

MINISTERE DE L'EDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

*Un Peuple – Un But – Une Foi*

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

.....  
ECOLE NATIONALE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
( E. N. M. P. )  
BAMAKO

ANNEE : 1993 – 1994

N°: 22 /

**EVOLUTION A LONG TERME  
DES INDICES BACILLAIRES  
CHEZ LES LEPREUX  
MULTIBACILLAIRES TRAITES**

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE ..... 1994  
DEVANT L'ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DU MALI

Par : M<sup>lle</sup> Mariam Sékou TRAORE

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

Jury :

Président : Professeur Bréhima KOUMARE

Membres : Docteur Pierre BOBIN

Docteur Alexandre TIENDREBEOGO

Directeur : Docteur Pierre JAMET

de Thèse

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 1993 – 1994**

**ADMINISTRATION**

|                                    |                   |                      |
|------------------------------------|-------------------|----------------------|
| Professeur Issa                    | TRAORE            | Doyen                |
| Professeur Boubacar S.             | CISSE             | Premier Assesseur    |
| Maître de Conférence Agrégé Amadou | DOLO              | Deuxième Assesseur   |
| Maître de Conférence               | Bakary M. CISSE   | Secrétaire Général   |
| Chargé de Cours                    | Bernard CHANFREAU | Consieller Technique |
| Contrôleur des Finances            | Mamadou DIANE     | Economiste           |

**LES PROFESSEURS HONORAIRES**

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

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

**D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES**

**1. PROFESSEURS**

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

## 2. MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

|            |         |                    |
|------------|---------|--------------------|
| Mr Amadou  | DOLO    | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Djibril | SANGARE | Chirurgie Générale |

## 3. MAITRES DE CONFERENCE

|             |         |                    |
|-------------|---------|--------------------|
| Mme SY Aïda | SOW     | Gynéco-Obstétrique |
| Mr Salif    | DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |

## 4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUES

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

## 5. ASSISTANTS

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

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

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

## 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

|            |        |               |
|------------|--------|---------------|
| Mr Ogobara | DOUMBO | Parasitologie |
|------------|--------|---------------|

## 3. MAITRES DE CONFERENCE

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

## 4. MAITRES ASSISTANTS

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

## 5. ASSISTANTS

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

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

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

## 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

|            |        |           |
|------------|--------|-----------|
| Mr Toumani | SIDIBE | Pédiatrie |
|------------|--------|-----------|

## 3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

|                |        |                       |
|----------------|--------|-----------------------|
| Mr Abdel Kader | TRAORE | Médecine Interne      |
| Mr Moussa Y.   | MAIGA  | Gastro-Entérologie    |
| Mr Boubacar    | DIALLO | Cardiologie           |
| Mr Dapa Aly    | DIALLO | Hémato-Médec. Interne |
| Mr Somita      | KEITA  | Dermato-Léprologie    |
| Mr Bah         | KEITA  | Pneumo-Phtisiologie   |
| Mr Hamar A.    | TRAORE | Médecine Interne      |

## 4. ASSISTANTS

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

## D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEUR

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

### 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

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

### 3. MAITRES DE CONFERENCE

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

#### 4. MAITRES ASSISTANTS

|                      |                 |                                 |
|----------------------|-----------------|---------------------------------|
| Mr Drissa<br>Mr Alou | DIALLO<br>KEITA | Matières Médicales<br>Galénique |
|----------------------|-----------------|---------------------------------|

#### 5. ASSISTANT

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

### D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

#### 1. PROFESSEUR

|              |        |                           |
|--------------|--------|---------------------------|
| Mr Sidy Yaya | SIMAGA | Santé Publique (Chef DER) |
|--------------|--------|---------------------------|

#### 2. MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

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

#### 3. MAITRE DE CONFERENCE

|             |        |                |
|-------------|--------|----------------|
| Mr Sanoussi | KONATE | Santé Publique |
|-------------|--------|----------------|

#### 4. MAITRES ASSISTANTS

|                |           |                |
|----------------|-----------|----------------|
| Mr Bernard     | CHANFREAU | Santé Publique |
| Mr Jean Michel | MOURILLE  | Santé Publique |
| Mr Bocar G.    | TOURE     | Santé Publique |
| Mr Sory I.     | KABA      | Santé Publique |
| Mr Alain       | PRUAL     | Santé Publique |

#### 3. ASSISTANT

|              |       |                |
|--------------|-------|----------------|
| Mr Massambou | SACKO | Santé Publique |
|--------------|-------|----------------|

### CHARGES DE COURS ET ENSEIGNANTS VACATAIRES

|              |        |               |
|--------------|--------|---------------|
| Mme CISSE A. | GAKOU  | Galénique     |
| Mr N'Golo    | DIARRA | Botanique     |
| Mr Bouba     | DIARRA | Bactériologie |
| Mr Salikou   | SANOGO | Physique      |

|                     |         |                         |
|---------------------|---------|-------------------------|
| Mr Daouda           | DIALLO  | Chimie Générale et Min. |
| Mr Bakary I.        | SACKO   | Biochimie               |
| Mr Yoro             | DIAKITE | Maths                   |
| Mr Sidiki           | DIABATE | Bibliographie           |
| Mr Boubacar         | KANTE   | Galénique               |
| Mr Souleymane       | GUINDO  | Gestion                 |
| Mr Mrs Sira         | DEMBELE | Maths                   |
| Mr Modibo           | DIARRA  | Nutrition               |
| Mme MAIGA Fatoumata | SOKONA  | Hygiène du Milieu       |
| Mr Nyamanton        | DIARRA  | Mathématiques           |

### PERSONNEL D'ENCADREMENT ( STAGES & T P )

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

### ENSEIGNANTS EN MISSION

|                            |                    |
|----------------------------|--------------------|
| Professeur G. GRAS         | Hydrologie         |
| Professeur E. A. YAPO      | Biochimie          |
| Professeur Boubacar FAYE   | Pharmacodynamic    |
| Professeur Mamadou BADIANE | Pharmacie Chimique |
| Professeur Issa LO         | Législation        |
| Docteur G. FARNARIER       | Physiologie        |

## DEDICACES

Je dédie ce travail :

*A tous les malades de la lèpre*

A notre regretté père : Feu Sekou Faboly

Tu as été un père très adorable, dévoué, tu t'es sacrifié pour notre éducation. Ton désir le plus ardent, était d'être parmi nous en ce jour j, mais le maître des cieux en a décidé autrement en t'arrachant à notre affection en 1990. Je te dédie, ce modeste travail, faible témoignage de mon infinie tendresse et de ma profonde reconnaissance pour toute une vie de sacrifices et de dévouement.  
" Que ton âme repose en paix "

A ma mère et à ma marâtre :

Votre amour maternelle et vos conseils ne m'ont jamais manqué.  
Vous avez consenti beaucoup d'efforts pour mes études.  
Que Dieu vous accorde longue vie.

A feu Zié Niambelé

A feu Alimata Bengaly

Tu as été plus qu'une grand-mère pour moi, au terme de mes études, la mort t'a brutalement arrachée à notre affection.  
Je te dédie ce travail à titre posthume "dors en paix "



A mes tantes

Binta, Zaliatou, Aminata, Mariam (DIARRA)

Awa et Kounandi NIAMBELE

Mmes NIAMBELE : Salimata TRAORE, Aminata DIARRA, Cécile BAMBA

Mmes DIARRA : Aminata Diakité, Aïssata Cissé, Mariam Maïga; Rokia TRAORE

Ce travail est l'aboutissement de plusieurs années d'éducation que vous n'avez cessé de m'apporter. Vos efforts et tendresse m'ont constamment soutenu  
Soyez assurés de mon profond respect et de l'affection que je vous porte.

Baba DIOP et toute la famille DIOP à Bamako et Markala

Recevez l'expression de ma profonde gratitude

A mon frère Alou TRAORE et ma soeur Rokia TRAORE in Memoriam

A tous mes frères et soeurs :

En témoignage de mon profond amour fraternel

A mes beaux-frères :

Docteur Mamadou Samou DIALLO et toute la famille DIALLO

Adama DIABATE

Vous avez tous contribué à la réalisation de ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A tous mes cousins et cousines

Toute ma sympathie

A Adama TRAORE

Je ne saurais te remercier pour ton geste d'amour fraternel.

A mes grands-parents :

- Nounpounon DIARRA
- Faboly BENGALY
- Royata COULIBALY

Pour vos apports moraux, matériels et financiers.  
Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

A mes oncles :

Sekou, Bakary, Mohamed, Abdoul Wahab, Adama, Abdramane, Zakaria,  
Issiaka, Chaka (DIARRA).  
Aliou DICKO, Bréhima COULIBALY, Amadou SIDIBE

Vous n'avez jamais failli à votre rôle, votre sens de la famille et votre affection  
m'ont donné courage dans la vie.  
Votre apport matériel et financier ne m'a jamais fait défaut.  
Soyez assuré de mon profond attachement.

Adama NIAMBELE  
Ta générosité, tes efforts m'ont toujours soutenu.

Abdramane NIAMBELE  
Pour tous les encouragements

Docteur Isaka NIAMBELE  
Vos conseils ont été d'une grande aide

Balla, Lassine et toute la famille NIAMBELE

Pour votre soutien moral, matériel, les mots me manquent pour vous saluer.  
C'est l'occasion de vous remercier et renouveler tout mon attachement et ma  
reconnaissance.

A Diahara TRAORE, Zeinabou YATTARA, Oumou KONE, Fanta NIARE,  
Binta TOURE, Fatoumata DIABATE.  
Etienne KEITA, Mamadou SISSOKO, Ali DIALLO, Cheick Mansour SY

"C'est dans l'adversité que l'on reconnaît ses vrais amis "  
Merci pour tout le soutien et le réconfort que vous m'avez toujours apporté.

Au Docteur Daye TALL  
Que ce modeste travail soit le plus faible témoignage de mon amitié.

Au Docteur DIALLO Alima NACO et tout le personnel du Dispensaire  
Anti-Tuberculeux (DAT).  
Mes sincères remerciements.

A tous mes amis : je ne cite pas de nom de peur d'en oublier

A Amadou NIAMBELE : pour toutes les années de joie et de dures labours passées  
ensemble, cette thèse est la tienne.

A mes confrères :  
– Koma SISSOKO  
– Bakaro KAMATE  
" Que le succès est au bout de l'effort "

A toute la promotion 1993.

A tous les professeurs de l'ENMP :  
Pour l'enseignement et la formation qu'ils nous ont donnés.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*

\*

## REMERCIEMENTS

Au Docteur Bernard CHANFREAU  
Mes sincères remerciements

Au Docteur FAYE Cheick Ousmane  
Vous m'avez guidé tout au long de ce travail, votre exemplaire disponibilité,  
votre esprit de sacrifice m'a marqué pour toujours.  
Veuillez trouver l'expression de mon profond attachement et de ma gratitude.

Au Docteur Christian LIENHARDT  
Mes vifs remerciements

Au Docteur SOW Samba  
Mes vifs remerciements

A Mme Soumounou TRAORE  
Pour votre générosité et toute l'aide que vous m'avez donné pendant la  
réalisation de ce travail.  
Toute ma sympathie

A Nouhoum TIMBINE  
Toute ma reconnaissance

A tous ceux qui ont contribué au bon déroulement de ce travail

Particulièrement aux personnels de l'unité de leprologie :

Major Fanto TRAORE, Glodié DOUMBIA , Socur Honorine DEMBELE,  
Mme DIAKITE Rokiatou DEMBELE, Fatoumata BORE, Kola BOCOUM,  
Karamoko DEBA, Mamadou DIALLO, Adama COULIBALY, Ousmane  
SANGARE, Brehima DJIRE.

Pour votre sincère collaboration et profonde sympathie, grâce à vous ce travail  
a pu être réalisé.  
Toute ma reconnaissance.

A tout le personnel de la bacilloscopie :

Abdoulaye OULOGEM, Moumine CISSE, Oumane DIAKITE.

Au personnel de l'Epi-Formation :

Famory KEITA, Oumou DIOUF et Virginie SIA

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

Au Docteur DIALLO Abdoulaye et tout le personnel de la Chirurgie ;

Au Docteur TRAORE Issa et à tout le personnel de l'Animalerie Experimentale

Au Docteur TOUNKARA Abdoulaye et tout le personnel du Laboratoire

Soyez tous assurés de nos sincères remerciements et reconnaissances.

A Hamadoun TRAORE

Soyez assuré de ma profonde gratitude

Au Docteur Léopold BLANC

Pour les études statistiques faites et très peu de temps pour expliquer et corriger le manuscrit.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

Enfin à tous ceux qui d'une manière ou d'une autre ont contribué à la réalisation de ce travail.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*

\*

## **AUX MEMBRES DU JURY**

**Au Président du Jury :**      **Professeur Bréhima KOUMARE,**  
   **Spécialiste de Bactériologie–Virologie**

C'est du fond du cœur que nous vous adressons nos vifs remerciements pour l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

L'éclat de votre savoir, votre dévouement à la formation des étudiants et l'éloquence de votre enseignement forcent l'admiration.  
Veuillez trouver l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**Au Docteur Pierre BOBIN :** **Spécialiste de Dermato–Léprologie,**  
   **Directeur de l'Institut Marchoux.**

Votre disponibilité, l'attention particulière que vous portez à la formation médicale des étudiants nous ont impressionné pendant ce travail.

Encore vous nous faites un grand honneur en acceptant malgré vos multiples préoccupations de prendre part dans ce jury. Nous ne cesserons jamais de vous remercier des gros efforts déployés pour la réalisation de ce travail.

Veuillez accepter ici l'expression de notre profonde gratitude

Au Docteur Alexandre TIENDREBEOGO : Medecin Epidémiologiste,  
Chef de l'unité Epiformation, Institut Marchoux.

Nous avons eu l'occasion de vous apprecier au cours de notre stage.  
Votre simplicité, la clarté de votre enseignement, votre amabilité habituelle  
forcent notre admiration.

Nous vous assurons de notre sincère reconnaissance et de notre profonde  
gratitude.

A mon Directeur de thèse : Docteur Pierre JAMET  
Chef de l'unité Léprologie, Institut Marchoux.

Votre générosité, votre sens prononcé des relations humaines a retenu toute  
notre admiration.

Vous avez généreusement dirigé ce travail avec précision.  
Nous avons beaucoup été éclairé tout au long de ce stage et les connaissances  
que nous avons reçues de vous, sont un acquis qui nous servira à jamais.

Veillez accepter , cher Maître l'expression de notre profonde gratitude et de  
notre haute considération.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*

\*

## Liste des abréviations

*M. leprae* : *Mycobacterium leprae*

BAAR : bacille acido-alcool-résistant

AC : anticorps

IMC : immunité à médiation cellulaire

PCT : polychimiothérapie

IB : indice bactériologique

IM : index morphologique

RMP : rifampicine

CLO : clofazimine

DDS : diaminodiphénylsulfone (dapsons)

ENL : erythème noueux lépreux

DOPA : D-dihydroxyphénylalanine

TTR : traitement

STU : statut



## ERRATUM

Dans l'Introduction :

1ère ligne : Le prélèvement "de la pulpe tissulaire dermique" au lieu "de la sérosité dermique" (cf pages : 20 ; 24 ; 26 ; 56).

2- Historique :

Aujourd'hui "on note quelques cas..." au lieu de "elle reste endémique..."

Page 2

3-3-3 Porte d'entrée :

3ème ligne : La voie cutanée... "constitue une porte secondaire"

Page 4

1ère ligne :

"Le tatou" au lieu de "animal" est réservé....

Page 18

1- Prélèvement nasal :

L'examen se fait... en soufflant sur "le tissu plastique"...

Page 20

Avant dernière ligne :

L'indice bactériologique "moyen du malade"... "divisé" au lieu de "sur"

Page 22

1-2 Deuxième thème :

L'IB moyen... "initiaux" permettent-ils...

Page 24

3-4-1 Evolution de l'IB moyen qui ont et "n'ont pas rechuté"  
"non rechuté"

Page 46

## SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                    | 1  |
| <b>I- GENERALITES</b> .....                                  | 2  |
| 1- DEFINITION.....   | 2  |
| 2- HISTORIQUE.....   | 2  |
| 3- EPIDEMIOLOGIE.....  | 2  |
| 3-1 Nombre de Cas.....                                       | 2  |
| 3-2 Répartition géographique.....                            | 3  |
| 3-3 Transmission.....  | 3  |
| 4- PHYSIOPATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE.....                      | 5  |
| 5- CLINIQUE.....   | 6  |
| 5-1 Diagnostic positif.....                                  | 6  |
| 5-2 Diagnostic différentiel.....                             | 7  |
| 5-3 Réactions lépreuses.....                                 | 7  |
| 6- CLASSIFICATION DE LA LEPRE.....                           | 8  |
| 6-1 Classification clinique.....                             | 8  |
| 6-2 Classification immunologique.....                        | 8  |
| 6-3 Classification bactériologique.....                      | 9  |
| 6-4 Classification histologique.....                         | 9  |
| 7- TRAITEMENT DE LA LEPRE.....                               | 12 |
| 7-1 Médicaments spécifiques de la lèpre.....                 | 12 |
| 7-2 Polychimiothérapie : PCT.....                            | 13 |
| 7-3 Traitement des réactions.....                            | 14 |
| 7-4 Traitement des plaies et maux perforants plantaires..... | 14 |
| 7-5 Traitement des névrites.....                             | 14 |
| 8- PREVENTION ET LUTTE ANTILEPREUSE.....                     | 14 |
| <b>II- BACTERIOLOGIE</b> .....                               | 15 |
| 1- TAXONOMIE.....  | 15 |
| 2- LOCALISATION DANS L'ORGANISME.....                        | 15 |
| 3- MORPHOLOGIE ET STRUCTURE.....                             | 16 |
| 3-1 Au Microscope optique.....                               | 16 |
| 3-2 Microscope électronique.....                             | 16 |
| 3-3 Structure.....   | 16 |

|  |           |
|--|-----------|
| 4- Essais de culture .....   | 17        |
| 5- TRANSMISSION DU BACILLE DE HANSEN AUX ANIMAUX.....  | 17        |
| 5-1 Inoculation à la souris.....   | 17        |
| 5-2 Inoculation au tatou.....  | 17        |
| 6- PROPRIETES DISTINCTIVES DE <i>M. LEPRAE</i> .....   | 18        |
| 7- PERSISTANCE BACILLAIRE.....   | 18        |
| 8- RESISTANCE DE <i>M. LEPRAE</i> AUX ANTIBIOTIQUES.....   | 19        |
| <br>   |           |
| <b>III- MISE EN EVIDENCE DE <i>M. LEPRAE</i> (Bacilloscopie).....</b>  | <b>20</b> |
| <br>   |           |
| 1- PRELEVEMENT NASAL.....  | 20        |
| 2- PRELEVEMENT DE LA SEROSITE DERMIQUE.....  | 20        |
| 3- COLORATION DE <i>M. LEPRAE</i> .....  | 21        |
| 4- LECTURE .....   | 22        |
| 5- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE <i>M. LEPRAE</i><br>ET LES AUTRES BAAR.....   | 22        |
| 6- EVALUATION DU NOMBRE ET DE L'ASPECT MORPHOLOGIQUE<br>DES BACILLES.....  | 22        |
| 6-1 L'indice bacillaire de Ridley.....   | 22        |
| 6-2 L'index morphologique de Rees.....   | 23        |
| <br>   |           |
| <b>IV- TRAVAUX PERSONNELS.....</b>   | <b>24</b> |
| <br>   |           |
| 1 - OBJECTIFS.....   | 24        |
| 1-1 Premier thème : problèmes pratiques de la bacilloscopie.....   | 24        |
| 1-2 Deuxième thème : quelle est la signification<br>des indices bacilloscopiques ?.....                                  | 24        |
| 2- MATERIELS ET METHODES.....  | 25        |
| 2-1 Patients.....  | 25        |
| 2-2 Méthodes de recueil des données.....   | 26        |
| 2-3 Méthodes d'analyse.....  | 27        |
| 2-3-1 Corrélation - régression.....  | 27        |
| 2-3-1-1 Principe des tests de corrélation - régression.....  | 27        |
| 2-3-1-2 Les différentes corrélations étudiées.....   | 29        |
| 2-3-1-3 Les différentes régressions étudiées.....  | 30        |
| 2-3-2 La comparaison des moyennes des IBm et IBx chez les patients<br>qui ont rechuté et ceux qui n'ont pas rechuté..... | 30        |
| 2-3-2-1 Principe.....  | 30        |
| 2-3-2-2 Dans notre étude.....  | 31        |

|  |    |
|--|----|
| 3- RESULTATS.....  | 33 |
| 3-1 Etude des différentes corrélations.....  | 33 |
| 3-1-1 Corrélation entre IB maximum et IB moyen.....  | 33 |
| 3-1-2 Corrélation entre l'IB moyen au niveau des lésions cutanées (Pm) et l'IB maximum (IBx).....  | 33 |
| 3-1-3 Corrélation entre la moyenne des IB au niveau des oreilles (Om) et l'IB maximum (IBx).....   | 35 |
| 3-1-4 Corrélation entre la moyenne de l'IB au niveau des oreilles (Om) et la moyenne des IB des lésions cutanées (Pm).....   | 35 |
| 3-1-5 Corrélation entre l'IB au niveau du mucus nasal (Mn) et l'IB maximum (IBx).....  | 37 |
| 3-1-6 Corrélation entre la moyenne des IB (IBm) et l'IB au niveau du mucus nasal (Mn).....   | 37 |
| 3-1-7 Corrélation entre la moyenne des IB et la moyenne des IB au niveau des oreilles (Om).....  | 30 |
| 3-1-8 Corrélation entre la moyenne des IB au niveau des différents sites (IBm) et la moyenne des IB au niveau des lésions cutanées (Pm).....   | 39 |
| 3-2 Evolution générale de l'IB.....  | 41 |
| 3-2-1 Droite de régression de l'IB moyen sur 6 ans.....  | 41 |
| 3-2-2 Droite de régression de l'IB moyen sur 9 ans.....  | 42 |
| 3-3 Comparaison des IB moyens, IB maximums et des indices morphologiques (IM) à J <sub>0</sub> (IB et IM de départ) chez les patients qui ont rechuté et ceux qui non pas rechuté..... | 43 |
| 3-3-1 Comparaison des IB moyens de départ dans les groupes "rechute" et "non rechute".....   | 43 |
| 3-3-2 Comparaison des IB maximums (IB de départ) dans les groupes "rechute" et "non rechute".....  | 44 |
| 3-3-3 Différence de l'index morphologique de départ (IM) entre les groupes "rechutes" et "non rechutes".....   | 45 |
| 3-4 Evolution de l'IB dans les groupes "rechute" et "non rechute".....   | 46 |
| 3-4-1 Evolution de l'IB moyen et IB maximum (sur 6 ans) chez les patients qui ont et non rechuté.....  | 46 |
| 3-4-2 Evolution de l'IB moyen (sur 9 ans) dans les groupes "rechute" et "non rechute".....   | 50 |
| 4- COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....   | 52 |
| 4-1 Difficultés rencontrées.....   | 52 |
| 4-1-1 Difficultés liées à la sélection des malades.....  | 52 |
| 4-1-2 Sélection des IB.....  | 52 |
| 4-1-3 Sélection des échantillons.....  | 52 |
| 4-2 Pour les graphes.....  | 53 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 4-3   | Commentaires et discussions des résultats.....  | 53 |
| 4-3-1 | Le lobule des oreilles, le front et le menton sont-ils de bons sites<br>de prélèvement ?..... | 53 |
| 4-3-2 | Le mucus nasal.....   | 54 |
| 4-3-3 | Doit-on tenir compte de l'IB moyen, IB maximum ? .....  | 55 |
| 4-3-4 | Doit-on faire l'examen bacilloscopique tous les ans ? .....                                   | 55 |
| 4-3-5 | Comparaison entre IB bacilloscopique et IB histologique.....                                  | 56 |
| 4-3-6 | Evolution de l'IB au cours et après le traitement.....  | 56 |
|       | a- Evolution générale de l'IB.....  | 56 |
|       | b- Evolution de l'IB en fonction de la durée du traitement.....                               | 57 |
|       | c- Evolution individuelle de l'IB.....  | 67 |
| 4-3-7 | Evolution de l'IB chez les malades qui ont rechuté et chez ceux<br>qui n'ont pas rechuté..... | 67 |
| 4-3-8 | Rechute et niveau de l'IB ou l'IM de départ.....  | 68 |
| 5-    | CONCLUSION.....   | 69 |

## **EVOLUTION A LONG TERME DES INDICES BACILLAIRES CHEZ LES LEPREUX MULTIBACILLAIRES TRAITES**

---

### **RESUME**

*Une étude rétrospective de l'IB chez les multibacillaires traités est faite sur une cohorte de 427 malades précédemment traités dans le cadre de six essais thérapeutiques réalisée à l'Institut MARCHOUX pendant la période allant de 1977 à 1986.*

*Notre étude a porté sur 396 de ces 427 patients.*

*Chez 300 malades, nous avons noté que :*

- le lobule de l'oreille est un bon site de prélèvement ;*
- l'IB moyen et maximum sont les IB de référence ;*
- l'IB au niveau du mucus nasal est non significatif car il ne reflète pas au départ la charge bacillaire du malade.*

*Chez 113 malades, nous avons observé un taux moyen de régression de l'IB moyen de 0.62 log/an sur 6 ans . Chez 41 malades, cette diminution est de 0.52 log/an sur 9 ans. Cette diminution se fait parallèlement chez les patients qui ont rechuté et ceux qui n'ont pas rechuté.*

*Nous avons constaté que la durée de traitement n'influence pas de façon significative l'évolution de l'IB.*

*Chez 396 malades, nous avons noté que les patients qui rechutent ont un IB moyen de départ élevé par rapport aux non rechutes par contre il n'y a pas de différence significative entre les IB maximums.*

*Chez 299 patients, il est apparu qu'il n'y a pas de différence significative de l'index morphologique de départ entre les patients qui ont rechuté et ceux qui n'ont pas rechuté.*

---

**Mots clés :** *Lèpre – bacilloscopie – sites – évolution IB – rechute – non rechute.*

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Le prélèvement de la sérosité dermique au niveau des lésions cutanées de lèpre et son examen au microscope après coloration ("**bacilloscopie**") permet de rechercher l'agent responsable *Mycobacterium leprae* (30). Chez les malades dits "**multibacillaires**" qui hébergent un grand nombre de germes, leur mise en évidence est facile. Au contraire, chez les lépreux "**paucibacillaires**", les bacilles sont beaucoup plus rares et généralement non visibles à la bacilloscopie.

