

La chimiothérapie anti-hansénienne face à la névrite (orientations nouvelles)

A. CARAYON (*)

Mots-clefs: Hanseniose. Chimiothérapie. Névrite. Erythème noueux hansénien.

Après une étude préliminaire destinée à soulever l'attention sur cette partie importante et souvent négligée de la thérapeutique et faire naître des controverses sur certains aspects un peu abrupts de son exposé (9), les nombreux problèmes posés ont été revus à l'occasion du III^e Congrès des Léprologues de Langue Française à Dakar.

Les lésions et le mécanisme des divers névrites observées dans les différentes zones du spectre clinico-immuno-patho-

logique de la lèpre (Ridley 1966 et 1975) sont mieux connus.

La fréquence des névrites selon la forme observée dans le spectre, le risque de survenue d'une névrite et sa rapidité d'installation sont mieux évalués. Les névrites sont observées entre les zones LL subpolaires (LLs) et TT avec une fréquence maximale à BT (fig. 1). Une certaine infiltration cellulaire paraît donc nécessaire.

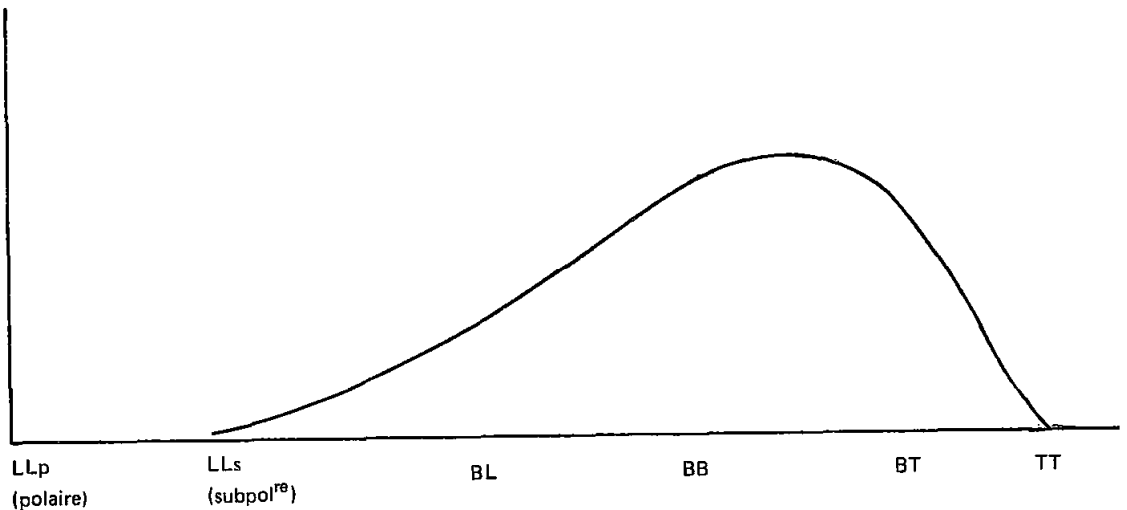


Fig. 1 — Fréquence des névrites suivant le spectre (d'après Bryceson & Pfaltzgraff) en Afrique.

(*) Médecin Général. Directeur de l'Institut de Médecine Tropicale. Professeur agrégé. Expert de l'O.M.S.

— Le risque de névrite est approximativement le suivant:

Dans la lèpre traitée et stable:

LLs— BL après 1 à 3 ans de traitement.

BB — BT après 6 mois de traitement. C'est à ce moment qu'apparaît l'inversion vers le pôle Tuberculoïde (Jopling, Naafs).

Dans la lèpre réactionnelle

- ENL — Névrite habituellement progressive
- quelques cas suraigus. 10%
- Inversion vers le pôle T: 3 semaines à 1 mois
- Inversion succédant à une dégradation vers le pôle L : 3 semaines à 1 mois dans les deux derniers cas l'aggravation du déficit est rapide (quelques jours).

— Les effets secondaires à incidence immunologique de la chimiothérapie anti-hansénienne suscitent un plus grand intérêt; des études complémentaires sont nécessaires.

Actuellement la thérapeutique anti-hansénienne est étudiée de deux manières:

- Empirique, améliorée par le double insu.
- Expérimentale sur la souris.
- Une troisième voie reste indispensable, l'étude des effets secondaires immunologiques chez l'homme.

Des chercheurs de plus en plus nombreux Rees, Levy, Saint-Andre ... concluent de leur travaux que la chimiothérapie seule ne peut traiter les formes multibacillaires de lèpre; Leiker également pour deux raisons, tous les bacilles ne sont pas éliminés et aucune drogue n'affecte l'élimination des *Myco leprae* morts.

Shepard, Ridley trouvent que la disparition des bacilles morts est bien plus rapide dans les formes BL que LL apportant ainsi une raison d'administrer les immuno-adjuvants chez les lépreux à défense cellulaire affaiblie ou inexistante.

La prévention des rechutes est important. Pearson pense que la rechute peut survenir dans les catégories non lépromateuses 18 à 24 mois après la cessation du traitement et recommande les biopsies de nerf qui sont le siège de bacilles persistants.

Une tendance à la fois pieuse et pragmatique se fait jour celle de protéger la drogue efficace dans l'ensemble et bon marché qu'est la Sulfoné.

Les insuffisances du traitement de la névrite par les Sulfones sont très exactement indiquées dans la phrase de Pettit (1970) : "It is one of the leprologist's greatest frustration to watch a patient continue to develop weakness in hand and feet despite successful antibacterial treatment".

Sansarricq comme nous-même pense que cela n'empêche pas d'étudier la chimiothérapie idéale avant d'aborder les problèmes de coût et de méthodes d'administration.

La solution des problèmes posés est plus importante pour le nerf (dont la perte définitive de fonction est dans la lèpre la rançon d'une insuffisance thérapeutique) que pour la peau et les visères.

Quelques vérités premières (ou soit disant telles), méritent d'être rappelées car leur application au traitement de la lèpre paraît méconnue.

La déficience de l'immunité de type cellulaire et la production massive d'anticorps dans les formes lépromateuses, l'hypersensibilité cellulaire des formes tuberculoides et le rôle aggravant de

l'infiltration des nerfs par des cellules diverses (macrophages et polynucléaires dans les formes L, cellules épithélioïdes et lymphocytes dans les formes T) sont classiques.

Quatre points intéressant les composantes immunologiques seulement seront retenus:

- la diffusion des produits et leur solubilité dans les protéo-lipides nerveux,
- un type de résistance induite par la thérapeutique,
- le danger de l'accroissement des libérations antigéniques par la lyse bactérienne due aux bactéricides,
- l'incidence apportée par l'insuffisance surrénale des lépromateux, et la diminution du cortisol circulant par certains produits.

1 — DIFFUSION ET SOLUBILITÉ DANS LES TISSUS NERVEUX

Les membranes du système nerveux (gain épineurale et épinèvre du S.N. périphérique, méninges du S.N. central) constituent une barrière s'opposant habituellement à la pénétration de la chimiothérapie. Maynard 1957, Olsson 1971, et Boddington, 1973 on décrit une barrière hémoneurale (blood-nerve barrier) dont le maillon le plus important est constitué par les cellules endothéliales des capillaires fasciculaires, dont les mailles serrées constituent une barrière de perméabilité, permettant seulement le passage des plus petites molécules.

Des éléments physico-chimiques autres que la simple notion de barrière expliquent les différences dans la pénétration des médicaments. La *solubilité* au moins partielle dans les lipides est importante; les déterminants majeurs de pénétration sont le *coefficient de séparation eau-lipides* à un pH de 7,4 (basique), *l'ionisation constante* (Brodie 1960) qui commande le degré de disso-

lution du médicament et aussi la faible fixation sur les protéines.

L'expérience clinique montre que dans les infections du système nerveux les sulfamides traversent les méninges, la gain nerveuse et la barrière hémoneurale. Ce produit présente une excellente concentration dans les exsudats interstitiels parce qu'il se fixe peu sur les protéines.

La grande diffusibilité de la Rifampicine est classique. La R.F.P. pénétrant dans les macrophages, refuges cellulaires et dans les autres leucocytes a une supériorité effective contre un germe à localisation cellulaire comme le *Mycobacterium leprae*.

Pendant la Rifampicine est très peu soluble dans les lipides (1,4 mcg/g dans le système nerveux et 6 mcg/g dans les graisses contre 96 mcg/g dans le foie, 77 mcg/g dans les glandes lacrymales, 40 à 47 mcg/g dans la moëlle osseuse, les surrénales, le coeur, le poumon, le pancréas, 20 mcg/g dans les muscles et le thymus, pour une concentration plasmatique de 10 mcg/g, Keberle et al. 1968) sur la souris. Allen, 1975, trouve une concentration analogue de RFP dans les nerfs (1,3 mcg/g chez le mouton, 4,4 chez le chien) pour un taux plasmatique 5 à 10 fois plus fort. Cela paraît limiter son intérêt dans la névrite mais nous verrons plus loin un accommodement.

La concentration de sulfones dans les nerfs est à 4 à 5 fois plus forte (16,8 et 10,7 pour ces deux animaux) pour un taux plasmatique inférieur ou égal.

La Clofazimine pourtant très soluble dans les lipides colore peu les nerfs alors que tous les tissus lipidiques le sont (amputations, expérimentations animales, autopsies).

Pendant un taux élevé d'un sous-produit non coloré a été trouvé dans les nerfs humains (17 mcg par gramme) Par contre le cerveau ne contenait pas de B663 dans les nécropsies publiées.

