



WORLD HEALTH ORGANIZATION
ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

50576
DISTR. : GENERAL(E)
WHO/CTD/LEP/94.1

RISQUE DE RECHUTE DANS LA LÈPRE

Document préparé par

l'Unité de la Lèpre
Division de la Lutte contre les Maladies tropicales
Organisation mondiale de la Santé
Genève



This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced or translated, in part or in whole, but not for sale or use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

RISQUE DE RECHUTE DANS LA LÈPRE

RESUME

Jusqu'à l'introduction par l'OMS des schémas types de traitement par polychimiothérapie (PCT) dans la lèpre, on était généralement réticent à arrêter le traitement. Cette attitude était principalement dictée par le risque élevé de rechute après la monothérapie par la dapsoné. Près d'une décennie après la mise en oeuvre de la polychimiothérapie antilépreuse et après que plus de 4 millions de malades aient achevé le traitement recommandé, il devenait nécessaire pour l'OMS de faire le point sur les risques de rechutes. Les résultats de la présente étude portant sur plus de 20 000 malades multibacillaires (MB) et 50 000 paucibacillaires (PB) ont révélé que le risque de rechute est très faible, 0,77% pour les MB et 1,07% pour les PB, neuf ans après l'arrêt de la PCT. En comparaison avec la monothérapie par la dapsoné, le risque est 10 fois plus faible. Ainsi, sur la dernière décennie, la mise en route de la PCT a probablement évité près d'un demi-million de rechutes.

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction
2. Définition de la rechute
3. Causes de la rechute
4. Rechutes après PCT
5. Enquête par questionnaire élargi sur les rechutes après PCT
6. Discussion
7. Conclusions

Bibliographie

RISQUE DE RECHUTE DANS LA LÈPRE

1. INTRODUCTION

L'attente légitime de tout malade est que le traitement auquel il s'est astreint lui apporte une guérison totale et que le risque de rechute soit minime, si ce n'est inexistant. Pourtant, pendant des siècles, les malades de la lèpre n'ont pu obtenir cette simple assurance, au début par manque de traitement, et plus tard parce que le risque de rechute était élevé avec le traitement disponible. La lèpre est restée une maladie incurable dans l'esprit des malades, chez les soignants et dans la société.

La découverte des sulfones, notamment la dapsoné, au début des années 40, avait apporté un nouvel espoir aux malades de la lèpre. Cet espoir a été cependant de courte durée, et dès 1950 la littérature a commencé à signaler des "échecs" avec la monothérapie par la dapsoné ^(8,9,10,12,19,21,29,32,37). Selon certaines études, la proportion des rechutes a atteint jusqu'à 30%. D'autres, utilisant des personnes-années d'observation, ont cité des taux de rechute pouvant atteindre 3 pour cent personnes-années d'observation ^(3,13,17,18,22,32,35). Une étude récente faisant appel aux méthodes statistiques de survie, a observé un risque cumulé de rechutes de 40% sur une période de 30 ans d'observation. ⁽⁷⁾

REMERCIEMENTS

Cette étude a été rendue possible grâce à la précieuse contribution des personnes suivantes:

Dr V.I.G. Andrade, State Institute of Dermatology Sanitary, Rio de Janeiro, Brésil; Dr P. Bobin, Institut Marchoux, Bamako, Mali; Dr R.V. Cellona, Leonard Wood Memorial Center for Leprosy Research, Cebu City, Philippines; Dr P. Charoon, The Leprosy Division, Sri Balmrasnaradoon Hospital, Nonthaburi, Thaïlande; Dr T.J. Chiang, Marie Adelaide Leprosy Centre, Karachi, Pakistan; Dr N.K. Chopra, District Leprosy Officer, Bharuch, Gujarat, Inde; Dr J.N. Chukwu, Leprosy Research & Referral Centre, Uzuakoli, Imo State, Nigeria; Dr M. Cunha, Institut de Dermatologie & Vénérologie tropicales "Alfredo da Matta", Manaus, Brésil; Dr D. Devapura, Anti-Leprosy Campaign, General Hospital, Colombo, Sri Lanka; Dr V.K. Edward, Purulia Leprosy Home & Hospital, Purulia, West Bengal; Dr R. Ganapati, Bombay Leprosy Project, Sion-Chunabhatti, Bombay, Inde; Dr H. Hrishikesh, Shivananda Rehabilitation Home, Kukatpally, Hyderabad, Inde; Dr A.J. Jacob, Emmaus-Swiss Referral Hospital & Leprosy Project, Palamaner, Andhra Pradesh, Inde; Dr I. Jaykumar, St. Thomas Hospital & Leprosy Centre, Chettupattu, Inde; Dr S.M. Kabiruddin, Sagayamatha Hospital & Leprosy Centre, Pulambady, Inde; Dr R.D. Kharkar, Maharashtra Lokahita Seva Mandal, Bombay, Inde; Dr S.A.R. Krishnan, Iberekodo Leprosy Centre, Ogun State, Nigeria; Dr L.C. Kinh Due, Institut National de Dermatologie & Vénérologie, Hanoi, Viet Nam; Dr Li Huan Ying, Beijing Tropical Medicine Research Institute, Beijing, Chine; Dr D. Lobo, Gremaltes Referral Hospital, Madras, Inde; Dr M. Mathews, GREMALTES, Chennoyanagar, Madras, Inde; Dr D.V.A. Opiromolla, Institut "Lauro de Souza Lima", Brésil; Dr M. Nooruddin, Rawalpindi Leprosy Hospital, Rawalpindi, Pakistan; Dr U. Tin Myint, Leprosy Control, Department of Health, Yangon, Myanmar; Dr J.P. Mulyil, Christian Medical College, CHAD Hospital, Vellore, Inde; Dr M. Meyer, International Nepal Fellowship, Green Pastures Hospital, Pokhara, Nepal; Dr P.A. Orege, Alupe Leprosy & Skin Diseases Research Centre, Busia, Kenya; Dr T.S. Petro, St. Joseph's Leprosy Hospital, Tuticorin, Inde; Dr J.A. Ponniah, Schieffelin Leprosy Research & Training Centre, North Arcot, Inde; Dr P.S. Rao, CLTRI, Chingleput, Tamil Nadu, Inde; Dr K.R. Sampathi, Leprosy Relief Rural Centre, Chettipatty, Inde; Dr J.N. Shetty, Hind Kushi Nivaran Sangh, Mangalore, Inde; Dr J.O. Simon, Medical Services, Madras, Inde; Dr R.E. Gil Suarez, Jefe, Programa de Control de Lepra, Ministerio de la Santé Pública, La Havane, Cuba; Dr K.S. Sudhakar, GREVALTES, Visakapatnam, Andhra Pradesh, Inde; Dr Tadele Tedla, Epidemiology Department, Ministère de la Santé, Addis Ababa, Ethiopie; Dr (Mrs) Chandra Thomas, Leprosy Control Project, CSI Hospital, Bangalore, Inde; Dr A.G. Thomas, CULTES, Perumpadappu, Cochín, Inde; Dr S. Thomson, The Sacred Heart Hospital, Kumbakonam, Inde; Dr A.M. Zulueta Rodríguez, Institut biomédical, Caracas, Venezuela.

2. DEFINITION DE LA RECHUTE

La littérature donne de la rechute des définitions souvent différentes, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Selon le Guide de la Lutte antilépreuse (OMS, 1988), "est considéré comme ayant rechuté un malade de la lèpre qui a mené à son terme avec succès une cure de polychimiothérapie, et qui, par la suite, présente cependant de nouveaux signes, que ce soit pendant la période de surveillance ou plus tard..."⁽⁴⁰⁾

Becx-Bleumink donne une liste de plusieurs critères de rechute⁽⁴⁾, soit:

- a) nouvelles lésions cutanées;
- b) nouvelle activité de lésions cutanées préexistantes;
- c) index bactérien (IB)2+ ou davantage dans deux prélèvements cutanés;
- d) nouvelle perte de fonction nerveuse;
- e) preuve histologique de rechute dans une biopsie cutanée ou nerveuse;
- f) activité lépromateuse dans un oeil (ou les deux).

D'autres ont défini la rechute comme la simple "réapparition de *Mycobacterium leprae* dans les frottis cutanés", alors que certains exigent "la découverte d'une nouvelle lésion cutanée avec un frottis contenant un IB élevé de bacilles

correctement colorés, et un aspect histologique. Des bacilles obtenus à partir d'une nouvelle lésion se multiplieront dans les coussinets plantaires de la souris".^(2,20,36)

Boerriger *et al*⁽⁵⁾ ont défini la rechute chez les patients PB comme "l'apparition d'une nouvelle lésion cutanée ou l'augmentation de taille d'une lésion cutanée préexistante, à condition que cette lésion présente, soit un aspect clinique hautement évocateur, soit un aspect histopathologique évident (ou les deux) de lèpre."

Pandian *et al*⁽²²⁾ ont défini sept critères de rechute dans la lèpre PB: "extension de la lésion, infiltration, érythème, survenue de lésions nouvelles, douleur et sensibilité nerveuse, nouvelle paralysie des muscles et positivité."

