et al.(44) ont rapporté un taux de 1,04 % AM sur 362 patients suivis pendant 9 ans (MALAISIE).
- KURZ et al.(17) ont observé un taux de 1,28 % AM sur 1886 patients suivis pendant 25 ans (INDE).

Une simple observation montre finalement que les résultats ci-dessus rapportés n'apparaissent pas très différents des nôtres.

Les taux de rechute en AM ont l'avantage de tenir compte du recul. Mais ils ne donnent pas de renseignements sur la cinétique des événements observés au cours du suivi. On notera ici, que le taux brut de rechute observé par CARTEL (27,5%) semblait plus élevé que ce que nous avons obtenu dans notre étude (11,17%). Mais le calcul des taux en années-malades ne diffère pratiquement pas (1,39% pour CARTEL contre 2% dans notre étude).

4.3. Probabilité de rechute (risque de rechute)

Nous avons regroupé sur une seule table de survie tous les patients traités par 1500 RMP sans distinguer les malades à IB négatif des malades qui avaient un IB positif au moment du traitement. L'explication provient du fait que la comparaison (à l'aide du test de Fischer) des taux brut de rechute chez les patients qui avaient un IB à 0, 1+, supérieur ou égal à 2+, n'a pas montré de différence significative.

Ce qui statistiquement indique que ces trois échantillons de malades proviennent d'une même population. On déduit par conséquent qu'ils sont assimilables dans notre travail.

Le principe des tables de survie est de se fixer à priori un délai de suivi post-thérapeutique (pour plus de détail voir annexe III)

Ce qui revient à dire qu'on fait le bilan à une date précise et on ne tient pas compte de ce qui se passe après cette date.

Dans notre étude le recul maximum est de 7 ans (en 1991) pour les patients traités en 1984. Donc nous ne tiendrons pas compte de ce qui se passe après 7 ans.

Si nous nous fixons un délai de suivi post-thérapeutique de 7 ans - les malades traités en 1982 et revus en 1990 ont actuellement 8 ans de recul. Donc nous ne tiendrons pas compte des rechutes survenues au cours de la huitième année. Dans ces conditions le nombre de 21 rechutes passe de 21 à 17. Les rechutes survenues au cours de la huitième année seront prises en compte dans l'évaluation ultérieure.

On voit alors que le risque de rechute est nul la première année. Il est sensiblement égal à 3 % la deuxième année. A la septième année il est de 2 % . On voit que dans notre étude le risque de rechute pour chaque période est à peu près stable autour de 2 % après la première année.

Le risque cumulé de rechute à la septième année est alors de 11,35% Cependant il convient de noter que ce risque de 11,35% indique le risque de rechute pendant les 7 premières années et non pas le risque de rechute pendant la septième année.

Une simple observation montre que le risque de rechute de 11,35% est nettement supérieur à celle observée par CARTEL (4) pour la même année qui est de 3,11 % .

On devrait statistiquement comparer ces deux risques à l'aide du LOGRANK test (16) qui n'est pas d'un maniement commode surtout si les délais de suivi sont différents. Tel est le cas dans notre travail et celui de CARTEL (reculs différents). Nous n'avons donc pas procédé à cette comparaison.

5. Facteurs de risque de rechute

5.1 L'indice bactériologique au moment du traitement 1500 RMP

(IBI)

Nous nous sommes posés la question de savoir si les patients qui avaient un IB positif (IB = 1+, IB ≥ 2+) au moment du traitement 1500 RMP ont plus rechuté que ceux qui étaient négatifs (IB = 0). Pour répondre à la question posée, il fallait alors calculer les taux de rechute dans chaque groupe et ensuite les comparer. Ce qui a été fait et n'a pas montré de différence statistique significative (P fisher > 0.05).

On en déduit que dans notre travail la fréquence des rechutes est la même quelque soit l'IB du patient au moment du traitement.

En conclusion on ne peut pas dire que l'IBI est un facteur de risque de rechute. Peut être qu'il s'agirait sur le plan statistique d'un manque de puissance du test.

5.2 Autres facteurs de risque de rechute recherchés

Dans notre tentative de recherche de facteurs de risque nous nous sommes posés la question de savoir si en dehors de l'IB d'autres facteurs pouvaient être dégagés. On a notamment pensé :

- à la durée du traitement DDS, en imaginant que les patients qui ont eu le moins de temps de traitement DDS pouvaient rechuter plus fréquemment que ceux qui ont longtemps été traités par ce médicament.
- le traitement associé à la DDS, en ayant à l'esprit que les rechutes seraient plus fréquentes chez les patients traités par DDS seule que chez ceux qui ont reçu d'autres médicaments (n'importe lequel) en plus de la DDS.

- le temps mis par les patients (sans traitement) entre la fin du traitement DDS et la date de prise de 1500 mg de RMP repertorié dans les dossiers, et qui variait de 0 à 9 ans. Ceci dans le but de voir s'il existait une relation entre la fréquence des rechutes et la longueur de ce temps.

- au test à la lépromine afin de voir si les patients qui avaient une induration ≥ 3 mm ont moins rechuté que ceux qui avaient une induration < 3 mm au moment du traitement 1500 RMP.

- faire également des analyses stratifiées en combinant souvent deux ou trois variables comme par exemple l'IB, la durée du traitement DDS (variables contrôlées) et la rechute (variable aléatoire). L'objectif était de rechercher une différence qui n'existe pas avec une seule variable.