Il est nécessaire, de classer la maladie en "forme paucibacillaire" ou "forme multibacillaire", avant de décider du type et surtout de la durée du traitement. Comme le recommande l'OMS (39) ceci est fait couramment sur le terrain.

Dans le cadre de certaines études, la bacilloscopie permet aussi, chez les malades multibacillaires, d'évaluer le nombre de bacilles. Chez ces malades on estime à 100 **milliards** le nombre **total** de bacilles avant le début du traitement (41, 48). Une infime partie seulement de cette énorme population est constituée de germes "**vivants**" : (**10 milliards**). Les autres (**90 milliards**) (6) sont des bacilles "**non viables**" considérés comme des "cadavres". Une très petite population (**1000** éléments environ) est composée des bacilles "**dormants**" (48), sensibles aux antibiotiques, mais "**persistants**" quelque soit le traitement utilisé parce que leur état métabolique les met à l'abri de l'action des médicaments. Au cours du traitement le nombre de bacilles **vivants** diminue mais le nombre **total** de germes hébergés par le malade ne décroît que très lentement (0.6 à 1 log par an) (16, 41) car l'immunité de type cellulaire est déficiente chez le lépreux multibacillaire (41).

Le nombre total de bacilles est exprimé suivant une échelle logarithmique (53). On détermine ainsi "**l'index bactériologique**" (IB). Un deuxième indice précise le nombre de bacilles "vivants" par rapport à leur nombre total, c'est "**l'index morphologique**" (IM).

La surveillance de l'IB et de l'IM peut donc permettre de suivre l'évolution de la maladie sous traitement et de dépister les éventuelles rechutes (45, 47, 58).

Plus de 500 lépreux multibacillaires, qui avaient été inclus dans différents essais thérapeutiques, sont ainsi en surveillance à l'Institut Marchoux depuis parfois plus de 15 ans. Nous suivons ces patients à la fois sur le plan clinique et bacilloscopique. Outre l'évaluation à long terme des traitements testés (48), un de nos objectifs est de mettre en évidence les facteurs susceptibles de favoriser les rechutes. La "charge bacillaire" du patient joue sans doute un rôle important. Dans ce travail nous allons essayer de voir si l'existence d'un IB élevé avant traitement et sa persistance après traitement sont corrélés avec un risque plus élevé de rechute.



# GENERALITES SUR LA LEPRE

## I- GENERALITES SUR LA LEPRE

### 1- DEFINITION

La lèpre est une maladie infectieuse au long cours, due au bacille de Hansen, *Mycobacterium leprae*. Elle atteint électivement la peau et le système nerveux périphérique (30) qui ont la même origine embryologique.

Chez les lépreux multibacillaires qui hébergent un très grand nombre de bacilles plusieurs systèmes et organes sont atteints : en particulier la muqueuse des voies respiratoires supérieures, les yeux, le foie, les testicules, les muscles et les os (59).

### 2- HISTORIQUE (59)

La lèpre est un des plus vieux fléaux de l'humanité. Il est fort probable qu'elle est originaire de l'Inde.

Elle fut apportée dans la région méditerranéenne en 327-326 avant J.C. Elle pénétra en Afrique au cours du moyen âge et l'Amérique au XVI siècle par les émigrants venus d'Europe ; plus tard les esclaves emmenés d'Afrique l'introduisent dans les Amériques, le Brésil en particulier.

Aujourd'hui elle reste endémique dans certaines régions : Portugal, Espagne, Italie, Turquie et Russie Méridionale.

### 3- EPIDEMIOLOGIE

#### 3-1 Nombre de cas :

En 1991, le nombre de cas de lèpre dans le monde a été évalué à 5.5 millions (38, 36) Le nombre de sujets porteurs de déformations importantes dues à la lèpre (degré 2 de la classification OMS) se situe actuellement entre 2 et 3 millions (38).

D'après les informations de Février 1992, le nombre de cas enregistrés est de 3.087.788, ce qui représente une baisse<sup>de</sup> 17.4% par rapport aux 3.737.375 cas signalés en Octobre 1990. Le nombre de cas enregistrés en Afrique en 1992 est de 352.222 (38).

Plus de 1.6 milliard de personnes vivent dans les pays où l'on estime la prévalence de la lèpre à plus d'un cas pour mille habitants (40).

## 3-2 Répartition géographique (37)

La distribution de la lèpre n'est pas géographiquement uniforme .

– Les zones tropicales et subtropicales d'Afrique et d'Asie méridionale semblent être le foyer original de la lèpre.

En Afrique, elle est fréquente principalement dans les régions occidentale, centrale et orientale.

En Inde, le nombre de cas est estimé à 4 millions.

– D'autres localisations ont été notées : Bassin méditerranéen, Europe, Asie septentrionale, Amérique du Sud et Centrale, nord des USA, Canada, Ile du pacifique et l'Australie.

– Au Mali : (31)

Situé dans la zone tropicale d'Afrique Occidentale pour une population de 8.630.000 habitants, le nombre estimé de cas lèpre en 1993 est de 12.672 dont 1360 nouveaux cas. Le taux de prévalence est donc de 1.4 pour mille et la couverture polychimiothérapie (PCT) est de 3.5%

## 3-3 Transmission

### 3-3-1 Agent pathogène et réservoir de l'infection

L'agent pathogène est le bacille de Hansen, c'est un bacille acido-alcool-résistant. Il vit un à deux jours dans le milieu extérieur, mais peut vivre jusqu'à sept jours dans certaines conditions selon Davey et Rees (35).

Il était admis jusqu'ici que la lèpre est une maladie strictement humaine, dont le seul réservoir était l'homme atteint d'une forme bacillifère c'est à dire le lépromateux non traité. Cependant depuis quelques années des cas d'infection naturelle ont été observés chez le tatou et des primates (chimpanzés et cercocébès) (40).

### 3-3-2 Portes de sortie

La muqueuse nasale et bucco-pharyngée représentent les principales voies d'émission du bacille par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügge, du mouchage et des crachats (54).

Il a été démontré chez les malades bacillifères la présence de bacilles dans le sperme, la sueur, le lait de femme (35) et les squames de la peau (13).

### 3-3-3 Portes d'entrée (54, 13, 32)

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

### 3-3-4 Transmission de la lèpre

#### 3-3-4-1 Mode de Transmission

La transmission est probablement directe. Il faut généralement un contact intime et répété avec un bacillifère (lépromateux non traité), mais un bref contact peut suffire (35).

Il a été montré que les insectes hématophages pouvaient être porteurs transitoires de bacilles, mais leur importance relative est discutée (11).

La lèpre n'est pas héréditaire, les nouveau-nés de mère lépromateuse sont indemnes (54).

#### 3-3-4-2 Facteurs intervenants dans la transmission

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

- facteurs immunologiques : par déficit de l'immunité à médiation cellulaire (26)
- facteurs génétiques (54)
- facteurs favorisants : la malnutrition, la mauvaise hygiène, la promiscuité et la pauvreté sembleraient jouer un rôle dans la transmission (35, 54).

#### 3-3-4-3 Transmission de la lèpre à l'homme

La transmission expérimentale, ainsi que accidentelle de la lèpre (blessure, tatouage) sont possibles (26, 24).

#### 4- PHYSIOPATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

La lèpre se présente sous plusieurs formes suivant des critères cliniques, histologiques et immunologiques.

Lorsqu'un sujet entre en contact avec *M. leprae* : 4 cas peuvent se présenter (30) :

- si l'organisme est très résistant, il n'y aura pas de maladie, c'est le cas le plus fréquent ;
- ↔ la résistance est faible : il fera la forme tuberculoïde ;
- ↔ la résistance est nulle : le sujet présentera la forme lépromateuse ;
- s'il présente une résistance instable : c'est la forme dimorphe ou borderline qui évoluera.

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

L'immunité humorale existe dans la lèpre, elle est normale ou même augmentée (mais inefficace) dans la forme lépromateuse (30) ; ainsi on a pu détecter des anticorps (AC) spécifiques de *M. leprae* dans le sérum des lépreux (34).

Par contre il existe au cours de la lèpre lépromateuse une diminution du nombre de lymphocytes T circulant particulièrement chez les sujets non traités. Ces lymphocytes T présentent un déficit spécifique vis à vis de *M. leprae* au cours des tests in vivo : Test de Transformation Lymphoblastique (T.T.L.) mais sont capables de répondre à d'autres antigènes (5).

Le mécanisme physiopathologique de ce déficit de l'immunité à médiation cellulaire (IMC) est inconnu. Certains travaux suggèrent l'existence chez le lépreux d'un trouble au niveau du macrophage, d'autre une augmentation de l'activité suppressive des lymphocytes T (5).

L'existence de déficit de l'immunité cellulaire pourrait expliquer le problème d'élimination des bacilles après le traitement. La capacité d'élimination varie d'un sujet à l'autre. La résistance du sujet vis à vis du bacille est mise en évidence par l'épreuve cutanée à la lépromine. Ce test n'a pas de valeur diagnostique, mais aide à établir le pronostic de la maladie. Il existe plusieurs préparations de lépromine, parmi lesquelles, celle de Tatou ou lépromine A qui est préconisée par l'OMS et standardisée à  $10^6$  bacilles

par ml (5), 0,1 ml de cette suspension est injecté en intradermique : 2 types de réaction peuvent se présenter (24) :

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

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

## 5- CLINIQUE

### 5-1 Diagnostic positif

#### 5-1-1 Les signes cutané- muqueux

Les lésions cutanées de la lèpre sont polymorphes : les formes indéterminées et tuberculoïdes se traduisent par des macules hyprochromiques ou infiltrées accompagnées d'un déficit sensoriel. La lèpre lépromateuse se traduit par : une infiltration diffuse, macules, papules et nodules (37) avec une atteinte des muqueuses : rhinite, épistaxis et laryngite (30).

#### 5-1-2 Signes nerveux (30, 37)

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

#### 5-1-3 Troubles moteurs et trophiques

Ils sont consécutifs à l'atteinte nerveuse, se manifestent par des paralysies, sécheresse de la peau, atrophie et rétraction des muscles, déformation des articulations (extrémités surtout). Avec la surinfection on assiste à une aggravation des lésions aboutissant aux mutilations et maux perforants plantaires (M.P.P.) (30).

#### 5-1-4 Autres lésions

On peut rencontrer une orchite lépreuse, une gynécomastie (LL), des atteintes oculaires (conjonctivites, kératite, enfin cécité) (30). Les atteintes viscérales sont fréquentes dans les lèpres lépromateuses et intéressent les organes suivants : foie, rate, ganglions lymphatiques, testicules et surrénales (4).

#### 5-2 Diagnostic différentiel (46, 59, 30)

5-2-1 Le diagnostic des lésions maculaires se fera avec : un vitiligo, eczéma séborrhéique, eczématides, naevus achromique.

5-2-2 Diagnostic différentiel des lésions papuleuses se fera avec : les dermatophytoses, lupus vulgaire, psoriasis, leishmaniose.

#### 5-2-3 Diagnostic différentiel des lésions nodulaires

Quant aux lésions nodulaires, on les différenciera de : la syphilis dans sa phase tardive, du lichen plan, l'acné, l'onchocercose et la maladie de Reckli~~g~~hausen.

#### 5-3 Réactions lépreuses

##### - Réaction reverse : type I

C'est une réaction d'hypersensibilité retardée consécutive à un regain de l'immunité à médiation cellulaire (I.M.C) et une évolution vers le pôle tuberculoïde (59). Elle se traduit par l'inflammation des lésions préexistantes, des réactions névritiques intenses (25).

##### - Erythème Noux Lépreux (ENL) : type II

L'ENL est une vascularite allergique intense dû à un conflit entre antigène microbien et anticorps circulant (25, 30).

Ce déséquilibre peut être dû à la destruction des bacilles par les médicaments administrés. Il se manifeste par des nouures, fièvre, oedème des extrémités. Les lésions nerveuses ne sont pas aussi rapidement évolutives que dans la réaction reverse.

## 6- CLASSIFICATION DE LA LEPRE

Cette classification est à la fois clinique, immunologique, bactériologique et histologique.

La principale base de cette classification est clinique : aspect des lésions cutanées, les signes neurologiques, l'examen bactériologique des frottis est indispensable.

La classification de Madrid (27) proposée en 1953 repose sur quatre critères classiques :

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

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

### 6-1 Classification clinique

Le tableau I décrit les caractéristiques des différentes formes de lèpre (24, 46).

### 6-2 Classification immunologique (27)

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

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



### 6-3 Classification bactériologique

Le groupe d'expert de l'OMS (39) pour des raisons pratiques et cliniques a défini deux grandes formes de lèpre.

– **Lèpre Paucibacillaire (PB)** : IB < 2 en 1982 (32) et IB = 0 à partir de 1988 (40) regroupe les cas de frottis négatifs : forme indéterminée, tuberculoïde et Borderline tuberculoïde ;

– **Lèpre Multibacillaire (MB)** : IB > 2 en 1982 (32) et IB ≥ 1 en 1988 (40) regroupe tous les cas de frottis positifs : borderline, borderline lépromateuse, lèpre lépromateuse

### 6-4 Classification histologique

Elle correspond à la classification de Ridley et Jopling : voir tableau II (7).

TABLEAU I CARACTERES DES DIFFERENTES FORMES DE LEPRE (24,46)

| Nombre de lésions        | I              | TT  | BT  | BB                                    | BL  | LL   |
|--------------------------|----------------|---|---|---------------------------------------|---|--|
|                          | 1-3            | 1-5   | 5-20  | > 25                                  | Innombrables asymétriques   | Innombrables asymétriques                                      |
| Aspects des lésions      | Macules planes | Macules ou plaques surélevées rugueuse, sèche souvent guérison centrale | Idem mais moins rugueuses et sèches souvent annulaires                  | Macules et plaques parfois annulaires | Macules et plaques, dont certaines de grande taille lésions planes et surélevées quelques nodules | Macules, plaques et lésions nodulaires diffuses peau infiltrée |
| Bords                    | Flous          | Nets, réguliers ou irréguliers  | Bien définis, contours irréguliers                                      | Bien définis                          | Infiltrés et/ou mal définis   | Flous, infiltrés   |
| Anesthésie des lésions   | Minimale       | Présente  | Modérée   | Modérée                               | Petites zones   | Absente  |
| Troncs nerveux           | Non atteints   | Souvent   | Plusieurs atteints souvent réaction avec difformités face, mains, pieds | Idem BT, parfois pas atteints         | Nombreux, plutôt de façon asymétrique   | Tardivement, symétrique, anesthésie en gants et/ou chaussette  |
| Test à la lépromine      | - ou +         | Fortement +   | Modérément +  | -                                     | -   | -  |
| - lésion peau<br>IB      | 0              | 0-1   | 0-2   | 2-4                                   | 4-6   | 4-6  |
| - Mn (Mucus Nasal)       | -              | -   | -   | -                                     | +   | ++   |
| Réaction d'inversion     | -              | -   | +   | ++                                    | +   | +/-  |
| Erythème nouveau lépreux | -              | -   | -   | -                                     | Parfois   | Assez fréquent   |
| Stabilité Immunologique  |                | +   | +/-   | -                                     | +/-   | +++  |

TABLEAU II (7) CLASSIFICATION DE RIDLEY ET JOPLING (selon Godal, 1981)

|   | TT    | BT    | EB   | BL    | Lls   | LLp   |
|---|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| Cellule épithélioïdes   | ++    | ++    | ++   | +/-   | -     | -     |
| Cellules géantes sans vacuoles                                  | ++/-  | +/-   | -    | -     | -     | -     |
| Histiocytes et macrophages spumeux                              | -     | -     | -    | +     | ++    | +     |
| Lymphocytes   | + +/+ | + +/- | ±    | + +/+ | + +/- | + +/- |
| Nerfs dermiques : diamètre maximum en microns                   | 1000  | 400   | 250  | 200   | 200   | 80    |
| Bacilles acido-alcoolo-résistants dans la peau                  | -/+   | -/+   | ±    | +++   | +++   | +++   |
| Bacilles acido-alcoolo-résistants dans la nez                   | -     | -     | -    | ±     | ++    | ++    |
| Réaction de Fernandez   | +++   | ++/-  | +/-  | -     | -     | -     |
| Réaction de Mitsuda   | +++   | +++   | -    | -     | -     | -     |
| Test de transformation lymphoblastique (BH+) = % transformation | 15    | 5,7   | 2,0  | 0,4   | 0,3   | 0,2   |
| Index de migration des leucocytes                               | 0,76  | 0,84  | 0,99 | 0,92  | 0,92  | 0,96  |
| Anticorps anti-mycobactérie précipitants                        | -     | -     | -/+  | -/+   | ++    | +++   |
| Anticorps anti-B.H.   | -/+   | -/+   | ++   | +++   | +++   | +++   |
| Stabilité immunologique   | ++    | ±     | -    | ±     | +     | ++    |
| Réactions borderlines   | -     | +     | ++   | +     | ±     | -     |
| Erythème noueux lépreux   | -     | -     | -    | ++    | ++    | ++    |
| Distribution approximative des cas en %                         | 9     | 24    | 3    | 10    | 31    | 18    |

## 7- TRAITEMENT DE LA LEPRE

Il n'existait pas de médicament antilépreux réellement efficace jusqu'en 1941, date à laquelle Faget utilisa pour la première fois un dérivé disubstitué de la dapsons (Promin) dans le traitement de la lèpre au USA (59). Aujourd'hui la rifampicine, clofazimine, et dapsons constituent les principaux antilépreux.

### 7-1 Médicaments spécifiques de la lèpre (59, 37, 26)

#### 7-1-1 La 4 : 4' diaminodiphénylesulfone = Dapsons ou DDS

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

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

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

#### 7-1-2 Clofazimine : Lamprène

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

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

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

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

#### 7-1-3 La Rifampicine

Elle a une action bactéricide. Le métabolisme est hépatique, avec une large distribution tissulaire.

L'élimination est essentiellement biliaire et fécale. La posologie est de 4 -8 mg / kg

Effets secondaires : réactions cutanées (érythème), troubles hépatiques, gastro-intestinaux, syndrome grippal.

#### 7-1-4 Sulfamides – retards

Ces sulfamides ont été utilisés dans divers parties du monde après les premiers essais à l'Institut Marchoux en 1958.

Les activités remarquables de la RMP, la clofazimine et la DDS ont rejeté ces médicaments dans l'oubli.

#### 7-1-5 Les thionamides : Ethionamide, Prothionamide

Ces médicaments ont une activité bactériostatique, détruisent *M. leprae* plus rapidement que la dapsonne, mais plus lentement que la RMP. En addition (51) l'éthionamide est actif sur *M. leprae* résistant à la DDS et RMP.

Ils sont également utilisés pour remplacer la clofazimine souvent refusé à cause de la coloration qu'elle provoque dans la polychimiothérapie.

#### 7-1-6 Les nouveaux médicaments

L'ofloxacine et la péfloxacine (20) sont douées d'activité bactéricide à dose élevée. Ce sont les médicaments d'avenir dans le traitement de la lèpre.

### 7-2 Polychimiothérapie : PCT

Elle a été proposée par le groupe d'expert de l'OMS en 1981 (39). Les schémas de traitement recommandés sont :

#### - Lèpre multibacillaire :

RMP = 600 mg 1 fois/mois  
CLO = 300 mg 1 fois/mois

sous surveillance

et

DDS = 100 mg/jour

autoadministré

CLO = 50 mg/jour

Durée du traitement = deux (2) ans

**- Lèpre paucibacillaire :**

**RMP** = 600 mg 1 fois/mois      sous surveillance

**DDS** = 100 mg/jour              autoadministré.

Durée du traitement = six (6) mois.

### **7-3 Traitement des réactions**

Qu'il s'agisse de l'ENL ou la réaction reverse, le traitement repose essentiellement sur les anti-inflammatoires et la thalidomide qui donne de bons résultats dans l'ENL cette dernière est dangereuse chez la femme en activité génitale à cause des risques de malformations congénitales (25) elle est remplacée par la clofazimine dans les ENL récidivants.

### **7-4 Traitement des plaies et maux perforants plantaires**

Le traitement est essentiellement chirurgical : soins locaux, antibiothérapie et parfois immobilisation plâtrée pour éviter la pression statique (30).

### **7-5 Traitement des névrites (37)**

L'inflammation aiguë ou chronique des nerfs périphériques aboutit à la névrite hansenienne. Le traitement est à la fois médical et chirurgical.

La névrite aiguë associée à une réaction reverse est une urgence.

Le traitement repose sur les corticoïdes, le traitement chirurgical en cas d'échec du traitement médical.

## **8- PREVENTION ET LUTTE ANTILEPREUSE (37)**

Aujourd'hui la chimiothérapie a joué un grand rôle dans la prévention de la lèpre.

Il n'y a pas de vaccin contre la lèpre, seuls le dépistage précoce, la PCT l'éducation sanitaire constituent actuellement les principales armes antilépreuses.