Le sixième Comité d'experts sur la Lèpre (1988) a convenu que "les récurrences chez les cas MB sont relativement faciles à reconnaître à l'examen clinique", alors que "les récurrences chez les cas PB sont parfois difficiles à distinguer cliniquement d'une réaction d'inversion survenant un certain temps après l'achèvement du traitement."⁽³⁹⁾

3. CAUSES DE RECHUTE

3.1 Pharmacorésistance

Les résultats d'enquêtes formelles

conduites par l'OMS au travers du Programme spécial de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales (TDR), ainsi que d'études menées ailleurs, ont montré que la prévalence et l'incidence de la résistance à la dapsonne s'étaient accrues de façon alarmante dans différentes régions. Il apparaît clairement que le traitement de la lèpre par la dapsonne seule ne peut pas empêcher le développement de la pharmacorésistance, malgré une amélioration sensible de l'observance du traitement par le patient; en définitive, le taux de rechute avec *M. leprae* pharmacorésistant peut atteindre jusqu'à 50% des malades MB. ^(14,24,25,26,27,28,37,38)

3.2 Persistence de *M. leprae*

La découverte de *M. leprae* dans du matériel de biopsie chez des patients considérés "guéris" après une monothérapie prolongée par la dapsonne conduit à penser que *M. leprae* peut rester viable dans certains sites immunologiquement favorables. On a pensé que l'une des raisons de ce fait est la non-pénétration de la dapsonne à l'intérieur de ces sites. ^(6,15,34)

On a toutefois démontré que la persistance de *M. leprae* viable pharmacosensible ne peut être due à une pénétration tissulaire insuffisante de dapsonne ou tout autre médicament antilépreux. On admet que les bacilles persistants sont

physiologiquement inactifs et qu'ils échappent ainsi à l'action des médicaments. ⁽⁴⁾

Des essais cliniques effectués par THELEP (le Groupe scientifique de travail sur la chimiothérapie de la lèpre, connu actuellement à TDR sous le nom de "THEMYC") à Bamako et Chingleput, ont conclu que les bacilles persistants pouvaient être présents chez environ 10% de malades MB et n'étaient tués par aucune des associations médicamenteuses employées dans les essais. Ceux-ci ont permis une observation importante, à savoir que la proportion de bacilles persistants peut être supérieure chez les patients qui hébergent une population plus grande de *M. leprae*, ce qui peut conduire à un risque plus élevé de rechute ou d'échec du traitement. ⁽³¹⁾

4. RECHUTES APRES PCT

4.1 Données publiées

Comparativement à la monothérapie par la dapsonne, les données sur les rechutes après PCT sont encore très limitées, particulièrement pour la lèpre MB.

Les données publiées durant la dernière décennie sur les rechutes après les schémas de traitement recommandés par l'OMS ⁽³⁸⁾ et certaines autres PCT modifiées souffrent de faiblesses similaires en définitions et méthodologie.

Un résumé de certaines des plus importantes publications illustrerait peut-être mieux ces constatations.

Tableau 1: Taux de rechute après PCT dans la lèpre PB dans différentes études (Révisé)

Auteurs	N° de patients	Rechute par 100 personnes-années	Définition de la rechute
Boerrigter et al ⁽⁹⁾	484	0,65	Nouvelles lésions cutanées ou augmentation de taille de lésions anciennes
van Brakel et al ⁽³³⁾	555	0,73	Retour de la maladie active
Grugni et al ⁽¹¹⁾	1 509	1,78	Nouvelles lésions, extension, épaissement, érythème sur des lésions anciennes, nerfs épais, réaction d'inversion
Katoch et al ⁽¹⁶⁾	70	3,0	Réapparition progressive de l'activité
Pattyn et al ⁽²³⁾	60	1,5	Retour de lésions histologiques
Reddy et al ⁽³⁰⁾	92	1,7	Réapparition de la maladie, réaction d'inversion

Tableau 2: Taux de rechute après PCT dans la lèpre MB selon différentes études (Révisé)

Auteurs	N° de patients	Rechute par 100 personnes-années	Définition de la rechute
van Brakel et al ⁽³³⁾	372	0,8	Retour de la maladie active, notamment névrite, perte de fonction nerveuse, iritis, réaction d'inversion, nouvelles lésions, frottis positif, lésion active, érythème
Becc-Bleumink ⁽⁴⁾	2 379	0,24	IB de 2 ou plus à un ou plusieurs endroits, confirmé par un second prélèvement, des bacilles de la lèpre dans une biopsie cutanée ou nerveuse, nouvelle perte de fonction nerveuse, lésion cutanée active
Marchoux Groupe d'étude sur la chimiothérapie ⁽²⁰⁾	44	0,8	Augmentation de l'IB d'au moins 2+ à n'importe quel endroit, confirmée par réexamen, nouvelles lésions nettes avec IB plus élevé que dans toute lésion préexistante
Comité d'experts OMS ⁽³⁹⁾ SRT 768	9 000	0,02	Non précisé

Les données présentées dans les Tableaux 1 et 2 ont été légèrement révisées pour obtenir des taux de rechute / 100 personnes-années de suivi, dans un but de normalisation afin de faciliter les comparaisons.