Les calculs ont pu être effectués bien que conscients de tous les biais possibles dans l'interprétation des résultats. En ce qui concerne par exemple le traitement DDS, les calculs avaient été effectués en prenant la somme des années de traitement DDS. Ce qui n'est pas valable puisque traiter un patient pendant deux ans de suite au cours de quatre ans n'a pas **bacilloscopiquement** la même valeur que le traiter pendant un an, arrêter pendant deux ans, et le retraiter pendant un au cours de quatre ans.

Pour toutes ces raisons et afin d'éviter des interprétations biaisées nous n'avons pas rapporté les résultats. On ne peut donc rien conclure de ces analyses.

6. Etude de la sensibilité à la RMP et à la DDS des souches de bacilles inoculées

6.1. Sensibilité à la RMP

La suspicion de résistance que nous avons notée a reposé uniquement sur le test direct. Le passage pour retester la sensibilité à la RMP n'a pas montré de multiplication chez les souris traitées par la RMP. Ce qui montre qu'il s'agissait bien d'une souche sensible. Par ailleurs, des études ont montré que les résistances à la RMP survenaient généralement chez des patients traités par plusieurs doses et essentiellement en monothérapie (11). Tel n'est pas le cas dans notre étude.

En conclusion, puisqu'on a jamais vu une souche résistante devenir sensible (31), on admet alors que dans notre étude il n'y a pas eu de résistance à la RMP.

6.2 Sensibilité à la DDS

On admet généralement (13) que la résistance (secondaire) à la DDS survient après au moins 5 ans de monothérapie. Le patient M 42 dont les bacilles se sont révélés résistants à la DDS avait reçu 4 ans de monothérapie. Au moment du traitement par 1500 RMP, il avait un IB maximum de 1+.

Ce qui ne semble pas étonnant puisque la résistance à la DDS n'est plus un phénomène nouveau au Mali, le premier cas date de 1978 (29).

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATION

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le traitement 1500 RMP dans le but de savoir si la dose unique avait apporté un quelconque avantage à nos patients par rapport à leur homologues n'ayant reçu que la DDS.

Pour cela, il fallait calculer les différents taux de rechute et procéder ensuite aux comparaisons statistiques. Malheureusement aucune comparaison statistique n'a pu être effectuée entre nos résultats et ceux observés par les auteurs qui ont simplement arrêté la monothérapie compte tenu des raisons évoquées au chapitre Discussion (différence entre les reculs, les critères de choix des patients et des cas de rechute, la comparabilité des groupes thérapeutiques).

Finalement notre évaluation se limite à une simple enquête d'observation sans fondement statistique.

Le taux de rechute de 2 % AM ici observé ne semble pas très différent de ce que l'on obtiendrait après arrêt de la monothérapie DDS. Dans le sens d'un traitement 1500 RMP meilleur, on devrait théoriquement avoir des résultats plus performants c'est à dire un taux de rechute beaucoup plus faible. Mais l'idéal était de disposer de données locales sur les taux de rechute après arrêt de la monothérapie DDS au MALI.

Au total on ne peut pas répondre à la question de savoir si la dose unique de 1500 mg de RMP a donné un certain avantage à nos patients puisqu'il s'agit d'une enquête d'observation et non d'une expérimentation qui exige les conditions suivantes à savoir :

- randomisation des sujets
- comparabilité des groupes de traitement (mode de vie et d'éducation, conditions sociales...)
- comparaison avec des cas témoins.

Enfin, conformément à l'idée de plusieurs auteurs (4)

- compte tenu du nombre important de rechutes diagnostiquées mais non validées,
- et d'un point de vue éthique,

nous recommandons le traitement systématique par la PCI OMS (46) de tous les patients. Mais ceci pose certaines difficultés d'ordre opérationnel.

VII. REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALMEIDA, J.G et al.
Relapse rate in lepromatous leprosy according to treatment regularity.
Int. J. Lepr., 1986 ; **54** : 16-20.
2. BROWNE, S.G.
Acta Clinica, la lèpre, 3è éd. CIBA GEIGY, Bâle, Suisse, 1984.
3. CARTEL, J.L., et al.
Contribution of relapses to total infection sources of leprosy in Guadeloupe.
Lepr. Rev., 1987 ; **58** : 339-48.
4. CARTEL, J.L., et al.
Longitudinal study on relapse of leprosy in polynesian multibacillary patients on dapsone monotherapy between 1946 and 1970.
Lepr. Rev., 1991 ; **62** : 186-192.
5. Comité OMS d'experts de la lèpre.
Sixième rapport. Série de rapports techniques N°768.
Organisation Mondiale de la Santé. Genève, 1988.
6. DEAN, J et al.
Epi-Info Version 5.00 — April 1990.
Centers for disease control. Epidemiology program office.
Atlanta, Georgie, 1990.
7. ERICKSON, P.T.
Relapse following apparent arrest of leprosy by Sulfone therapy.
Int. J. Lepr., 1951 ; **19** : 63-74.
8. FLAGEUL, B et al.
Les réactions de reversion tardive au cours de la lèpre.
Acta Leprologica, 1989 ; **7** : 109-117.
9. GENTILINI, M., DUFLO, B.
Médecine tropicale.
4ème ed., 1986 ; Flammarion Médecine Sciences : 275.
10. GROSSET, J.H.
La polychimiothérapie de la lèpre.
Conférence inter-régionale (OMS) sur la lutte antilépreuse en Afrique. Brazzaville, 6-10 Novembre, 1989 ; 10 pages.
11. GROSSET, J.H et al.
Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with Rifampin.
Int. J. Lepr., 1989 ; **57** (3) : 607-614.