- En bref, deux produits diffusent bien les sulfamides, *pénétrant* aisément au travers de la "barrière hémoneurale" ou plutôt ses qualités physico-chimiques favorisent cette pénétration, mais ils se fixent mal sur les protides du système nerveux.

La RFP *pénètre* mais se fixe peu sur le tissu nerveux dans l'ensemble.

- Deux produits diffusent moins bien, Sulfones et Clofazimine, mais se fixent bien sur le tissu nerveux.

2 — TYPE DE RESISTANCE CROISÉE INDUITE PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LES ANTIBIOTIQUES.

La difficulté pour l'hosté d'éliminer les germes non détruits par les antimycobactériens, est à l'origine de rechute (germes en bactériopause) .

Plusieurs mécanismes de la résistance microbienne ont été étudiés;

Les variations de "acido-résistance du *Mycobacterium leprae*, étudiées par Delville peuvent suggérer qu'il peut exister des variations dans la susceptibilité à la chimiothérapie.

L'abaissement de la clairance (clearance) a été discuté par Gelber & Rees.

La malabsorption due à des affections intestinales des produits pris per os (S. Browne) explique un autre type de résistance épisodique. Une sorte de mithridatisation est évoquée par Coudert (*).

La résistance croisée créée par la succession de bactériostatiques et de bactéricides est moins connue (fig. 1) la bactériostase inhibant la multiplication mycobactérienne rend les germes moins sensibles (bactériopause) aux bactéricides (**). L'antagonisme est unilatéral, les bactéricides n'ont pas d'action croisée de ce type vis-à-vis des

bactériostatiques. Cette règle paraît interdire l'emploi de sulfamides exclusivement bactériostatiques comme premier traitement des formes lépromateuses.

Elle paraît jouer également contre les faibles doses bactériostatiques de sulfanes (Shepard, Levy) que certains léprologues préconisent "pour éviter de créer ou d'aggraver les névrites".

L'administration d'un traitement bactéricide d'emblée de 2 à 4 mois de Rifampicine chez les lépromateux à condition qu'ils soient exempts de névrites et de gros nerfs, apparaît d'un grand intérêt (associé ou continue par les sulfones).

3 — DANGER DE LA BACTERICIDE AVEC OUVERTURE DES MEMBRANES CELLULAIRES.

La chimiothérapie ou l'antibiothérapie mycobactéricide inhibent le métabolisme bactérien, favorisent l'activité de lysosomes et provoquent finalement l'éclatement des bacilles.

Cependant la désintégration totale du *Mycobacterium leprae* reste lente et la diffusion antigénique est prolongée. C'est ainsi qu'avec les sulfones les conflits immunologiques surviennent après un à trois ans de traitement (phase bactériostatique, puis phase bactéricide intermittente de Shepard). C'est dire l'intérêt de la Clofazimine, qui semble agir comme "bactéricide intracellulaire" et qui détruit tardivement les membranes.

Tout se passe comme si on pouvait classer les quatre anti-hansénien majeurs du point de vue de l'intensité de la libération antigénique (fig. 3). A l'Institut de Médecine Tropicale du Pharo une étude ultrastructurale de la destruction du *Mycobacterium leprae* observée pendant les essais expérimentaux sur l'animal des 4 drogues est entreprise (fig. 4 et 5) dont les conclusions seront publiées ultérieurement.

(*) S'exprimant par une diminution de la perméabilité cellulaire, l'inactivation par un enzyme dégradant ou par des modifications du métabolisme (Sibille)

(**) Probablement par production d'un nouvel enzyme support de la résistance.

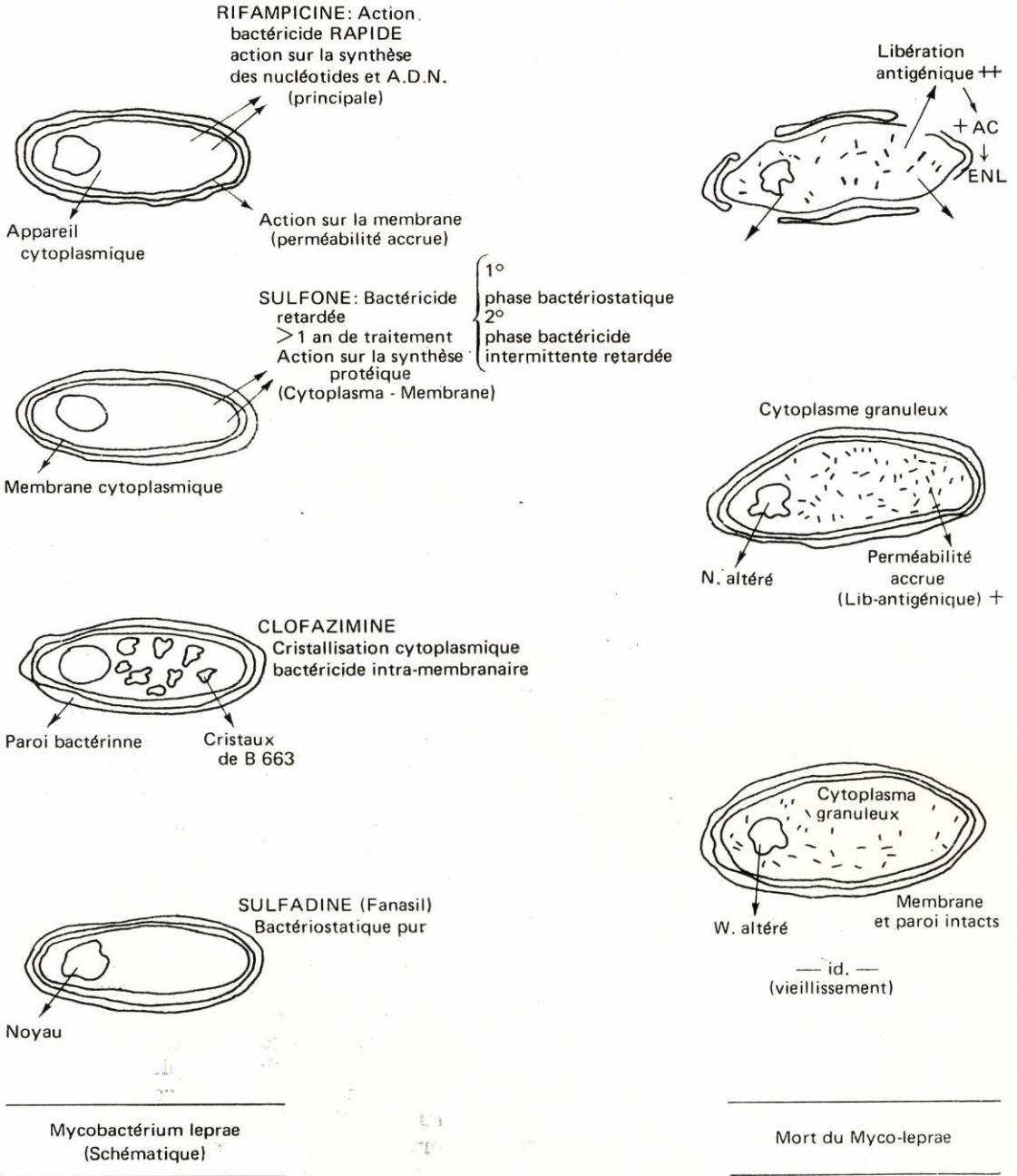


Fig. 3 — Action des antihanséiens sur le *Myco. leprae*



Fig. 4 — Destruction du cytoplasma du bacille avec conservation de ses membranes.

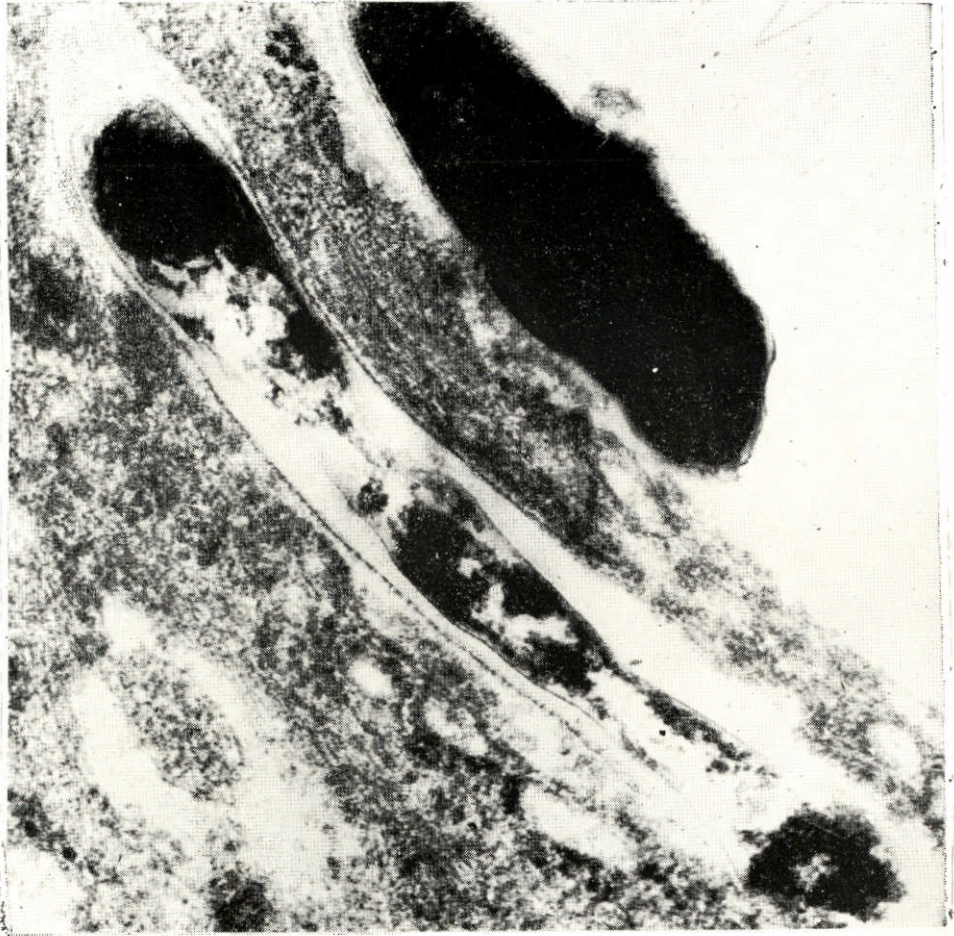


Fig. 5 — Destruction concomitante des membranes du cytoplasma.