La procédure suivante a été employée:

- i) étude de la publication originale;
- ii) utilisation comme numérateur du nombre de rechutes indiqué par les auteurs de la publication;
- iii) chaque fois que possible, utilisation comme dénominateur du nombre de patients sous observation multiplié par le temps moyen de suivi. Pour évaluer celui-ci, on se base sur la date de la prise du médicament, la durée du traitement et la date d'observation.

Cette méthode, malgré son caractère approximatif, donne une meilleure idée du risque de rechute.

4.2 Essais THELEP (THEMYC)

4.2.1 Lèpre MB

Deux essais sur le terrain de PCT selon les schémas recommandés par l'OMS ont été mis en route en 1982-83 à Polambakkam et Karigiri dans le Sud de l'Inde.

La plupart de ces patients avaient reçu une monothérapie prolongée par dapsoné avant de commencer la PCT. Environ 22% d'entre eux avaient un frottis cutané IB-positif au moment de commencer le nouveau traitement.

Sur les 2241 patients initialement recrutés, 1748 (78%) étaient encore suivis à la fin de 1993.

Le protocole d'étude définissait ainsi la rechute :

- a) preuve d'activité clinique dans les lésions cutanées avec IB positif; et/ou
- b) découverte bactériologique positive à 2 reprises, sans preuve clinique d'activité de la maladie.

La durée totale du suivi atteint environ 15 000 personnes-années d'observation. A ce jour, seules quatre rechutes MB ont été identifiées, ce qui fait un taux de rechute de 0,26 / 1000 personnes-années.

Deux des rechutes ont été confirmées de façon indépendante. L'inoculation dans le coussinet plantaire de la souris, dans le but de déceler la viabilité et la pharmaco-sensibilité pour un patient a montré que *M. leprae* était sensible aux trois médicaments testés (dapsoné, clofazimine et rifampicine); les résultats de la seconde rechute sont attendus.

4.2.2 Lèpre PB

Des essais sur le terrain de traitements PCT-OMS parrainés par THELEP ont été menés à Karonga, Malawi, et au Sud Sulawesi, Indonésie.

L'étude du Malawi comprenait 503 nouveaux cas de lèpre PB, dont 484 ont été suivis pendant environ 4 ans (environ 2000 personnes-années). Durant cette période, 12 rechutes ont été dépistées, ce qui fait un taux de rechute de 0,65 / 100 personnes-années.

L'enquête indonésienne comprenait 565 nouveaux cas de lèpre PB, dont 471 ont été suivis pendant environ 5 ans (environ 2500 personnes-années). Durant cette période, 3 rechutes ont été décelées, soit un taux de rechute de 0,12 / 100 personnes-années.

4.2.3. Enquête pilote par questionnaire sur les rechutes après PCT

A la fin de l'année 1991, le Service OMS de la lèpre a lancé une enquête par questionnaire sur les rechutes après PCT. L'objectif visait à mesurer l'étendue du problème éventuel à partir de plusieurs programmes. On espérait que les réponses fourniraient des renseignements sur un nombre suffisamment grand de patients ayant achevé une période raisonnable de surveillance post-PCT.

Un questionnaire simple a été adressé à 30 personnes de 17 pays, choisies en proportions à peu près égales parmi les directeurs de Programmes nationaux, les directeurs de Programmes d'Etat/de district et les directeurs de projets de Centres de Référence.

Les renseignements fournis par les 26 programmes ayant rempli le questionnaire sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3: La première enquête OMS par questionnaire après PCT
Résultats résumés

Type de lèpre	N° de patients	N° de rechutes	Personnes-années	Taux de rechutes pour 100 personnes-années
MB	92 194	467	199 939	0,23
PB	158 182	625	409 508	0,15

La réponse au questionnaire et les résultats préliminaires ont été très encourageants. Les rechutes ont été très rares et les taux de rechute nettement inférieurs au niveau acceptable de 1 pour 100 personnes-années, bien que la plupart des répondants aient utilisé dans leurs programmes un très large éventail de critères pour définir la rechute.