12. GUELBBER,R.H., et al.
Persisting M.leprae after dapsone plus Rifampin treatment of lepromatous leprosy.
Int. J. Lepr., 1976 ; **54** : 236-244.
13. GUELPA-LAURAS,C.C et al.
Résistance de Mycobacterium leprae aux sulfones (DDS) et à la Rifampicine au cours des recidives de lèpre lépromateuse à la Martinique et à la Guadeloupe depuis février 1980.
Acta Leprologica., 1982, **86-87** : 77-80.
14. JENICEK,M., CLEROUX,R.
Epidémiologie : Principes, Techniques, Applications.
Edisem Inc. QUEBEC., 1982 : 353-362
15. JI,B.
Drug resistance in leprosy — a review.
Lepr. Rev., 1985 ; **56** : 265-78
16. KURZ,X.M., DECLERCK,E.E., VELLUT,C.M.
Rate and time distribution of relapse in multibacillary leprosy
Int. J. Lepr., 1989 ; **57** (3) : 599-606.
17. LANGUILLON,J.
Précis de léprologie.
Masson., 1986 ; 2ème édition. 389 pages.
18. LAPLANCHE,A., COM-NOUGUE,C et FLAMANT,R.
Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique.
Flammarion Médecine-Sciences., 1987 ; 97-100.
19. LEIKER,D.L., McDOUGALL,A.C.
Les examens microscopiques dans la lèpre.
Association Française Raoul Follereau, 1986 ; 35 Pages.
20. MA HAIDE, YE GAN-YUN.
Leprosy in China.
Lepr. Rev., 1982 ; **53** : 81.
21. MUGNIER,P., ROLLIER,M., ROLLIER,R.
Cent une lèpres lépromateuses en observation sans traitement après négativation stable. Bilan vingt ans après.
Acta Leprologica., 1982 ; **86-87** : 185-188.
22. NEBOUT,G.M.
Institut Marchoux ou 50 ans de lutte contre la lèpre en Afrique Noire.
Thèse de Médecine. Université Paris VII. Faculté de Médecine Lariboisière Saint-Louis, 1984 ; 185 pages.
23. NEELAN,P.N.
Relapse in lepromatous leprosy under sulfone treatment.
Lepr. India., 1972 ; **44** : 98-102.

24. NOLLET,E., JANSSENS,L., GROENEN,G., BOURLAND,J., PATTYN,S.R.
Incubation time for relapses in multibacillary leprosy.
Int. J. Lepr., 1984 ; **52** (4) : 686.
25. NOORDEEN,S.K.
Leprosy.
Maharashtra Med.J., 1966 ; **13** : 133.
26. Organisation Mondiale de la Santé.
Guide de la lutte antilépreuse.
2ème éd., 1989 ; Genève, SUISSE.
27. PANNIKAR,V.
Relapse or late reversal reaction.
Int. J. Lepr., 1989 ; **57** : 526-9.
28. PATTYN,S.R et al.
Mycobacterium leprae persists after treatment with dapsone and Rifampicin.
Int. J. Lepr., 1976, **44** (1-2) : 154-158.
29. PATTYN,S.R., BAQUILLON,G., FERRACCI,C.
Premier cas de lèpre à résistance secondaire à la Dapsone en Afrique Occidentale.
Méd. Afrique Noire., 1979 ; **26** (8,9) : 687-691.
30. PATTYN,S.R., DOCKX,P., CAP,J.A.
La lèpre. Microbiologie. Diagnostic. Traitement et lutte.
Edition Masson. PARIS, 1981 ; 112 pages.
31. PATTYN,S.R.
Résistance médicamenteuse de Mycobacterium leprae.
Acta Leprologica., 1986, **4** (3) : 273-287.
32. PATTYN,S.R., et al.
The incubation time of relapses after treatment of multibacillary leprosy with rifampicin containing regimens.
Eur. J. Epidemiol., 1988 ; **4** (2) : 231-234.
33. PISACANE,C., CASCIANO,A.
Primi risultati sull'uso della rifampicina nella lebra.
La Riforma Medica, Napoli, 1969, Suppl. N°51.
34. QUAGLIATO,R., BECHELLI,L.M., and MARQUES,R.M.
Bacterial negativity and reactivation (relapse) of lepromatous outpatients under sulfone treatment.
Int. J. Lepr. 1970, **38** : 250-263.
35. Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS.
Epidémiologie de la lèpre et lutte antilépreuse.
Series de rapports techniques N° 716.
Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1985.
36. RIDLEY,D.S.
Reactions in leprosy.
Lepr. Rev., 1969 ; **40** : 77-81.