LES PRINCIPALES
CHIMIOTHÉRAPIES FACE
À LA NÉVRITE

La libération antigénique peut être approximativement connue d'après le pourcentage des réactions de type ENL.

RFP seule 30 à 52% Borstel 1974 T.
ou associée 44% T. Ikako 1975

Sulfones, 20 à 30%

Sultirène

Sulfadoxine 10 à 15% (réaction plus modérée que par les sulfones)

Clcfazimine inférieure

à 10% et plus modérée

Ces chiffres sont approximatifs et reflètent une moyenne de l'ensemble des publications.

4 — INCIDENCE DE LA THÉRAPEUTIQUE SUR LE TAUX DE CORTISOL CIRCULANT.

Chez les lépromateux l'insuffisance surrénale est bien connue. Les travaux nécropsiques (Hansen 1894, Mitsuda 1936, Powel 1955, Desikan & Job 1968, Bernard & Vasquez 1974) ont montré la fréquence de l'amyloïdose (45 p. 100), des altérations myéloplasiques (25 p. 100) de la surrénale. Chez les réactionnels on observe des fréquentes vascularites et des nécroses cortico-surrénales (5,6 p. 100) dans l'érythème nouveau lépreux (ENL).

Chez les lépromateux l'insuffisance surrénale a été démontrée par le test de Thorn par Languillon (1966) (diminution des éosinophiles et des 11-oxystéroïdes, augmentation de l'acide urique) et par Balakrishnam *et al.* (1974) (diminution 17-cétostéroïdes urinaires, rétention du K et abaissement de la glycémie).

Le catabolisme hépatique accru par la RFP diminue le taux de cortisol circulant comme l'ont montré plusieurs études citées.

Le Hir & Languillon dans une étude préliminaire ont montré que le cortisol sanguin, bas chez les lépromateux traités par les sulfones, s'élève lorsque l'administration de celles-ci est interrompue.

Sulfones

Diffusion: Les sulfones liposolubles diffusent bien dans les tissus nerveux lorsque le flux sanguin n'est pas gêné par l'hypertension endotrunculaire.

Lorsque le blocage des vasa nervorum survient, ce produit ne traverse pas l'épinèvre par imbibition comme les sulfamides et la RFP. Des lors son action spécifique sur le métabolisme du *Mycobacteriae* est suspendue.

Action spécifique sur le Myco-leprae: Les sulfones sont aux doses employées (bas dosage et doses normales) d'abord bactériostatiques (Shepard & Levy) puis bactéricides intermittentes (Shepard).

Ces deux actions successives peuvent faire naître un type de résistance par la succession d'épisodes de bactéricide intermittente sur les bacilles en bactériopause. Les forts dosages sont susceptibles d'augmenter la bactéricide et la libération antigénique.

Sulfono-résistance: Elle intervient sur les névrites multibacillaires au même titre que sur les autres parties du corps.

L'action des sulfones sur le *Mycobacterium leprae* est relativement modeste; par exemple Shepard trouve après 5 ans 17% de bacilles "solides", Waters après 5 ans 7 biopsies sur 12 positives.

La sulfono-résistance due soit à un traitement irrégulier (Waters) soit aux faibles doses (Pearson) augmente dans le monde. Pearson en Ethiopie où la DDS résistance est de 25% pense qu'elle atteindra 40% en 1984.

Influence sur les réactions: L'action déclenchante sur l'ENL est signalée (25 à 30%). On s'en est même quelquefois servi comme critère: Réaction provoquée par la DDS dans des cas de "lépre invisible" (Sheskin)

Le dosage paraît intervenir; le dosage habituel et les basses doses déclenchent des réactions mais ces dernières sont plus fortes dans le 1er cas (Ramanujan).

Rappelons cependant que l'ENL peut survenir avant toute chimiothérapie et Rea signale 22 cas de ce type sur 32 étudiés.

Effets secondaires immunologiques. A la suite d'une série de travaux émanant de diverses sources sans lien entre elles, une action dépressive a été le plus souvent soupçonnée mais son impact n'est pas encore clairement précisé.

— *Action dépressive humorale sur l'ENL* : Elle n'est pas démontrée malgré quelques expériences.

A un très fort dosage pendant une période prolongée la DDS supprime la réaction d'Arthus mais n'inhibe pas la production d'anticorps (Thomson 1974).

Mc Conkey (1973-77) découvre une action dirigée non contre les anticorps ou la formation de complexes immuns mais contre la déposition de ces dérivés.

— *Action dépressive sur la CMI de formes B.T.*: deux travaux en montrent la possibilité: Beiguelman & Pisani 1974 trouvent une légère et favorable pression du TTL chez les lymphocytes stimulés par le PHA. Chez les lépreux borderline Barnetson & Pearson 1976 observent une fréquence moindre de reversal-réactions avec le dosage de 50 mg par jour de DDS par rapport à une série ayant reçu 5 mg par jour mais ne trouvent pas d'abaissement du TTL dans la 1ère série.

Bien que Jopling 1977 reste sceptique sur cette expérience(*), nous retenons cette diminution du taux réactionnel dans les formes B.T. Il paraît possible

que la DDS ait une action préventive sur un phénomène non spécifique: la réponse granulomateuse c'est-à-dire "infiltration épithélioïde du nerf. Par contre la DDS ne paraît pas avoir sur cette dernière d'efficacité curative. Celle-ci reste l'apanage des anti-inflammatoires (Stéroïdiens, non stéroïdiens, Clofazimine) associés aux anti-hanséniens.

— *Action apparemment doit être favorable sur la forme B.L.* Un mécanisme agissant défavorablement sur l'évolution de la névrite a été mis au compte de la DDS, dont l'un serait à "inverse une action de type potentialisant sur "infiltration cellulaire

La constatation clinique d'une dégradation progressive et inexorable des névrites L ou BL soumises au traitement sulfoné a été faite sur 100 cas par Magora et sur 61 par Seville et aussi en général par Pettit 1970 et beaucoup d'autres. Le mécanisme de cette dégradation reste douteux.

La formation d'un composé non digestible par combinaison de déchets mycobactériens et de sulfones chez des malades multibacillaires LL ou BL, suggérée par analogie avec la silicose (IMMLEP, OMS 1973) a été signalée. Ce composé pourrait déterminer un appel local des macrophages et de leucocytes, la stimulation de tissu mésenchymateux et ultérieurement la fibrose. Mais cette hypothèse ne repose sur aucune preuve.

Pourtant un afflux lymphocytaire a été constaté histologiquement par Ridley, après traitement par les Sulfones (Bull. O.M.S. 1974).

Sher 1976 compare des malades lépromateux polaires LL avant traitement et après 6 mois de traitement par DDS ou sulfamides trouve également chez les sujets traités un accroissement simple

(*) Selon cet auteur les deux dosages sont équivalents de ce point de vue et par ailleurs on ne connaît pas le - chiffre de reversal-réaction chez les BT non traités.

des lymphocytes sans modification de la proportion des lymphocytes T/B.

Mehra 1975 trouve une action immuno-potentialisante discrète du traitement par une augmentation de la vaso-perméabilité des lymphocytes injectés par I.V. à des souris irradiées; le TTL est mesuré par test de fixation de la Thymidine radioactive.

Dans les formes B.L. l'arrivée des cellules inflammatoires peut être provoquée par une augmentation de la vaso-perméabilité, due à l'ENL et nous savons qu'il existe des poussées névritiques ENL chez les sujets BL mais l'infiltration dans ces cas est constituée par des polynucléaires attirés par les dépôts de complexes immuns.

Après le traitement par DDS, où l'infiltration est seulement *lymphocytaire*, tout se passe comme s'il survenait un accroissement simple de la vaso-perméabilité. C'est accroissement peut être expliqué par le fait démontré que l'hypertension intra-tronculaire arrêtant le flux sanguin (Carayon 1964-1972, Lundberg 1970, Sunderland 1973) empêche l'arrivée du produit chimiothérapique dans les vasa-nervorum du nerf (*) ; c'est l'absence segmentaire de chimiothérapie antihansénienne qui doit être incriminée.

C'est dire que des études doivent être poursuivies sur ce produit qui reste le numéro un du traitement de la lèpre et le moins cher.