5. ENQUÊTE PAR QUESTIONNAIRE ELARGI SUR LES RECHUTES APRÈS PCT

Les renseignements recueillis au cours de l'enquête-pilote n'ont pas été considérés comme appropriés pour calculer la probabilité/risque de rechute pour un sujet donné. Il a donc été décidé d'identifier les programmes s'appuyant sur d'excellents systèmes d'information et pouvant fournir des renseignements portant sur des cohortes de patients observés pendant une période de temps donnée.

5.1 Méthodologie

L'enquête par questionnaire élargi après PCT a intéressé 28 programmes

sélectionnés. Ces derniers ont complété neuf formulaires détaillés comportant des renseignements sur des cohortes annuelles de patients ayant commencé le traitement par PCT entre 1982 et 1990. Le questionnaire comportait des renseignements sur chaque cohorte observée entre 1984 et 1992 pour les malades MB et entre 1982 et 1992 pour les PB, ainsi que sur les rechutes diagnostiquées durant cette période. Il s'agissait là d'un long travail méticuleux et laborieux pour les personnes chargées de répondre et celles qui devaient collecter l'information requise dans les dossiers de chaque patient.

5.2 Résultats

Le risque de rechute pour les malades MB et PB est montré dans les tableaux 4 et 5 respectivement.

5.2.1 Lèpre MB

Sur un total de 20 141 malades mis en observation durant la période 1984-1992, on a diagnostiqué 67 rechutes, les temps moyen et médian de la rechute étant respectivement de 3,42 et 3,00 années.

Tableau 4: Risque cumulé de rechutes: MB

Années de suivi	N° de patients	Rechutes	Taux annuel de rechutes %	E.T.*	Risque cumulé de rechutes %	E.T.*
1	20 141	6	0,03	±0,01	0,03	0,01
2	16 649	19	0,11	±0,03	0,14	0,04
3	12 180	14	0,12	±0,03	0,26	0,07
4	10 225	14	0,14	±0,04	0,40	0,10
5	7 457	1	0,01	±0,01	0,41	0,12
6	5 045	7	0,14	±0,05	0,55	0,12
7	3 689	4	0,11	±0,05	0,66	0,22
8	2 569	1	0,04	±0,04	0,70	0,27
9	1 414	1	0,07	±0,07	0,77	0,36

* E.T. = Ecart type

Tableau 5: Risque cumulé de rechutes: PB

Années de suivi	N° de patients	Rechutes	Taux annuel de rechute %	E.T. *	Risque cumulé de rechute %	E.T. *
1	51 553	46	±0,01	0,09	0,09	0,01
2	41 880	94	±0,02	0,22	0,31	0,05
3	33 144	106	±0,03	0,32	0,63	0,08
4	25 735	31	±0,02	0,12	0,75	0,10
5	15 729	20	±0,03	0,13	0,88	0,23
6	7 373	8	±0,04	0,11	0,99	0,17
7	3 035	0	±0,00	0,00	0,99	0,23
8	1 320	1	±0,08	0,08	1,07	0,31
9	612	0	±0,00	0,00	1,07	0,46

* E.T. = Ecart type

5.2.2 Lèpre PB

Un nombre total de 51 553 patients ont été mis en observation durant la période 1982-1992, parmi lesquels on a diagnostiqué 306 rechutes, les temps moyen et médian de la rechute étant respectivement de 2,75 et 2,00 années.

Le risque cumulé de rechutes pour les lèpres MB et PB est indiqué sous la forme d'un graphique dans la Fig. 1. La Fig. 2 montre en comparaison le risque cumulé pour les patients MB traités par la dapsonne seule.