# **BACTERIOLOGIE**

## II- BACTERIOLOGIE

La lèpre est causée par *M. leprae* qui a été observé et décrit par Armluer Hansen en 1872 à Bergen (Norvège) et a fait l'objet d'un rapport daté en 1873 (10).

Hansen parvient à déceler dès 1871 sur des préparations fraîches et non colorées de tissus lépreux, de petits bâtonnets rectilignes qui ne sont pas détruits par l'addition de la potasse.(19).

Il les considère comme des bacilles spécifiques de la lèpre.

Ces mêmes bacilles prennent une coloration brune-noirâtre lorsque les fragments de nodules, ou de tissus lépreux sont immergés dans une solution d'acide osmique ; l'emploi du carmen les met bien en évidence.

La découverte de Hansen fut d'abord contestée par Virchow qui considérait ces images comme des cristaux d'acide gras. Leur nature microbienne ne fut définitivement admise que 6 ans plus tard lorsque Neisser appliqua au bacille de la lèpre la technique employée par Weigert et Kock pour colorer le bacille de la tuberculose.

A ces amas bacillaires, il donna le nom de globi qui leur est resté.

### 1- TAXONOMIE (46)

*M. leprae* est un Schizomycète qui se place dans :

- la classe : des Actinomycétales,
- l'ordre : des Mycobactériales,
- la famille : des Mycobacteriaceae,
- le genre : Mycobacterium,
- l'espèce : Mycobacterium *leprae*.

### 2- LOCALISATION DANS L'ORGANISME

*M. leprae* est un bacille intracellulaire se multipliant principalement à l'intérieur des macrophages de la peau (histiocytes) et des nerfs (cellules de Schwann) (59). C'est une bactérie thermophile qui se localise préférentiellement dans les tissus dérivés de la crête neurale (42, 24).



### 3- MORPHOLOGIE ET STRUCTURE

#### 3-1 Microscope optique (26)

*M. leprae* est un bacille pléomorphe, qui à l'état normal apparaît comme un bâtonnet immobile, rectiligne ou légèrement incurvé aux extrémités arrondies. La longueur varie de 3 à 8 microns et la largeur 0.3 à 0.5 microns.

Il se colore uniformément en rouge-vif par le Ziehl-Neelsen dans les prélèvements cutanés.

Dans les préparations une grande quantité de germes présente un aspect dit "granuleux" : lacunes décolorées alternent avec les plages colorées, des germes courts parfois se prolongent par une paroi de longueur normale mais vides. Ces bacilles granuleux représenteraient les formes de dégénérescence (46).

#### 3-2 Microscope électronique (24)

La paroi bactérienne est formée d'une triple couche :

- couche centrale peu dense
- couche externe
- membrane plasmique constituée par deux couches.

Le cytoplasme forme un gel amorphe contenant les ribosomes (26) et un noyau.

#### 3-3 Structure

- ANTIGENIQUE : (26)

\* Coll et Abe ont déterminé à partir de lépromes humains deux antigènes : un antigène spécifique et un antigène polysaccharidique commun avec les autres Mycobactéries et un antigène insoluble spécifique de *M. leprae*.

\* Navalkar a trouvé quatre antigènes communs aux autres Mycobactéries et un antigène spécifique de *M. leprae*.

\* Stanford et Rook ont détecté, à partir de *M. leprae* provenant de tatou infectés douze antigènes dont six communs à toutes les mycobactéries, quatre apparemment spécifiques au *M. leprae* et deux de spécificité incertaine.

## - CHIMIQUE :

La paroi bactérienne est constituée d'une structure de mucopeptides, liée de façon covalente à des mycolates d'arabino-galactane, et aux peptidoglycans (24).

La présence d'acides mycoliques est spécifique des actinomycétales mais le peptidoglycane est propre à *M. leprae*.

La formation de DOPA serait caractéristique de *M. leprae*. cette propriété pourrait expliquer l'affinité de *M. leprae* pour les nerfs et la peau (7). L'activité dopa-oxydase est liée aux éléments particulés de la structure cellulaire (52).

## 4- ESSAIS DE CULTURE

Le *M. leprae* ne pousse sur aucun des milieux de culture connus. Les essais de plusieurs auteurs par ensemencement de lépromes sur les milieux riches additionnés de sang, jaune d'oeuf, glucose etc., ont abouti parfois à une légère pullulation des bacilles (24, 14, 8).

## 5- TRANSMISSION DU BACILLE DE HANSEN AUX ANIMAUX

### 5-1 Inoculation à la souris

La découverte par Shepard en 1960 de la culture du bacille dans le coussinet plantaire de la souris (56) a permis de déterminer le temps de génération de *M. leprae* (12-13 jours) (17) et d'étudier l'activité des médicaments.

L'utilisation d'autres animaux : la souris "nue" homozygote, le rat thymectomisé à la naissance constitue actuellement une bonne méthode pour détecter la présence de bacilles viables chez les sujets sous traitement.

### 5-2 Inoculation au tatou

Le tatou (*Dasypus novemcinctus*) est le seul animal à développer spontanément une forme de lèpre qui ressemble à la forme lépromateuse de la maladie humaine (26). On a décrit des cas de lèpre spontanée après inoculation chez le chimpanzé et le singe mangabey.

Cet animal est réservé à des études immunologiques, il permet d'obtenir des quantités énormes de bacilles et de préparer une lépromine (A) qui donne les mêmes résultats que la lépromine humaine.

## 6- PROPRIETES DISTINCTIVES DE *M. LEPRAE*

Par rapport aux autres Mycobactéries, les propriétés particulières de *M. leprae* sont les suivantes (17) :

- non cultivable in vitro sur les milieux standards ;

- acido-alcoolo-résistance extrait par la pyridine ; c'est une méthode de différenciation de *M. leprae* des autres mycobactéries par l'utilisation de plusieurs colorations (méthode de Baker, Ziehl-Neelsen, méthode de Truand) combinées au traitement par la pyridine. Dans ces conditions, seul le *M. leprae* perd son acido-résistance alors que les autres mycobactéries la conservent (12).

- oxydation de la DOPA en quinone ;

- Culture limitée dans le capiton plantaire de la souris avec infiltration des tissus nerveux ;

- Antigènes déterminants.

## 7- PERSISTANCE BACILLAIRE

C'est la capacité d'un certain nombre de bactéries à survivre dans la cellule en dépit d'un traitement adéquat.

Par un processus adaptatif, ces germes ralentissent leur métabolisme et échappent ainsi aux médicaments qui agissent principalement sur les organismes actifs métaboliquement.

Dans le cas de la lèpre, ces bacilles persistants sont responsables des rechutes qui surviennent après la chimiothérapie (60, 16).

L'existence de *M. leprae* persistants à été prouvé par Pattyn (43) chez les patients multibacillaires après traitement à la DDS et Rifampicine.

Une étude faite par les essais THELEP à Bamako et Chingleput en 1987 montre la présence de persistants chez 9 % des patients sans relation avec le régime, la durée du traitement et la résistance primaire à la dapsonne (57).

## **8- RESISTANCE DE *M. LEPRAE* AUX ANTIBIOTIQUES**

La résistance médicamenteuse résulte d'un processus sélectif à la suite d'un traitement incomplet le plus souvent et irrégulier (60). Elle peut être primaire ou secondaire. La résistance primaire à la DDS a été rapportée par Pearson (50) en Ethiopie et le 1er cas de résistance secondaire à la DDS fut signalé par Pattyn (44) en Afrique de l'Ouest. Par la suite la résistance à la DDS a été mise en évidence dans de nombreuses régions du monde.

MISE EN EVIDENCE

**DE *M. LEPRAE***

**( Bacilloscopie )**

### III- MISE EN EVIDENCE DE *M. LEPRAE* ( Bacilloscopie )

La mise en évidence du bacille permet de (26, 2) :

- poser avec certitude le diagnostic de lèpre chez les patients multibacillaires, mais cette recherche est négative dans les formes allergiques (PB),
- classer les malades et apprécier le degré de contagiosité,
- évaluer les résultats thérapeutiques.

Dans la pratique courante, on recherche le bacille dans : la muqueuse nasale et la sérosité dermique prélevée au niveau des lésions cutanées.

La recherche du bacille se fait également dans les tissus (histologie) . Virchow fut le premier à décrire les cellules spumeuses qui désormais portent son nom, cellules qui au début sont bourrées d'organismes acido-alcool-résistants (10).

#### 1- PRELEVEMENT NASAL (59, 37)

L'examen bactériologique du mucus nasal permet d'évaluer le degré de contagiosité d'un malade puisque la muqueuse nasale est la plus importante porte de sortie de *M. leprae*. Etant donné que la cavité nasale peut héberger d'autres mycobactéries commensales non pathogènes, la présence à ce niveau de quelques BAAR ne constitue pas un diagnostic de certitude de la lèpre.

L'examen se fait sur les frottis de mucosités nasales préparés à partir de sécrétions expulsées en soufflant sur le plastique propre ou par raclage-écouvillonnage.

#### 2- PRELEVEMENT DE LA SEROSITE DERMIQUE

Selon les récentes recommandations de l'OMS (37), les frottis cutanées doivent être prélevés en au moins trois endroits, l'un au niveau du lobe des oreilles et les deux autres au niveau de lésions cutanées évolutives.

##### TECHNIQUE :

Après nettoyage de la peau avec un antiseptique (alcool ou éther), le frottis sera prélevé en bordure de la lésion active.

L'endroit choisi est comprimé entre le pouce et l'index jusqu'à ce qu'il soit exsangue .

Avec une lame de bistouri, on fait une incision de 5mm de long et 2–3mm de profondeur. Après raclage des bords, on obtient un broyat de suc et de tissu que l'on étale sur la lame porte–objet en frottis de 7mm de diamètre environ (59).

Les frottis sont séchés à l'air, puis fixés à la vapeur de formol à 45° avant la coloration.

### 3– COLORATION DE *M. LEPRAE* (26)

La technique utilisée est la coloration à froid qui dérive de la méthode de Ziehl–Neelsen .

Préparation des colorants :

Solution de carbofuch sine : c'est un mélange de deux solutions :

– solution 1 : 10% de fuch sine basique dans l'alcool à 95 % dont 1g de fuch sine en poudre et 10 ml d'alcool absolu à 95°.

– solution 2 : phénol aqueuse à 5 % composée de phénol liquide 5 ml et 95 ml d'eau distillée.

On ajoute 20 ml de la solution de carbofuch sine à 10 % à 180 ml de la solution de phénol à 5 %

. solution d'alcool–acide chlorhydrique à 1 %

C'est un mélange d'alcool à 70° : 70 ml d'alcool absolu plus 30 ml d'eau distillée auquel on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique.

. solution de bleu de méthylène :

On dissout 0.6 g de poudre de bleu de méthylène dans 60 ml d'alcool à 95°, puis on ajoute 140 ml d'eau distillée.

La coloration se fait en 3 temps :

– premier temps : coloration des frottis par une solution aqueuse de fuch sine phéniquée pendant 20 minutes ;

– deuxième temps : décoloration par l'alcool acide chlorhydrique à 1 % jusqu'à ce que le liquide qui s'écoule devienne clair ;

– troisième temps : recoloration avec la solution de bleu de méthylène pendant 1 minute.

Les lames sont ensuite lavées, puis séchées à l'air.

#### 4- LECTURE (28)

La lecture se fait à l'aide du microscope ordinaire, mono ou binoculaire à l'objectif à immersion en examinant de long en large selon un mouvement de gauche à droite puis de droite à gauche et de haut en bas chaque champ contigu à l'immersion jusqu'à 100 champs ou, si le frottis est trop petit, jusqu'à ce qu'il soit totalement examiné.

#### 5- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE *M. LEPRAE* ET LES AUTRES BAAR

S'il est impossible de distinguer, sur la base de leurs caractéristiques morphologiques les bacilles de la lèpre des autres mycobactéries apparentées, leur groupement en globi, et leur coloration différentielle au noir Soudan permettent de les reconnaître (10).

#### 6- EVALUATION DU NOMBRE ET DE L'ASPECT MORPHOLOGIQUE DES BACILLES

##### 6-1 L'indice bacillaire de Ridley (59, 53)

L'indice bacillaire ou bactériologique indique le nombre de bacilles (uniformément colorés, fragmentés ou granuleux) présents dans un frottis. Selon l'échelle logarithmique de Ridley il va de 0 à 6 + et est basé sur le nombre moyen de bacilles vus par champ microscopique du frottis.

- 0 = Aucun bacille dans 100 champs
- 1+ = 1 à 10 bacilles, en moyenne, par 100 champs
- 2+ = 1 – 10 bacilles, en moyenne, par 10 champs
- 3+ = 1– 10 bacilles, en moyenne, par champ
- 4+ = 10 – 100 bacilles, en moyenne, par champ
- 5+ = 100 – 1000 bacilles, en moyenne, par champ
- 6+ = plus de 1000 bacilles, en moyenne, par champ .

L'indice bactériologique du malade est obtenu en additionnant l'indice de chaque site examiné sur le nombre de sites.



## **6-2 L'index morphologique de Rees (28)**

C'est le pourcentage de bacilles solides (uniformément et intensément colorés) par rapport à l'ensemble des bacilles examinés.

Il est d'abord noté pour chaque frottis, la moyenne des index constitue l'Index Morphologique (IM) du malade. La détermination précise de l'IM est délicate : elle doit se faire sur des préparations bien fixées et colorées dans les conditions standards et examinées par un microscopiste entraîné disposant d'un bon microscope et il faut examiner 100, ou mieux 200 bacilles pour qu'il soit significatif.

# TRAVAUX PERSONNELS

## IV- TRAVAUX PERSONNELS

### 1 – OBJECTIFS :

Plusieurs essais thérapeutiques ont été réalisés au cours des 15 dernières années à l'Institut Marchoux. Leur objectif principal était d'évaluer l'efficacité thérapeutique de divers traitements de la lèpre.

Dans cette étude, nous nous proposons de faire une **étude rétrospective des indices bacilloscopiques** observés au cours de ces essais.

Parmi les multiples questions que nous nous posons plusieurs points restent à éclaircir notamment le choix des sites de prélèvement de la sérosité dermique et l'évolution de l'IB après la fin du traitement

Le choix des différents indices de référence est souvent empirique. Nous avons constaté que dans la majorité des études, c'est l'IB maximum qui est pris en compte , mais quelque fois c'est l'IB moyen.

Les points abordés dans notre travail personnel peuvent être regroupés comme suit :

#### 1-1 Premier thème : problèmes pratiques de la bacilloscopie

- existent-ils des sites préférentiels où la bacilloscopie est plus significative (lobe des oreilles, front, menton) ?
- quel est l'intérêt de la recherche des bacilles dans le mucus nasal ?
- doit-on tenir compte de l'IB au niveau de chacun des sites prélevés, de l'IB moyen ou de l'IB maximum ?
- est-il nécessaire de faire la bacilloscopie tous les ans ?
- l'IB déterminé à l'histologie peut-il être comparé à l'IB trouvé à la bacilloscopie ?

#### 1-2 Deuxième thème : quelle est la signification des indices bacilloscopiques ?

- l'IB moyen et/ou l'IB maximum et l'IM permettent-ils de prédire le risque de rechute ?
- l'évolution de l'IB est-elle différente chez les patients qui rechutent et les malades qui ne rechutent pas ?

## 2- MATERIELS ET METHODES

### 2-1 Patients

Notre étude porte sur 396 lépreux multibacillaires traités, entre 1977 et 1985, dans le cadre de six essais thérapeutiques, par des régimes généralement courts (18). Les caractéristiques de ces régimes sont résumés dans le tableau n° III.

Tableau N°III

Caractéristiques des régimes thérapeutiques expérimentés à l'Institut MARCHOUX

| Essais<br>Date        | Régime    | Type de traitement            | Durée totale |
|-----------------------|-----------|-------------------------------|--------------|
| Pattyn A/B<br>(77-79) | A         | R D (6 mois) + D (6 mois)     | 12 mois      |
|                       | B         | R P D (6 mois) + D (6 mois)   |              |
| Thelep<br>(78-83)     | A2        | R P D tous les jours          | 24 mois      |
|                       | E2        | R P D (3 mois) + D (21 mois)  |              |
|                       | C         | R (dose unique) + D (24 mois) |              |
| 6/6<br>(80-82)        | 6/6 R E C | R E C (6 mois) + C (6 mois)   | 12 mois      |
|                       | 6/6 R E D | R E D (6 mois) + R (6 mois)   |              |
| R3-S6<br>(81-82)      | R3        | R E D ou R E C (3 mois)       | 3 mois       |
|                       | S6        | R E D C (6 semaines)          | 6 semaines   |
| PHG<br>(84-86)        | OMS MB    | PCT type OMS-MB               | 24 mois      |
|                       | R3        | R E D (ou R E C) 3 mois       | 3 mois       |
|                       | S4        | R E D C 1 mois                | 1 mois       |

R = Rifampicine : 500 mg / j

P = Prothionamide : 500 mg / j

E = Ethionamide : 500 mg / j

D = Dapsone : 100 mg / j

C = Clofazimine : 100 mg / j

## 2-2 Méthodes de recueil des données

A l'Institut Marchoux, comme le recommande l'OMS, on prélève la sérosité dermique non seulement au niveau des lésions mais aussi, systématiquement, au niveau des lobules des oreilles chez tous les malades. Des prélèvements sont faits aussi au niveau du front et du menton s'il y a des lésions à ce niveau.

Après le traitement, les patients ont été examinés sur le plan clinique et bactériologique, généralement plusieurs fois par an. Des prélèvements sont réalisés aux mêmes sites avant, pendant et après le traitement.

### 2-2-1 Choix des sites

Pour chaque malade nous avons établi une fiche montrant les IB au niveau des différents sites (cf. annexe pour le questionnaire) :

- lobes des deux oreilles
- muqueuse nasale
- front et menton,
- lésions cutanées (P1-P4) existant avant traitement
- nouvelles lésions actives (Pr1-Pr4) chez les malades qui ont rechuté.

### 2-2-2 Choix des résultats "dans le temps"

Pendant le suivi post-thérapeutique la plupart des malades ont été vus plusieurs fois par an. Nous n'avons relevé qu'un seul résultat pour chaque année, en le choisissant à intervalles réguliers. Chez les patients vus une seule fois pendant l'année nous avons relevé le seul IB disponible.

### 2-2-3 Saisie des données : logiciels

#### 2-2-3-1 Epi 5 : (Epidémiology Information, version 5)

Pour la création du questionnaire et la saisie des données, nous avons utilisé le logiciel Epi-Info 5 qui comprend un ensemble de programmes informatiques destinés à créer et analyser des questionnaires d'enquêtes.

Outre la saisie des données, le logiciel Epi-Info 5, nous a permis de faire la comparaison des moyennes observées de l'IBm, des IBmax, et des IM, d'une part chez les patients qui rechutaient, et d'autre part chez ceux qui ne rechutaient pas.

Pour simplifier, nous avons multiplié tous les IB par 100.

### 2-2-3-2 GLIM : (Generalised, Linear, Interactive, Modelling)

Ce logiciel est utilisé pour les études statistiques.

Il nous a permis d'effectuer les tests de corrélation et de régression.

### 2-2-3-3 H. G. : (Harvard Graphics)

C'est une plate forme de présentation graphique. Il permet aussi d'effectuer des calculs à partir de nombreuses formules que vous pouvez utiliser pour exploiter vos données sous formes statistiques. H.G. est un programme performant qui permet de créer des graphes textes, des graphes barres ou lignes ainsi que des graphes aires.

## 2-3- Méthodes d'analyse

### 2-3-1 Corrélacion – régression :

#### 2-3-1-1 Principe des tests de corrélation – régression (55)

Le problème est de savoir s'il existe un "lien" (en statistique on dira une "liaison") entre deux variables. Deux variables sont "liées" quand la valeur de l'une dépend de la valeur de l'autre. Deux variables sont "indépendantes" quand la valeur de l'une ne dépend pas de la valeur de l'autre.

Par exemple on peut vouloir étudier s'il existe un lien entre l'âge de la mère et le poids de l'enfant à la naissance . . Si le poids de l'enfant ne dépend pas de l'âge de la mère, on dira que ces deux variables ne sont pas liées et sont donc indépendantes. Si au contraire le poids de l'enfant à la naissance était lié à l'âge de la mère on dirait qu'il y a une liaison entre ces deux variables.

Pour étudier la liaison entre deux variables on fait un test de "corrélacion" – régression" .

Dans l'exemple précédent on peut à partir de l'échantillon de "n" couples ( "X"= âge, "Y" = poids) tracer "n" points, on obtient un nuage de points. On trace dans ce nuage une droite passant le plus près possible de tous les points. Elle représentera la variation de "Y" en fonction de "X". Cette droite, appelée droite de régression, a une "pente" par rapport à l'horizontale.

En réalité on ne considère pas la pente, mais un indice très voisin "**r**" (**coefficient de corrélation**) permettant de juger dans quelle mesure, la droite s'écarte de l'horizontale.

Si les valeurs "X" et "Y" sont indépendantes la droite de régression ne doit pas trop s'écarte de l'horizontale. Au contraire si "X" est lié à "Y" la pente de la droite par rapport à l'horizontale est importante.

Les deux notions corrélation et régression sont très voisines. On parle de corrélation lorsque les deux variables sont "**aléatoires**" c'est à dire dues au hasard (couleur des yeux, taille d'un individu...). Par contre lorsqu'elles sont "**contrôlées**", c'est à dire choisies par l'expérimentateur (type d'un vaccin, posologie d'un médicament...), on parlera de régression.

Dans notre étude, il s'agira de savoir s'il existe un lien entre d'une part l'IB moyen et d'autre part l'IB au niveau des oreilles, puis des lésions cutanées et le mucus nasal.

Nous avons calculé dans chaque cas le coefficient de corrélation r. Le calcul pratique se fait par la formule suivante :

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

Avec x = première variable

$\bar{x}$  = moyenne de cette première variable

y = deuxième variable

$\bar{y}$  = moyenne de cette deuxième variable

Une fois le calcul effectué, on utilise la "table du coefficient de corrélation r" (cf. livre de statistique) qui indique, pour chaque valeur de r, la probabilité "p" que la liaison entre les variables étudiées existe. Si  $p > 0,05$  la liaison n'est pas significative. Si  $p < 0,05$  la liaison est significative.

Connaissant r on peut ainsi tracer la droite indiquant la variation de x en fonction de y. La droite est définie par la formule

$$y_i = b_0 + b_1 x \quad \text{ou} \quad b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x} ;$$

$$b_1 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

$x_i$  et  $y_i$  = chacune des valeurs de x et y

$\bar{Y}$  = moyenne des y ;  $\bar{X}$  = moyenne des x

Dans le cas précis de notre étude les variables quantitatives sont les différents IB et le temps écoulé entre les bacilloscopies quand on a étudié la régression de l'IB.

A partir de ces tests d'indépendance, nous avons cherché l'existence ou non de liaison entre les différents IB d'une part, l'évolution des IB dans le temps d'autre part. En outre nous avons comparé l'IB et l'IM selon le statut : rechute ou non rechute.

Nous précisons que tous les calculs ont été effectués directement sur ordinateur à partir des logiciels GLIM et EPI 5.