Sulfamides

Action spécifique sur le Mycobacterium leprae: Le *Mycobacterium leprae* subit une frénation de son métabolisme (inhibition de la formation de l'acide folique) La bactériostase peut être suivie de bactériopause des bacilles survivants.

La sulfaméthoxyypyridazine (Sultirène), bactériostatique au début, devient

ensuite bactéricide (Shepard) avec une possibilité sans changer de produit de résistance croisée résultant de ses deux modes successifs d'action. Merklen & Cottenot ont rapporté des observations de résistance au traitement par Sultirène.

Le Sulforméthoxine ou Sulfadoxine (Fanasil) et peut être d'autres sulfamides ont une action uniquement bactériostatique (Shepard).

La libération antigénique et les réactions à type d'ENL connaissent avec ce produit un faible taux. Une étude indienne d'Ekambaram dormant 1 gr par semaine pendant 2 ans de Sulfadoxine à des malades sujets à des poussées subintrantes d'ENL, en ont guéri 5 sur 6, et cela a permis de reprendre ensuite la DDS.

Diffusion dans les nerfs: Nous avons signalé que ce produit traverse mieux la barrière hémoneurale et même paraît agir lorsque la pénétration endotronculaire est empêchée par la compression des vasa-nervorum due à l'hypertension intraneurale. La membrane la plus difficile à traverser est la gaine tronculaire ou épinèvre. Ses failles sont les lieux de jonction des vaisseaux extra et intra tronculaires. Les gaines fasciculaires sont plus perméables dans les formes BL et BB; ainsi dans ces formes les sulfamides peuvent diffuser par inhibition dans la totalité du segment nerveux dans les formes B L., dans les faisceaux les plus périphériques qui sont précisément les plus atteints.

Ce produit doit rester un maillon intéressant du traitement *médical* des névrites. La décompression chirurgicale libérant les vasa-nervorum permet seule la pénétration des autres produits chimiothérapiques moins diffusibles.

Effets secondaires de type immunologique ou traphique: Nous avons évoqué

(*) L'augmentation de la vaso-perméabilité serait d'origine inflammatoire.

la faible, survenue d'ENL sous traitement . par la Sulfadoxine.

Dans la lépre les effets secondaires immunologiques des sulfamides sont mal connus. Ces produits ne provoquent pas d'appel de la population cellulaire du système réticulo-endothélial dans les formes lépromateuses (par des mutations L → B.L.).

Cela est probablement dû au mode d'action sur le *Myco. leprae* de la Sulfadoxine (bactériostatique pur) .

Dans les formes BT les sulfamides paraissent également dotées d'une action préventive sur la réponse granulomateuse épithélioïde.

Des travaux doivent le préciser en tenant compte des réflexions de Jopling sur le travail de Barnetson & Pearson. Sur l'animal les sulfamides ont un rôle trophique sur les lésions ectodermiques (Hackman) repousse des poils chez le vieux chien, reprise de la course et améaération des 17-ceto stéroïdes (reprise du coit) .

Chez l'homme l'action sur le vieillissement est faible. Peut-on par analogie expliquer la diminution de l'infiltration cellulaire des nerfs par une augmentation de la sécrétion des cortico-stéroïdes? C'est à étudier. Rappelons que la RFP de façon certaine et la DDS, pour laquelle des travaux doivent être repris abaissent la cortisolémie.

L'intérêt actuel pour les sulfamides est en baisse chez les léprologues et aussi dans les laboratoires de fabrication en raison de l'action plus lente sur le *Myco. leprae* de ce produit et par suite de certaines réactions allergiques (Lyell, Stevens-Johnson, Quincke, Photosensibilisation) qui pourtant ne sont pas observées chez le lépreux africain.

Clofazimine

Action spécifique: La Clofazimine (B663, B1912) est au début bactériosta-

tique- puis devient bactéricide (Shepard, Pettit) elle agit électivement sur la DNA mycobactérienne (Morrison). Ce produit pénètre dans les cellules où se trouve le *Myco. leprae*, se transforme en cristaux et exerce une inhibition sur le *Myco. leprae*; le bacille est détruit sans éclatement cellulaire ni ouverture des membranes (fig. 2). Il peut être classé comme "bactéricide intracellulaire": La molécule de Clofazimine est hautement lipophile. Cette propriété préviendrait tout effet toxique selon Morrison.

Sa fixation se fait sélectivement sur les cellules lipidiques mais aussi sur les cellules du système réticulo-endothélial.

Action sur les tissus: Son action sur la peau s'accompagne en plus de la coloration classique, d'un accroissement de la mélanine, d'une photosensibilisation et d'une sécheresse (Hasting).

La coloration des autres tissus est variable. C'est l'exposition à l'air qui fait apparaître la teinte jeune orange (Mansfield). Les tissus adipeux sous cutanés sont gris au début de l'autopsie mais, 10 minutes après, tournent à l'orange. La concentration est de 41 mcg par gr. de tissu adipeux (Mansfield) et de 33 mcg dans les ganglions mésentériques (Desikan) .

Dans le cerveau les 2 études (Mansfield, Desikan) ne découvrent pas de Clofazimine (absence du passage de la barrière hémocérébrale).

Dans les nerfs Mansfield trouve 17 mcg par gr. *bien qu'ils ne montrent pas de coloration*, confirmant ainsi les observations antérieures (Browne sur un amputé traité par la Clofazimine) et les expérimentations animales.

Il est difficile actuellement d'expliquer pourquoi la concentration étudiée par les moyens actuels est la même que celle d'un autre produit liposoluble, la Sulfone et pourquoi la coloration n'apparaît pas comme dans les autres tissus adipeux.

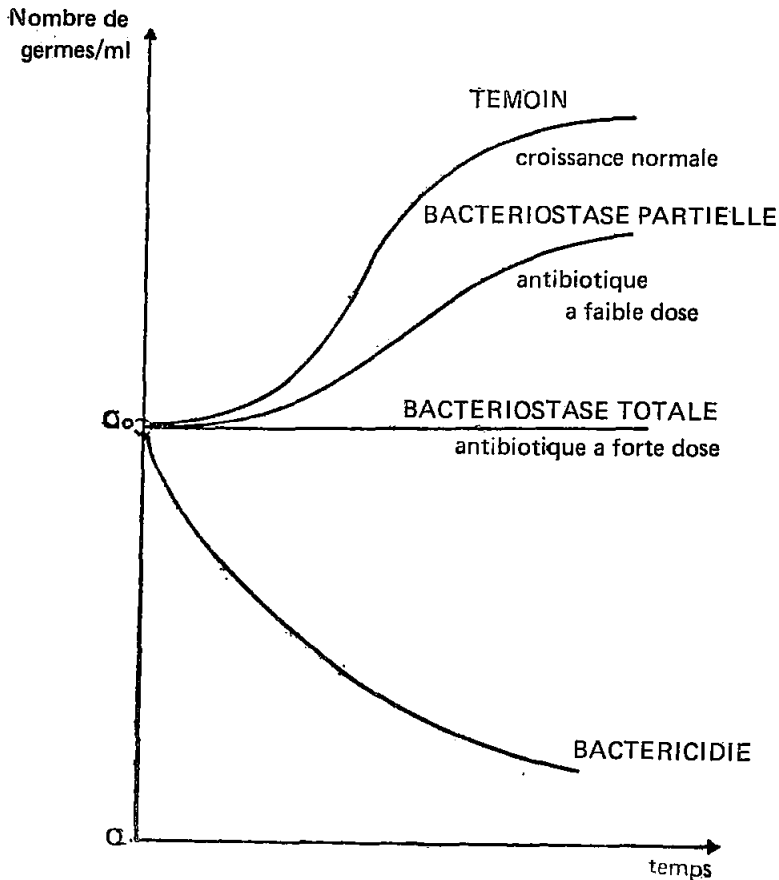


Fig. 2 — Q_0 = Quantité de germes mis au départ temps 0 (Sibille)

Il n'en reste pas moins que l'imprégnation forte de ce produit explique l'action directe sur les névrites, qui est cependant interrompue en cas d'hypertension intratraculinaire bloquant le flux sanguin.

Action anti-inflammatoire: Certain processus immunologiques (phagocytose, réponse granulomateuse, phase allergique secondaire avec oedème) sont diminués par la Clofazimine. Cette action anti-inflammatoire mais non immuno-dépressive paraît indirecte et attribuée au blocage des cellules du SRE, emplies de cristaux. La mise au repos de ces cellules diminue la pénétration du glucose

et augmente la glycémie. La redistribution des lymphocytes médullaires est arrêtée avec ses conséquences, la diminution de l'arrivée de cellules inflammatoires et de l'infiltration granulomateuse.

L'association avec un autre anti-inflammatoire, cortico-stéroïde de synthèse qui inhibe la libération enzymatique des leucocytes ne présente en pratique comme en théorie que des avantages.

Un doute sur le fait que l'association de 2 anti-inflammatoires aurait pu contre-balancer l'effet anti-hansénien de la Clofazimine et provoquer une évolution

down-grading a été levé par Hogerzeil 1974.