Figure 1: APRÈS PCT: RISQUE DE RECHUTE CUMULE

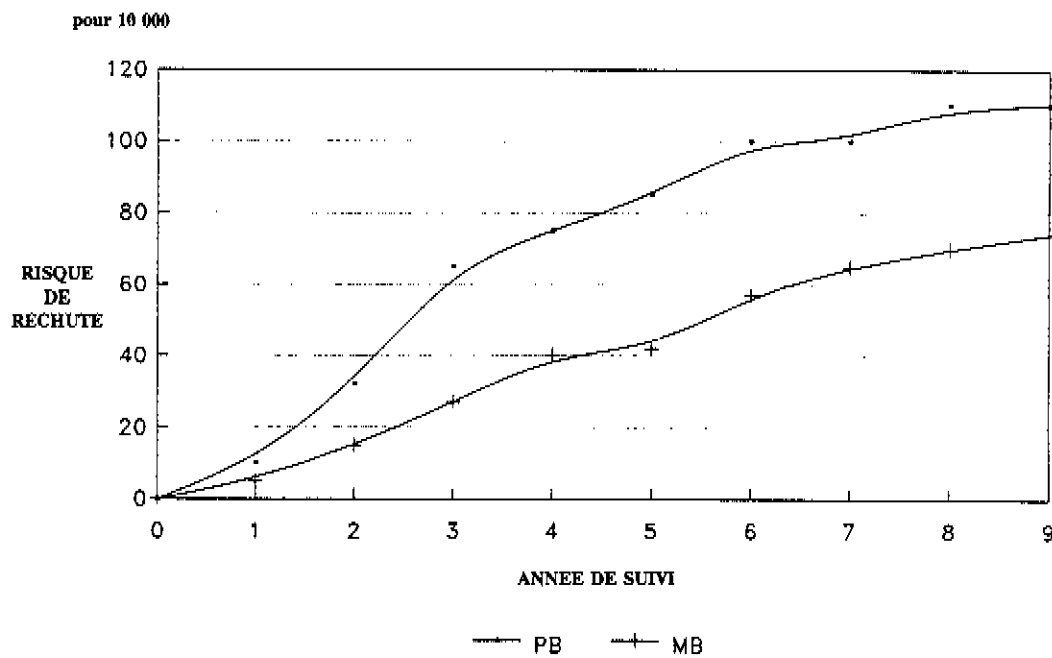
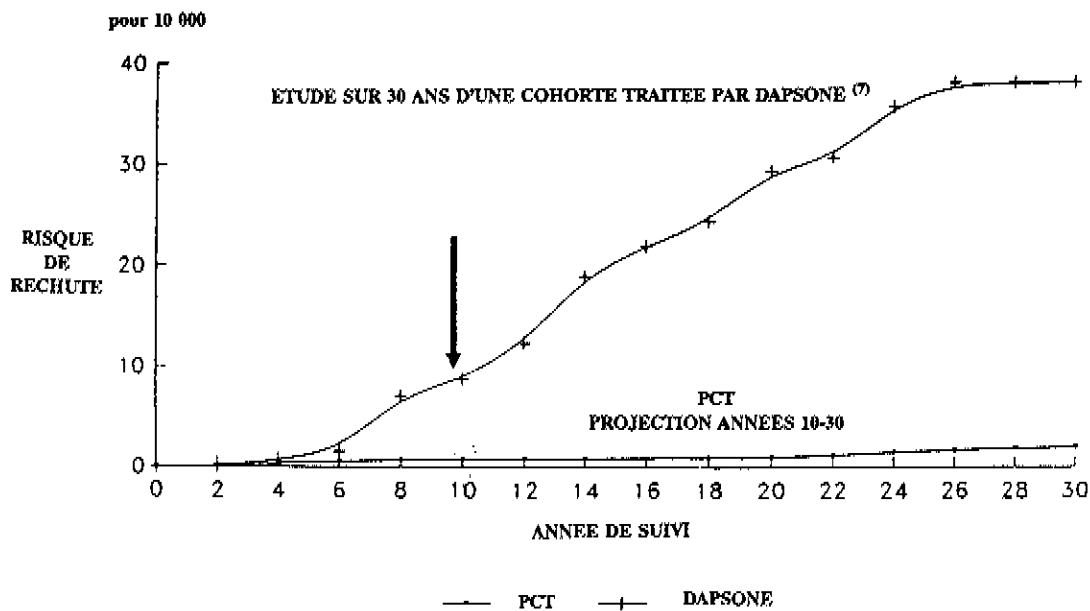


Figure 2: RISQUES DE RECHUTE COMPARES-PATIENTS MB



6. DISCUSSION

L'étude couvre un large éventail de malades et de conditions, mais avec des variations dans:

- la définition de la rechute;
- les proportions entre malades antérieurement traités par dapsone, et les nouveaux, non traités;
- le degré de positivité des frottis cutanés parmi les malades MB;
- les proportions différentes entre les malades venant d'eux-mêmes et ceux qui étaient soumis à une surveillance active;

- les différentes durées de suivi.

Toutefois, malgré ces limites, les résultats reflètent fortement la réalité sur le terrain. La plupart des programmes ont décidé de diagnostiquer les rechutes par excès, en élargissant les critères qui la définissent sur le terrain. Cette approche se justifie dans l'intérêt du malade, car les méthodes disponibles pour confirmer les rechutes MB (coussinet plantaire de la souris), et PB (tests thérapeutiques aux corticostéroïdes) sont coûteuses en temps et en argent.

7. CONCLUSIONS

- (a) Le résultat le plus significatif est que le risque de rechute est très faible, aussi bien chez les malades MB que PB, après la fin du traitement PCT.

Si l'on admet que tous les biais et limites pouvant modifier les résultats de cette étude s'appliqueraient également, dans une large mesure, aux études portant sur les rechutes après monothérapie par la dapsoné, on constate que le risque de rechute avec PCT est au moins 10 fois plus faible qu'après monothérapie par la dapsoné.