37. SANSARRICQ,H.
Recent changes in leprosy control.
Lepr. Rev., 1983 ; numéro spécial : 7-16.
38. SHEPARD,C.C.
The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice.
J. Exp. Med., 1960 ; **112** : 445-54.
39. SHEPARD,C.C. and McRAE, D.H.
A method for counting acid-fast bacteria.
Int. J. Lepr., 1968 ; **57** (3) : 78-82.
40. Thangaraj,R.H., et Yawalkar,S.J.
La lèpre pour les médecins et le personnel paramédical.
3è éd. CIBA GEIGY, Bâle, Suisse, 1988 ; 115 pages.
41. TORSUEV,N.A., et al.
The problem of relapses in leprosy patients.
Vaprosy Leprol. Abstract in Int.J.Lepr., 1965 ; **33** : 922.
42. WATERS,M.F.R., et al.
Ten years of Dapsone in leprosy ; clinical, bacteriological and histological assessment and the finding of viable leprosy bacilli.
Lepr. Rev., 1974 ; 45 : 288-98.
43. WATERS,M.F.R.
Leprosy. Brit. med. J., 1981 ; **283** : 1321.
44. WATERS,M.F.R. et al.
The rate of relapse in lepromatous leprosy following completion of twenty years of supervised sulfone therapy.
Lepr. Rev., 1986 ; **57** : 101-109.
45. WHO EXPERT COMMITTEE ON LEPROSY.
Fourth report. Geneva. World Health Organization, 1970.
Tech. Rep. Ser., 1970 ; 459.
46. Who Study Group-Chemotherapy of leprosy for control programmes technical Report series., 1982 ; N°675.

VIII. ANNEXES

Annexe I
Image histologique de lèpre MB active

L'activité histologique d'une lésion se traduit d'après Pattyn par (30) :

i) l'**indice morphologique**, indicateur le plus rapide et le plus évident de l'activité d'une lèpre MB; bien que dans certains cas de rechute l'activité bactérienne n'aille pas nécessairement de pair avec l'activité histologique.

ii) les **granulomes LL actifs** dans lesquels, la graisse est finement dispersée dans le cytoplasme, mais en cas de regression elle devient coalescente et donne des vacuoles de taille variable.

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

Annexe II
Questionnaire de recueil de données
pour l'analyse informatique

Gr <A>

N° ###

Sex <A>

DDN ##

DDS ##

AT <Y>

Forme <A >

EOST #

SVI ###

IB1 #

Mits1 ##

Rech <Y>

IB2 #

Mits2 ##

Valid <Y>

Annexe III Méthode actuarielle des tables de survie

D'après JENICEK et CLEROUX (14) "les probabilités de survie résultent de l'étude de l'évolution de groupe de malades d'un point de départ jusqu'à un point terminal bien défini. Le point de départ peut être la date d'un diagnostic ou d'une "opération". Le point terminal peut être la date du décès, la date d'une première récurrence, la date du retour au travail.

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

En pratique cependant la situation n'est pas aussi simple et certaines données peuvent être incomplètes.

Cela se produit par exemple quand certains patients se retirent de l'étude ou quand la mort survient par des causes autres que celle qui nous intéressent.

Le temps de participation (18) correspond à toute la durée de surveillance du sujet : si la date des dernières nouvelles est antérieure à la date de point, le temps de participation est le délai entre la date d'origine et la date des dernières nouvelles. Si la date des dernières nouvelles est postérieure à la date de point, c'est le délai entre la date d'origine et la date de point.

Le recul (18) est le délai écoulé entre la date d'origine et la date de point : ce délai situe le sujet dans le temps par rapport à la date de l'analyse. Ainsi dire que les patients ont le même recul c'est aussi dire qu'ils ont une même date d'origine.

N.B: Dans notre étude le point de départ est la date de traitement 1500 RMP et le point terminal du suivi est la date de **rechute**.

Ce mode d'expression des résultats est d'un intérêt (18) :

- descriptif pour le groupe de sujets étudié,
- prédictif pour la population de sujets dont le groupe étudié est représentatif,
- comparatif, puisque c'est un critère objectif et précis se prêtant bien aux comparaisons notamment dans le domaine de la recherche thérapeutique et épidémiologique.

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

- Calcul de la probabilité de rechute :

Considérons q la probabilité de rechute pendant une période.

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

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

D_i = nombre de rechutes dans l'intervalle

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

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

C_i = nombre de sujets ayant des observations incomplètes

- Calcul de la probabilité de non rechute :

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

Soit P_i la probabilité de non rechute :

$$P_i = 1 - q$$

- Calcul de la probabilité cumulée de survie :

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

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

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

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

$$Q_x = 1 - S_i$$

- Intervalle de confiance d'une probabilité :

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

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

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

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

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

Annexe IV
Résumés de dossiers cliniques des 21 cas de rechute

Les rechutes que nous avons personnellement dépistées sont marquées par le signe (*) après le numéro du dossier.

Dossier n° 01

S.M. (P 2)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1940

Date dépistage : 1973

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : de 1974 à 1982 (9 ans de traitement)

Autre traitement: rien à signaler (RAS).

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : aspect cicatriciel du visage et de l'ensemble du corps.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 2 mm

Délai d'apparition de la rechute : 18 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : arcades sourcilières épaissies, infiltrées, luisantes. Maculose séquellaire au thorax. Placards et nodules aux bras et avant-bras gauche évoquant des nouures.