Indications: Les indications de cette chimiothérapie étaient jusqu'ici

- a . Les lépromateux réactionnels soit après Thalidomide chez les hommes, soit après les corticoïdes chez les femmes, ou directement (intérêt de l'association en un même produit d'une chimiothérapie anti-hansénienne et d'un anti-inflammatoire) .
- b. Les sulfono-résistances oft it est administré isolément ou en association avec la RFP, les léprologues essayent de ne pas interrompre les sulfones dans les 2 cas, sans doute pour mieux reprendre ensuite ce produit.
- c. Hastings *et al.* et nous-même ajoutons les reversal-reactions.
- d . Après une expérience sur les névrites nous pensons que ce produit est indiqué:

- dans les névrites réactionnelles lépromateuses (ENL),
- dans les névrites réactionnelles par inversion vers le pôle tuberculoïde,
- dans les névrites macroangiopathiques borderline après double mutation avec la Thalidomide ou les corticoïdes dans le premier cas, et aux corticoïdes dans les autres.

Ces derniers ne doivent bien sûr jamais être donnés seuls. Leur association avec la RFP est inopérante. Associés à la DDS dont la dose est diminuée à 5 mg ou 10 mg par jour ils peuvent agir sur les névrites BT.

L'association de la Clofazimine à dose forte (300 mg par jour, Rees & Waters 1972) avec les Corticoïdes, associant 2 anti-inflammatoires possède une action supérieure (Pfaltzgraff, Carayon) et permet en outre l'administration à dose plus faible de corticoïdes. Dans notre

pratique 15 mg pro die de corticoïdes associés à une faible dose de ACTH sont suffisants et permettent de prolonger sans inconvénient le traitement pendant 6 à 12 mois, parfois plus.

Rifampicine

Action spécifique: La Rifampicine (RFP) est un mycobactéricide puissant et anti-mycobactérien plus rapide que les autres; elle détruit le *Mycobacterium leprae* en 3 à 24 jours, contre 90 jours pour la Sulfone-mère et 105 jours pour la Clofazimine (Rees, Shepard, Levy). Son action métabolique sur le *Mycobacterium leprae* (inhibition de la DNA polymérase-DNA bactérien dépendant de la transcription et formation d'un complexe antibiotique-enzyme très stable) provoque la rupture précoce des membranes du *Mycobacterium leprae* avec ses dangers antigéniques et réactionnels (fig. 5).

Un nombre important d'éléments nouveaux sont venus tempérer l'enthousiasme initial surtout en ce qui concerne les névrites.

Action réactogène: Elle est due à la libération d'antigène due à la lyse des membranes sous l'action bactéricide puissante (fig. 2). Une étude est en cours sur la destruction du *Mycobacterium leprae* par ce produit. Rees a dès début 1970 signalé l'apparition de réactions (2 sur 6).

Leiker & Kamp 1970 signalent le chiffre de 3 sur 7 lépreux traités, avec le déclenchement d'une névrite sévère chez un BL. Wilkinson en 1972 signale 2 cas sur 20.

Il faut d'abord faire une distinction dans le choix des malades et signaler que la RFP est beaucoup plus réactogène chez des lépromateux neufs que chez des lépreux déjà traités ou présentant une rechute.

Une table des malades LL et BL traités a été présentée à Borstel en 1974 par Rampen qui trouve 52% (35 réactions sur 62) chez les lépreux traités par la RFP seule et 30 à 52% en cas d'association médicamenteuse. A l'inverse de celle de Steenbergen, cette série prouve que l'association aggrave l'ENL. Terencio de Las Aguas 1975 trouve une fréquence de 0,08 par mois de traitement par RFP isolée et 0,41 par RFP + isoprodian; Gatti une proportion inverse. Il n'en reste pas moins que la RFP est actuellement le produit plus réactogène (ENL). C'est la rançon de ses puissantes capacités bactéricides libérant d'énormes quantités d'antigène libre.

La résistance bactérienne est de développement lent pour les mycobactéries alors qu'elle est de développement rapide pour les autres micro-organismes.

Pour le *Mycobacterium tuberculosis* elle est de 5 à 7%.

Pour le *Mycobacterium leprae*, le 1er cas vient d'être signalé par Jacobson & Hastings 1977.

Efficacité différente suivant les tissus: Plusieurs travaux montrent qu'il reste des bacilles vivants après plusieurs années de traitement.

Cela peut être expliqué par l'efficacité différente de produit. Sa diffusion tissulaire a été rappelée au début de ce travail: diffusion intracellulaire dans les macrophages en particulier. Cependant bien qu'elle pénètre aisément dans le LCR traversant ainsi la barrière hémoneurale, elle a une solubilité réduite dans les tissus nerveux.

Les travaux de Keberle 1968 montrent une concentration à 1,4 microgramme par gramme chez l'homme. Allen *et al.* en 1975 montrent une concentration allant de 1,3 à 4,4 microgrammes par

gramme chez l'animal; cela alors que chez l'homme on trouve une concentration de 96 mcg dans le foie et 40 à 70 dans les viscères et alors que dans le nerf de l'homme on trouve 17 mcg/gramme la Clofazimine et chez le chien 16,8 mcg/gramme de Sulfone.

S'il reste des bacilles dans les nerfs traités par la DDS et le B663 on doit l'attribuer aux difficultés de pénétration du produit, dues aux modifications anatomo et physiopathologiques et non à une absence de pénétration du produit (*).

Pour expliquer le taux de 10 à 12 fois plus faible de RFP dans les nerfs par rapport à la DDS et au B663, on a pu dire qu' "étant libre elle agissait mieux" (these Richard) ou son inverse Allen *et al.*, que, "sa fixation extensive sur les protéines est responsable du faible taux trouvé"; malgré cette faible concentration Rees & Waters (Allen) pensent qu'une dose journalière de 600 mg de RFP peut exercer un pouvoir antibactérien suffisant sur les nerfs.

Pour Karat l'efficacité générale de la RFP est plus efficace sur la patte de la souris et sur les téguments que sur les nerfs et sur les ganglions ou la moëlle osseuse.

Des bacilles vivants ont été trouvés dans les nerfs (bacilles peut être rendus "dormants" par des bactériostatiques précédemment donnés); nous retenons la dose préconisée par Rees et Waters 600 mg par jour.

Quoiqu'il en soit, l'emploi de la RFP est décevant dans la prévention des névrites des gros nerfs mixtes et inefficace même en association avec le prednisolone dans le traitement des névrites réactionnelles ENL (Rampen) et des névrites réactionnelles BT (Steenbergen &

(*) La longévité des cellules de Schwan, comparée à la courte vie des macrophages est aussi un élément jouant dans le même sens.

Pfaltzgraff, Carayon & Giraudeau). Des nouvelles études s'imposent pour les névrites BL.

Action secondaire à incidences immunologiques:

a) *augmentation du catabolisme du cortisol circulant* et baisse de l'effet glyco-corticoïde de moitié environ.

La REP provoque une induction d'enzymes dans les microsomes hépatiques qui augmente ce catabolisme.

(Ruben 1973, Edwards 1974, Yamada 1976, Buffington 1976...) .

Cette baisse d'un anti-inflammatoire circulant peut être sans inconvénient dans la lèpre lépromateuse non compliquée mais il en est autrement dès qu'un ENL ou une névrite apparaît.

b) *Action immuno-dépressive:* Elle est actuellement difficile à évaluer dans la lèpre.

Les travaux de laboratoire sur son action immuno-dépressive indiquent sa réalité mais précisent mal son impact.

A des doses deux à quatre fois supérieures aux dosages thérapeutiques habituelles chez l'homme, la RFP inhibe la production d'anticorps. A des doses normales elle la retarde. Elle paraît aussi avoir une action sur l'hypersensibilité cellulaire de type retardé (Pau-nescu 1970). Nilsson 1971 et Grassi 1972 mettent en évidence des propriétés suppressives sur les lymphocytes humains stimulés *in vitro* par le PHA ou la PPD-Tuberculine. *In vivo* Smith 1972 et Dajani 1972 ne les retrouvent pas.

Chez l'homme Serrou 1972 démontre une action immunodépressive sur les greffes cutanées (suivie plus que doublée).

Les modalités de l'action suppressive sur une autre affection mycobactérienne (*Mycob. bovis*) présente davantage d'in-

térêt. Youmans 1976 apporte des notions d'une très grande importance qui éclairent l'échec de ce produit sur les névrites BT; la RFP n'a pas d'effet sur la réponse granulomateuse mais seulement sur la phase secondaire allergique (oedème) de cette réponse.

Dans la lèpre, la clinique indique que dans la forme BL l'immuno-dépression humorale reste faible (épisodes réactionnels ENL fréquents). Ce produit peut avoir un rôle à jouer en association dans les névrites BL.

Pour ce qui concerne son action dépressive sur l'immunité cellulaire, l'absence d'effet sur la réponse granulomateuse coïncide avec le résultat défavorable de la RFP sur les névrites BT.

Dans ce type de névrite BT sous RFP les anti-inflammatoires (corticoïdes à la dose de 40 à 50 mg) restent sans effet sur la dégradation nerveuse alors que des doses de 15 mg associées à la Clofazimine amènent une récupération, si l'administration n'est pas trop tardive. Le dosage de 30 mg journaliers associés à la DDS apporte aussi des améliorations. Des plus fortes doses de Corticoïdes associées à la RFP pourraient peut être agir (Matson), mais elles augmentent les inconvénients et les dangers de ce produit.

Nous signalons pour mémoire ses effets inhibiteurs sur la thalidomide, sur les anti-coagulants, ainsi que l'hépatotoxicité de l'administration simultanée des doses d'isoniazide supérieures à 5 mg/kg par jour.

Immuno-Adjuvants (ou stimulants, potentialisants, modulateurs).

L'emploi de ce nouveau type d'action thérapeutique va dans le sens du scepticisme général sur la possibilité de guérir une lèpre lépromateuse par la chimiothérapie seule. Saint-Andre poursuit des travaux sur cette thérapeutique, Chedid,

Halpern, Martinez également.