- (b) Il apparaît nettement que, chez les malades MB, 50% des rechutes se produisent au cours des trois premières années après l'arrêt de la PCT, et 75% dans les 6 ans. Parmi les patients atteints de lèpre PB, 50% des rechutes surviennent dans 2½ années et 75% dans les 5 ans.

En outre, selon les indications dont on dispose, chez les malades MB aussi bien que PB, le risque annuel de rechute n'augmente pas avec le temps. En d'autres termes, si chez un sujet donné la maladie ne récidive pas dans les 5-6 premières années, le risque de rechute est alors négligeable.

- (c) Comme le risque de rechute est très faible, et que dans la majorité des cas, elle se produit dans les quelques années suivant l'arrêt de la PCT, une surveillance active de longue durée pour dépister une rechute éventuelle ne se justifie donc absolument pas. Autrement dit, les malades peuvent être déclarés "guéris" à la fin du traitement.

- (d) L'effet protecteur de la PCT dans la prévention des rechutes après le traitement est supérieur de 90% à celui de la dapsoné seule. En d'autres termes, on peut estimer que l'introduction de la PCT a probablement évité près d'un demi-million de rechutes au cours de la dernière décennie.

Bibliographie

1. Allen, B.W., Ellard, G.A., Gammon, P.T., King, R.C., McDougall, A.C., Rees, R.J.W. and Weddell, A.G.M. The penetration of dapsone, rifampicin, isoniazid and pyrazinamide into peripheral nerves. *British Journal of Pharmacology*, 1975, **55**, 151.
2. Almeida, J.G., Jesudasan, K., Christian, M. and Chacko, C.J. Relapse rates in lepromatous leprosy according to treatment regularity. *International Journal of Leprosy*, 1986, **54**, 16-20.
3. Becx-Bleumink M. Relapses in leprosy patients after release from dapsone monotherapy; experience in the leprosy control programme of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia. *International Journal of Leprosy*, 1992, **60**, 2, 161-172.
4. Becx-Bleumink, M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the leprosy control programme of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Centre (ALERT) in Ethiopia; Practical difficulties with diagnosing relapses, operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *International Journal of Leprosy*, 1992, **60**, 421-435.
5. Boerrigter, G., Ponnighaus, J.M., Fine, P.E.M. and Wilson, R.J. Four-year follow-up results of a WHO-recommended multiple-drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. *International Journal of Leprosy*, 1991, **59**, 255-261.
6. Callaway, J.C., George, L.F. and Riordan, D.C. Ulnar and median neuritis due to leprosy. Report of one hundred cases treated surgically. *International Journal of Leprosy*, 1964, **32**, 285.
7. Cartel, J.L., Boutin, J.P., Spiegel, A., Plichart, R. and Roux, J.F. Longitudinal study on relapses of leprosy in Polynesian multibacillary patients on dapsone monotherapy between 1946 and 1970. *Leprosy Review*, 1991, **62**, 186-192.
8. Cochrane, R.G. and Davey, T.F. In, "Leprosy in Theory and Practice", 1964. Published by John Wright and Sons, Ltd., Bristol.
9. Erickson, P.T. Relapse following apparent arrest of leprosy by sulfone therapy. *Public Health Report*, Washington, 1950, **65**, 1147. (Reprinted in *International Journal of Leprosy*, 1951, **19**, 63-74).
10. Faget, G.H., Pogge, R.C., Johansen, F.A., Dinan, J.F., Prejean, B.M. and Eccles, C.G. The promin treatment of leprosy. A progress report. *Public Health Report*, 1943, **58**, 1729-41. (Reprinted in *International Journal of Leprosy*, 1966, **34**, 298-310).
11. Grugni, A., Nadkarni, N.J., Kini, M.S. and Mehta, V.R. Relapses in paucibacillary leprosy after MDT - a clinical study. *International Journal of Leprosy*, 1990, **58**, 19-24.
12. Jacobson R.R. and Trautman J.R. The treatment of leprosy with the sulfones-1. Faget's original 22 patients. A thirty year follow-up on sulfone therapy for leprosy. *International Journal of Leprosy*, 1971, **39**, 726.
13. Jesudasan, K., Christian, M., and Bradley, D. Relapse rates among non-lepromatous patients released from control. *International Journal of Leprosy*, 1983, **52**, 304-310.
14. Ji, B. Drug resistance in leprosy - A review. *Leprosy Review*, 1985, **56**, 265-278.