### 2-3-1-2 Les différentes corrélations étudiées

Rappelons que notre objectif est de voir si, à une certaine date, il existe un "lien" entre les IB à différents sites. Par exemple : existe-t-il un lien entre l'IB au niveau des lésions cutanées et l'IB maximum avant le traitement ? Dans ce travail nous allons étudier s'il existe une corrélation entre :

- IB moyen au niveau des lésions cutanées actives ( $P_m$ ) (sans tenir compte de l'IB au niveau des lobes des oreilles, du front et du menton considérés comme des sites à part) et IB maximum ( $IB_x$ ), c'est à dire l'IB le plus élevé de tous les sites
- IB moyen au niveau des lésions cutanées actives ( $P_m$ ) et la moyenne générale des IB : IB moyen ( $IB_m$ )
- la moyenne des IB au niveau des lobes des oreilles ( $O_m$ ) et IB maximum ( $IB_x$ )
- la moyenne des IB au niveau des oreilles ( $O_m$ ) et IB moyen ( $IB_m$ )
- la moyenne des IB au niveau des oreilles ( $O_m$ ) et la moyenne des IB des lésions cutanées ( $P_m$ )
- IB au niveau du mucus nasal ( $M_n$ ) et IB maximum ( $IB_x$ )
- IB au niveau du mucus nasal ( $M_n$ ) et la moyenne générale des IB ( $IB_m$ )
- IB maximum ( $IB_x$ ) et la moyenne générale des IB ( $IB_m$ ).

Pour cette étude nous avons sélectionné 300 malades ayant tous ces IB à la fois . La période pour laquelle nous avons le plus de renseignement est le jour du bilan avant traitement ( $J_0$ ).

Nous avons donc relevé tous les IB à  $J_0$  et nous avons calculé les différents coefficients de corrélation puis nous avons tracé les droites de régression à partir de la formule indiquée plus haut.



### 2-3-1-3 Les différentes régressions étudiées

Cette fois il ne s'agit plus d'étudier les différents IB à une même date mais de suivre l'évolution de l'IB dans le temps.

Nous avons sélectionné les malades qui ont eu un examen bacilloscopique tous les ans. Nous avons trouvé 113 malades qui avaient un suivi régulier de 6 ans et 41 un suivi de 9 ans.

Pour l'étude de cette régression nous nous sommes intéressés à l'évolution de l'IBm et de l'IBx chez tous les malades à la fois dans un premier temps. Ensuite nous avons séparé les malades qui ont rechuté (statut 1) et chez ceux qui n'ont pas rechuté (statut 2).

Nous avons pour cela calculé la droite de régression de chaque groupe et avons comparé les pentes par le test t (3).

$$t = \frac{b1 - b2}{\frac{SE (b1 - b2)}{\sqrt{n1 + n2 - 4 DF}}}$$

### 2-3-2 La comparaison des moyennes des IBm et IBx chez les patients qui ont rechuté et ceux qui n'ont pas rechuté

#### 2-3-2-1 Principe

La comparaison des moyennes est une méthode d'analyse permettant de calculer la liaison entre un caractère quantitatif et un caractère qualitatif. La comparaison de plusieurs moyennes se fait par l'analyse de variance.

Ce test ne peut être utilisé que dans certaines conditions : normalité de la distribution et égalité des variances

On dit qu'une variable a une distribution normale quand la variable x varie en fonction de y en définissant une courbe en forme de "cloche" (par exemple si on répartit tous les adultes de même sexe en fonction de leur poids on aura une distribution "normale" qui sera représentée par une courbe "en cloche")

Très schématiquement on peut dire que deux séries de variables ont la même variance si leurs valeurs sont comprises dans les mêmes limites ( le même écart).

Quand les conditions ne sont pas remplies on doit utiliser les "tests non paramétriques" (test de Kruskal-Wallis).

2-3-2-2 Dans notre étude :

Nous voulons savoir si les patients qui rechutent avaient à  $J_0$  un IB moyen (IBm), un IB maximum (IBx) et un indice morphologique (IM), plus élevé que ceux qui n'ont pas rechuté.

Pour cela, nous devons comparer les moyennes des IBm, des IBx et des IM du groupe "rechute" et du groupe "non rechute". Les variables IBm, IM, IBx sont quantitatives, et les variables "statut" (rechute, non rechute) et "traitement" (les différents protocoles) sont qualitatives.

Pour la comparaison des moyennes des IBm toutes les conditions d'application de la méthode d'analyse de variance ne sont pas réunies. Puisqu'il n'y a pas d'homogénéité des variances, nous avons utilisé le test non paramétrique.

Pour la comparaison des "indexés morphologiques" (IM) et "IB maximums" (IBx) dans les deux groupes "rechute" et "non rechute", la différence entre les variances n'étant pas très significative, nous avons utilisé la méthode d'analyse de variance et le test F. Cette méthode consiste à faire une comparaison des moyennes des IB maximums (IBx) et des indices morphologiques (IM). Qu'il s'agisse de l'IBx ou l'IM on compare d'abord les moyennes à l'intérieur de la "colonne rechute" puis de la "colonne non rechute". Dans un deuxième temps on compare l'ensemble de la "colonne rechute" à l'ensemble de la "colonne non rechute", c'est à dire qu'on compare entre elles les deux colonnes. Ensuite, on utilise le test F ( rapport des deux variances) qui exprime le rapport entre la variabilité d'une moyenne à l'autre entre les deux colonnes et la variabilité des moyennes dans une même colonne. Quand ce rapport dépasse une certaine limite on conclut à une signification. On se sert de la table de F pour lire la probabilité.

En pratique l'analyse de variance se fait suivant le "tableau d'analyse de variance" suivant (55) :

## Analyse de variance

| Origine (1)                  | Somme des carrés des écarts (2) | ddl(3) | Variance  | F   |
|------------------------------|---------------------------------|--------|-----------|-----|
| Entre colonnes               | $\sum(T_i^2/n_i) - TG^2/N$      | C-1    | (2) / (3) | C-1 |
| A l'intérieur des colonnes : | $\sum x^2 - \sum(T_i^2/n_i)$    | N-C    |           | F   |
| résiduelle                   |                                 |        |           | N-C |
| TOTAL                        | $\sum x_i^2 - TG^2/N$           | N-1    |           |     |

C = nombre de colonne

$n_i$  = nombre de mesure dans la colonne i

$T_i$  = total de mesure dans la colonne i

N = nombre total de mesure =  $\sum n_i$

TG = total général des mesures =  $\sum T_i$

ddl = degré de liberté

SE = déviation standard

DF = degré de liberté

### 3- RESULTATS

#### 3-1- Etude des différentes corrélations :

Pour l'étude de la corrélation entre les IB et les différents sites, nous avons pris les IB de départ ( $J_0$ ) de 300 malades, les deux statuts confondus, c'est à dire sans séparer les malades qui ont et qui n'ont pas rechuté.

##### 3-1-1 Corrélation entre IB maximum et IB moyen

Nous obtenons une droite de régression de type :

$$y_1 = b_0 + b_1x ; b_0 = 221.6 ; b_1 = 0.6080$$

$$\text{d'où } y_1 = 221.6 + 0.608 x_1$$

*(Cf. fig. 1 pour la droite)*

Le coefficient de corrélation  $r_1 = 0.7066$

Pour cette valeur de  $r$  on trouve une valeur de  $p < 0.001$

Il y a donc une forte corrélation entre IB maximum et IB moyen.

**Ce qui veut dire encore qu'il existe un lien très fort entre la moyenne des IB et l'IB maximum : chez un malade lorsque l'IB maximum est élevé, l'IB moyen est également élevé.**

##### 3-1-2 Corrélation entre l'IB moyen au niveau des lésions cutanées ( $P_m$ ) et l'IB maximum (IBx) :

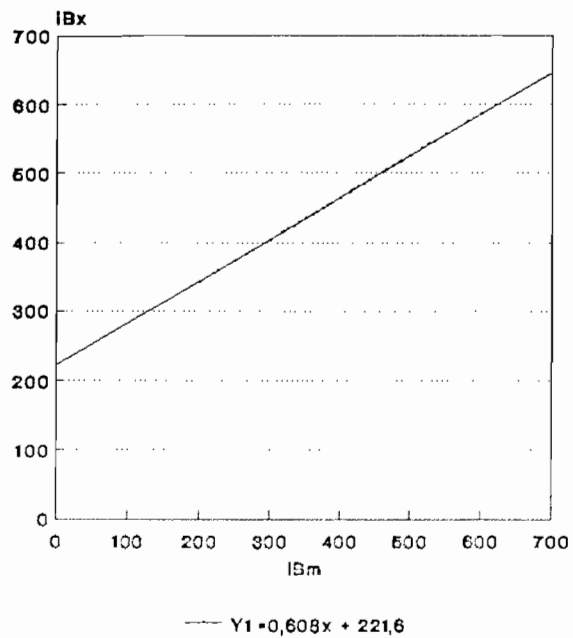
$$y_2 = 276.6 + 0.4826 x_2 ; \text{ ou } b_0 = 276.6 ; b_1 = 0.4826$$

Le coefficient de corrélation  $r_2 = 0.637 ; p < 0.001$

**Nous notons une forte corrélation entre la moyenne des IB au niveau des lésions cutanées ( $P_m$ ) et l'IB maximum (IBx) : lorsqu'un malade a un IB élevé au niveau des lésions cutanées, son IB maximum est également élevé.**

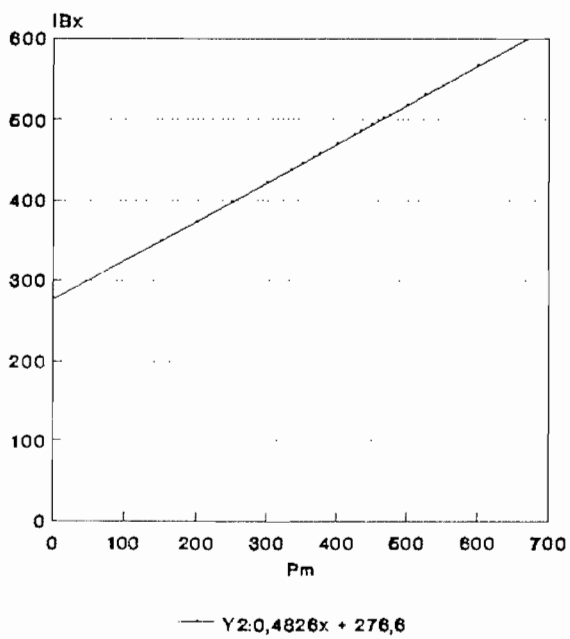
*(Cf. fig. 2 pour la droite).*

Fig. 1  
CORRELATION IBm/IBx



IBm:IB moyen IBx:IB maximum P<0,001

Fig. 2  
CORRELATION Pm/IBx



Pm:IB moyen Peau IBx: IB maximum P<0,001

### **3-1-3 Corrélation entre la moyenne des IB au niveau des oreilles (Om) et l'IB maximum (IBx) :**

La droite de régression est :

$$y_3 = 361.7 + 0.293 x_3 ; \text{ ou } b_0 = 361.7 ; b_1 = 0.293$$

Le coefficient de corrélation  $r_3 = 0.4782$  ;  $p < 0.001$

Nous notons une forte corrélation entre la moyenne des IB au niveau des lobes des oreilles (Om) et l'IB maximum. Lorsqu'on a une moyenne des IB élevée au niveau des lobes des oreilles, l'IB maximum se trouve également élevé.

*(Cf. fig. 3 pour la droite)*

### **3-1-4 Corrélation entre la moyenne de l'IB au niveau des oreilles (Om) et la moyenne des IB des lésions cutanées (Pm) :**

La droite de régression est :

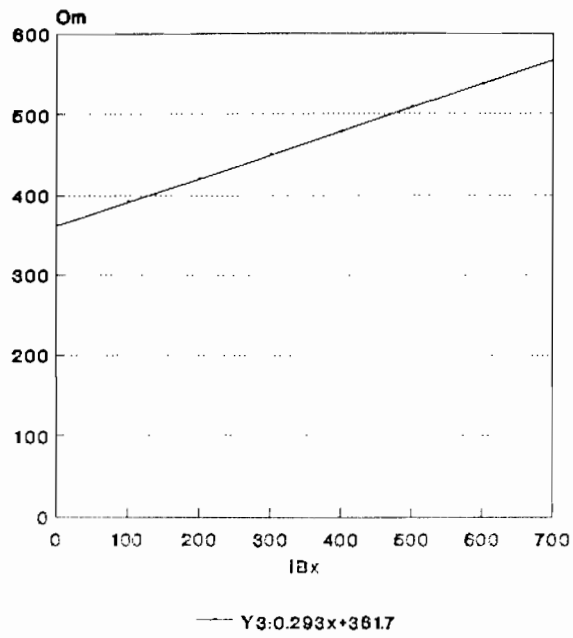
$$y_4 = 257.7 + 0.408 x_4 ; \text{ ou } b_0 = 257.7 ; b_1 = 0.408$$

Le coefficient de corrélation  $r_4 = 0.3306$  ;  $p < 0.001$

La moyenne des IB au niveau des oreilles (Om) est bien corrélée à la moyenne des IB au niveau des lésions cutanées (Pm). Lorsqu'on a un IB élevé au niveau des lésions cutanées, on a de forte chance d'avoir aussi un IB élevé au niveau des lobes des oreilles et réciproquement.

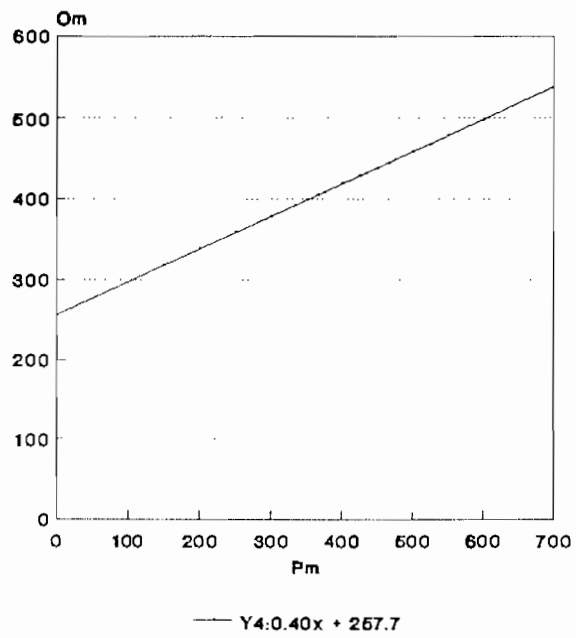
*(Cf. droite de régression sur fig. 4)*

Fig. 3  
CORRELATION IBx/Om



IBx: IBmaximum Om: IBmoyen Oreille  $P < 0.001$

Fig. 4  
CORRELATION Pm/Om



Pm: IB moyen peau Om: IB moyen oreille  $p < 0.001$

### 3-1-5 Corrélation entre l'IB au niveau du mucus nasal (Mn) et l'IB maximum (IBx)

La droite de régression est :

$$y_5 = 473.4 + 0.056 x_5 ; \text{ ou } b_0 = 473.4 ; b_1 = 0.056$$

Le coefficient de corrélation  $r_5 = 0.1145$  ;  $p \approx 0.05$

**La valeur de l'IB maximum et celle de l'IB au niveau du mucus nasal n'ont pas de lien très évident, il existe une corrélation douteuse. Ce qui veut dire que même chez les malades qui ont un IB très élevé à tous les sites cutanés et donc un IB max élevé, l'IB au niveau du mucus nasal n'est pas toujours très élevé.**

On note une pente  $\simeq 0$  ; par exemple lorsque le mucus nasal = 0 , IBx = 6 .

*(Cf. la droite sur la fig. 5)*

### 3-1-6 Corrélation entre la moyenne des IB (IBm) et l'IB au niveau du mucus nasal (Mn)

La droite de régression est :

$$y_6 = 406.1 + 0.119 x_6 ; \text{ ou } b_0 = 406.1 ; b_1 = 0.119$$

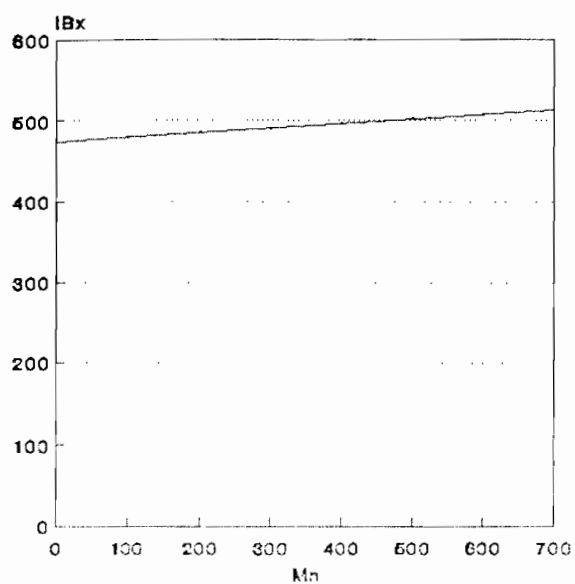
Le coefficient de corrélation  $r_6 = 0.2095$  ;  $p < 0.05$

**Il existe une faible corrélation entre la moyenne des IB des différents sites (IBm) et l'IB du mucus nasal (Mn).**

*(Cf. fig. 6 pour la droite de régression).*



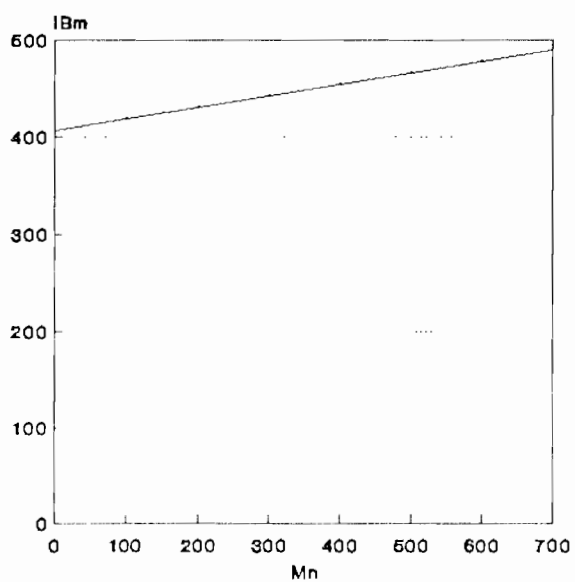
Fig. 5  
CORRELATION Mn/IBx



$$Y5:0.056x + 473.4$$

Mn:IB mucus nasal IBx:IB maximum P<0.005

Fig. 6  
CORRELATION IBm/Mn



$$Y6:0.119x + 406.1$$

IBm:IB moyen Mn: IB mucus nasal P<0.05

### 3-1-7 **Corrélation entre la moyenne des IB et la moyenne des IB au niveau des oreilles (Om) :**

La droite de régression est :

$$y_7 = 184.1 + 0.588 x_7 ; \text{ ou } b_0 = 184.1 ; b_1 = 0.588$$

Le coefficient de corrélation  $r_7 = 0.8249$  ;  $p < 0.001$

La moyenne " générale" des IB est bien corrélée à la moyenne des IB au niveau des oreilles. Lorsque la moyenne des IB au niveau des oreilles est élevée, la moyenne "générale" des IB est également élevée.

*(Cf. fig. 7 pour la droite de régression).*

### 3-1-8 **Corrélation entre la moyenne des IB au niveau des différents sites (IBm) et la moyenne des IB au niveau des lésions cutanées (Pm) :**

La droite de régression est :

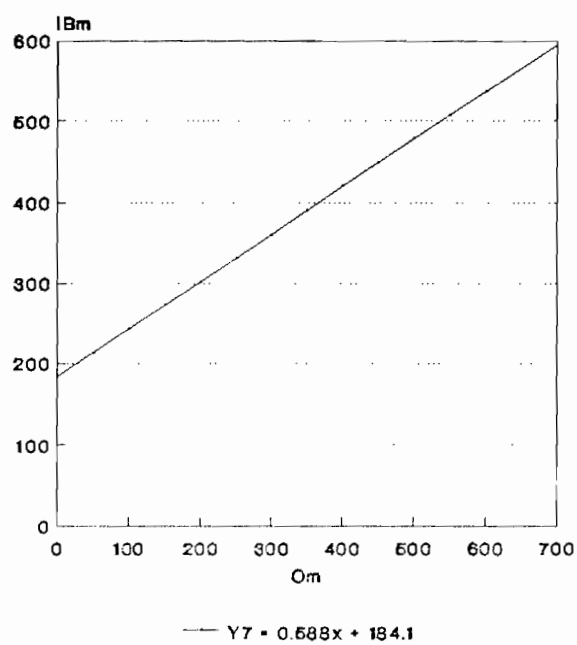
$$y_8 = 138.1 + 0.686 x_8 ; \text{ ou } b_0 = 138.1 ; b_1 = 0.686$$

Le coefficient de corrélation  $r_8 = 0.7792$  ;  $p < 0.001$

La moyenne "générale" des IB est fortement corrélée à la moyenne des IB au niveau des lésions cutanées (Pm).

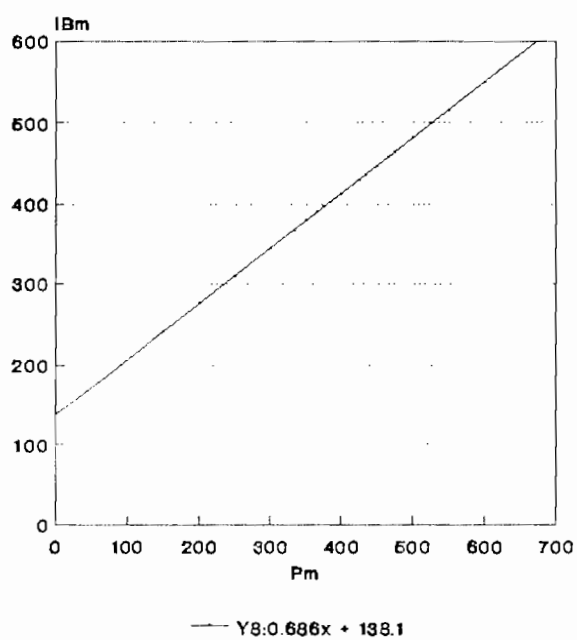
*(Cf. Fig. 8 pour la droite de régression).*

**Fig. 7**  
**CORRELATION IBm/Om**



IBm: IBmoyen Om: IBmoyen oreille P<0.001

**Fig. 8**  
**CORRELATION IBm/Pm**



IBm: IB moyen Pm: IB moyen peau P<0.001

### 3-2 Evolution générale de l'IB

#### 3-2-1 Droite de régression de l'IB moyen sur 6 ans

Pour cette étude, nous avons sélectionné 113 malades qui ont eu une bacilloscopie tous les ans pendant 6 ans.