Il est nécessaire avant de lancer ces produits de connaître leur impact sur:

- l'activité des macrophages et des leucocytes (chimiotaxie, macrophagie) augmentant la vitesse d'élimination du *Mycobacterium leprae*, sur laquelle aucun produit anti-hansénien n'agit après l'avoir détruit.
- l'immunité à médiation cellulaire consistant en le rétablissement de la balance des lymphocytes B et T avec le corollaire d'une infiltration cellulaire accrue (et néfaste quelquefois).
- les anticorps spécifiques. les immuno-globulines non spécifiques et le pouvoir bactéricide ou opsonique du serum.
- la cortisolémie.

Les immuno-stimulants n'agissent que sur des malades à défense immunitaire défaillante et le lépromateux répond à cette définition.

Mais il ne faut pas oublier que l'on accroît le danger nerveux en rétablissant l'immunité de type cellulaire chez les lépromateux. Rees & Weddel (1968), ont montré que l'injection de lymphocytes T à des rats rendus lépromateux (thymectomie) provoque des lésions nerveuses aiguës par augmentation de l'immunité cellulaire.

On connaît déjà quelques impacts apportés par certains produits.

a) Les uns paraissent sans danger:

Le Levamisole peut théoriquement augmenter l'activité macrophagique et favoriser les restaurations de la moëlle osseuse. (redistribution des lymphocytes).

Meyer 1975, Hoebecke 1973, n'ont trouvé dans la lèpre qu'une amélioration de l'activité macrophagique sans correction de la déficience des lympho-

cytes T. Il n'a pas l'action sur la défense humorale.

Ces deux éléments, stimulation isolée et transitoire de l'activité macrophagique et absence d'action stimulante sur les anticorps peut expliquer les résultats publiés (Saint-Andre).

— action favorable sur l'ENL

— absence d'action aggravante sur les névrites.

Les extraits lipidiques de bacille gram négatifs (Neisseria) ou de corynebactéries ont seulement un effet de chimiotaxie et sont peu dangereux pour les nerfs.

Les extraits de mycobactérium augmentent l'activité macrophagique.

b) D'autres sont dangereux pour les nerfs.

Les perfusions de lymphocytes T, de transfer-factor et les greffes thymiques augmentant la CMI présentent un danger pour les nerfs et paraissent à éliminer des qu'un gros nerf ou un déficit existe.

Thérapeutiques anti-réactionnelles:

Les 2 types de réactions sont actuellement mieux compris.

a. conflit Ag-Ac-cplt. pour l'ENL provenant d'une sécrétion massive d'AC et d'une destruction importante de *Myco leprae*, fortuite ou provoquée (vaccinations, virose, thérapeutique anti-hansénienne). Elle produit dans le nerf de l'œdème et des lésions angiopathiques. Chaque poussée déclenche un accroissement de l'infiltration leucocytaire dans le nerf.

b. Dans les formes BT l'accroissement subit de l'immunité de type cellulaire avec destruction accrue des bacilles rencontrés dans cette forme seulement dans les nerfs et une extension des granulomes épithélioïdes.

La bouffée sécrétoire d'Igs non spécifiques (Barnetson & Pearson) paraît être un effet et non une cause de

la reversal reaction. Elle peut expliquer les angiopathies rencontrées dans les névrites survenues après réaction en crochet (dégradation lépromateuse lente suivie d'une rapide inversion T), réaction humorale secondaire à une augmentation de la C.M.I. (Production d'Ag focaux dans les nerfs par la destruction des *Myco leprae* survivants, taux d'Ac encore élevé provenant de la phase down-grading, taux élevé des Igs. Seule le complément paraît être abaissé) .

La Thalidomide agit mieux sur les phénomènes généraux de l'ENL et sur les téguments que sur les névrites.

Finalement les cortico-stéroïdes ont une action analogue dans ce cas.

Pour l'ensemble du traitement des réactions nous reportons à notre précédent travail, en insistant davantage sur des points sous estimés apparemment, l'intérêt de la Chloroquine qui a une action inhibitrice des prostaglandines et sur le Stibophen (Fouadine).

Association d'anti-hanséniens: L'attaque des lèpres multibacillaires par la RFP pendant quelques mois mais en associant un produit immune-stimulant (Levamisole par exemple qui semble prévenir les réactions) et à la DDS ou à la DADDS paraît s'imposer actuellement.

La thérapeutique des formes sulfono-résistantes a pris les formules suivantes : association de la DDS à la RFP et au B663 (Shepard) ou association de doses plus élevées de DDS à la RFP (Rees). Nous avons expliqué les raisons qu'ont ces léprologues de maintenir la DDS.

Cependant tout change si un gros nerf ou une *névrite* apparaît. Des deux produits diffusibles (Sulfamide et RFP) la RFP isolée paraît dangereuse en cas de névrite réactionnelle (BT ou ENL).

Par contre l'association de Sulfamides dont l'action paraît favorable, reste un maillon intéressant du traitement médical de la névrite surtout en cas de temporisation de la décompression nerveuse seule capable de libérer les vasa-nervorum et de rétablir l'arrivée par voie sanguine des autres produits.

Comme il existe une résistance croisée Sulfone-Sulfamides seule l'association Clofazimine-Sulfadoxine peut être employée.

Conduite thérapeutique

Elle est basée sur les résultats obtenus dans le traitement médical des névrites. Les succès sont jusqu'ici modestes mais des espoirs sérieux apparaissent dans la catégorie la plus nombreuse en Afrique, celle des névrites BT.

Conduite basée sur les résultats des traitements courants dans les névrites multi-bacillaires.

Les névrites de l'ENL douloureuses à la pression et à l'élongation mais à déficit d'installation habituellement lent sont de diagnostic aisé lorsque elles surviennent dans un contexte généralisé (Peau et Nerf). Elles surviennent soit sur nerf jusque là indemne soit sur névrite BL.

Elles sont quelquefois aiguës ou suraiguës et spontanément douloureuses.

La poursuite du traitement anti-hansénien courant (Sulfone) associé à la Thalidomide ou aux corticoïdes donne des améliorations de courte durée dans les formes aiguës.

Dans les formes lentes et progressives, l'évolution défavorable se poursuit.

Névrites lentes LL subpolaires et BL, à infiltration intrafasciculaire de teinte chamois et à fascia péri-tronculaire infiltré.

Le nerf est sensible et légèrement douloureux à la pression et à l'élongation, La douleur diffuse spontanée manque souvent.

Dans cette catégorie le traitement par la DDS n'a jamais arrêté la dégradation (100 cas suivis par EMG — VCN par Magora et 61 par Seville; le traitement par les doses habituelles de B663 100 mg pro die non plus.

Ces échecs thérapeutiques sont dus à l'hypertension intratronculaire qui empêche leur pénétration dans les *vasa-nervorum*.

Dans ce type de névrites deux phénomènes se produisent:

- une évolution vers une infiltration cellulaire non spécifique (non pas histiocyttaire, mais surtout fibroblastique par différenciation des cellules de Schwann périphériques (Weddel & Pearson). Peut-on évoquer là un appel cellulaire dû à un composé indigestible sulfone-antigène lépreux? En l'état actuel des connaissances il ne le semble pas.

Par contre une inversion vers la zone tuberculoïde du spectre aggravant l'infiltration cellulaire est fréquente dans ces formes subpolaires (Ridley, Mehra) .

- Une exacerbation focale type downgrading localisée due à l'absence de pénétration de toute drogue dans un segment claustré et à des modifications physiochimiques (Hypoxie, pH diminué, dégradation des lipiques) favorise un moment la pullulation microbienne. Une multiplication des *Myco. leprae* survient suivie ensuite de destruction locale importante par anoxie, libérant une quantité importante d'antigènes focaux.

Comment lutter contre les épaississements cellulaires l'épinèvre (à l'extérieur) et les périnèvres (à leur face interne) ?

Le seul traitement médical est de donner très tôt un anti-hansénien diffusible, le Sulfadoxine de préférence à la RFP qui s'est avérée dangereuse dans un autre type d'infiltration cellulaire (BT) . Pfaltzgraff signale cependant un cas favorable. Des séries sont à étudier avec ces deux produits diffusibles RFP + Levamisole + Sulfamides ainsi que l'association Clofazimine-Sulfadoxine.

Un geste s'impose davantage dans les formes BL, qu'ailleurs c'est de rendre la perméabilité aux artères et aux *vasa-nervorum* par la décompression précoce. Celle-ci qui est un geste simple et extra-neural au début devient plus complexe dans les névrites BL évoluées (neurolyse fasciculaire cependant assez aisée avant 9 mois d'évolution).

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES BASÉES SUR LES RÉSULTATS ADMIS DANS LES LEPRES PAUCIBACILLAIRES

- *Névrites BP lentes*: elles présentent des granulomes de cellules épithélioïdes autour des bacilles persistants. Le nerf est hypertrophié, et peu sensible.

- *Névrites BT par inversion tuberculoïde* (reversal). Nerf hypertrophié avec à-coup d'évolution rapide et douloureux. Le diagnostic est plus aisé s'il y a hypersensibilité cutanée associée. Le TTL donne des chiffres élevés.

- *Névrites microangiopathiques* avec un nerf indolore et grele (non hypertrophié) .