IB maximum : 4+

IB moyen : 3,6

IM : 0 %

IB mucus nasal : 0

Histologie : P:LL, IB 5+, présence de quelques bacilles non granuleux, et d'une zone plus active dans le derme profond, avec en plus un contexte de réaction fibroblastique pouvant être le stigmate d'une réaction ou d'un ENL.

Nombre de BAAR/mg de peau : non fait(e) (nf)

Viabilité : nf

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : nf

Conclusion : Rechute clinique, bacilloscopique et histologique non confirmée par l'inoculation puisque celle-ci n'a pas été faite.

Dossier n°02

F.K. (P 10)

Sexe : Féminin

Date de naissance: 1936

Date dépistage : 1961

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : injectable de 1961 à 1975, comprimés de 1980 à 1981.
(17 ans de traitement)

Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : désinfiltration cutanée. Peau dyschromique.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de la rechute : 25 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : infiltration diffuse des arcades sourcilières, nez, menton, oreilles frippées. Macules hypochromiques en coalescence et lépromes papuleux au tronc et abdomen, membres supérieurs.

IB maximum : 5+

IB moyen : 4,2

IM : 5 %

IB mucus nasal : 3+

Histologie : P:LL 5+ ; D:LLs IB 5+ en partie granuleux. IM élevé.

Nombre de BAAR/mg de peau : $1,5 \times 10^5$ / mg.

Viabilité : positive (4/5)

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : nf

Conclusion : Rechute clinique, bacilloscopique et histologique confirmée par l'inoculation.

Dossier n°03 (*)

C.D. (P 14)

Sexe : Féminin

Date de naissance : 1959

Date dépistage : 1978

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : comprimés de 1982 à 1983 (2 ans de traitement)

Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : deux (2) ans après le traitement par 1500 RMP l'examen clinique montrait une peau atrophique avec maculose hypochromique et absence de lésions cutanées actives.

IB maximum : 4+ (aux 2 lobes de l'oreille)

IB moyen : 3,10

IB mucus nasal : 2+

IM : 0 %

Test à la lépromine : nf

Délai d'apparition de la rechute : 94 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : alopecie sourcilière bilatérale. Les lobes des oreilles semblent infiltrés. Lépromes papuleux discrets et très légèrement en relief aux bras et macules hypochromiques au dos. Par ailleurs rien à signaler.

IB maximum : 4+

IB moyen : 3,1

IM : 0,5

IB mucus nasal : 0

Histologie : P:BL IB 4+, Rechute.

Nombre de BAAR/mg de peau : $1,3 \times 10^4$ BAAR/mg de tissu. Bacilles assez longs et granuleux, dégénérés à 96 % (I)*.

Viabilité : en cours (EC)

Sensibilité :

DDS : EC

RMP : EC

Conclusion : Rechute clinique, confirmée à l'histologie bien que la bacilloscopie soit restée stable. Les résultats de l'inoculation ne sont pas encore disponibles.

(I)* = Dr Issa TRAORE, Institut Marchoux.

Dossier n°05

D.L. (P 36)

Sexe : masculin

Date de naissance : 1936

Date dépistage : 1961

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : injectable de 1961 à 1981 (21 ans de traitement)

Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement par la dose unique de 1500 mg

Clinique : Visage un peu luisant. Par ailleurs RAS.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de la rechute: 31 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : alopecie sourcilière, lépromes nodulaires disséminés au front, joues, menton, thorax, abdomen, dos, fesses et membres.

IB maximum : 5+

IB moyen : 4,8

IM : 5 %

IB Mucus nasal : 4+

Test à la lépromine : 0 mm

Histologie : P:BL, IB 5+. IM élevé. D:LLs IB 5+, active, avec des bacilles allongés et colorés de façon homogène.

Nombre de BAAR/mg de peau : nf

Viabilité : nf

Sensibilité : nf

DDS :

RMP :

Conclusion : Rechute clinique, bacilloscopique et histologique.

Dossier n°04

G.A. (P 24)

Sexe : Féminin

Date de naissance : 1939

Date dépistage : 1963

Forme de lèpre : BL

Traitement :

DDS : injectable et comprimés de 1963 à 1983 (21 ans de traitement)

Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : hypochromie du visage. Multiples lésions symétriques saillantes, cuivrées au tronc, membres supérieurs. Les lésions des membres inférieurs sont regressives.

IB maximum : 3+

IM : 0 %

Test à la lépromine : nf

Délai d'apparition de la rechute : 47 mois.

Bilan au moment de la rechute

Clinique : infiltration diffuse du visage, lépromes nodulaires au menton. Infiltration diffuse du tronc et de l'abdomen. Lépromes, papuleux symétriques au dos, durs aux membres supérieurs (histoide de WADE)

IB maximum : 5+

IB moyen : 5

IM : 5 %

IB mucus nasal : 3+

Histologie : P:LL IB 5+ . IM élevé. D:LLs IB 5+, active , nombreux bacilles fortement colorés.

Nombre de BAAR/mg de peau : $1,8 \times 10^7$ BAAR/ mg de tissu. Bacilles longs, assez fins et granuleux dégénérés à 95 % (1).

Viabilité : positive (5/5)

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : sensible (0/8)

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°06

K.D.(P 42)

Sexe : Féminin

Date de naissance : 1943

Date dépistage : 1968

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : (Disulow) de 1969 à 1973 puis de 1975 à 1981.
(12 ans de traitement)

Autre traitement : sulforthomidine en 1968.