Ainsi l'évolution de l'IBm en fonction du temps nous donne une droite de régression de type :

$$y = b_0 + b_1x \text{ ou } ; b_0 = 504.4 ; b_1 = - 62.24$$

$$y = 504 - 62.24 x \text{ en divisant par 100 on obtient } y = 5.04 - 0.62x$$

**Sur 6 ans, la diminution de la moyenne des IB est de 0.62 log par an**

*(Cf. fig. 9 pour la droite de régression).*

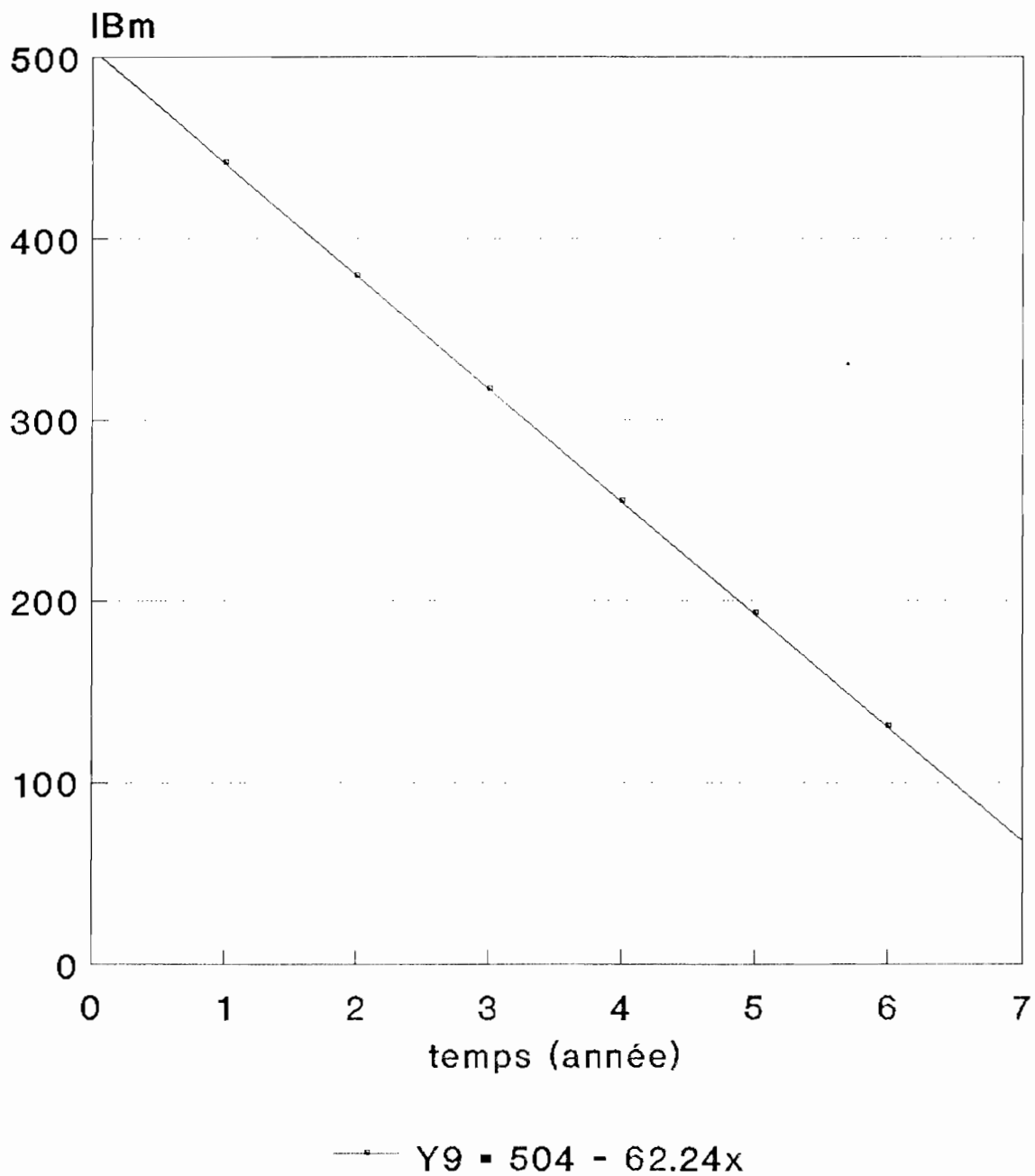
#### 3-2-2 Droite de régression de l'IB moyen sur 9 ans

La droite de régression est :

$$y = 495.3 - \underline{52.89} x \text{ ou } ; \text{ ou } b_0 = 495.3 ; b_1 = - 52.89$$

**Sur 9 ans d'évolution de l'IB moyen chez 41 malades, nous obtenons une diminution de 0.52 log par an.**

**Fig. 9**  
**DIMINUTION DE L'IBm EN FONCTION DU TEMPS**



IBm: IB moyen

### 3-3 Comparaison des IB moyens, IB maximums et des indices morphologiques (IM) à J<sub>0</sub> (IB et IM de départ) chez les patients qui ont rechuté et ceux qui non pas rechuté : (statut 1 = non rechute, statut 2 = rechute)

#### 3-3-1 Comparaison des IB moyens de départ dans les groupes "rechute" et "non rechute"

Les résultats se trouvent ci-dessous :

| Statut         | Observation | Total  | Moyenne des IBm | Variance | Std. Dev.* |
|----------------|-------------|--------|-----------------|----------|------------|
| Non rechutes 1 | 303         | 126390 | 417.129         | 7721.722 | 87.873     |
| Rechutes 2     | 93          | 41320  | 444.301         | 4811.517 | 69.365     |
| Différence     |             |        | <u>-27.172</u>  |          |            |

\* Standard Déviation

| Statut | Minimum | 25%     | Médian  | 75%     | Maximum | Mode    |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1      | 66.000  | 380.000 | 433.000 | 483.000 | 600.000 | 500.000 |
| 2      | 66.000  | 480.000 | 450.000 | 500.000 | 600.000 | 500.000 |

La probabilité que cette différence n'existe pas est très faible : test H de Kruskal-Wallis ; (H=5.587 ; p - value = 0. 018091).

**Chez les 396 malades pris ensemble, nous constatons que l'IB moyen avant traitement est plus élevé dans le groupe des patients qui ont rechuté que dans celui des malades qui n'ont pas rechuté.**

### 3-3-2 Comparaison des IB maximums (IB de départ) dans les groupes "rechute" et "non rechute"

| Statut     | Observation | Total  | Moyenne des IBx | Variance | Std. Dev.* |
|------------|-------------|--------|-----------------|----------|------------|
| 1          | 303         | 142900 | 471.617         | 5284.462 | 72.694     |
| 2          | 93          | 45200  | 486.022         | 4041.608 | 63.574     |
| Différence |             |        | <u>-14.404</u>  |          |            |

La probabilité (F=2.956 pour p = 0.082402)

| Statut | Minimum | 25%     | Médian  | 75%     | Maximum | Mode    |
|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1      | 200.000 | 400.000 | 500.000 | 500.000 | 600.000 | 500.000 |
| 2      | 200.000 | 500.000 | 500.000 | 500.000 | 600.000 | 500.000 |

En comparant l'IB maximum de départ dans le groupe des malades qui ont rechuté à celui des malades qui n'ont pas rechuté, nous notons qu'il n'existe pas de différence significative .

### 3-3-3 Différence de l'index morphologique de départ (IM) entre les groupes "rechutes" et "non rechutes" (statut 1 = non rechutes ; 2 = rechutes)

Les résultats se trouvent sur dans le tableau ci – dessous :

| Statut       | Observation | Total | Moyenne des IM | Variance | Std. Dev.* |
|--------------|-------------|-------|----------------|----------|------------|
| 1            | 225         | 2518  | 11.191         | 105.164  | 10.225     |
| 2            | 74          | 1011  | 13.662         | 132.775  | 11.523     |
| Différence : |             |       | - 2.471        |          |            |

La probabilité que cette différence existe est très faible ( $F=3.037$ ,  $p. value = 0.078555$ )

| Statut | Minimum | 25%   | Médian | 75%    | Maximum | Mode   |
|--------|---------|-------|--------|--------|---------|--------|
| 1      | 0.000   | 5.000 | 10.000 | 15.000 | 50.000  | 5.000  |
| 2      | 0.000   | 5.000 | 10.000 | 20.000 | 50.000  | 10.000 |

Sur un échantillon de 299 malades, il ressort de notre analyse qu'il n'y a pas de différence significative entre l'IM à J<sub>0</sub> des patients qui ont rechuté et ceux qui n'ont pas rechuté ( $p = 0.0785$ ).



### 3-4 Evolution de l'IB dans les groupes "rechute" et "non rechute" ( non rechute = 1 et rechute = 2)

#### 3-4-1 Evolution de l'IB moyen et IB maximum (sur 6 ans) chez les patients qui ont et non rechuté

##### 3-4-1-1 Evolution de l'IB moyen sur 6 ans

Les droites de régression sont les suivantes :

$$\text{Stu 1} = y_1 = b_0 + b_1 x_1 ; b_0 = 495 ; b_1 = - 64.7$$

$$y_1 = 495 - 64.7 x_1$$

$$\text{Stu 2} = y_2 = b_0 + b_1 x_2 ; b_0 = 527 ; b_1 = - 55.44$$

$$y_2 = 527 - 55.44 x_2$$

La différence entre les deux pentes calculée par le test

$$t = \frac{9.26}{5.46} = 1.693 \text{ n'est pas significative.}$$

Les intervalles de confiance (qui correspondent aux fluctuations d'échantillonnage de la moyenne au risque de 5%) des deux statuts sont : estimation de la pente  $\pm 1.96$  (SE)

$$b_1 = b_1 \pm 1.96 \times \text{SE} = - 64.7 \pm 1.96 \times 2.817$$

$$b_1 = (70.22 - 59)$$

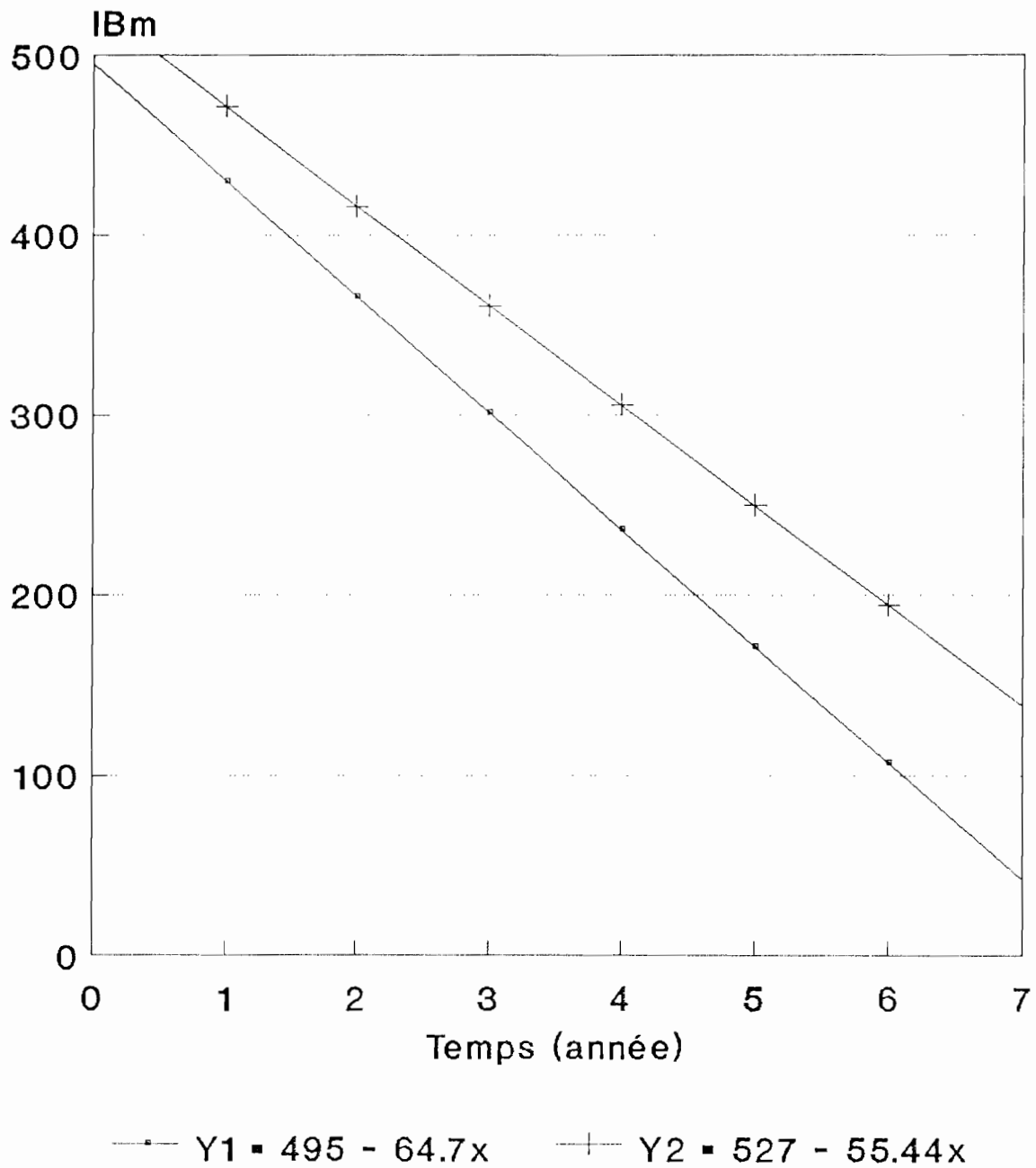
$$b_2 = b_2 \pm 1.96 \times \text{SE} = - 55.44 \pm 1.96 \times 4.685$$

$$b_2 = (64.62 - 46.25)$$

**Il ressort de notre analyse sur les 113 malades que l'IB moyen diminue parallèlement chez les patients qui ont rechuté et chez ceux qui n'ont pas rechuté. Les deux pentes ne diffèrent pas.**

*(Cf. fig. 10 pour les droites de régression).*

Fig. 10  
DIMINUTION DE L'IBm SELON STU : 1 et 2



STU:statut 1= non rechute 2= rechute

### 3-4-1-2 Evolution de l'IB maximum dans les groupes "rechute" et "non rechute"

Les droites de régression sont :

$$y_1 = 554 - 61.03 x_1$$

$$y_2 = 570 - 49.05 x_2$$

Les intervalles de confiance sont :

$$b_1 = b_1 \pm 1.96 \times 3.031 \text{ (SE)} \quad b_1 = (67 - 55)$$

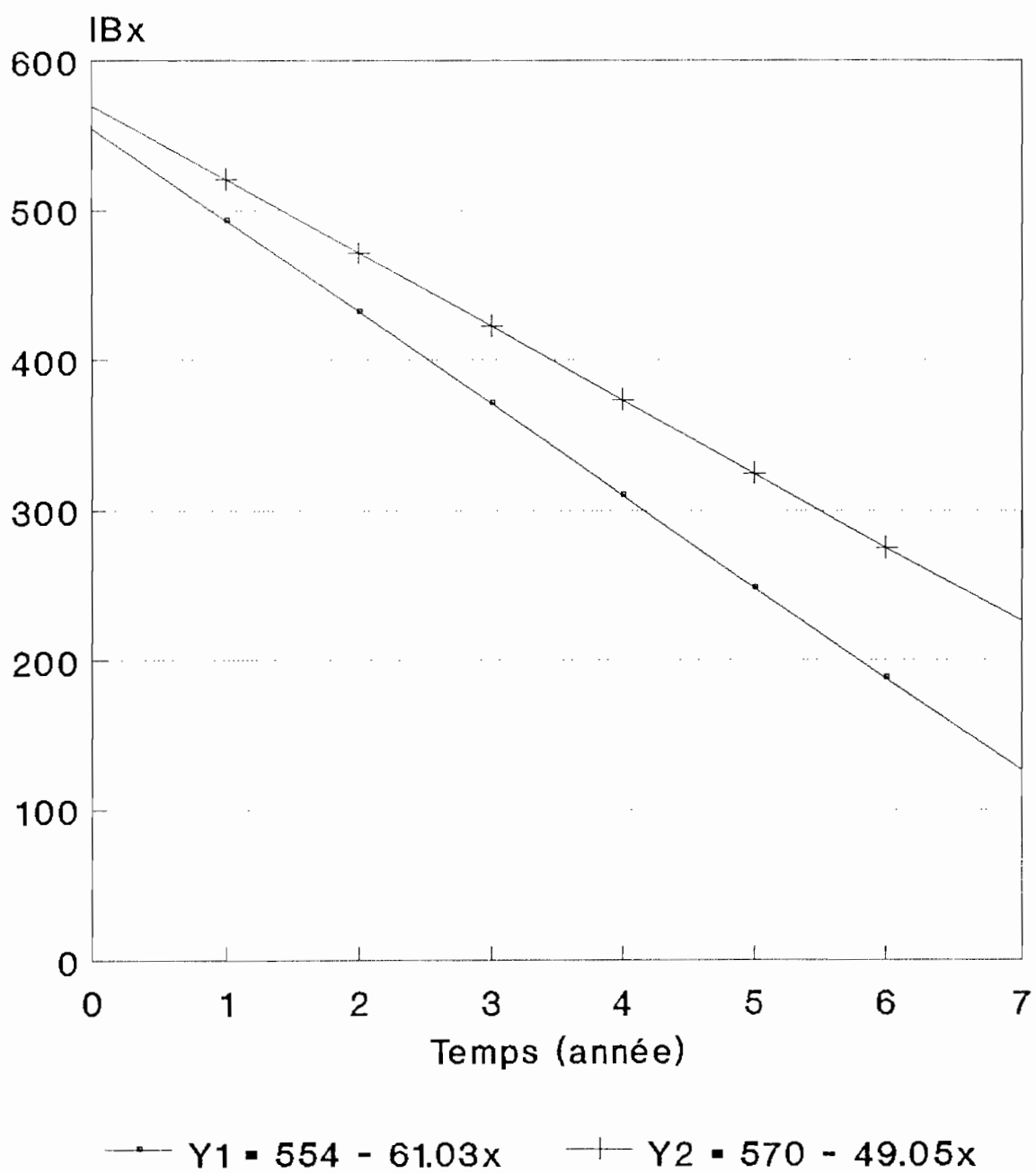
$$b_2 = b_2 \pm 1.96 \times 5.042 \text{ (SE)} \quad b_2 = (58 - 39)$$

$$t = \frac{57.97}{10.07} = 5.75$$

**Nous notons également que de l'IB maximum régresse parallèlement chez les malades qui rechutent et chez ceux qui ne rechutent pas, mais l'IB maximum de départ diffère.**

*(voir les droites de régression sur la fig. 11).*

Fig. 11  
EVOLUTION DE L'IBx SELON STU : 1 et 2



STU=statut 1= non rechute 2= rechute

### 3-4-2 Evolution de l'IB moyen (sur 9 ans) dans les groupes "rechute" et "non rechute"

Chez 41 malades, nous avons repris les mêmes calculs pour savoir si la régression de l'IB moyen se fait parallèlement chez les patients qui ont rechuté et ceux qui non pas rechuté.

$$y_1 = b_0 + b_1 x_1 \quad y_1 = 485 - 53.73 x_1$$

$$y_2 = b_0 + b_2 x_2 \quad y_2 = 527 - 50.29 x_2$$

Les intervalles de confiance sont :

$$B_1 = b_1 \pm 1.96 SE \quad B_1 = (49 - 58)$$

$$B_2 = b_2 \pm 1.96 SE \quad B_2 = (43 - 57.5)$$

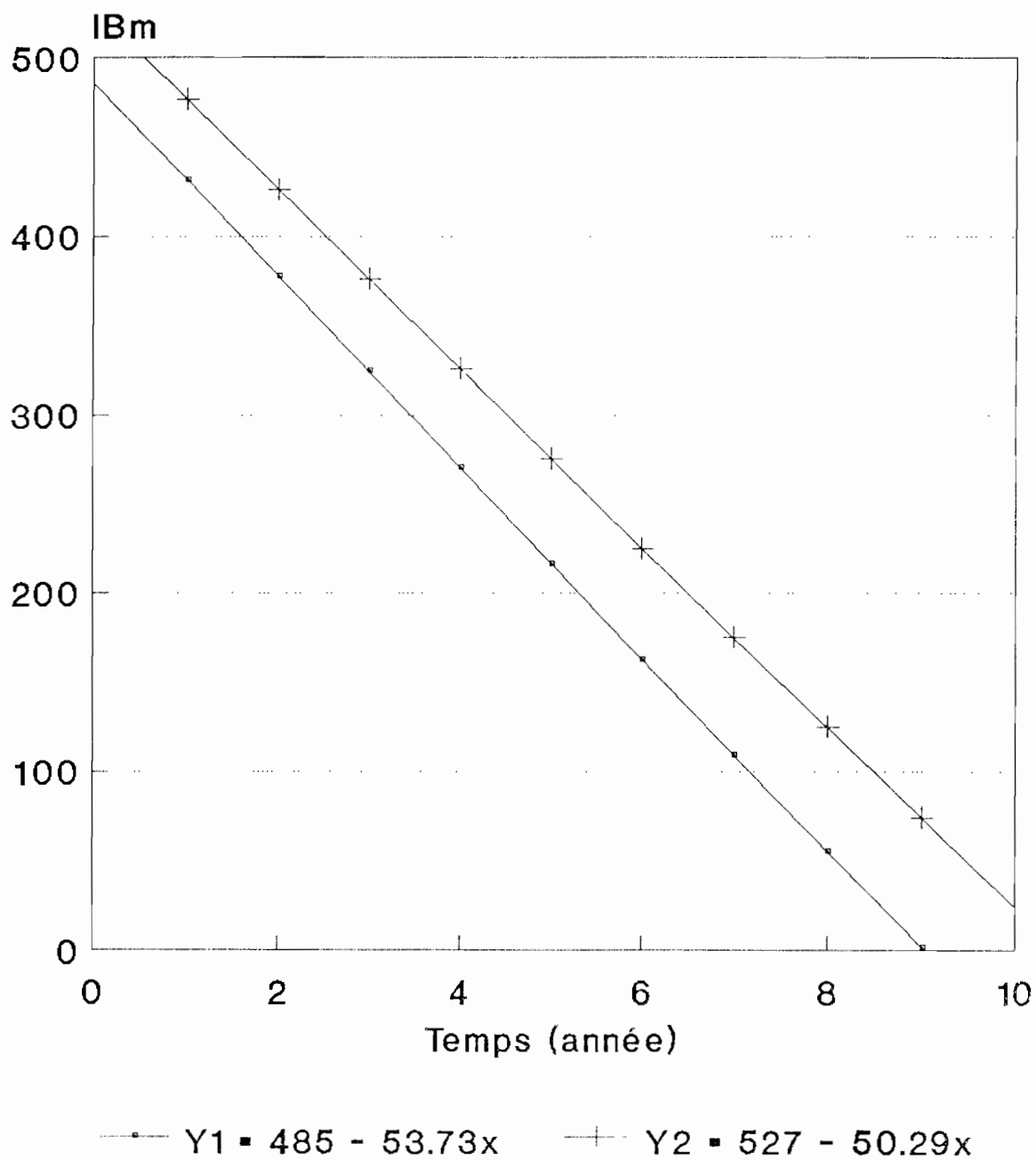
$$t = \frac{3.444}{4.226} < 1$$

La différence entre les deux pentes est non significative.

**Sur 9 ans d'évolution, il apparaît que la diminution de l'IB se fait parallèlement chez les malades des groupes "rechute" et "non rechute", mais toutefois l'IB moyen de départ diffère.**

*(voir les droites de régression sur la fig. 12).*

Fig. 12  
EVOLUTION IBm SELON STU : 1 et 2



STU = statut 1 = non rechute 2 = rechute

## **4- COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

### **4-1 Difficultés rencontrées**

#### **4-1-1 Difficultés liées à la sélection des malades**

Au total 427 malades ont été inclus dans six essais thérapeutiques, et ont reçu, en majorité des traitements courts.

Nous avons sélectionné 396 patients parce que certains ont été exclus des essais (pour irrégularité au traitement ou prise d'autres médicaments), d'autres ont été éliminés parce qu'ils n'avaient que la seule bacilloscopie de départ, d'autres enfin n'ont pas été revus après la fin du traitement (disparus ou décédés après la première année de traitement).

#### **4-1-2 Sélection des IB**

On a rencontré d'énormes difficultés liées aux relevés des IB dans les dossiers, surtout dans les premiers essais : Pat A et B. Nombreux étaient les dossiers où les IB des différents sites n'étaient pas précisés, on trouvait seulement la moyenne des IB.

En outre, il n'était pas toujours possible de trouver les IB des 4 sites de prélèvement prévus au niveau de la peau et les IB des lobes des oreilles. Ce qui explique les données manquantes.

Il n'a pas été toujours possible d'avoir des IB à intervalles réguliers. Beaucoup de malades ont été examinés irrégulièrement, ce qui nous a empêché de faire une analyse plus approfondie.

En plus l'examen histologique n'était pas fait systématiquement chez tous les malades, seuls ceux des derniers essais en ont bénéficié (PHG).

#### **4-1-3 Sélection des échantillons**

Pour des raisons de méthodologie du calcul, nous avons été obligés de sélectionner les patients, car chez beaucoup de patients les données n'étaient pas complètes.