Le traitement médical des deux dernières formes est très satisfaisant actuellement: les corticoïdes associés à un anti-hansénien, (Sulfones à bas dosage, Sulfamides, Clofazimine, à l'exclusion de la RFP) agissent bien si l'administration est précoce et assez bien si elle est plus tardive. Les résultats sont meilleurs en cas de retard si on adminis-

tre la Clofazimine associée aux corticoïdes.

Dans les formes BT lentes non réactionnelles plus insidieuses, les Sulfones agissent mal. Les Sulfamides, à cause de leur diffusion dans le nerf, sent à essayer et en cas d'échec il reste la décompression dans des cas sélectionnés. La prévention des névrites BT est mieux assurée par la Clofazimine mais les Sulfamides et aussi les Sulfones dans cette catégorie de névrites gardent une place.

En bref, les schémas suivants sont proposés:

a. *Lépreux multibacillaires non réactionnels et ne présentant ni déficit ni hypertrophie nerveuse*: mieux que le traitement classique par DDS ou DADDs, l'association à la Sulfone de la Rifampicine Starter 2 à 4 mois, avec ou sans immuno-adjuvants. Les deux médicaments se potentialisent (Gerber & Rees). Les Sulfamides-retard sont exclus en raison de la résistance ultérieure du *M. leprae* aux drogues bactéricides.

Ce plus efficace traitement d'attaque devrait assurer une meilleure prévention des névrites.

b) *Névrites lépromateuses*:

— *Poussées réactionnelles non névritiques*.

- Ne pas interrompre le médicament anti-hansénien mais préférer une chimiothérapie moins réactogène que la RFP et la Sulfone et possédant en outre une action anti-inflammatoire: la Clofazimine répond bien à ces deux impératifs; mais à des doses trois fois plus forte qu'habituellement (300 mg au lieu de 100 mg).
- Associer un anti-inflammatoire suivant l'intensité de la crise.

— *Apparition de névrites réactionnelles*: le traitement quotidien par la Clofazimine (300 mg) associée aux corticoïdes (15 mg) réalise la meilleure association actuelle en cas de névrites réactionnelles ENL.

— *Névrites BL lentes*: trois types d'association sont à l'essai destinées à mieux attaquer *le Myco. leprae* relativement protégé dans le nerf vers lequel il n'y a pas d'appel de macrophage.

Soit l'association Clofazimine-Sulfadoxine, soit RFP + Levamisole + Sulfadoxine, (*) soit les trois drogues.

c. *Lépreux paucibacillaires*.

- *Formes stables sans névrite*: Sulfamides-retard mieux que Sulfone (des effets dépresseurs de ces derniers sur les réactions inverses ont bien été signalés par Barnetson, Pearson, mais aussi une augmentation de la réactivité des lymphocytes (Mehra) et de l'infiltration cellulaire (Ridley).
- *Névrites réactionnelles BT (reversal) ou microangiopathique*: médication anti-inflammatoire associée aux Sulfones, aux Sulfamides ou à la Clofazimine (RFP exclu).
- *Névrites BT lentes*: Clofazimine à 300 mg par jour et corticoïdes.

d. *Indications de la décompression Névrites borderline*

BT lentes ou par reversal-reaction:

- en présence d'une forme suraiguë et de dégradation rapide.
- en cas d'arrêt de l'amélioration (plateau).

Dans les *névrites BL* du fait de l'échec actuel du traitement médical, l'indication gagne à être actuellement plus précoce, se rapprochant du type prophylactique. La décompression sera du type neurolyse fasciculaire.

(*) Shepard, 1976, vient de montrer l'inocuité de Telles associations (600 mg par jour de REP, 2 fois 90 mg de Levamisole par semaine, 1 g. de Sulfadoxine par semaine.)

- **Névrites réactionnelles ENL:**
Névrite ENL aiguë ou suraiguë: décompression prudente comportant le débridement précoce du canal avec épineurotomie et libération fasciculaire en surface.
- **Névrites lentes par ENL sur nerf sain:** continuer le traitement Clofazimine-corticoides puis indication classique en cas d'échec.
- **Poussée d'ENL sur névrite BL:** continuer le traitement médical et décompression modérée.
- **Abcès intra-tronculaires:** ils créent toujours une urgence; seule l'exploration chirurgicale du nerf peut affirmer ce diagnostic Elle est suivie par l'évacuation de l'abcès.

EN CONCLUSION

Nous avons revu l'action de la chimiothérapie antihansénienne et en par

ticulier de ses effets secondaires immunologiques à la lumière des expérimentations et des résultats thérapeutiques obtenus dans le traitement médical des névrites.

Malgré quelques progrès, les résultats favorables sont encore localisés à une certaine variété de névrites (BT) qui sont les plus nombreuses en Afrique.

À côté des études thérapeutiques avec double insu, à côté des expérimentations chez l'animal, une place reste à combler, celle des effets secondaires de la chimiothérapie, étude qui s'avère impérieuse lorsque l'amélioration du traitement médical des névrites est considéré comme un objectif majeur. Les résultats des quelques travaux existants sont quelquefois contradictoires et il est nécessaire d'ajouter aux recherches sur la lèpre un chapitre de pharmacologie comportant l'étude des effets physico-chimiques et surtout immunologiques.

ABSTRACT

The mechanisms of activity of chemotherapy, immunotherapy, antibiotic therapy and surgery in Hansen's neuritis are presented. The clinical, bacteriological and pathological pictures of the different types, varieties and stages of neuritis are described and should serve as a guide for the institution of the appropriate therapeutic measures.

Key words: Hanseniasis. Chemotherapy. Hansenic neuritis. Erythema nodosum hansenicum.

REFERENCES

1. ALLEN, B. W.; ELLARD, G. A.; GAMMON, P. J. The penetration of Dapsone, Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide into peripheral nerves. *Br. J. Pharmacol.*, 55: 151-155, 1975.
2. BANERJEE, D. K.; ELLARD, G. A.; GAMMON, P. T.; WATERS, M. F. R. Some observations on the pharmacology of clofazimine (B663). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 23 (6): 1110-1115, 1974.
3. BARNETSON, R.; BRINE, G.; PEARSON, J. M. H.; KRONVALL, G. Cell mediated and humoral immunity "Reversal reactions" *Int. J. Lepr.*, 44(1/2): 267-274, 1976.
4. BARNETSON, R.; PEARSON, J. M. H.; REES, R. J. W. Evidence for prevention of borderline leprosy reactions by dapsone. *Lancet*, 2 (7996): 1171-1172, 1976.
5. BEIGUELMAN, B. & PISANI, R. C. B. Effect of DDS phytohemagglutinin-induced lymphocyte transformation. *Int. J. Lepr.*, 42 (4) : 412-415, 1974.
6. BROWNE, S. G. The drug treatment of leprosy. *Practitioner*, 2/5(1288): 493-500, 1975.
7. BRYCESON, A. & PFALTZGRAFF, R. E. Leprosy for students of medicine. Livingstone, Churcill. p. 76-86.

8. BUFFINGTON, G. A.; DOMINGUEZ, J. H.; PIERING, W. F.; HEBERT, L. A.; KAUFFMAN, H. M.; LEMANN JR., J. Interaction of rifampin and glucocorticoids. *JAMA*, 236(17): 1958-1960, 1976.
9. CARAYON, A. Limites actuelles de la chimiothérapie anti-hansénienne sur la névrite et danger de ses effets secondaires immunologiques. *Méd. Trop.*, 36(1): 86-96, 1976; *Méd. Afr. Noire*, 23(10): 567-577, 1976.
10. CAYLEY, F. E. & MAJUMDAR, S. K. *Ocular toxicity due to rifampicin*. London, Pharmaceutical Press, 1972. p. 1416.
11. CHANALET, G.; GUYON, J.; BEAUTE, J.; PARC, F.; BOUTIER, F. Premiers résultats du traitement de la lèpre en Nouvelle-Calédonie par la rifampicine. *Méd. Trop.* 32(2): 203-215, 1972.
12. CHASSAGNON, C. Pathologie médicamenteuse en rapport avec l'usage des corticoïdes et des anti-inflammatoires. *J. Med. Lyon*, 57(1309): 631-638, 1976.
13. CLINICAL aspects of the blood-brain barrier. *Br. Med. J.*, 2(6028): 133, 176 (Editorial)
14. COLLINS, G. *et al.* Chloroquine as prostaglandin antagonist in treatment of patient ductus arteriosus. *Lancet*, 2(7989): 810, 1972.
15. CONSTABLE, T. J. & MCCONKEY, B. Borderline leprosy reactions and dapsone. *Lancet*, 1 (8001): 44-45, 1977.
16. DAJANI, B. M.; CANADY, M. S.; THOMPSON, J. S.; KASIK, J. E. Rifampicin: an immuno suppressant? *Lancet*, 2: 1094, 1972.
17. DESIKAN, K. V. & BALAKRISHNAN, S. Tissue levels of clofazimine in a case of leprosy. *Lepr. Rev.*, 47: 107-113, 1976.
18. DURIEZ, J. TRIAU, R.; DEBEAUMONT, A.; LE CAMPION, T. Effet immuno-dépresseur de la rifampicine et vaccination contre la rubéole. *Now. Presse Méd.*, 3: 752, 1974.
19. EKAMBARAM, V. & VENKATACHARI, S. A trial of long-acting sulphonamide R. O. 4-4393 (Fanasil) in treatment of cases of lepromatous leprosy with repeated ENL. *Leprosy India*, 48(1): 24-30, 1976.
20. GARROD *Antibiotic and chemotherapy*. 3ème éd. Livingston, Churchill, 1971.
21. GATTI, J. C. Combined therapy in leprosy. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.): 155-160, 1975.
22. GATTI, J. C. Presente y futuro en la terapeutica de la lepra *Publ. Cent. Est. Leprol.*, 15 (1/2): 49-63, 1975.
23. GELBER, R. H. & REES, R. J. W. Dapsone metabolism in patients with dapsone-resistant leprosy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 24(6 pt. 1): 963-967, 1975.
24. GELBER, R. H.; RESS, R. J. W.; GRASSI, G. G.; POZZI, E. Effect of rifampicin on delayed-hypersensitivity reactions. *I. Infect. Dis.*, 126:542-544, 1972.
25. GUIBERT, J. Sulfamides. *Maladies Infectieuses*, 2-1976-C.
26. HADDEN, J. W.; SADLIK, J. R.; HADDEN, E. M. Macrophage proliferation induced in vitro by a lymphocyte factor. *Nature*, 257: 483-485, 1975.
27. HASS, C. & LEBAS, F. X. Rifampicine et contraception orale inefficace. Antibiothérapie anti-tuberculeuse. Etude analytique, Poumon. 1 ère Ed. 11. 1977-C.
28. HASTINGS, R. C.; JACOBSON, R. R.; TRAUTMAN, J. R. Long-term clinical toxicity studies with clofazimine (B663) in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 44(3): 287-293, 1976.
29. HASTINGS, R. C.; MORALES, M. J.; SHANNON, E. J.; JACOBSON, R. R. Preliminary results on the safety and efficacy of transfer factor in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 44(1/2): 275, 1976.
30. HAVEL, A. & ROSENFELD, M. Potenzierung der Wirkung von Rifampicin and Ethionamid durch das gegen M. tuberculosis unwirksame 4,4-Diamino-Diphenylsulfon (DDS) in vitro. *Prax. Pneumol.*, 29(8): 453-458, 1975.
31. HOGERZEIL, L. M. & PRABHUDAS, N. The effect of long-term steroid therapy on patients treatment with clofazimine (Lamprene). *Lepr. Rev.*, 46 (suppl.). 111-115, 1975.
32. JACOBSON, R. R. & HASTINGS, R. C. Rifampin-resistant leprosy. *Lancet*, 1, 1977.
33. JIMENEZ DE ASUA, L. *et al.* Specific glucocorticoid inhibition of growth promoting effects of prostaglandin F₂, on 3T3 cells. *Nature*, 265:450-452, 1977.