15. Karat, A.B. A., Harmer, H., Kumar, A.S. and Albert, J.R. Studies in the viability of *M. leprae* in human liver and bone marrow using thymectomized mouse footpad technique. *International Journal of Leprosy*, 1972, 40, 1.
16. Katoch, K., Ramanathan, U., Natrajan, M., Bagga, A.K., Bhatia, A.S., Saxena, R.K. and Ramu, G. Relapses in paucibacillary patients after treatment with three short-term regimens containing rifampicin. *International Journal of Leprosy*, 1989, 57, 458-464.
17. Kurz, X.M., Declercq, E.E. and Vellut, C.M. Rate and time distribution of relapses in multibacillary leprosy. *International Journal of Leprosy*, 1989, 57, 599-606.
18. Li, H.Y. Problems of leprosy relapse in China. *International Journal of Leprosy*, 1993, 61, 1, 1-7.
19. Lowe, J. The late results of sulphone treatment of leprosy in East Nigeria. *Leprosy Review*, 1954, 25, 113.
20. Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampicin-containing combined regimens. *International Journal of Leprosy*, 1992, 60, 4, 525-535.
21. Noordeen S.K. Relapse in lepromatous leprosy. *Leprosy Review*, 1971, 42, 43-48.
22. Pandian, T.D., Sithambaram, M., Bharathi, R. and Ramu, G. A study of relapse in non-lepromatous and intermediate groups of leprosy. *Indian Journal of Leprosy*, 1985, 57, 149-158.
23. Pattyn, S.R., Husser, J.A., Baquillon, G., Maiga, M. and Jamet, P. Evaluation of five treatment regimens, using either dapsone monotherapy or several doses of rifampicin in the treatment of paucibacillary leprosy. *Leprosy Review*, 1990, 61, 151-156.
24. Pearson, J.M.H., Rees, R.J.W. and Waters, M.F.R. Sulphone resistance in leprosy. A review of 100 proven clinical cases. *Lancet*, 1975, ii, 69.
25. Pearson, J.M.H., Ross, F.W. and Rees, R.J.W. DDS resistance in Ethiopia - A progress report. *International Journal of Leprosy*, 1976, 44, 140.
26. Pearson, J.M.H. The problem of dapsone-resistant leprosy. *International Journal of Leprosy*, 1981, 49, 417-420.
27. Pettit, J.H.S. and Rees, R.J.W. Sulphone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. *Lancet*, 1964, ii, 673-674.
28. Pettit, J.H.S., Rees, R.J.W. and Ridley, D.S. Studies on sulfone resistance in leprosy-1. Detection of cases. *International Journal of Leprosy*, 1966, 34, 375-390.
29. Ramu G. and Ramanujam K. Relapse in borderline leprosy. *Leprosy in India*, 1974, 46, 21-25.
30. Reddy, P.K. and Mohinuddin, S.K. Pattern of relapses in paucibacillary leprosy patients treated with MDT (WHO 1982). *Indian Journal of Leprosy*, 60, 1988, 581-588.
31. Subcommittee on clinical trials of the Chemotherapy of Leprosy (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. *Leprosy Review*, 1987, 58, 325-337.
32. Touw-Langendijk, E.M.J. and Naafs, B. Relapse in leprosy after release from control. *Leprosy Review*, 1979, 50, 123-127.

33. van Brakel, W., Kist, P., Noble, S. and O'Toole, L. Relapses after multidrug therapy for leprosy: a preliminary report of 22 cases in West Nepal. *Leprosy Review*, 1989, **60**, 45-50.
34. Waters, M.F.R., Rees, R.J.W., McDougall, A.C. and Weddell, A.G.M. Ten years of dapsone in lepromatous leprosy: clinical, bacteriological and histopathological assessment and the finding of viable leprosy bacilli. *Leprosy Review*, 1974, **45**, 288.
35. Waters, M.F.R., Rees, R.J.W., Laing, A.B.G., Kho, K.F., Meade, T.W., Parikshah, N. and North, W.R.S. The rate of relapse in lepromatous leprosy following completion of twenty years of supervised sulphone therapy. *Leprosy review*, 1986, **57**, 101-109.
36. Waters, M.F.R., Ridley, D.S. and Ridley, M.J. Clinical problems in the initiation and assessment of multidrug therapy. *Leprosy Review*, 1986, **57**, Suppl. 3, 92-100.
37. Wolcott, R.R. and Ross, H. Exacerbation of leprosy during present day treatment. *International Journal of Leprosy*, 1953, **21**, 437.
38. Groupe d'étude OMS sur la Chimiothérapie pour les programmes de lutte antilépreuse, 1982, SRT 675.
39. Comité OMS d'experts de la Lèpre, 1988, Sixième rapport, SRT 768.
40. OMS: Guide de la Lutte antilépreuse, deuxième édition, 1988.