Ainsi pour le calcul de la corrélation entre les sites, nous n'avons pu sélectionner que 300 patients ayant un IB à tous les sites avant traitement .

L'irrégularité des examens bactériologiques de contrôle nous a empêché de suivre la diminution de l'IB sur plusieurs années et de la comparer chez les malades qui ont rechuté et chez les autres.

Parmi les 396 malades, nous en avons pris 113 qui ont un examen bactériologique tous les ans pendant 6 ans et 41 pendant 9 ans.

Pour le calcul de l'IM, nous avons pris 299 patients qui ont un IM avant traitement.

## 4-2 Pour les graphes

Pour des raisons techniques, nous n'avons pas pu représenter le nuage points, nous avons seulement tracer les droites de régression dans chaque cas.

## 4-3 Commentaires et discussions des résultats

### 4-3-1 Le lobule des oreilles, le front et le menton sont-ils de bons sites de prélèvement ?

#### ♣ Les lobules des oreilles

Il apparaît dans notre analyse que la moyenne des IB au niveau des lobules des oreilles est fortement corrélée d'une part à la moyenne générale des IB, d'autre part à l'IB maximum. Enfin l'IB moyen au niveau des oreilles est bien corrélé à l'IB moyen au niveau des lésions. Plus l'IB est élevé au niveau des lésions cutanées, plus il est élevé au niveau des lobes des oreilles (IB de départ).

Autrement dit le lobule de l'oreille peut être considéré comme un bon site de prélèvement.

Ahmed et al (1) dans leur étude comparative sur 8 sites de prélèvement chez 18 malades lépromateux non traités ont trouvé que l'IB était plus élevé au niveau des lobules des oreilles et des doigts par rapport aux autres sites (fesses, jambe, dos, gros orteil, bras et face).

Warndoff Van Diepen (61) a trouvé, dans un groupe de 170 multibacillaires inactivés (qui ne présentaient aucune lésion active cliniquement) que l'IB au niveau des lobes des oreilles était plus élevé qu'au niveau de tous les autres sites systématiquement prélevés (doigt, coude et genou). Par contre, chez 74 malades actifs, l'IB est plus élevé au niveau des lésions.

Kumar, Bhushan et Kaur (23) dans leurs études sur (1595 frottis) provenant de malades non traités ont trouvé des valeurs significativement plus élevées de l'IB au niveau des lobes des oreilles par rapport à celles obtenues au niveau des autres sites (orteils, doigts, coude).

Nos résultats sont donc parfaitement similaires à ceux des autres auteurs.

#### ♣ Le front et le menton

Contrairement à ce qui était prévu, nous n'avons pas pu étudier l'IB au niveau du front et le menton, car la sérosité dermique n'a pas été prélevée de façon systématique sur ces sites chez tous les malades mais seulement chez ceux qui avaient des lésions à ce niveau.



#### 4-3-2 Le mucus nasal

Rappelons que notre thèse est une étude rétrospective portant sur des multibacillaires. Ce type de travail ne permet pas d'étudier l'intérêt du mucus nasal en tant que test de dépistage puisque nous n'avons donc pas de données sur le mucus des non lépreux.

Nous ne pouvons pas non plus, répondre à la question de savoir si la recherche des bacilles dans le mucus nasal est un bon test pour différencier les paucibacillaires et les multibacillaires puisque nous n'avons utilisé que les dossiers des malades multibacillaires.

La seule question à la quelle nous pouvons tenter de répondre est de savoir si la présence de bacilles dans le mucus permet d'affirmer que le malade a un IB élevé au niveau de la peau et donc une forte charge bacillaire.

Nous n'avons trouvé qu'une faible corrélation entre l'IB au niveau du mucus nasal et l'IB moyen et une corrélation douteuse avec l'IBx. Autrement dit les malades qui ont un IB élevé (par exemple  $\geq 5$ ) au niveau de la peau n'ont pas forcément un IB élevé du mucus nasal.

De toutes façons, l'IB est rarement  $\geq 5$  au niveau du mucus nasal ( $27/383 = 7.0\%$ ).

Le tableau ci-dessous résume les valeurs de l'IB au niveau du mucus nasal à J<sub>0</sub> :

| MN1   | Fréquence | pourcentage | Cummulé |
|-------|-----------|-------------|---------|
| 0     | 65        | 17.0%       | 17.0%   |
| 1     | 33        | 8.6%        | 25.6%   |
| 2     | 58        | 15.1%       | 40.7%   |
| 3     | 123       | 32.1%       | 72.8%   |
| 4     | 77        | 20.1%       | 93.0%   |
| 5     | 26        | 6.8%        | 99.7%   |
| 6     | 1         | 0.3%        | 100.0%  |
| Total | 383       | 100.0%      |         |

Si nous étudions l'IB au niveau du mucus nasal par rapport à l'IB maximum nous observons que sur les 239 malades ayant un IBx  $\geq 5$  nous avons trouvé 59 malades (25%) qui avaient respectivement un IB = 4 et 18 malades (8%) avaient un IB = 5 dans le mucus nasal.

Si nous étudions l'IB au niveau du mucus nasal non plus en rapport avec l'IBx, mais en rapport avec l'IB moyen, nous constatons que, parmi les 263 malades qui un IB moyen  $\geq 4$  nous en avons observé 69 (26%) qui avaient un IB = 4 ; 24 (9%) un IB = 5 et un seul un IB = 6 dans le mucus nasal. les autres patients avaient un IB inférieur à 4 au niveau du mucus nasal.

Ainsi, IB maximum, IB moyen et l'IB du mucus nasal n'ont pas un lien très évident. Nous avons constaté que l'IB au niveau du mucus nasal est très rarement à 4+ ou 5+ même chez les malades qui ont un IB maximum  $\geq 5+$ , IB moyen  $\geq 4+$  au niveau des lésions cutanées.

On peut avoir un IB élevé au niveau des autres sites et en même temps un IB = 0 au niveau du mucus nasal.

Parmi les 383 malades qui ont un prélèvement nasal à J<sub>0</sub>, 17% (65 malades) avaient IB = 0 au niveau du mucus nasal, pour les 318 restants (83%) un IB positif.

#### **4-3-3 Doit-on tenir compte de l'IB moyen, IB maximum ?**

Nous avons constaté que la moyenne générale des IB (moyenne des IB des différents sites prélevés sauf le mucus nasal) est fortement corrélée à l'IB maximum ( $p < 0.001$ ).

Donc quand on veut suivre un malade sur le plan bacilloscopique pendant plusieurs années, on peut se baser aussi bien sur la moyenne des IB que sur l'IB maximum. Par contre quand un malade rechute, s'il n'a qu'une seule lésion, l'IB peut très bien rester égal à 0 au niveau de tous les sites régulièrement prélevés pendant le suivi et être égal à 5+ sur la seule nouvelle lésion. Chez les malades qui ne présentent qu'une seule nouvelle lésion au moment de la rechute, on observera donc un IB maximum à 5+ mais la moyenne des IB ne sera que très faiblement augmentée.

Dans ces conditions on ne peut pas dire que l'IB moyen et l'IB maximum sont d'un égal intérêt dans la surveillance d'un malade. Si on s'intéresse au dépistage des rechutes on a intérêt à utiliser, comme indice de référence, l'IB maximum plutôt que l'IB moyen. Par contre s'il s'agit d'évaluer globalement l'évolution à long terme des IB au cours d'un essai thérapeutique ou d'une campagne de lutte contre la lèpre, on pourra utiliser indifféremment l'IB moyen ou l'IB maximum.

#### **4-3-4 Doit-on faire l'examen bacilloscopique tous les ans ?**

Il est reconnu que la régression de l'IB se fait lentement après traitement. Ni le régime thérapeutique, ni la durée du traitement administré n'accélère la négativation de l'IB (41, 22).

Au cours de l'étude, nous avons obtenu que l'IB moyen régresse de 0.62 log par an (sur 6 ans) et 0.52 (sur 9 ans).

Vu cette diminution lente de l'IB, faire un examen bacilloscopique tous les ans chez des malades n'est pas nécessaire, bien vrai que la bacilloscopie est la clef de la surveillance bactériologique chez les multibacillaires.

En plus, en pratique la bacilloscopie est un examen désagréable non apprécié des malades.

Selon certains auteurs (15) l'examen bacilloscopique avec tous les problèmes qu'il pose : qualité des prélèvements, faisabilité sur le terrain nécessite une révision et devrait être réservé aux centres spécialisés.

Ils suggèrent même une classification clinique plutôt que bactériologique enfin de traiter les malades.

#### **4-3-5 Comparaison entre IB bacilloscopique et IB histologique .**

Nous n'avons pas pu comparer les résultats de l'IB au niveau de la sérosité dermique et ceux au niveau du prélèvement histologique car l'examen anatomopathologique n'a pas été réalisé systématiquement tous les ans au cours de l'évolution .

#### **4-3-6 Evolution de l'IB au cours et après le traitement**

##### **a- Evolution générale de l'IB**

Au terme de cette étude tous régimes confondus, nous observons que la régression moyenne de l'IB est de 0.62 log par an quand on compare les IB de la 1<sup>è</sup> et de la 6<sup>è</sup> année, et 0.52 log par an quand on compare les IB de la 1<sup>è</sup> et de la 9<sup>è</sup> année.

Pattyn a récemment montré que l'IB régresse de 0.53 log par an au Burundi (45) et de 0.55 au Zaïre (47) et 1 log à Bamako (49) chez les patients MB en traitement. Dans les mêmes conditions, à Dakar, Sylla a observé une régression de l'IB de 0.54 par an (58).

Bien qu'il soit impossible de faire de vrais tests statistiques de comparaison, ces résultats semblent très proches des nôtres.

## **b- Evolution de l'IB en fonction de la durée du traitement**

Nous avons recherché l'existence d'un lien entre la durée de traitement et l'évolution de l'IB.

Nous avons classé les schémas de traitement en 4 groupes de durée variable (1-1.5 mois, 3 mois, 12 mois et 24 mois).

Nous avons suivi l'évolution de l'IB moyen et maximum sur 6 ans ; et l'IB moyen sur 9 ans en fonction de la durée de traitement, d'abord chez tous les patients ensemble (rechutes et non rechutes), ensuite chez ceux qui n'ont pas rechuté. L'évolution de l'IB chez les patients qui ont rechuté sera étudiée dans le chapitre suivant.

\* L'évolution de l'**IB moyen** sur 6 ans en fonction de la durée de traitement chez les 113 malades (rechutes et non rechutes toutes confondues) : la figure 13 nous montre qu'au début du traitement, la moyenne des IB moyens était supérieure à 4 dans tous les groupes et que par la suite, la décroissance de l'IB est sensiblement la même et cela quelque soit la durée du traitement. Entre la 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> année toutes les droites se croisent sauf pour celle du schéma 1-1.5 mois. A la 6<sup>e</sup> année tous les patients ont un IB moyen proche de 1. Au total la décroissance de l'IB moyen est à peu près la même quelque soit la durée de traitement.

\* Evolution de l'**IB moyen** sur 6 ans en fonction de la durée du traitement chez les 83 patients qui n'ont pas rechuté (fig. 14).

Au début du traitement tous les patients avaient en moyenne un IB moyen > 4 dans tous les groupes sauf dans celui des patients traités pendant 12 mois.

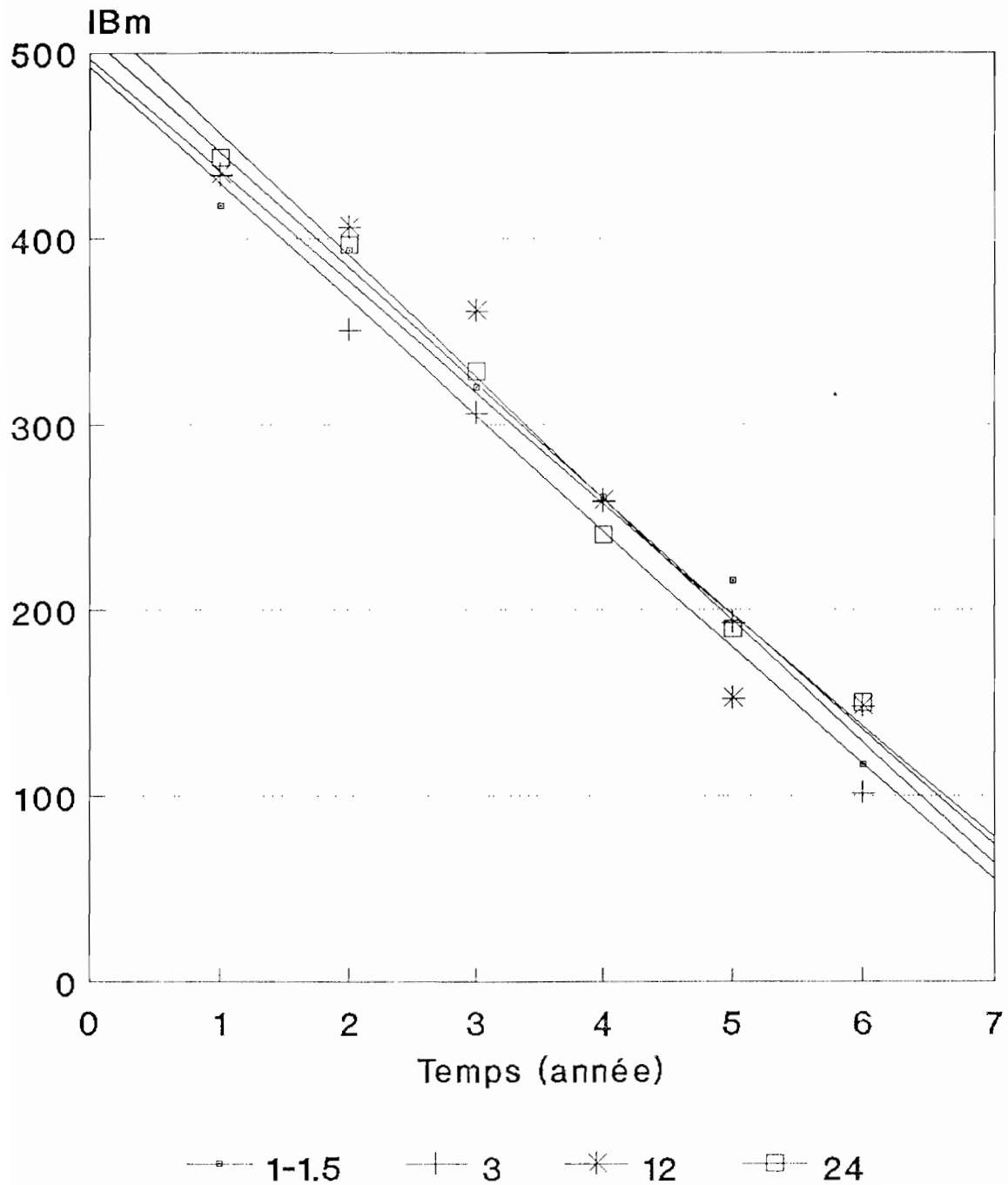
L'IB moyen diminue de moitié vers la 3<sup>e</sup> année et atteint une moyenne de 1 vers la 5<sup>e</sup> année quelque soit le traitement.

L'IB moyen régresse de façon linéaire au fil des ans quelque soit le traitement, bien que dans notre étude tous les patients ne semblaient pas avoir les mêmes IB à J<sub>0</sub>.

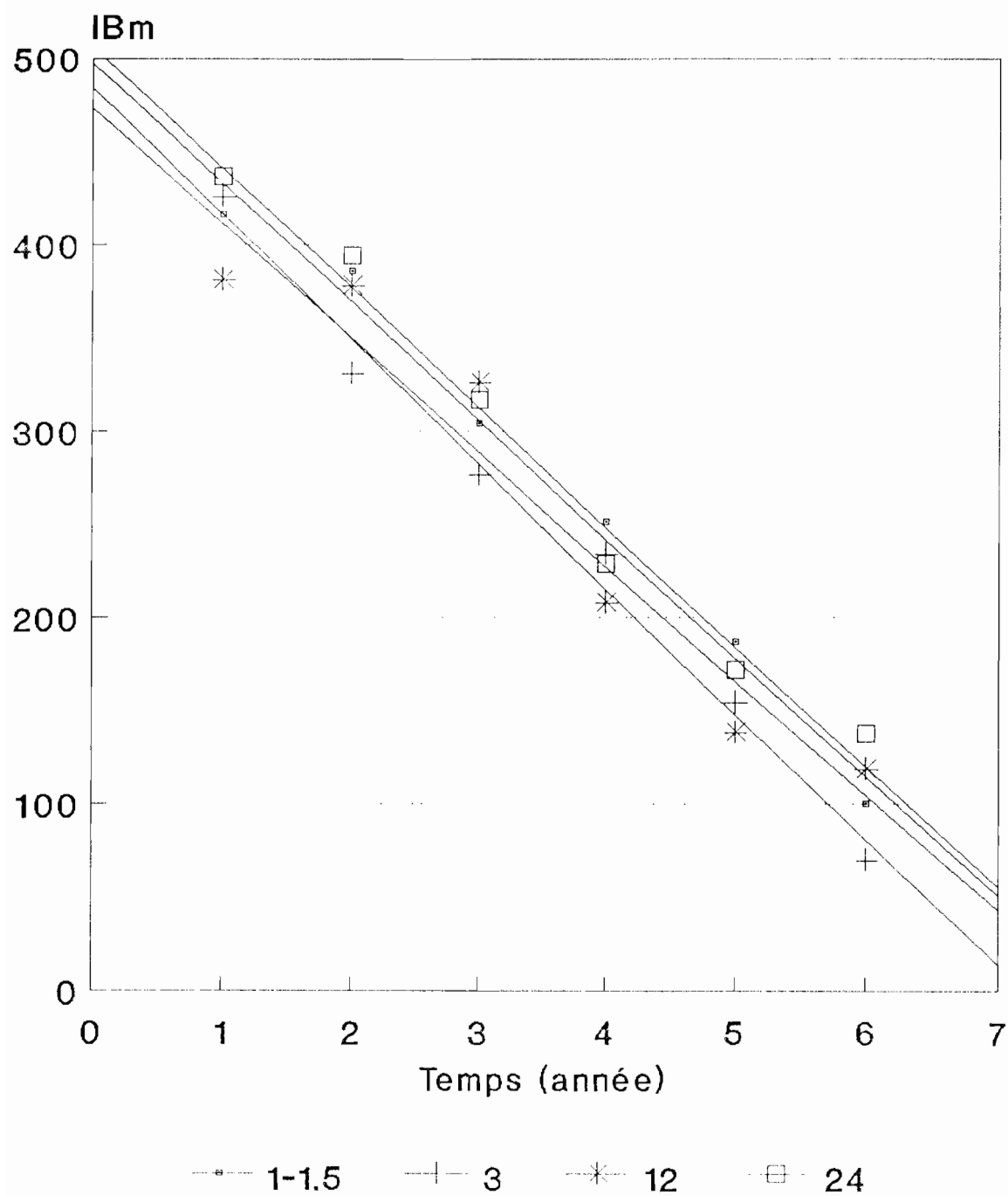
Au total dans le groupe des patients qui n'ont pas rechuté l'évolution de l'IB moyen se fait de manière identique quelque soit le régime thérapeutique administré.

Fig. 13

EVOLUTION DE L'IBm SUR 6 ANS EN FONCTION DE LA DUREE DE TTR CHEZ 113 MALADES (RECHUTES ET NON RECHUTES)



**Fig. 14**  
EVOLUTION DE L'IBm SUR 6 ANS EN FONCTION DE LA DUREE  
DE TTR CHEZ 83 MALADES (NON RECHUTES)



\* Evolution de l'**IB maximum** sur 6 ans chez 113 patients en fonction de la durée de traitement (fig. 15)

L'évolution de l'IB maximum chez les 113 patients, rechutes et non rechutes confondues montre que tous les groupes avaient la moyenne des IB maximums supérieure à 4 à  $J_0$ .

En ce qui concerne l'évolution ultérieure nous distinguons deux groupes de régimes :

- le groupe 1 et 1.5 et 12 mois qui régressent sensiblement de façon identique en se croisant à la 2<sup>e</sup> année.
- le groupe 3 mois et 24 mois qui elles évoluent également ensemble de façon identique en se croisant à la 4<sup>e</sup> année.

Ces 2 groupes de droites diminuent de façon parallèle jusqu'à la 5<sup>e</sup> année sans jamais s'entrecouper.

Au total l'évolution de l'IB maximum est identique quelque soit la durée du traitement.

\* Evolution de l'**IB maximum** sur 6 ans en fonction de la durée du traitement chez les 83 patients qui n'ont pas rechuté ( fig. 16).

Les patients qui n'ont pas rechuté avaient tous la moyenne des IB maximums au dessus de 4. On a 2 groupes de régime :

- dans le premier groupe : régime de 24 et 3 mois, la régression se fait de façon identique, les deux droites se croisent à la 5<sup>e</sup> année.
- quant au deuxième groupe composé par le régime de 1 - 1.5 et 12 mois : les deux droites évoluent ensemble sans se croiser jusqu'à la 5<sup>e</sup> année.

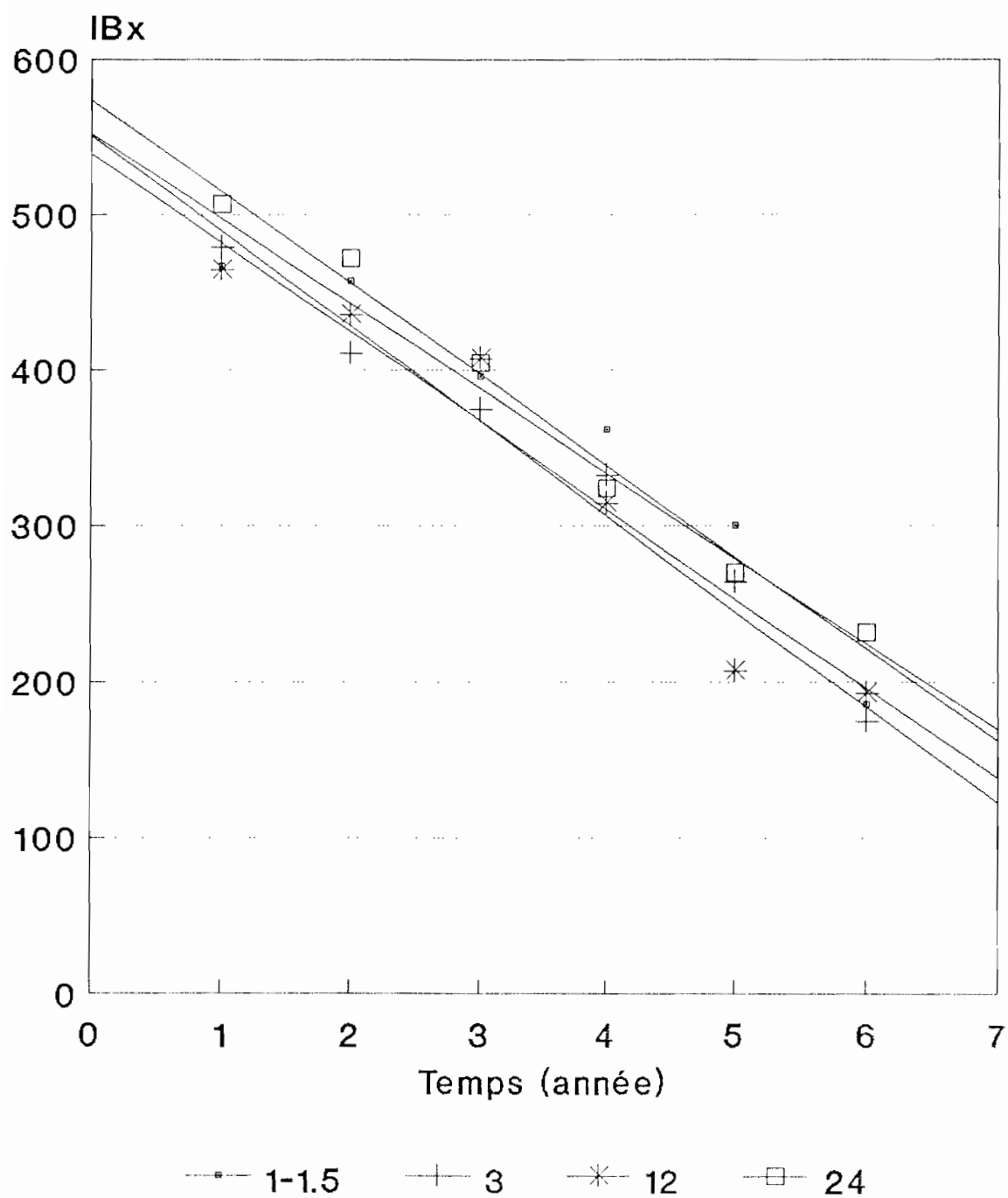
Les 2 groupes de droites régressent parallèlement ensemble jusqu'à la 5<sup>e</sup> année sans s'entrecouper.