34. JOPLING, W. H. Borderline leprosy reactions and dapsone. *Lancet*, 1(8001) : 44, 1977.
35. JUJY, D. & CHEDID, L. Comparison between macrophage activation and enhancement of nonspecific resistance to tumors by mycobacterial immunoadjuvants. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 72(10): 4105-4109, 1975.
36. KARAT, A. B. A. Long-term follow-up of clofazimine (Lamprenne) in the management of reactive phases of leprosy. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.): 105-109, 1975.
37. KARAT, A. B. Low dose dapsone therapy in lepromatous leprosy. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.) 89-92, 1975.
38. LANGUILLON, J. Treatment of leprosy with clofazimine rifampicin and bayrena. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.): 81-84, 1975.
39. LEBAS, F. C.; HASS, C.; CHOUBRAC P. Heparotoxicité de l'association rifampicine-isoniazide. Antibiothérapie antituberculeuse. Etude analytique. Poumon lère Ed. 11.1976-C.
40. LEIKER D. L. Chemotherapy in leprosy. *Int. J. Dermatol.*, 14(4) : 254-262, 1975.
41. LEIKER, D. L. Effect of mono treatment and combined treatment on the morphology of *Mycobacterium leprae* in the skin. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.): 73-79, 1975.
42. LENZINI, L. Immunità all'infezione: problematica ancora attuale. *G. Batteriol. Virol. Immunol.*, 67(7-12): 308-316, 1974.
43. LEVY, L. Treatment failure in leprosy. Public Health Service Hospital, San Francisco. *Int. J. Lepr.*, 44(1/2): 177-182, 1976.
44. LEVY, L.; SHEPARD, C. C.; FASAL, P. The bactericidal effect of rifampicin on *M. leprae* in man: a) single doses 600, 900 and 1200 mg and b) baily doses of 300 mg. *Int. J. Lepr.*, 44(1/2): 183-187, 1976.
45. MANSFIELD, R. E. Tissue concentrations of clofazimine (B663) in man. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 23(6): 1116-1119, 1974.
46. MAYNARD, E. A.; SCHULTZ, R. L.; PEASE, D. C. Electron microscope of the vascular bed of rat cerebral cortex. *Am. J. Anatol.*, 100(3): 409-433, 1957.
47. MEHRA, N. K.; DASGUPTA, A.; VAIDYA, M. C. An evaluation of the immune state in leprosy. *Leprosy India*, 48(3): 231-237, 1976.
48. MORRISON, N. E. & MARLEY, G. M. The mode of action of clofazimine. DNA blinding studies. *Int. J. Lepr.* 44(1/2): 133-134, 1976.
49. OPROMOLLA, D.V.A. & TONELLO, C. J. S. Antibiotics in leprosy, with special reference to rifampicin. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.): 141-145, 1975.
50. PAUNESCU, E. In vivo and in vitro suppression of humoral and cellular immunological response by rifampicin. *Nature*, 228: 1188-1190, 1970.
51. PEARSON, J. M. H.; REES, R. J. W.; WATERS, M. F. S. Sulphone resistance in leprosy. *Lancet*, 2(7924). 69-72, 1975.
52. PETERS, J. H. Carcinogenic activity of dapsone. *Int. J. Lepr.*, 44(3): 383-384, 1976.
53. PFALTZGRAFF, R. E. The control of neuritis in leprosy with clofazimine. *Int. J. Lepr.*, 40(4): 392-398, 1972.
54. RAMANUJAM, K.; IYER, C. G. S.; RAMU, G. A report on a controlled clinical trial with conventional and one third conventional dose of dapsone administered orally once a week in lepromatous patients. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.): 93-97, 1975.
55. RAMPEN, F. Rifampicin in the treatment of reactions in leprosy. *Lepr. Rev.*, 47:75-76, 1976.
56. REA, T. H. & LEVAN, N. E. Erythema nodosum leprosum in a general hospital. *Arch. Dermatol.*, 111(12): 1575-1580, 1975.
57. REES, R. J. W. Rifampicin: the investigations of a bactericidal antileprosy drug. *Lepr. Rev.*, 46(suppl.): 121-124, 1975.
58. REES, R. J. W.; WATERS, W. F. R.; PEARSON, J. M. H.; HELMY, H. S.; LAING, A. B. G. Long-term treatment of dapsone-resistant leprosy with rifampicin: clinical and bacteriological studies. *Int. J. Lepr.*, 44(1/2): 159-169, 1976.

Carayon

59. RUBEN, F. L.; WINKELSTEIN, A.; FOTIADIS, I. G.; DESSAUER, P. Rifampicin and immunosuppression. *Lancet*, 2(7835): 978, 1973.
60. SANSARRICQ, H.; TORRIGIANI, G.; WALTER, J.; REES, R. J. W. The WHO program for research on immunology of leprosy (IMMLEP). *Int. J. Lepr.*, 44(1/2): 276-283, 1976.
61. SERROU, B.; SOLASSOL, C.; KARCENY, L.; JOYEUX, H.; PUJOL, H. Action immunodépressive de la rifampicine. *Nouv. Presse Méd.*, / (19): 1295, 1972.
62. SHEPARD, C. C. Rifampicin therapy of lepromatous leprosy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 24(3): 475-484, 1975.
63. SHEPARD, C. C.; ELLARD, G. A.; LEVY, L.; OPROMOLLA, D. V. A.; PATTYN, S. R.; PETERS, J. H.; REES, R. J. W.; WATERS, M. F. R. Chimiothérapie expérimentale de la lèpre. *Bull. WHO*, 54(3): 235-244, 1976.
64. SHER, R.; HOLM, G.; KOK, S. K.; KOORNHOF, H. J.; GLOVER, A. T and CR -I- lymphocyte profile in leprosy and the effect treatment. *Infect. Immun.*, 13(1): 23-35, 1976.
65. SHESKIN, J. The case for invisible leprosy. *J. Int. Dermatol.*, 14(5): 345-346, 1975.
66. SIBILLE, M. Tableau de famille des antibiotiques ou comment choisir votre antibiotique. *Cah. Med.*, / (22): 1493-1515, 1976.
67. STEVENSON, R. D. Mechanism of anti-inflammatory. Action of glucocorticosteroids. *Lancet*, 1(8005): 225-226, 1977.
68. USTACELEBI, S. & WILLIAMS, J. F. Depression of interferon production in chick embryo cells by rifampicin. *I. Gen. Viral.*, 15: 139-148, 1972.
69. VILDE, J. L. Les associations d'antibiotiques. Encyclopédie Médico-Chir.
70. YAMADA, S. & KAZUYOSHI, I. Induction of hepatic oriso-6-hydroxylase by rifampicin. *Lancet*, 2(7981): 366-367, 1976.
71. YOUMANS, S.; YOUMANS, G. P.; CAHALL, D. Effect of rifampicin on immunity to tuberculosis and on delayed hypersensitivity to purified protein derivative. *Infect. Immun.*, 13(1): 127-132, 1976.

Reçu le 30 avril 1977.