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : visage hypochromique, quelques lésions cuivrées au thorax et dos. Par ailleurs on note des lésions cicatricielles aux bras.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : nf

Délai d'apparition de la rechute : 36 mois.

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Lésions infiltrées aux joues, nez, régions paralabiales, en étoiles au front. Vastes lésions avec bordure en relief, centro-thoracique, dos, abdomen, thorax et fesses, membres supérieurs.

IB maximum : 3+

IB moyen : 3

IM : 5 %

IB mucus nasal : 0

Histologie : D:BB, IB 0, certains nerfs relativement conservés contiennent d'assez nombreux bacilles bien colorés.

Nombre de BAAR/mg de peau : $3,5 \times 10^3$ /mg (P)

Viabilité : négative (0/5)

Sensibilité : nf

DDS :

RMP :

Conclusion : Rechute clinique, bacilloscopique avec une histologie douteuse (?) mettant en évidence un granulome sans BAAR et des nerfs contenant d'assez nombreux bacilles bien colorés. Inoculation négative.

Dossier n°7

S.T. (P 52)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1943

Date dépistage : 1970

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : 1970 à 1981 (12 ans de traitement)

Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Désinfiltration cutanée. Multiples macules cicatricielles envahissant tout le revêtement cutané.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 3 mm

Délai d'apparition de la rechute : 64 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : multiples lépromes papuleux disséminés sur tout le corps en décharge de plomb au dos, thorax, abdomen et membres.

IB maximum : 5+

IB moyen : 3,6

IM : 22 %

IB mucus nasal : 4+

Histologie : non disponible

Nombre de BAAR/mg de peau : $1,1 \times 10^5$, bacilles longs et granuleux dégénérés à 90 % (I).

Viabilité : positive (4/5)

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : Sensible.

Conclusion : Rechute clinique, bacilloscopique, confirmée par l'inoculation.

Dossier n°8

S.S. (P 63)

Sexe: Masculin

Date de naissance : 1921

Date dépistage : 1956

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : 1956 à 1981 (26 ans de traitement)

Autre traitement : sulfaméthoxypyridazine en 1956.

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : visage luisant. Lésions cicatricielles du revêtement cutané.

IB maximum : 1+

IM :

Test à la lépromine : nf

Délai d'apparition de la rechute : 42 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Enormes lépromes déformant l'aile du nez. Plaque à la lèvre supérieure. Menton infiltré avec des lépromes. Lobes des oreilles infiltrés et durs. Lépromes en grain de plomb durs au thorax, abdomen, organes génitaux externes, dos, fesses, nuque, membres supérieurs et inférieurs.

IB maximum : 5+

IB moyen : 3,8

IM : 1%

IB mucus nasal : 3+

Histologie : P:BL, IB 5+ ; D:LLS, IB 6+ Présence de bacilles bien colorés.

Nombre de BAAR/mg de peau : $1,7 \times 10^5$. Bacilles vraisemblablement granuleux. (I)

Viabilité : positive (4/6)

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : Sensible

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°9 (*)

T.K. (P 69)

Sexe : Féminin

Date de naissance : 1929

Date dépistage : 1954

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS: 1954 à 1981 (27 ans de traitement)

Autre traitement : thiambutosine en 1957

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Stabilisation cutanée. Peau frippée dans son ensemble.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 0

Délai d'apparition de la rechute : 85 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Peau frippée dans l'ensemble. De très petits lépromes papuleux, érythémateux visibles seulement après traction de la peau.

IB maximum : 4+

IB moyen : 3,6

IM : 0 %

IB mucus nasal : 0

Test à lépromine : 0 mm

Histologie : D:BL IB 3+, granuleux, peu active.

Nombre de BAAR/mg de peau : $2,2 \times 10^5$. Bacilles longs très granuleux, dégénérés à 100 % (I)

Viabilité : négative (0/10)

Sensibilité:

DDS :

RMP :

Conclusion : Rechute non confirmée par l'inoculation.

Dossier n°10 (*)

D.S. (P 80)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1930

Date dépistage : 1947

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : 1956 à 1958 puis de 1959 à 1981 (26 ans de traitement)

Autre traitement : chaulmoogra en 1958

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Aspect cicatriciel de la peau dans son ensemble.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 0

Délai d'apparition de la rechute : 85 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Peau frippée dans son ensemble. Cliniquement aucun signe de rechute.

IB maximum : 5+

IB moyen : 2,8

IM : 7 %

IB mucus nasal: 0

Test à la lépromine : 0 mm

Histologie: D:LLp, IB 4+ granuleux.

Nombre de BAAR/mg de peau : $1,7 \times 10^4$. Bacilles courts très granuleux dégénérés à 98 % (I).