Donc l'évolution de l'IB maximum dans le groupe des malades qui n'ont pas rechuté est similaire à celle des 113 malades (rechutes et non rechutes confondues).

**Conclusion : quelque soit la durée de traitement, la décroissance de l'IB maximum est la même.**

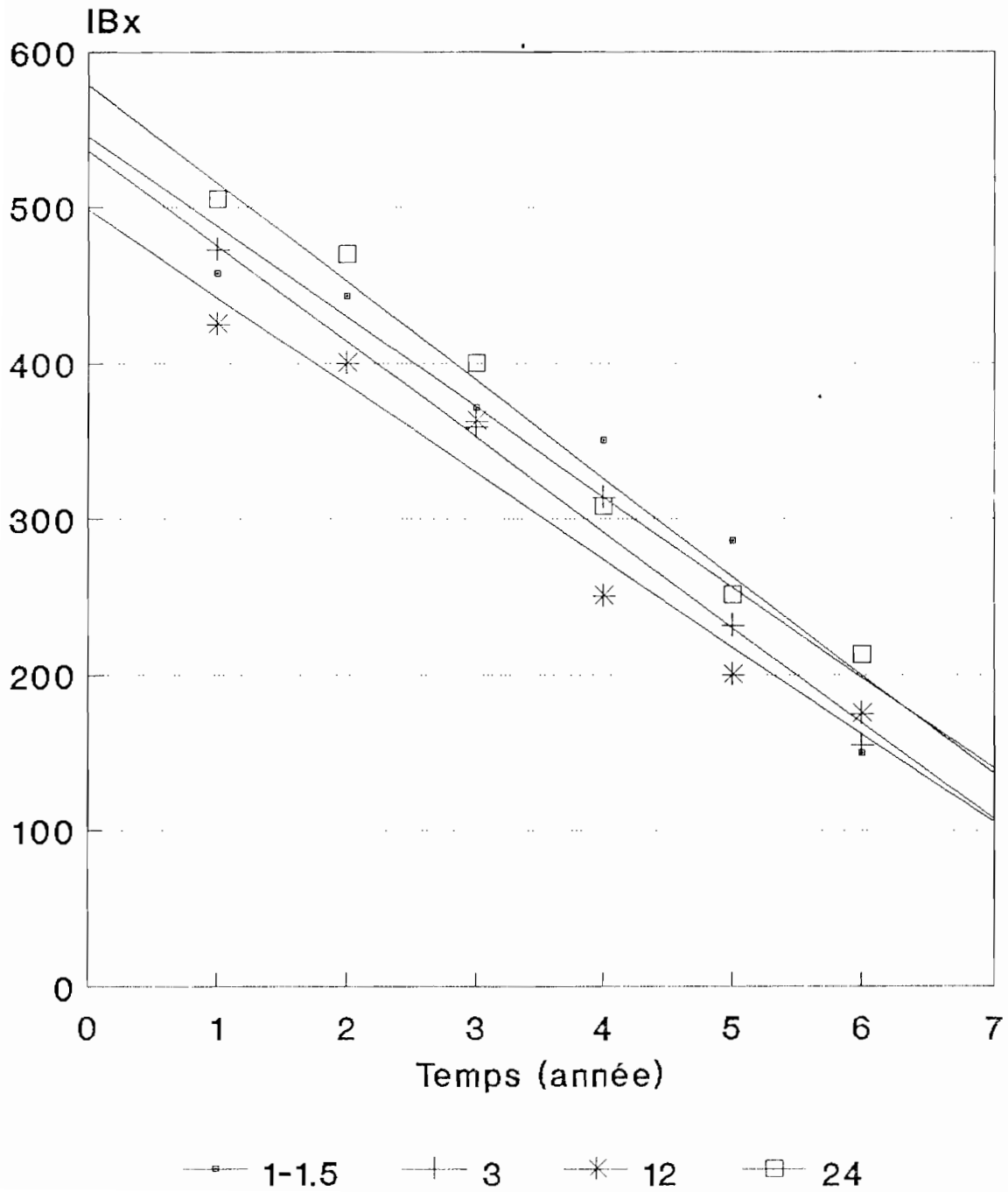
Fig. 15

EVOLUTION DE L'IBax SUR 6 ANS EN FONCTION DE LA DUREE  
DU TTR SUR 113 MALADES (RECHUTES ET NON RECHUTES)





**Fig. 16**  
EVOLUTION DE L'IBx SUR 6 ANS EN FONCTION DE LA DUREE  
DE TTR CHEZ 83 MALADES (NON RECHUTES)



\* Evolution de l'**IB moyen** sur 9 ans en fonction de la durée de traitement chez 41 malades (rechutes et non rechutes confondues) : (fig. 17)

Si nous suivons cette évolution de la moyenne des IB moyens sur 9 ans chez 41 patients, toujours en fonction de la durée du traitement administré, on remarque : les droites 1-1.5 et 3 mois se confondent presque tout au long de l'évolution.

Elles rencontrent la droite de 12 mois à la 6<sup>e</sup> année qui se confondait à l'origine avec celle de 24 mois dont elle s'éloigne lentement au fil des ans.

Mais, on observe sensiblement la même décroissance de l'IB moyen quelque soit le régime.

\* Evolution de l'**IB moyen** sur 9 ans chez les 31 patients qui n'ont pas rechuté : (fig. 18)

Si la régression de la moyenne des IB moyens semble à peu près la même dans tous les essais, on ne sait pas ce que deviendront les droites après la 8<sup>e</sup> année, car elles s'écartent de plus en plus et depuis la 3<sup>e</sup> année.

**Conclusion : quelque soit la durée de traitement, l'évolution de l'IB moyen se fait de la même manière et cela quelque soit l'année.**

Fig. 17

EVOLUTION DE L'IBm SUR 9 ANS EN FONCTION DE LA DUREE DE TTR CHEZ 41 MALADES (RECHUTES ET NON RECHUTES)

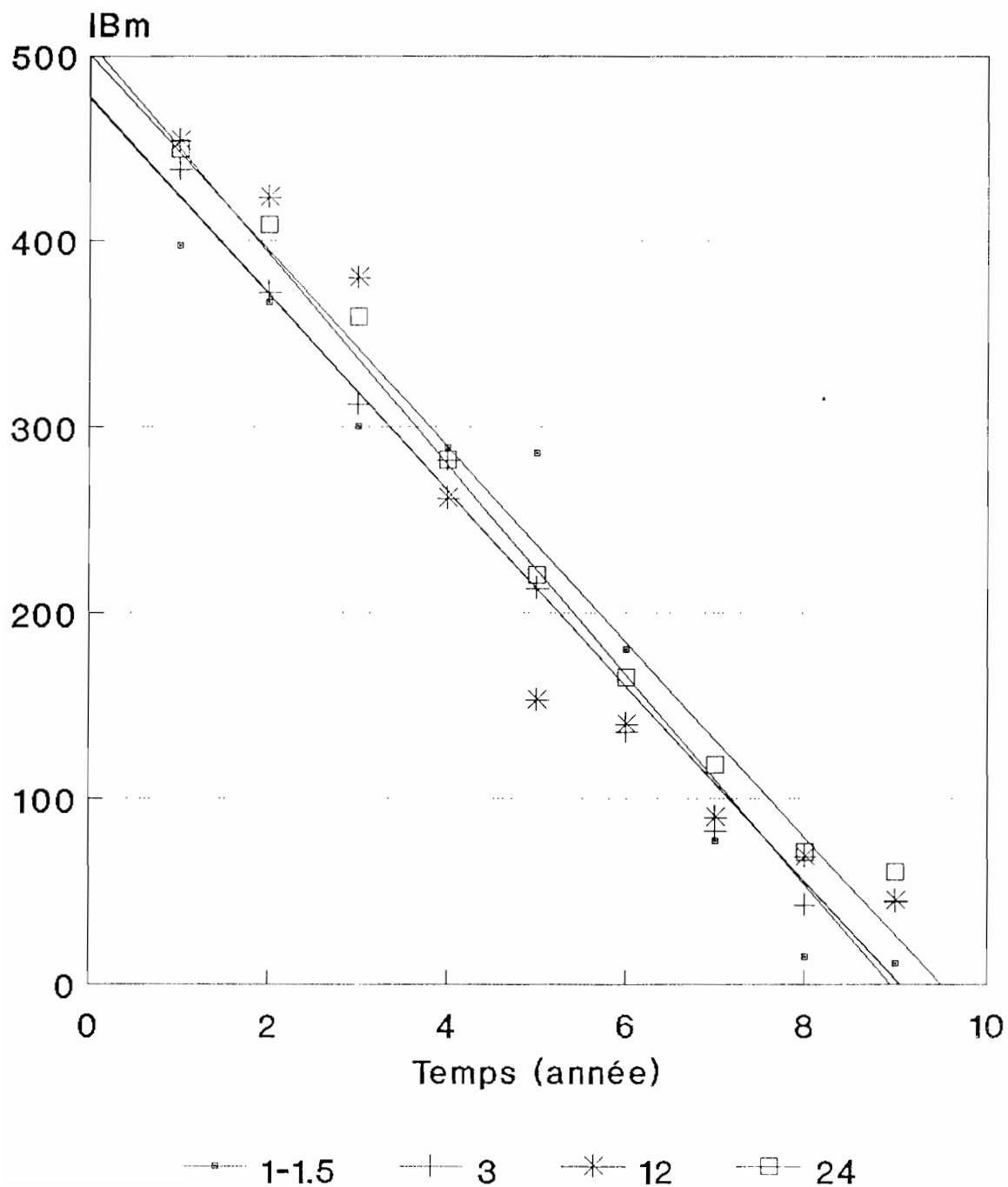
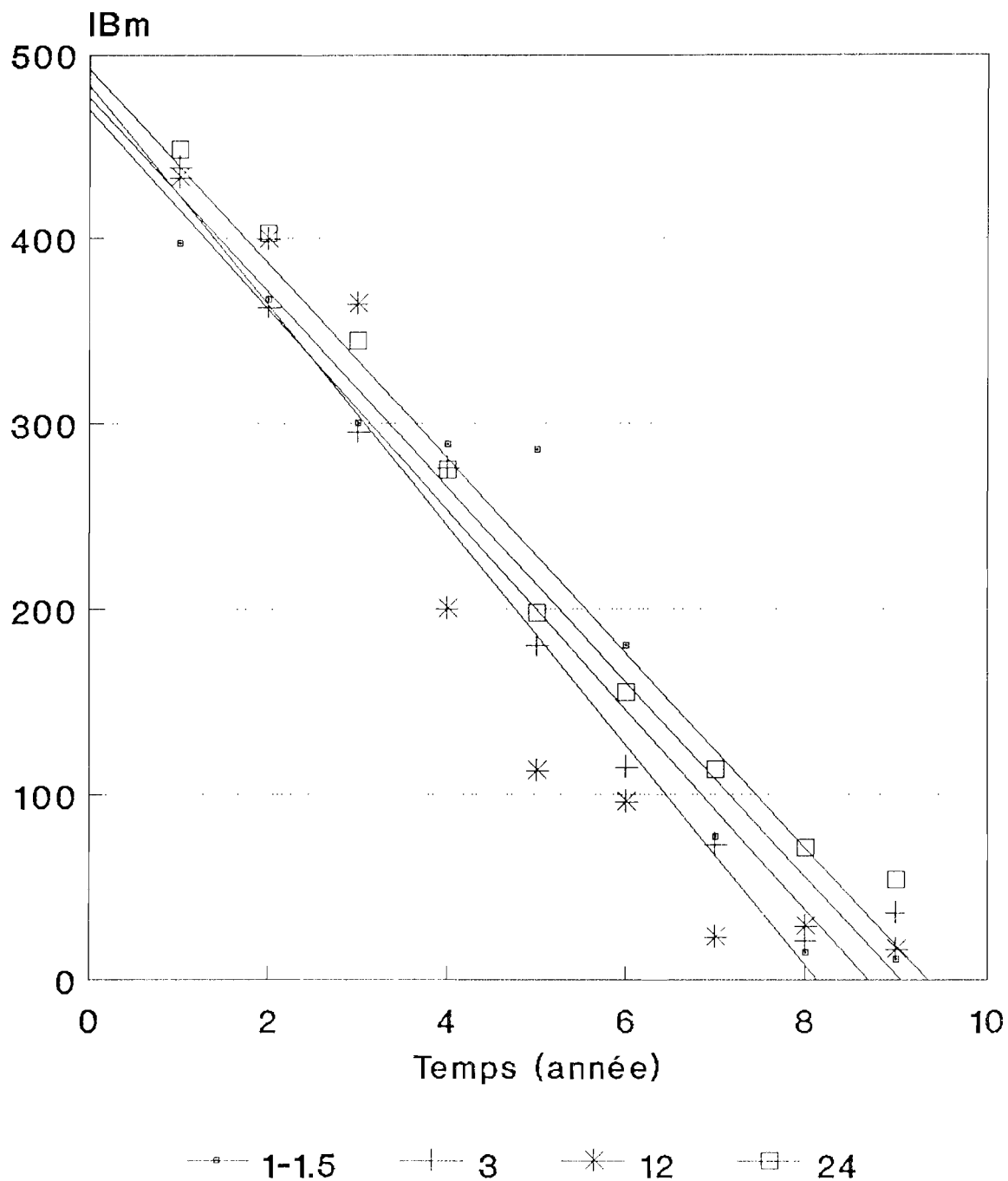


Fig. 18

EVOLUTION DE L'IB<sub>m</sub> SUR 9 ANS EN FONCTION DE LA DUREE DE TTR CHEZ 31 MALADES (NON RECHUTES)



Les études faites par certains auteurs confirment ce résultat :

Katoch et al (22) dans leur étude sur des patients multibacillaires jamais traités, soumis à un même schéma thérapeutique (PCT) mais de durée variable ont montré que la diminution de l'IB chez les patients qui avaient arrêté leur traitement après 36–44 mois était comparable à ceux poursuivant leur traitement. Donc, la durée de traitement n'a pas influencé l'évolution de l'IB.

Li, W. et al (29) dans leur étude sur des patients qui ont été traités par un régime PCT allant de 3 à 5 ans ont trouvé que 80% des patients qui avaient un IB < 3 à travers 3 ans de traitement et 90% des patients qui ont reçu 5 ans de traitement et qui avaient un IB > 3 sont devenus respectivement négatifs.

Chez les patients dont les frottis restaient encore positifs après 3 à 5 ans de traitement, la moyenne de l'IB était < 0.5

Mais chez ces malades les IB de départ différent, ce qui pourrait influencer la négativation.

Par contre certains auteurs (21) pensent que la diminution de l'IB est beaucoup plus rapide avec un traitement continu qu'avec un traitement de durée limitée.

**Si l'on étudie le profil bacilloscopique de ces 113 malades (dont 30 sont des patients qui ont rechuté), on se rend compte qu'à la 6<sup>e</sup> année 15 malades sont négativés parmi lesquels 6 ont conservé leur négativité dont 1 pendant 3 ans, les autres 2 ans et 7 qui avaient un IB négatif sont devenus positifs.**

Le tableau ci-dessous résume cette évolution :

| Nombre d'années | Nombre de + conserve + | Nombre de - encore - | Nombre de - devenus + | Nombre de + devenus - | Nombre de - |
|-----------------|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|
| 1               | 113 (100%)             |                      |                       |                       |             |
| 2               | 112 (99.1%)            |                      |                       |                       | 1 (0.8%)    |
| 3               | 112 (99.1%)            | 1 (0.8%)             |                       |                       | 1 (0.8%)    |
| 4               | 106 (93.8%)            |                      | 1 (0.8%)              | 6 (5.3%)              | 6 (5.3%)    |
| 5               | 98 (86.7%)             | 2 (1.7%)             | 3 (2.6%)              | 10 (8.8%)             | 12 (10.6%)  |
| 6               | 91 (80.5%)             | 6 (5.3%)             | 7 (6.1%)              | 9 (7.9%)              | 15 (13.2%)  |

**Nous notons qu'à la 6<sup>e</sup> année, un grand nombre de malades conserve encore leur positivité (80.5%).**

BECK-BLEUMINK MARIJKE (9) a trouvé : 13.1%, 34.1% et 57.7% des patients avec un IB à 4, 5 et 6 respectivement restaient encore positifs après 5 ans de traitement.

Sur les 113 malades , 40 ont eu un suivi de 9 ans, parmi les quels 2 seulement (5%) ont un IB = 0 à la 6<sup>e</sup> année, les 38 autres étaient encore positifs. Nous comptons à la 9<sup>e</sup> année 17 malades négatifs (42.5%).

### c- Evolution individuelle de l'IB

Si l'on étudie l'évolution individuelle de l'IB, chez un certain nombre de patients (par exemple les 7 malades chez qui l'IB s'est positivé après négativation), nous constatons que parfois l'IB moyen se négative puis se positive sans que le malade ait rechuté (4 patients). Donc le fait de trouver un IB positif chez un malade déjà négativé n'a aucune signification. En fait la négativation des frottis ne signifie pas que le patient est débarrassé de ses bacilles mais plutôt que leur quantité est égale ou inférieure à  $10^7$  et il n'est pas techniquement possible avec les procédés actuels de l'estimer. (6)

### 4-3-7 Evolution de l'IB chez les malades qui ont rechuté et chez ceux qui n'ont pas rechuté

Dans cette partie, nous avons suivi la régression de l'IB moyen et l'IB maximum sur 6 ans et de l'IBm sur 9 ans chez les patients qui récidivent et chez ceux qui ne rechutent pas. Nous avons observé dans les deux cas (6 et 9 ans) que cette régression se fait parallèlement chez les rechutes et non rechutes, mais toutefois on note une élévation de l'IBm ou de l'IBx chez les rechutes au cours de l'évolution.

D'autre part élévation de la charge bacillaire à J0 chez les patients qui récidivent expliquerait que ces sujets mettent plus de temps à se négativer par rapport aux non rechutes.

Cependant, il faut ajouter que l'élimination des bacilles morts dépend en grande partie de la réaction immunitaire de l'hôte, qui est déficiente chez le multibacillaire (41).

#### 4-3-8 Rechute et niveau de l'IB ou l'IM de départ

Sur les 396 malades inclus dans l'étude, nous notons que l'IB moyen minimum est de 0.66 chez les deux statuts (1 et 2) et l'IB moyen maximum = 6 ; 25% ont un IB moyen = 3.8 (stu1) et 4.8 (stu2) ; 75% ont 4.83 (stu1) et 5 (stu2).

Pour l'IB maximum, le minimum est 2 et le maximum = 6. 25% de nos malades ont un IBx= 4 pour le statut 1 et IBx = 5 (statut 2).

75% des malades (les 2 statuts) ont un IBx = 5.

Au cours de notre étude, nous avons constaté que les patients qui rechutent ont un IB moyen de départ élevé par rapport aux non rechutes (p. value = 0.01809) ; par contre il n'existe pas de différence significative de l'IB maximum de départ entre le statut 1 et 2 (p = 0.082402).

En regroupant les malades selon le traitement reçu, nous avons fait la même comparaison dans chaque protocole entre rechute et non rechute.

Nous avons constaté que cette différence existe dans 13 schémas thérapeutiques mais de façon non significative. Donc à l'intérieur des protocoles cela ne se vérifie pas, ceci pourrait s'expliquer par la faiblesse de l'échantillonnage.

Cependant les études faites sur les rechutes à l'Institut Marchoux de Bamako tout récemment signalaient une proportion élevée de récurrence chez les patients qui avaient un IBx élevé à l'arrêt du traitement (p < 0.05). Ils suggèrent que le risque de récurrence est grand chez les patients qui ont une charge bacillaire élevée en fin de traitement (33).

Quant à l'indice morphologique de départ, il permet pas de prédire le risque de rechute chez un malade puisqu'il n'a pas de différence significative entre l'IM des patients qui rechutent et ceux qui ne rechutent pas (p = 0.0785).

D'autre part la détermination de l'IM est subjective, avec toutes les difficultés quelle pose : technique de fixation, coloration et il faut pour la lecture cent à deux cents bacilles et cela par un microscopiste chevronné pour qu'elle puisse être efficace.

Comparativement à l'IB, l'IM est un indice qui se négative très tôt mais sa positivité au cours de évolution doit faire suspecter une rechute ou une résistance au traitement administré chez le malade. Il reste la seule méthode de routine de l'estimation de la viabilité de *M. leprae* dans les frottis.

# **CONCLUSION**



## 5- CONCLUSION

A la lumière de cette étude, nous constatons que :

- le lobule des oreilles est un bon site de prélèvement puisque l'IB a ce niveau est fortement corrélé à celui des autres sites.

- l'IB moyen, parfois l'IB maximum représentent bien les IB de référence.

- nous notons l'inexistence de corrélation entre l'IB au niveau du mucus nasal et celui des autres sites, car il ne reflète pas au départ la charge bacillaire du malade, de ce fait il est non significatif.

- la diminution de l'IB moyen est de 0.62 log par an sur 6 ans et 0.52 sur 9 ans, bien inférieure à 1 log par an généralement admise. En fonction de cette lente régression de l'IB, nous pouvons dire qu'il n'est pas nécessaire de faire un examen bactériologique tous les ans chez les patients multibacillaires.

Donc le suivi bacilloscopique annuel des malades après traitement n'a pas d'importance, le mieux est de faire un examen clinique minutieux, de définir des critères cliniques pour dépister les rechutes.

- la régression de l'IB moyen et de l'IB maximum se fait parallèlement chez les patients qui rechutent et chez ceux qui ne rechutent pas, cependant l'IB initial diffère est plus élevé chez les malades qui rechutent. Autrement dit le risque de rechute dépendrait de l'IB de départ.

- la durée du traitement administré n'influence pas de façon significative l'évolution de l'IB, quelque soit l'antibiothérapie, la négativation des frottis est lente et cela reste une des grandes déceptions de la polychimiothérapie.

De ce fait traiter les malades jusqu'à la négativation ne sert à rien, d'autant plus que l'évolution de l'IB est la même.