Viabilité : Positive (4/8)

Sensibilité :

DDS : Sensible (0/7)

RMP : Sensible (0/7)

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n° 11

S.K. (M 24)
Sexe : Féminin
Date de naissance : 1943
Date dépistage : 1978
Forme de lèpre : LL
Traitement :
 DDS : 1978 à 1981 (4 ans de traitement)
 Autre traitement : clofazimine en 1978

Bilan au moment du traitement 1500 RMP
Clinique : Faciès léonin. Infiltration modérée de tout le corps.
IB maximum : 2+
IM : 0 %
Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de la rechute : 54 mois

Bilan au moment de la rechute
Clinique : Lépromes papuleux au thorax, abdomen, symétriques au do
et fesses.
IB maximum : 4+
IB moyen : 2,1
IM : 28 %
IB mucus nasal : 0

Histologie : D:LLs, IB 4+ granuleux en regression.
Nombre de BAAR/mg de peau : $2,5 \times 10^4$. Bacilles assez longs et
granuleux dégénérés à 96 % (I).
Viabilité : positive (6/6)
Sensibilité :
 DDS : nf
 RMP : Sensible (0/7)

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°12

C.I. (M 42)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1934

Date dépistage : 1979

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : 1979 à 1982 (4 ans de traitement)

Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Visage légèrement infiltré et luisant, peau fripée, désinfiltration généralisée.

IB maximum : 1+

IM : 0 %

Test à la lépromine : nf

Délai d'apparition de la rechute : 69 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Infiltration diffuse des lèvres, front, oreilles. Multiples lépromes disséminés sur le thorax, le bras et le dos.

IB maximum : 6+

IB moyen : 5,3

IM : 9 %

IB mucus nasal : 3+

Test à la lépromine : 0 mm

Histologie : D:LLs IB 5+ avec quelques bacilles bien colorés

Nombre de BAAR/mg de peau: $1,8 \times 10^7$ Bacilles assez longs granuleux dégénérés à 92 % (I).

Viabilité : positive (8/8)

Sensibilité :

DDS : Résistance (à 0.0001 % : 4/7 ; à 0.001 % : 6/10)

RMP : Sensible (0/8)

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation. Souche présentant une résistance intermédiaire à la DDS.

Dossier n°13

S.Y. (M 71)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1936

Date dépistage : 1967

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS: 1971 à 1981 (12 ans de traitement)

Autre traitement : sulforhodamine de 1967 à 1973

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Désinfiltration cutanée

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 4 mm

Délai d'apparition de la rechute : 20 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Infiltration des arcades sourcilières, front.
Hypochromie nuageuse au thorax, abdomen, dos, fesses et membres supérieurs.

IB maximum : 5+

IB moyen : 3,1

IM : 10 %

IB mucus nasal : 0

Histologie : P:BL IB 5+ ; D:BL IB 5+

Nombre de BAAR/mg de peau : $5,8 \times 10^4$ (P)

Viabilité : positive (5/5)

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : nf

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°14

D.K. (M 97)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1946

Date dépistage : 1973

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : en 1976 (1 an de traitement)

Autre traitement : sulfarthonimidine de 1973 à 1976

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Effondrement de tous les lépromes, désinfiltration cutanée.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : nf

Délai d'apparition de la rechute : 24 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : lésions infiltrées polylobées et groupées au thorax et dos.

IB maximum : 4+

IB moyen : 3,2

IM : 5 %

IB mucus nasal : 0

Histologie : P:BL, IB 4+ (IM élevé) ; D:BL, IB 4+

Nombre de BAAR/mg de peau : $5,7 \times 10^2$

Viabilité : négative (0/5)

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : nf

Conclusion : Rechute non confirmée par l'inoculation, pourtant l'histologie était évocatrice de rechute.

Dossier n°15

D.M. (M 103)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1949

Date dépistage : 1969

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS: Dose basse de 300 mg/semaine 1972 à 1973
puis de 1977 à 1981 (7 ans de traitement)

Autre traitement: clofazimine de 1969 à 1971

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Visage luisant, désinfiltration cutanée totale.

IB maximum : 1+

IM :

Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de la rechute : 22 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Macules infiltrées, symétriques au thorax et abdomen, infiltration diffuse et maculose floue au dos et fesses. Visage, rien à signaler.

IB maximum : 5+

IB moyen : 2,3

IM : 10 %

IB mucus nasal : 0

Test à la lépromine : 0 mm

Histologie : P:BL, IB 4+ ; D:BL IB 5+, bacilles fortement colorés.

Nombre de BAAR/mg de peau : $1,8 \times 10^5$

Viabilité : positive (5/5)

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : nf

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°16

D.S. (M 105)
Sexe : Feminin
Date de naissance : 1953
Date dépistage : 1979
Forme de lèpre : LL
Traitement :
 DDS : de 1979 à 1983 (5 ans de traitement)
 Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement 1500 mg RMP
Clinique : Lésions diffuses sur tout le corps (gale, onchocercose).
IB maximum : 0
IM :
Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de la rechute : 18 mois

Bilan au moment de la rechute
Clinique : Infiltration diffuse du visage noyant les lépromes nodulaires du front, menton. Rien de particulier au tronc et abdomen. Lépromes nodulaires en grappe à la nuque. Lésions infiltrés au membres supérieurs et macules aux membres inférieurs.
IB maximum : 5+
IB moyen : 4,2
IM : 10%
IB mucus nasal : 1+
Histologie : P:LL, IB 5+ ; D:BL IB 4+, présence de bacilles bien colorés.
Nombre de BAAR/mg de peau : $2,4 \times 10^6$
Viabilité : positive (6/6)
Sensibilité : nf
 DDS : nf
 RMP : nf

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°17 (*)

T.A. (M 120)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1944

Date dépistage : 1966

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : en 1971 (1 an de traitement)

Autre traitement : sulforthoimidazole (1,50 g) de 1966 à 1971, triméthoprime(500 mg/j) de 1966 à 1967

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : non disponible

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : nf

Délai d'apparition de la rechute : 80 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Plaques infiltrées au visage, discrètes au front et joue droite. Lésions annulaires aux bords infiltrés avec regression centrale au nombre de 5 de taille variable au thorax, abdomen, dos, bras, cuisses et fesses.

IB maximum : 4+

IB moyen : 3

IM : 0,6 %

IB mucus nasal : 0

Histologie : D:BL 4+ granuleux.

Nombre de BAAR/mg de peau : $2,2 \times 10^4$. Bacilles longs et granuleux, dégénérés à 98 % (I).

Viabilité : EC

Sensibilité :

DDS : EC

RMP : EC

Conclusion : Rechute validée, viabilité des germes en cours d'étude.

Dossier n°19

T.R. (B 22)
Sexe : Masculin
Date de naissance : 1943
Date dépistage : 1968
Forme de lèpre : LL
Traitement :
 DDS : de 1968 à 1983 (16 ans de traitement)
 Autre traitement : RAS

Bilan au moment du traitement 1500 RMP
Clinique : Visage fippé, arcades sourcilières infiltrés. Lépromes
et macules séquellaires au thorax.
IB maximum : 0
IM :
Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de la rechute : 63 mois

Bilan au moment de la rechute
Clinique : Lésions infiltrées et érythemateuses aux joues, arcades
commissure labiale droite. Par ailleurs peau frippée d'aspect
érythemateux.
IB maximum : 5+
IB moyen : 3,1
IM : 27 %
IB mucus nasal : 3+
Histologie : D:LLs IB 3+
Nombre de BAAR/mg de peau : $1,7 \times 10^5$. Bacilles longs et
granuleux dégénérés à 82 % (I).
Viabilité : Positive (6/6)
Sensibilité :
 DDS : nf
 RMP : Sensible (0/6).

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°18 (*)

F.K. (B 19)
Sexe : Masculin
Date de naissance : 1954
Date dépistage : 1973
Forme de lèpre : LL
Traitement :
 DDS : 1976 à 1980 puis en 1982 (6 ans de traitement)
 Autre traitement : RMP 900 mg/semaine/2 mois en 1976 et 1979
 clofazimine de 1976 à 1978 pendant 10 mois (600 mg/semaine)

Bilan au moment du traitement 1500 RMP
Clinique : RAS
IB maximum : 1+
IM : 0 %
Test à la lépromine : 0 mm

Délai d'apparition de la rechute : 87 mois

Bilan au moment de la rechute
Clinique : Visage luisant, plaques infiltrées sur le flanc droit avec régression centrale. Nombreux petits lépromes (une dizaine sur le visage, bras et dos. L'oreille gauche est nettement infiltrée avec quelques petits lépromes.
IB maximum : 5+
IB moyen : 3,5
IM : 20 %
IB mucus nasal : 0
Test à la lépromine : 0 mm
Histologie : résultat non disponible
Nombre de BAAR/mg de peau : $5,6 \times 10^4$
Viabilité : positive (8/10)
Sensibilité :
 DDS : Sensible
 RMP : Sensible

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

Dossier n°20

H.M. (E 27)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1934

Date dépistage : 1979

Forme de lèpre : BL

Traitement :

DDS : de 1981 à 1983 (3 ans de traitement)

Autre traitement : ribosomes bactériens protéoglycanes
de 1979 à 1980

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : RAS

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 5 mm

Délai d'apparition de la rechute : 45 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Plaques et lépromes dans la région inter-sourcilière et front. Par ailleurs RAS.

IB maximum : 5+

IB moyen : 3,6

IM : 10 %

IB mucus nasal : 3+

Histologie : D:BL, IB 4+ avec des bacilles bien colorés.

Nombre de BAAR/mg de peau : $2,5 \times 10^5$

Viabilité : nf

Sensibilité :

DDS : nf

RMP : nf

Conclusion : Rechute non confirmée par l'inoculation qui n'a pas été effectuée.

Dossier n°21 (*)

K.S. (B 28)

Sexe : Masculin

Date de naissance : 1932

Date dépistage : 1977

Forme de lèpre : LL

Traitement :

DDS : 1977 à 1979 (3 ans de traitement)

Autre traitement : clofazimine de 1977 à 1981
rifampicine 1977 à 1980

Bilan au moment du traitement 1500 RMP

Clinique : Peau frippée de teinte lamprène.

IB maximum : 0

IM :

Test à la lépromine : 0

Délai d'apparition de la rechute : 82 mois

Bilan au moment de la rechute

Clinique : Lépromes nodulaires diffus. avec début de faciès léoni
oreilles frippées, macules hypochromiques à la nuque, thorax
abdomen, dos et fesses.

IB maximum : 5+

IB moyen : 5

IM : 7 %

IB mucus nasal : 0

Histologie : D:LLs IB 6+, germes bien colorés.

Nombre de BAAR/mg de peau : $7,1 \times 10^6$. Bacilles longs, granuleux
avec de nombreux globi dégénérés à 89 % (I).

Viabilité : positive (6/9)

Sensibilité :

DDS : Sensible

RMP : Sensible

Conclusion : Rechute confirmée par l'inoculation.

SERMENT D'HYPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples devant l'effigie d'Hypocrate, 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 .