- il n'y a pas de différence significative de l'indice morphologique de départ entre les deux statuts (patients qui rechutent et ceux qui ne rechutent pas)

Nous souhaiterons qu'à l'avenir, d'autres sujets confirmeront cette étude et traiterons la comparaison entre l'IB bacilloscopique et histologique, ou les sites de prélèvement comme le front et le menton.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ABU AHMED, H., BELEHU, A., STONER, G., TOUW, J. and ATLAW, T.  
Selection of sites for slit-skin smears.  
Lepr. Rev., 1979, **50** (4) : 283-287
2. ANAGONOU S.Y., GNINAFON M., AHOUANOGBO F., FOUNDOHOU J., JOSSE R.  
Importance de la bactériologie dans la lutte contre deux grandes endémies mycobactériennes : tuberculose et lèpre au Bénin.  
Med. Afr. Noire, 1992, **39** (6) : 424-428
3. ARMITAGE P., BERRY G.  
Statistical methods in medical research.  
2nd edition, Blakwell Scientific publication : 276
4. AUBRY P, BARABE P., DARIE H.  
Les Manifestations viscérales dans la lèpre.  
Acta Leprol., 1985, **97** III (2) : 103-111
5. AYED K.  
Aspects immunologiques de la lèpre.  
Acta Leprol., 1989, **7** (1) : 37-40
6. BAQUILLON, G., FERRACI, C., RIDEL, P.R., SAINT-ANDRE, P. et PATTYN, S.R.  
avec la collaboration technique de Mme Viot M.C. et de OULUGUEM, M.A.  
Resultats de la bacilloscopie pratiquée sur 360 malades lépromateux traités depuis plus de cinq ans par monothérapie sulfonée et investigués à Bamako (Mali).  
Acta Leprol., 1981, **85** : 25 : 39
7. BASSET A. et GROSSHANS E.  
La lèpre.  
Encycl. Méd. Chir. (Paris), Dermatologie, 12520A<sup>10</sup>, 5-1985 : 12p
8. BAYLET R.  
Recherches sur le *Mycobacterium leprae* : essais de culture.  
Bull. Soc. Med. Afr. Noire de Lgue Fr., 1968, XIII (1) : 97
9. BECK-BLEUMINK, MARIJKE  
Experience with WHO-recommended multidrug therapy (MDT) for multibacillary (MB) leprosy patients in the leprosy control program of the all Africa leprosy and rehabilitation training center in Ethiopia : appraisal of the recommended duration of MDT for MB patients.  
Int. J. Lepr., 1991 ; **59** (4) : 558-568

10. BROWNE S.G.  
La lèpre.  
Acta Clinica, 3è éd. CIBA GEIGY, Bâle, Suisse, 1984 : 85 pages
11. CHRISTOPHER L-H. HUANG  
The transmission of leprosy in man.  
Int. J. Lepr., 1980 ; **48** (3) : 309-318
12. CONVIT J. and PINARDI, M.E.  
A simple method for the differentiation of *Mycobacterium leprae* from other mycobacteria through routine staining technics.  
Int. J. Lepr., 1972 ; **40** (2) : 130-132
13. DIOP MAR I., WONE I. et MILLAN J.  
Epidémiologie de la lèpre.  
Med. Afr. Noire, 1985, **32** (7) : 295-309
14. GASTINEL P.  
Précis de bactériologie médicale.  
Masson et Cie, 1957, 2è ed. : 790
15. GEORGIEV, G.D. & McDOUGALL, A.C.  
A re-appraisal of clinical and bacteriological criteria in the implementation of multiple drug therapy for leprosy control programmes and proposals for their better use.  
Lepr. Rev., 1990, **61** (1) : 64-72
16. GROSSET J., GUELPA-LAURAS C.C. et LECOEUR H.  
Données actuelles sur la bactériologie de la lèpre.  
Acta Leprol., 1982, **86-87** : 35-45
17. HARBOE M.  
*Mycobacterium leprae* and the host response.  
Lepr. Rev., 1981, **52** suppl. 1 : 1-14
18. JAMET P.  
Unité de Léprologie : bilan d'activité.  
Lepr. Info. 1990, **7** : 17-41
19. JEANSELME E.  
La lèpre.  
G. DOIN & Cie, Paris, 1934 : 60
20. JI B., and GROSSET J.  
Ofloxacin for treatment of leprosy.  
Acta Leprol., 1991, **7** (4) : 321-326

21. KATOCH, KIRAN, RAMU, GOPAL, RAMANATHAN, USHA, SENGUPTA, UTPAL, SREEVATSA, SHARMA, VISHNU D., SHIVANNAVAR, CHANNAPPU T. and KATOCH, VISHWA M.  
Results of a modified WHO regimen in highly bacilliferous BL/LL patients.  
Int. J. Lepr., 1989 ; **57** (2) : 451–457
22. KATOCH, KIRAN, NATARAJAN, MOHAN, BAGGA, ASHOK and KATOCH, VISHWA M.  
Clinical and bacteriological progress of highly bacillated BL –LL patients discontinuing treatment after different periods of MDT.  
Int. J. Lepr., 1991 ; **59** (2) : 248–254
23. KUMAR, BHUSHAN and KAUR, SURRINDER  
Selection of sites for slit skin smears in untreated and treated leprosy patients .  
Int. J. Lepr., 1986 ; **54** (4) : 540–544
24. LAGRANGE P., BARANTON G.  
*Mycobacterium leprae*.  
In Bactériologie Médicale Léon LE MINOR. Paris. Flammarion 1984 : 688–703
25. LANGUILLON, J.  
Revue générale : Etats réactionnels.  
Acta Leprol., 1986, **IV** (2) : 233–235
26. LANGUILLON, J.  
Précis de léprologie.  
Acta Leprol., 1988, **VI** (2–3–4) : 387 pages
27. LANGUILLON, J.  
A propos des diverses classifications de la lèpre et leur application au traitement des hanséniens.  
Acta Leprol., 1987, **V** (4) : 283–295
28. LEIKER D.L. et McDOUGALL A.C.  
Les examens microscopiques dans la lèpre.  
AFRF, 1986 : 35 pages
29. LI, W. et al.  
Observation on effect of MDT in multibacillary leprosy for five years.  
China Lepr. J., 1990, **6** : 61–65 (in chinese)  
Int. J. Lepr., 1991 ; **59** (1) (current litterature) : 147–148
30. LOUVET M., et GIRAUDEAU P.  
La lèpre en Afrique.  
AFRF, 1978 : 69 pages

31. MALI, Ministère de la Santé Publique  
Programme National de Lutte contre la Lèpre, 1993
32. MANUEL Dr., GIMENEZ M.  
Epidemiology of leprosy.  
Acta Leprol., 1979, **75** : 25–33
33. Marchoux Chemotherapy Study Group.  
Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampin-containing combined regimens. A report prepared by JAMET P. and JI B.  
Int. J. Lepr., 1992 ; **60** (4) : 525–535
34. MERKLEN M.M. F-P., COTTENOT F. et POTIER J-C.  
Utilisation du bacille de Stefansky de la lèpre murine en recherches immunologiques sur la lèpre humaine.  
Acta Leprol., 1973, **51–52** : 19–29
35. NEBOUT M.  
Lutte contre la lèpre en Afrique intertropicale.  
AFRF, 2è ed., 1984 : 172 pages
36. NOORDEEN, S.K., LOPEZ BRAVO L. and SUNDARESAN T.K.  
Estimated number of leprosy cases in the world.  
Lepr. Rev., 1992, **63** (3) : 282–87
37. Organisation Mondiale de la Santé.  
Guide de la lutte antilépreuse.  
2ème éd., 1989 ; Genève, SUISSE
38. Organisation Mondiale de la Santé.  
Leprosy situation in the world and multidrug therapy coverage.  
Weekly epidemiological record 1992 ; N°21 : 153–160
39. Organisation Mondiale de la Santé.  
Chimiothérapie pour les programmes de lutte anti-lépreuse.  
Série de rapports techniques N°675, 1982 : 23
40. Organisation Mondiale de la Santé.  
Comité OMS d'experts de la lèpre.  
Sixième rapport. Série de rapports techniques N°768, 1988 : 9,12, 17
41. Organisation Mondiale de la Santé.  
Polychimiothérapie : Questions et réponses : 26 pages

42. PATTYN, S.R.  
Transmission expérimentale de *Mycobacterium leprae*.  
Bull. de l'Association des Léprologues de Lgue Fr., T.1, N°1, 1968 : 75
43. PATTYN,S.R et al.  
*Mycobacterium leprae* persists after treatment with dapsone and Rifampicin.  
Int. J. Lepr., 1976, **44** (1-2) : 154-158
44. PATTYN S.R., BAQUILLON G., FERRACCI C. et SAINT-ANDRE P.  
Premier cas de lèpre à résistance secondaire à la Dapsone en Afrique Occidentale.  
Méd. Afr. Noire., 1979 ; **26** (8-9) : 687-691
45. PATTYN S.R., BOURLAND J. and KAZEZE  
Ambulatory treatment of multibacillary leprosy with a regimen of 8 months duration.  
Lepr. Rev., 1992, **63** (1) : 36-40
46. PATTYN S.R., DOCKX P., CAP,J.A.  
La lèpre : Microbiologie. Diagnostic. Traitement et lutte.  
Edition Masson. PARIS, 1981 ; 112 pages
47. PATTYN S.R., GROENEN G., JANSSENS L., KUYKENS L. and MPUTU L. B.  
Treatment of multibacillary leprosy with a regimen 13 weeks duration.  
Lepr. Rev., 1992, **63** (1) : 41-46
48. PATTYN Stefaan R.  
Search for effective short-course regimens for the treatment of leprosy.  
Int. J. Lepr., 1993, **61** (1) : 76-81
49. PATTYN Stefaan R., SAINT ANDRE P., FERRACI, C. and BAQUILLON, G.  
Comparative study of two regimens of combined chemotherapy of one year duration in multibacillary leprosy. Results after four and five years'follow-up.  
Int. J. Lepr., 1984 ; **52** (3) : 297-303
50. PEARSON J.M.H. et al.  
DDS resistance in Ethiopia : A progress report.  
Int. J. Lepr., 1976, **44** (1-2) : 140-142
51. PETERS J.H., MURRAY J.F., GORDON J.R., TATSUKAWA G.R., II.  
and MATSUO Y.  
Thionamides and Thionamide-S-Oxides for leprosy chemotherapy.  
Int. J. Lepr., 1979, **47** (4) : 682
52. PRABHAKARAN K.  
Oxidation of 3,4 - dihydroxyphényl alanine (DOPA) by *Mycobacterium leprae*.  
Int. J. Lepr., 1967, **35** (1) : 42-51

53. RIDLEY D.S. and HILSON G.R.F.  
A logarithmic index of bacilli in biopies. 1. Method.  
Int. J. Lepr., 1967, **35** (2) : 184–186
54. SANSARRICQ H.  
Vue d'ensemble de l'épidémiologie de la lèpre et principes de lutte antilépreuse.  
Acta Leprol., 1976, **65** : 3–23
55. SCHWARTZ D.  
Methodes statistiques à l'usage des médecins et biologistes.  
Med. Sciences Fl. , 3è ed., 1969 : 303 pages
56. SHEPARD C.C.  
Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse.  
Int. J. Lepr., 1962, **30** (3) : 291–306.
57. Subcommittee on Clinical Trials of the Chemotherapy (THELEP)  
Scientific Working Group of the UNDP/World Bank/WHO  
Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.  
Persisting *Mycobacterium leprae* among THELEP trial patients in Bamako and  
Chingleput.  
Lepr. Rev., 1987, **58** (4) : 325–337
58. SYLLA M.  
Essai comparé de schémas de polychimiothérapie de la lèpre au Sénégal :  
Evaluation au 31/12/90.  
Thèse de Pharmacie, Dakar, 1992, N°72 : 128 pages
59. 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
60. TOMAN K.  
Bacterial persistence in leprosy.  
Int. J. Lepr., 1981, **49** (2) : 205–217
61. WANDORFF-VAN DIEPEN, TITIA  
Smear site selection with particular reference to the fingers. A study in 244 long  
treated lepromatous patients.  
Int. J. Lepr., 1982, **50** (1) : 39–42.

\*\*\*\*\*  
\*\*\*  
\*

## ANNEXES



| <b>Protocoles</b> | <b>Durée de traitement</b> |
|-------------------|----------------------------|
|-------------------|----------------------------|

|            |  |
|------------|--|
| <b>Pat</b> |  |
|------------|--|

|           |         |
|-----------|---------|
| Pat A = 1 | 12 mois |
|-----------|---------|

|           |  |
|-----------|--|
| Pat B = 2 |  |
|-----------|--|

|            |  |
|------------|--|
| <b>PHG</b> |  |
|------------|--|

|        |        |
|--------|--------|
| S4 = 3 | 1 mois |
|--------|--------|

|           |  |
|-----------|--|
| R3RPC = 4 |  |
|-----------|--|

|           |        |
|-----------|--------|
| R3RPD = 5 | 3 mois |
|-----------|--------|

|            |         |
|------------|---------|
| OMS-MB = 6 | 24 mois |
|------------|---------|

|               |         |
|---------------|---------|
| <b>THELEP</b> | 24 mois |
|---------------|---------|

|        |  |
|--------|--|
| A2 = 7 |  |
|--------|--|

|        |  |
|--------|--|
| E2 = 8 |  |
|--------|--|

|       |  |
|-------|--|
| C = 9 |  |
|-------|--|

|            |         |
|------------|---------|
| <b>6/6</b> | 12 mois |
|------------|---------|

|             |  |
|-------------|--|
| 6/6RPC = 10 |  |
|-------------|--|

|             |  |
|-------------|--|
| 6/6RPD = 11 |  |
|-------------|--|

|             |  |
|-------------|--|
| <b>R3S6</b> |  |
|-------------|--|

|         |        |
|---------|--------|
| R3 = 12 | 3 mois |
|---------|--------|

|         |            |
|---------|------------|
| S6 = 13 | 6 semaines |
|---------|------------|

|           |        |
|-----------|--------|
| <b>R3</b> | 3 mois |
|-----------|--------|

|          |  |
|----------|--|
| RPC = 14 |  |
|----------|--|

|          |  |
|----------|--|
| RPD = 15 |  |
|----------|--|

**Schémas des essais thérapeutiques**

## Schémas des essais thérapeutiques

### 1- Pat : 2 protocoles

- ♣ Pat A    RMP : 600 mg    2/7j    pendant 6 mois (supervisé)  
            DDS : 100mg    6/7j    pendant 1 an
- ♣ Pat B    RMP : 600mg    2/7j    pendant 6 mois (supervisé)  
            DDS : 100mg    6/7j    pendant 1 an

### 3- THELEP : 3 schémas

- ♣ A2        RMP : 600mg 6/7j  
            PRO : 500mg 6/7j  
            DDS : 100mg 6/7j            supervisée 2 ans
- ♣ E2        RMP : 900mg 1/7j            pendant 3 mois  
            PRO : 500mg 6/7j            pendant 3 mois supervisée  
            DDS : 100mg 6/7j            pendant 2 ans
- ♣ C         RMP : 1500mg dose unique ( supervisée)  
            DDS : 100mg 6/7j            pendant 2ans

### 4- 6/6

- ♣ 6/6REC : malades suspects DDS résistance ou prouvés  
            RMP : 600mg 2/7j  
            Ethio : 500mg 6/7 j            supervisée 6 mois  
            CLO : 100mg 6/7 J  
            +  
            CLO seule : 100mg 6/7j    pendant 6mois supervisée
- ♣ 6/6RED : malades non suspects de DDS resistance  
            RMP : 600mg 2/7j  
            Ethio : 500mg 6/7j            supervisée 6 mois  
            DDS : 100mg 6/7j  
            +  
            RMP : 600mg 2/7j            pendant 6 mois

### 5- R3S6 : 2 shémas

- ♣ S6        RMP : 600mg 6/7j  
            CLO : 100mg 6/7            pendant 6 semaines supervisée  
            Ethio : 500mg 6/7j  
            DDS : 100mg 6/7j

2- PHG : 3 schémas

♣ S4      RMP : 600mg      6/7j  
            CLO : 100mg      6/7j  
            Ethio : 500mg      6/7j    24 prises supervisées, 1 mois  
            DDS : 100mg      6/7j

♣ R3 : 2 sous protocoles

♣ R3RPD : malades jamais traités  
            RMP : 600mg      2/7j    26 prises supervisées  
            Ethio : 500mg      2/7j  
            DDS : 100mg      6/7j    pendant 3 mois

♣ R3RPC : traitement antérieur  
            DDS : remplacée par CLO 100mg 6/7j

♣ OMS-MB

            RMP : 600mg 1/30j  
            CLO : 300mg 1/30j      24 prises supervisées  
            DDS : 100mg 30/30j  
            CLO : 50mg 30/30j      24 prises non supervisées

♣ R3      RMP :600mg 2/7j  
            Ethio : 500mg 6/7 j pendant 3 mois ( supervisée)  
            DDS : 100mg 6/7j

6- R3

♣ REC :    RMP :600mg 2/7j  
            Ethio : 500mg 6/7 j pendant 3 mois  
            CLO :50mg 6/7j

♣ RED : RMP :600mg 2/7j  
            Ethio : 500mg 7/7 j pendant 3 mois  
            DDS : 100mg 7/7j

**Exemple de calcul pratique de la méthode d'analyse de variance :  
PHG (OMS -MB)**

| Statut du malade                                     | Non rechute =1 | Rechute =2  | Total                                       |
|--|----------------|-------------|---|
|  | 200            | 450         |   |
|  | 200            | 450         |   |
|  | 250            | 450         |   |
|  | 250            | 466         |   |
|  | 275            | 475         |   |
| Valeur de l'IBm1                                     | 300            |             |   |
| avant traitement (J0)                                | 300            |             |   |
| (xi)   | 350            |             |   |
|  | 350            |             |   |
|  | 360            |             |   |
|  | 375            |             |   |
|  | 375            |             |   |
|  | 375            |             |   |
|  | 400            |             |   |
|  | 400            |             |   |
|  | 400            |             |   |
|  | 400            |             |   |
|  | 400            |             |   |
|  | 400            |             |   |
|  | 400            |             |   |
|  | 425            |             |   |
|  | 425            |             |   |
|  | 425            |             |   |
|  | 440            |             |   |
|  | 450            |             |   |
|  | 450            |             |   |
|  | 475            |             |   |
|  | 475            |             |   |
|  | 457            |             |   |
|  | 475            |             |   |
|  | 475            |             |   |
|  | 500            |             |   |
|  | 500            |             |   |
|  | 500            |             |   |
|  | 500            |             |   |
|  | 500            |             |   |
|  | 525            |             |   |
|  |                |             | Total                                       |
| ni   | 37             | 5           | N= 42                                       |
| Ti = $\sum$ IBm1                                     | 14 675         | 2 291       | TG = 16 966                                 |
| Ti <sup>2</sup> = ( $\sum$ Bm1) <sup>2</sup>         | 215 355 625    | 5 248 681   | 220 604 306= $\sum$ Ti <sup>2</sup>         |
| Ti <sup>2</sup> = /ni                                | 5 820 422,29   | 1 049 736,2 | $\sum$ (Ti <sup>2</sup> = /ni)=6 870 158,49 |
| $\sum$ (xi) <sup>2</sup> = $\sum$ (Bm1) <sup>2</sup> | 6 821 325      | 1 048 281   | 7 869 606                                   |

|                 | Somme des carrées | DF         | MS         | F                                      |
|-----------------|-------------------|------------|------------|--|
| - Entre colonne | 16 702,402        | $c-1 = 1$  | 16 702.402 | $6\,702,402 / 7\,036,188$<br>$= 2.374$ |
| - A l'intérieur | 281 447,503       | $N-c = 40$ | 7 036,188  |  |
| - Total         | 298 149,905       | $N-1 = 41$ |            |  |

$$n_1 = 37 \quad n_2 = 5 \quad N = 42$$

DF= degré de liberté

$$\text{Entre colonnes} = c - 1 = 2 - 1 = 1$$

$$\text{Intra colonnes} = N - 2 = 42 - 2 = 40$$

$$\text{Total} = N - 1 = 42 - 1 = 41$$

MS : somme des moindres carrés

IB. 742

P# - Protocole du malade  
 N### - Numéro du malade  
 Cl# - Clinique de l'œil: LL, BL, EF, FT  
 STU# - Statut du malade  
 SVI1# - Y2 - 1.0 - 1.5 - 2.0  
 RCL1# - Clinique : 1.0 - 2.0  
 OD1### - IE droite d'axe  
 OG1### - IE droite gauche  
 Om1### - Moyenne de l'IE droite - gauche  
 Mn1### - IE max de l'œil droit  
 Fr1### - IE min de l'œil droit  
 Me1### - IE max de l'œil droit  
 P11### - IE de l'œil droit  
 P21### - IE de l'œil droit  
 P31### - IE de l'œil droit  
 P41### - IE de l'œil droit  
 Pm1### - Moyenne de l'IE de l'œil droit  
 Pr11### - IE max de l'œil droit  
 Pr21### - IE max de l'œil droit  
 Pr31### - IE max de l'œil droit  
 Pr41### - IE max de l'œil droit  
 Prm1### - Moyenne de l'IE max de l'œil droit  
 IM1## - Index max de l'œil droit  
 IBm1### - Moyenne max de l'IE max de l'œil droit  
 IBX1### - IE maximum  
 IBH1### - IE Histo

SVI2#  
 RCL2#  
 OD2###  
 OG2###  
 Om2###  
 Mn2###  
 Fr2###  
 Me2###  
 P12###  
 P22###  
 P32###  
 P42###  
 Pm2###  
 Pr12###  
 Pr22###  
 Pr32###  
 Pr42###  
 Prm2###  
 IM2##  
 IBm2###  
 IBX2###  
 IBH2###

SVI3#  
 RCL3#  
 OD3###  
 OG3###  
 Om3###  
 Mn3###  
 Fr3###  
 Me3###  
 P13###  
 P23###  
 P33###  
 P43###  
 Pm3###  
 Pr13###

SVI4#  
 RCL4#  
 OD4###  
 OG4###  
 Om4###  
 Mn4###  
 Fr4###  
 Me4###  
 P14###  
 P24###  
 P34###  
 P44###  
 Pm4###  
 Pr14###  
 Pr24###  
 Pr34###  
 Pr44###  
 Prm4###  
 IM4##  
 IBm4###  
 IBX4###  
 IBH4###

Pr23###  
 Pr33###  
 Pr43###  
 Prm3###  
 IM3##  
 IBm3###  
 IBX3###  
 IBH3###

Colys

Cl: 1.0 - 2.0

LL : 1  
 BL : 2  
 BE : 3  
 FT : 4

SVI : 1.0 - 1.5 - 2.0  
 RCL : 1.0 - 2.0

RCL : 1.0 - 2.0  
 OD : 1.0 - 2.0

SVI9#  
RCL9#  
OD9###  
OG9###  
OM9###  
Mn9###  
Fr9###  
  
Me9###  
P19###  
P29###  
P39###  
P49###  
Pm9###  
Pr19###  
Pr29###  
Pr39###  
Pr49###  
Prm9###  
IM9##  
IBm9###  
IBX9###  
IBH9###

SVI10#  
RCL10#  
OD10###  
OG10###  
OM10###  
Mn10###  
Fr10###  
Me10###  
P110###  
P210###  
P310###  
P410###  
Pm10###  
Pr110###  
Pr210###  
Pr310###  
Pr410###  
Prm10###  
IM10##  
IBm10###  
IBX10###  
IBH10###

SVI11#  
RCL11#  
OD11###  
OG11###  
OM11###  
Mn11###  
Fr11###  
Me11###  
P111###  
P211###  
P311###  
P411###  
Pm11###  
Pr111###  
Pr211###  
Pr311###  
Pr411###  
Prm11###  
IM11##  
IBm11###  
IBX11###  
IBH11###

SVI12#  
RCL12#  
OD12###  
OG12###  
OM12###  
Mn12###  
Fr12###  
Me12###  
P112###  
P212###  
P312###  
P412###  
Pm12###  
Pr112###  
Pr212###  
Pr312###  
Pr412###  
Prm12###  
IM12##  
IBm12###  
IBX12###  
IBH12###

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*

\*